creative commons

COMMONS DEED

저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.

변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 이용허락규약(Legal Code)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

Disclaimer

dCollection

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

[UCI]I804:24011-200000267079

2019년 2월
박사학위논문

Silver Diamine Fluoride(SDF)의 시간경과에 따른 법랑질 탈회억제 효과

조선대학교 대학원

치 의 학 과

윤 영 미

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

Silver Diamine Fluoride(SDF)의 시간경과에 따른 법랑질 탈회억제 효과

Anti-demineralization effect of Silver Diamine Fluoride(SDF) by time progression

2019년 2월 25일

조선대학교 대학원

치 의 학 과

윤 영 미

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

Silver Diamine Fluoride(SDF)의 시간경과에 따른 법랑질 탈회억제 효과

지도교수 이 난 영

이 논문을 치의학 박사학위신청 논문으로 제출함

2018년 10월

조선대학교 대학원

치 의 학 과

윤 영 미

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

윤영미의 박사학위논문을 인준함

위원장 연세대학교 교 수 이 제 호 (인)

위 원 조선대학교 교 수 이 상 호 (인)

위 원 조선대학교 교 수 김 도 경 (인)

위 원 조선대학교 교 수 김 희 중 (인)

위 원 조선대학교 교 수 이 난 영 (인)

2018년 12월

조선대학교 대학원

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

목 차

영문초록 ····· vi

Ⅰ. 서 론 ····· 1

Ⅱ. 연구 재료 및 방법 ····· 3

Ⅲ. 연구 결과 ····· 9

Ⅳ. 총괄 및 고찰 ····· 19

Ⅴ. 결 론 ····· 23

참고문헌 ····· 24

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

표 목 차

Table 1. Materials used in this study ····· 3

Table 2. Classification of groups according to materials and time progression ····· 4

Table 3. Mean and standard deviation of △Hounsfield unit value(HUV) of enamel surface according to materials ····· 9

Table 4. The comparison of the △Hounsfield unit value(HUV) of Enamel surface (1/3/7/14/21days) ····· 10

Table 5. Mean and standard deviation of △Hounsfield unit value(HUV) at a depth of 0-20μm ····· 11

Table 6. Statistical analysis at a depth of 0-20μm (1/3/7/14/21days) ····· 12

Table 7. Mean and standard deviation of △Hounsfield unit value(HUV) at a depth of 20-40μm ····· 13

Table 8. Statistical analysis at a depth of 20-40μm (1/3/7/14/21days) ····· 14

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

Table 9. Mean and standard deviation of △Hounsfield unit value(HUV) at a depth of 40-60μm ····· 14

Table 10. Statistical analysis at a depth of 40-60μm (1/3/7/14/21days) ····· 15

Table 11. Mean and standard deviation of volume change of demineralized area by time progression according to materials ····· 16

Table 12. Comparison analysis of volume change of demineralized area between materials (1/3/7/14/21days) ····· 17

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

도 목 차

Fig. 1. Schematic illustration of study design. ····· 5

Fig. 2. The mineral density of each specimen at three different depths was evaluated ····· 7

Fig. 3. Micro CT image of sound enamel and demineralized enamel after PH cycling ····· 7

Fig. 4. 3D image of demineralized enamel was formed by surface rendering ····· 8

Fig. 5. Comparison of △Hounsfield unit value(HUV) of enamel surface according to materials ····· 10

Fig. 6. Comparison of △Hounsfield unit value(HUV) at a depth of 0-20μm according to materials ····· 12

Fig. 7. Comparison of △Hounsfield unit value(HUV) at a depth of 20-40μm according to materials ····· 13

Fig. 8. Comparison of △Hounsfield unit value(HUV) at a depth of 40-60μm according to materials ····· 15

Fig. 9. Comparison of volume change of demineralized area between materials ····· 17

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

Fig. 10. Enamel surface image by SEM (X10,000) ····· 18

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

Abstract

Anti-demineralization effect of Silver Diamine Fluoride(SDF) by time progression

Yoon Young-Mi, D.D.S
Advisor : Prof. Lee Nan-Young, D.D.S., Ph.D.
Department of Dentistry
Graduate School of Chosun University

This study was conducted to compare the demineralization resistance of silver diamine fluoride (SDF) and fluoride varnish after application to sound teeth. 105 specimens composed of incisors of healthy cow were classified as control, fluoride varnish, and SDF groups. Each group was demineralized in seven sections: 24 hours, 72 hours, 7 days, 14 days and 21 days. Subsequently, micro CT analysis was performed to measure the density change of the enamel surface. The density change was measured at three depths by 20um units to analyze the differences in depth. In order to evaluate the total demineralization, the volume of demineralized zone was measured using a 3D image obtained by micro CT. The morphology of the enamel surface was observed using a scanning electron microscope (SEM).

In the control group and the fluoride varnish group, the surface density of enamel decreased continuously as the time of demineralization increased. In the SDF group, the density was increased until the 7th day

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

of demineralization and decreased thereafter. However, the decrease was less in the SDF group than in the other groups ($p<0.05$). In the volumetric change measurement, the volume increase of the demineralized enamel was the highest in the control group, followed by fluoride varnish group and SDF group. The morphology of the enamel surface was the most rough and irregular in the control group, followed by fluoride varnish group and SDF group.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

Ⅰ. 서 론

치아우식은 치면세균막 내 세균의 대사과정에서 발생되는 산에 의한 치아 경조직의 국소적인 화학적 용해과정이며 비가역적으로 진행되는 만성질환이다[1]. 현대 치의학은 과거와 달리 수복이나 치료가 아닌 우식의 발생과 진행을 차단하는 비침습적인 관리를 목표로 하고 있지만 2000년대에 들어 급감 추세이던 치아우식증 유병율은 더 이상 감소되지 않고 있으며 일부 국가에서는 오히려 증가되고 있고 이러한 경향은 유아기 우식증에서 더 두드러지게 나타나고 있다[2]. 우리나라 어린이 아동구강건강 실태조사 결과 5세 어린이의 유치우식경험율은 1995년 82%에서 2010년 61.5%로 감소하다가 2013년 62.2%, 2015년 64.4%로 다시 증가되고 있어 여전히 많은 어린이들이 치아우식의 위험에 노출되어 있음을 알 수 있다[3].

치아우식을 예방하기 위한 노력의 일환으로 지금까지 가장 널리 사용되어온 불소는 치질의 내산성을 높이고 재광화를 증가시키는 효과가 있으며 불소보충제복용, 불소치약, 구강세정제, 겔, 폼 등 다양한 형태의 불소가 적용될 수 있으며 최근 가장 선호되는 불소전달방법은 5% 불소바니쉬 도포법이다[4,5]. 하지만 이러한 불소바니쉬 도포법은 우식의 병리적 과정을 완전히 차단하지는 못하며 항균성이 부족하다는 단점이 있고 도포 후 끈끈함과 쓴맛으로 인한 불편감이 존재한다.

Silver diamine fluoride(SDF)는 암모니아와 복합체를 형성하는 은과 불소를 포함하는 무색의 알칼리성 용액이다[6]. 은 화합물은 인정받은 항균성으로 의과와 치과영역에서 오랫동안 사용되어왔으며[7] 암모니아는 용액을 일정기간 일정농도로 유지시키는 역할을 한다[8]. 1960년 이들의 복합체인 SDF가 우식의 발생을 예방하고 진행을 정지시키는 효과가 뛰어남이 인정되어 일본에서 승인된 이래[9] 여러 나라에서 사용되어 왔으며[6] 2014년 미국 FDA에서 1)SDF 제품을 승인하면서 그 사용범위가

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

좀 더 확대되고 있다[10].

SDF의 항우식 효과에 대한 많은 결과들이 존재하지만 그 작용기전에 대해서는 명확하게 밝혀지지 않았으며 우식유발성 세균에 대한 항균성, 치아의 무기질 재광화 작용 그리고 유기질 분해 억제효과에 의한 것으로 생각되고 있다[11-13].

지금까지의 SDF 연구들은 주로 이미 발생된 우식의 정지 또는 재광화 측면에서 다루어졌으며 건전한 치질에 적용한 우식예방효과에 대해서는 많은 연구가 이루어지지 않았고 일부 연구에서는 서로 상반된 결과를 보이고 있다[14-16].

치아의 탈회과정 중의 무기질 변화를 비교하기 위한 실험방법으로 표면미세경도 측정법, 편광 현미경 및 주사전자현미경 관찰, 미세방사선 측정법, Quantitative light induced flurorescence(QLF), 미세단층촬영(Micro CT)법이 있다. 이 중 미세단층촬영(Micro CT)은 시편 제작과정 없이 병소의 단면을 얻을 수 있어 시편의 실험 전 후 상태를 동일한 조건하에서 종적으로 평가할 수 있다는 장점이 있고 탈회과정 동안 전체 병소의 3차원적 부피변화를 관찰 할 수 있어 다른 실험방법에 비해 정확한 결과를 기대할 수 있다[17].

이 연구의 목적은 SDF의 건전한 법랑질에서의 항우식효과를 기존 불소바니쉬와 비교 평가하고자 함이며 이를 위해 SEM과 micro CT를 이용하여 법랑질의 표면 및 깊이에 따른 밀도변화와 탈회영역의 부피변화를 알아보고자 한다.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

Ⅱ. 연구 재료 및 방법

1. 연구 재료

우식이나 파절이 없는 건전한 소의 절치를 대상으로 MI Varnish™(GC Corp, Japan)와 Advantage Arrest™(Elevate Oral Care, USA)의 우식 예방 효과를 평가하였다. 각 제제에 대한 사항은 Table 1에 나타내었다.

Table 1. Materials used in this study

Material	Brand name (Manufacturer)	Composition
Control (saline)	Daihan Pharm Co.Ltd, Korea	Sodium Chloride
MI Varnish™	GC Corp, Japan	5% Sodium Fluoride
Advantage Arrest™	Elevate Oral Care, USA	38% Silver Diamine Fluoride

2. 연구 방법

1) 시편 제작 및 분류

우식이나 구조적 결함 및 착색이 없는 건전한 소의 절치를 저속 핸드피스로 6mm x 5mm x 5mm (깊이×길이×너비)크기로 절단하여 시편을 제작하였다. 절단한 시편의 법랑질 표면을 제외한 면에 nail varnish를 도포하고 아크릴 주형에 매

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

몰하였다.

그 후 시편을 연마하기 위해 silicon carbamide paper(RB 204 METPOL-1, R&B Inc., Korea / SiC sand paper (400,1200,2400,4000))를 이용하였다. 연마 후 직경 5mm 원형 크기의 법랑질 표면을 제외한 면에 nail varnish 도포하였다. 제작한 총 105개의 시편을 군마다 7개씩 분배하였다(Table 2).

Table 2. Classification of groups according to materials and time progression

Group	Materials	Time progression	N
1	Control (saline)	1 day	7
2		3 days	7
3		7 days	7
4		14 days	7
5		21 days	7
6	MI Varnish™	1 day	7
7		3 days	7
8		7 days	7
9		14 days	7
10		21 days	7
11	Advantage Arrest™	1 day	7
12		3 days	7
13		7 days	7
14		14 days	7
15		21 days	7

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

2) 제제의 적용 및 PH cycling

각 제제를 제조사의 지시에 따라 도포하였다. 제제가 적용될 수 있도록 30분 동안 건조과정을 가진 후 구내 환경을 재현하기 위해 인공타액(1.5mM $CaCl_2$, 0.9mM NaH_2PO_4, 0.15M KCl, pH 7.0)에 침지하여 37℃ 항온기에 보관하였다.

6시간 경과된 후 PH cycling을 시작하였다. PH cycling은 12시간의 탈회용액(2.2mM $Ca(NO_3)_2$, 2.2mM KH_xPO_4, 50mM acetic acid, pH 4.5) 침지와 12시간의 인공타액 침지 과정으로 이루어졌으며 PH cycling 기간은 1일, 3일, 1주, 2주, 3주로 총 5개 기간으로 설정하였다. 각 용액은 12시간 간격으로 교환하였다.

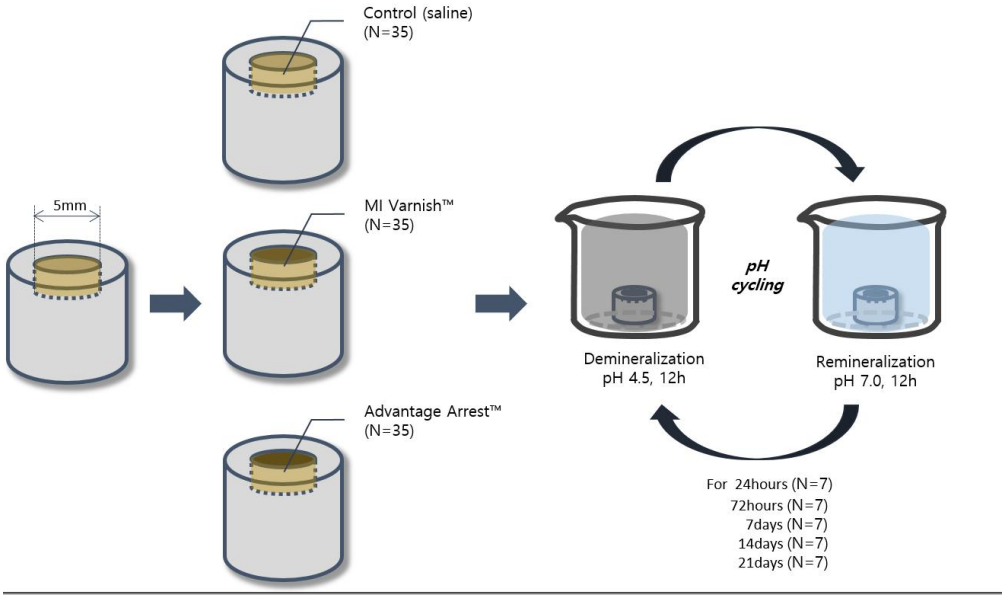

Fig.1. Schematic illustration of study design

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

3) 미세단층촬영(Micro-CT) 및 분석

한국기초과학연구소 광주센터에서 Quantum GX μCT imaging system(PerkinElmer, Hopkinton, MA, USA)을 이용해 미세단층촬영을 시행하였다. 각 샘플에 대해 voxel size를 20 μm하고 4분의 scanning time으로 촬영을 시행하였다. 이를 통해 얻어진 이미지는 Quantum GX의 기본 소프트웨어를 이용해 시각화하였다. 그 후, Analyze software 12.0(AnalyzeDirect, Overland Park, KS, USA)을 사용하여 image segmentation을 실시하였다. 그리고 다음 3가지 항목에 대해 분석을 시행하였다.

(1) 표면의 밀도 변화

처리 전과 후에 얻어진 이미지들을 이용해 법랑질 표면의 밀도차이를 평가하였다. 이는 Quantum GX의 Simple viewer (PerkinElmer, Hopkinton, MA, USA) 프로그램을 사용하였으며 처리 전과 후의 미세단층촬영 이미지들에서 동일한 X, Y, Z축 설정을 통해 표면 Hounsfield unit value(HUV) 평균값의 차이를 분석하여 얻었다.

(2) 법랑질 깊이에 따른 밀도 변화

법랑질 표면뿐만 아니라 내부의 변화에 대해 평가하기 위해 3가지 깊이(0-20μm, 20-40μm, 40-60μm)에서 밀도 변화를 평가하였다. 처리 전과 후의 미세단층촬영 이미지들을 이용해 각 깊이에서 5개의 임의의 점에 대한 Hounsfield unit value(HUV) 평균값의 차이를 이용해 탈회정도를 평가하였다(Fig 2) .

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

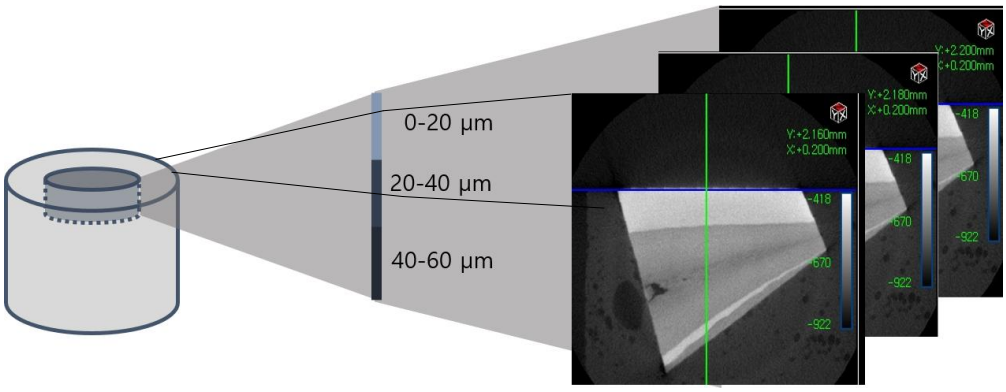

Fig 2. The mineral density of each specimen at three different depths was evaluated

(3) 법랑질 부피 변화

정상 법랑질 영역 해당하는 threshold와 탈회된 영역에 해당하는 threshold 설정하여 surface rendering을 시행해 3차원 이미지를 획득하였다(fig. 3,4). 그 후 해당 영역에 대한 부피를 측정하였다. 탈회 처리 전과 후에 동일한 thresold를 설정하여 얻어진 이미지들을 이용해 탈회영역의 부피 변화를 평가하였다.

Fig.3. Micro CT image of sound enamel and demineralized enamel after PH cycling

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

Fig. 4. The 3D image of demineralized enamel was formed by surface rendering.

6) 주사전자현미경(SEM)을 이용한 법랑질 표면 분석

법랑질 표면의 미세구조 분석을 위해 주사전자현미경(S-4800, Hitachi, Japan)을 이용한 촬영을 시행하였다. 건조된 샘플들을 Ion sputter (E-1030, Hitachi, Japan)를 이용하여 80초 간 백금 코팅을 시행하였다. 그리고 주사전자현미경으로 10,000배에서 법랑질 표면의 형태를 관찰 및 촬영하였다.

7) 통계학적 분석

처리 전과 후의 밀도 및 부피 차이의 유의성을 평가하기 위해 SPSS(version 18.0.0, SPSS, Chicago IL)를 이용한 통계분석을 시행하였다. 각 군간의 차이를 비교하기 위해 Kruskal-Wallis test를 이용하였고 사후검정은 Mann-Whitney U test with Bonferroni correction을 이용하였다.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

III. 연구 결과

1. Micro-CT를 이용한 밀도 및 부피 분석

1) 표면의 밀도 변화량 비교

처리 전과 후의 평균 △Hounsfield unit value(HUV)는 Table 3에 나타난 것과 같다. 대조군과 MI VarnishTM군은 계속적으로 밀도 감소가 관찰되었으며 감소량은 대조군이 더 크게 나타났다. Advantage Arrest™군은 1일과 3일까지 표면 밀도의 증가가 관찰되었으나 PH cycling 기간이 증가될수록 밀도 감소가 관찰되었으며 그 감소량은 다른 군들에 비해 크지 않았다(Table 3). 3일까지는 대조군과 MI Varnish™군 간의 유의성이 관찰되지 않았으나 그 이외에는 모든 군간에 유의성이 관찰되었다(Table 4).

Table 3. Mean and standard deviation of △Hounsfield unit value(HUV) of enamel surface according to materials

	Control	MI Varnish™	Advantage Arrest™
1 day	-53.980 ± 20.800	-40.874 ± 9.832	12.534 ± 11.331
3 days	-105.388 ± 18.074	-88.800 ± 21.848	13.130 ± 2.441
7 days	-149.798 ± 18.966	-102.284 ± 9.999	4.696 ± 1.506
14 days	-175.902 ± 24.960	-94.636 ± 9.050	-35.678 ± 11.073
21 days	-229.452 ± 17.225	-99.706 ± 4.099	-35.678 ± 11.073

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

Table 4. The comparison of the △Hounsfield unit value(HUV) of Enamel surface (1/3/7/14/21days)

Materials	Control	MI Varnish™	Advantage Arrest™
Control			
MI Varnish™	-/-/*/*/*		
Advantage Arrest™	*/*/*/*/*	*/*/*/*/*	

Mann-Whitney Test with bonferroni correction(*: $p<0.017$)

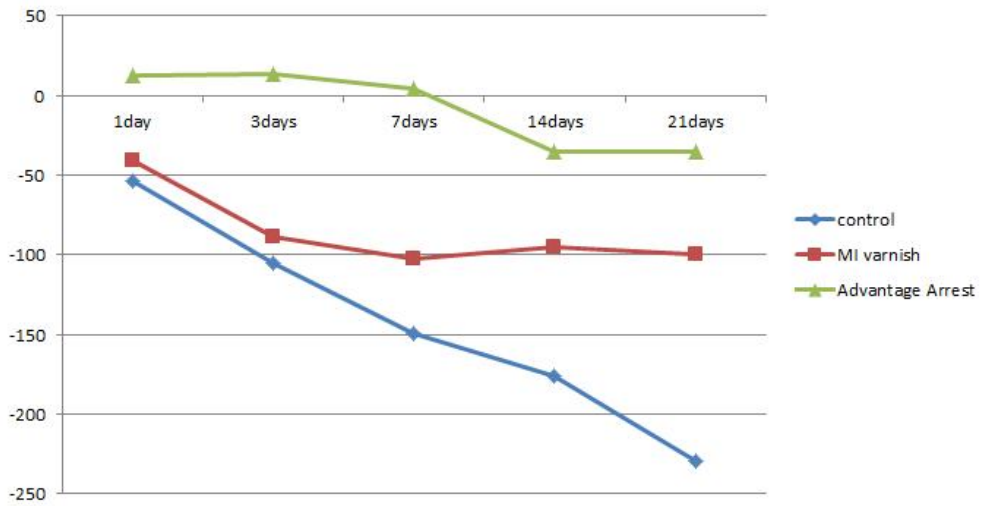

Fig.5 Comparison of △Hounsfield unit value(HUV) of enamel surface according to materials

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

2) 법랑질 깊이에 따른 밀도 변화량 비교

각 법랑질 깊이에서의 평균 △Hounsfield unit value(HUV)은 법랑질 표면의 결과와 유사하게 모든 깊이에서 대조군과 MI Varnish™군은 지속적인 밀도 감소가 관찰되었다. 감소량의 크기는 MI Varnish™군보다 대조군에서 더 크게 나타났다. Advantage Arrest™군은 초반에 밀도의 증가가 관찰되었으나 PH cycling 기간이 증가될수록 밀도 감소가 관찰되었으며 그 감소량은 다른 군들에 비해 크지 않았다(Table 5,7,9). 상부 20μm에서는 3일까지 대조군과 MI Varnish™군 간의 유의성이 관찰되지 않았으나 그 이외에는 모든 군 간에 유의성이 관찰되었다. 그리고 중앙 20μm와 하부 20μm에서는 PH cycling을 3일 이상 시행한 경우 모든 군 간에 유의성이 관찰되었다(Table 6,8,10).

Table 5. Mean and standard deviation of △Hounsfield unit value(HUV) at a depth of 0-20μm

	Control	MI Varnish™	Advantage Arrest™
1 day	-61.484 ± 5.856	-57.224 ± 7.070	11.668 ± 15.623
3 days	-108.892 ± 9.829	-88.796 ± 21.846	13.130 ± 2.114
7 day	-149.798 ± 18.966	-102.280 ± 9.993	4.696 ± 1.506
14 day	-175.902 ± 24.960	-94.636 ± 9.050	-35.678 ± 11.073
21 day	-229.454 ± 17.223	-99.706 ± 4.099	-41.342 ±3 .155

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

Table 6. statistical analysis at a depth of 0-20μm (1/3/7/14/21days)

Therapeutic agent	Control	MI Varnish™	Advantage Arrest™
Control			
MI Varnish™	-/-/*/*/*		
Advantage Arrest™	*/*/*/*/*	*/*/*/*/*	

Mann-Whitney Test with bonferroni correction(*: $p<0.017$)

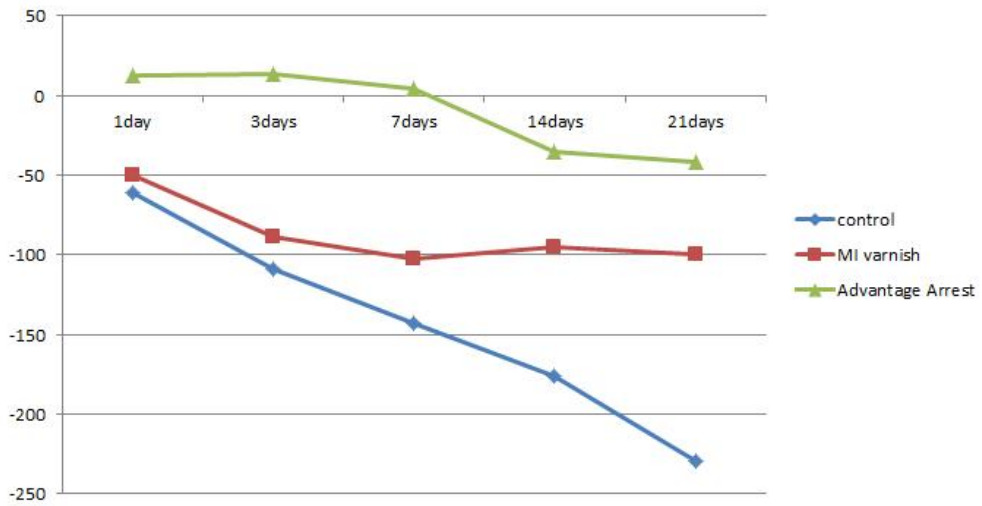

Fig.6. Comparison of △Hounsfield unit value(HUV) at a depth of 0-20μm according to materials

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

Table 7. Mean and standard deviation of △Hounsfield unit value(HUV) at a depth of 20-40μm

	Control	MI Varnish™	Advantage Arrest™
1 day	-54.374 ± 7.008	-50.228 ± 15.445	8.388 ± 7.166
3 days	-96.662 ± 8.420	-68.856 ± 13.090	11.232 ± 5.869
7 days	-149.282 ± 15.681	-88.064 ± 6.272	2.994 ± 1.696
14 days	-176.304 ± 28.169	-90.236 ± 10.379	-36.436 ± 4.327
21 days	-229.332 ± 22.719	-89.432 ± 11.396	-41.544 ± 9.066

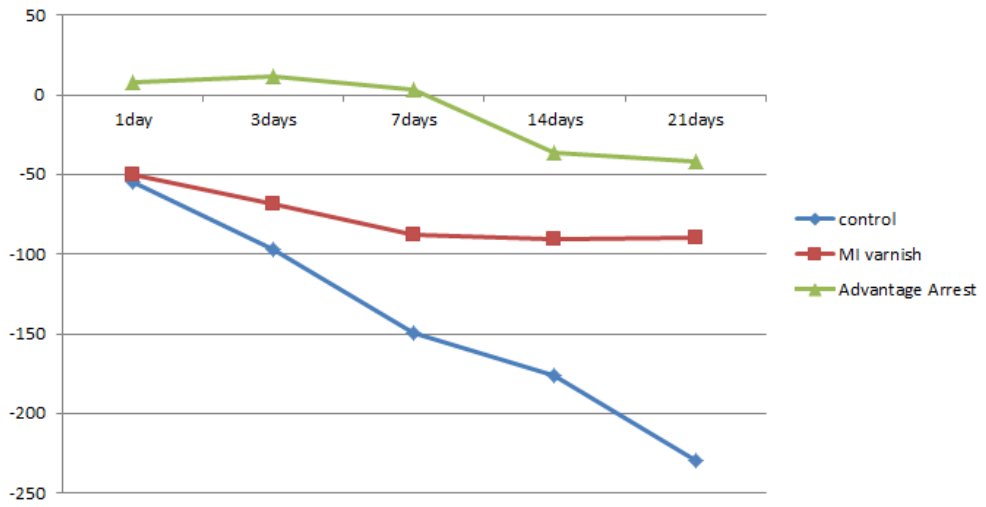

Fig.7. Comparison of △Hounsfield unit value(HUV) at a depth of 20-40μm according to materials

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

Table 8. statistical analysis at a depth of 20-40μm (1/3/7/14/21days)

Therapeutic agent	Control	MI Varnish™	Advantage Arrest™
Control			
MI Varnish™	-/*/*/*/*		
Advantage Arrest™	*/*/*/*/*	*/*/*/*/*	

Mann-Whitney Test with bonferroni correction(*: $p<0.017$)

Table 9. Mean and standard deviation of △Hounsfield unit value(HUV) at a depth of 40-60μm

	Control	MI VarnishTM	Advantage Arrest™
1 day	-53.096 ± 14.884	-33.686 ± 7.534	9.170 ± 9.832
3 days	-82.746 ± 18.518	-35.778 ± 2.706	7.760 ± 5.089
1 week	-140.966 ± 5.693	-64.384 ± 2.089	2.414 ± 0.256
2 weeks	-170.016 ± 33.814	-87.360 ± 11.585	-33.072 ± 6.789
3 weeks	-228.406 ± 39.752	-87.030 ± 11.233	-39.310 ± 10.056

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

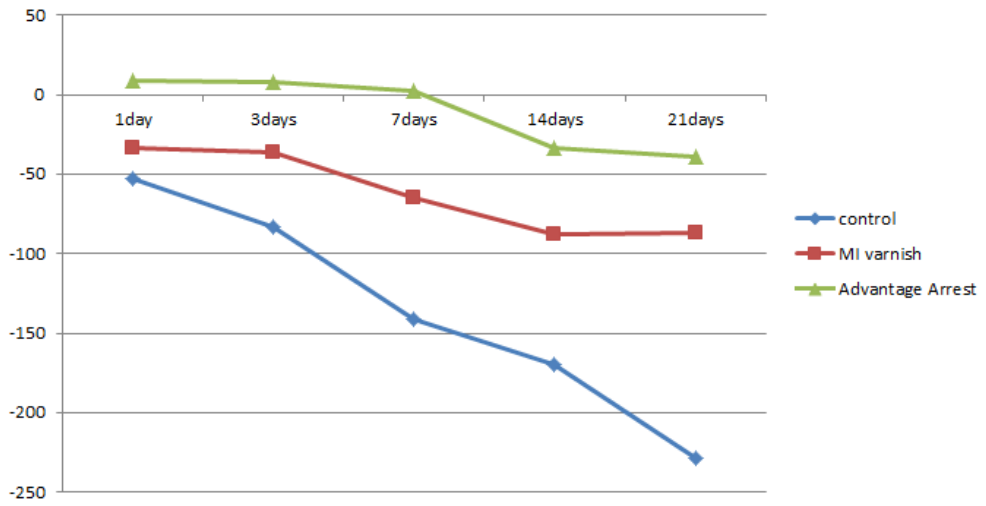

Fig.8. Comparison of △Hounsfield unit value(HUV) at a depth of 40-60μm according to materials

Table 10. statistical analysis at a depth 40-60μm (1/3/7/14/21days)

Therapeutic agent	Control	MI Varnish™	Advantage Arrest™
Control			
MI Varnish™	-/*/*/*/*		
Advantage Arrest™	*/*/*/*/*	*/*/*/*/*	

Mann-Whitney Test with bonferroni correction(*: $p<0.017$)

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

3) 탈회 법랑질 부피 변화량 비교

PH cycling 기간에 따른 상부 탈회된 법랑질 부피 증가량은 Table 11과 같다. 모든 기간에서 탈회된 법랑질 부피는 Advantage Arrest™, MI Varnish™군, 대조군 순으로 적게 나타났다. PH cycling을 1일 시행한 경우에는 대조군과 MI varnish 군간 유의차가 없었으며 PH cycling을 3일 이상 시행한 경우 모든 군 간에 유의한 차이가 관찰되었다(Table 12).

Table 11. Mean and standard deviation of volume change of demineralized area by time progression according to materials

	Control (mm^3)	MI Varnish™ (mm^3)	Advantage Arrest™ (mm^3)
1 day	2.940 ± 0.520	1.992 ± 0.564	0.588 ± 0.245
3 days	4.394 ± 0.735	2.710 ± 0.635	1.020 ± 0.291
7 days	7.234 ± 2.193	4.684 ± 0.946	2.404 ± 0.467
14 days	14.554 ± 1.650	6.258 ± 1.340	3.432 ± 0.996
21 days	17.504 ± 0.869	8.672 ± 1.572	4.008 ± 1.377

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

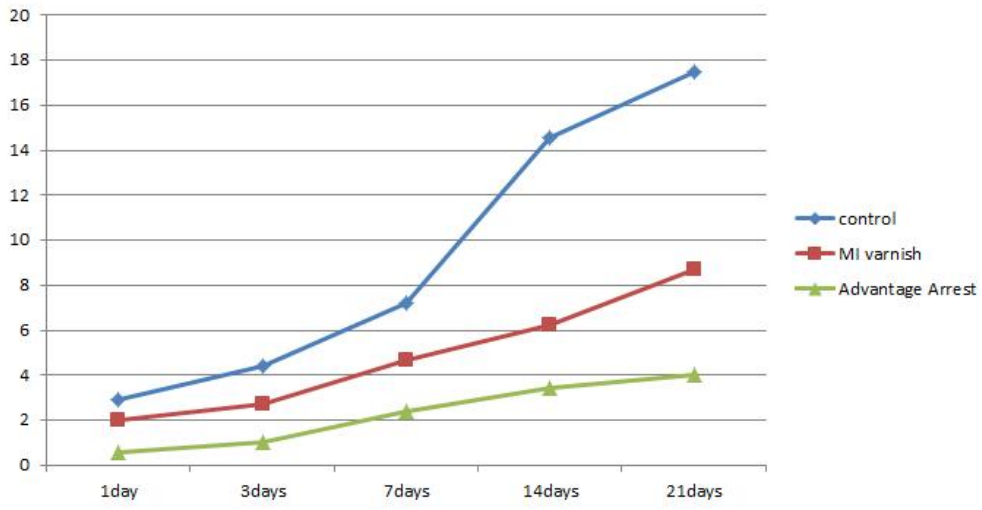

Fig.9. Comparison of volume change of demineralized area between materials

Table 12. Comparison analysis of volume change of demineralized area between materials (1/3/7/14/21days)

Therapeutic agent	Control	MI Varnish™	Advantage Arrest™
Control			
MI Varnish™	-/*/*/*/*		
Advantage Arrest™	*/*/*/*/*	*/*/*/*/*	

Mann-Whitney Test with bonferroni correction(*: $p<0.017$)

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

2. 주사전자현미경(SEM)을 이용한 법랑질 표면 분석

주사전자현미경을 이용하여 법랑질의 표면의 형태를 분석한 결과는 Fig. 10.과 같다. 제제를 적용한 직후에는 3개 그룹간의 표면 형태의 큰 차이가 관찰되지 않았으나 3주 PH cycling 후 법랑질 표면은 각 군간 상이한 형태가 관찰되었다. 대조군에서는 법랑질이 탈회되어 집소공(focal hole) 등이 크게 형성되어 있었으며 두터운 섬유성 결체 조직이 관찰되었다. MI Varnish™군 또한 집소공(focal hole) 등이 부분적으로 관찰되었다. 그러나 Advantage Arrest™ 군에서는 다른 군에 비해 표면이 매끈한 형태로 관찰되었다.

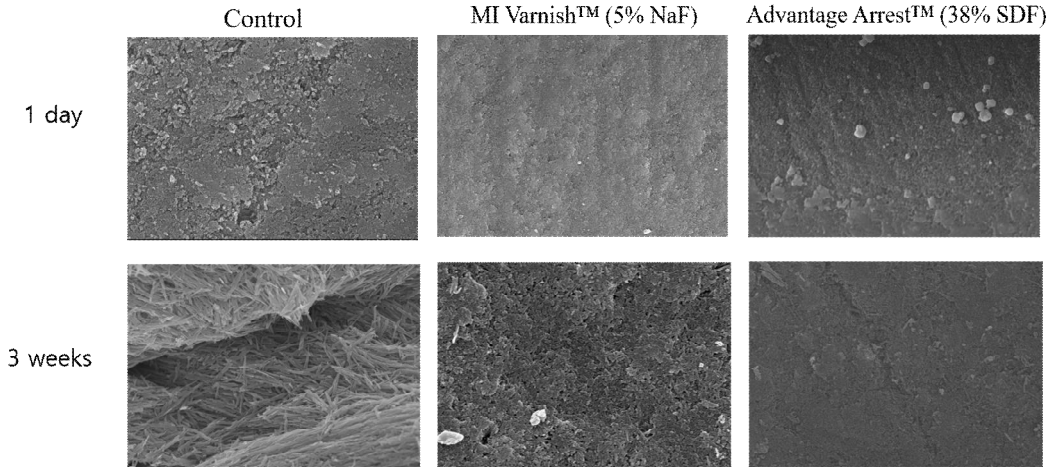

Fig. 10. Enamel surface image by SEM(×10,000)

: On the 1day and 21days after demineraliazation, enamel surface of control group showing more porosities and MI varnish group showing less porosities. Advantage Arrest groups showing most smooth surface.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

V. 총괄 및 고찰

치아우식은 식이당분의 bacterial metabolism에 의한 치질의 탈회 및 유기질감소를 포함하는 복합적이고 비가역적인 과정이다[18]. 따라서 이러한 치아우식을 예방하고자 하는 노력이 끊임없이 이루어져 왔으며 현재 가장 널리 사용되고 있는 치아우식예방법은 불소바니쉬 도포법인데 도포주기, 도포 후 불편감, 예방효과측면에서 다소의 한계가 존재한다.

Silver diamine fluoride(SDF)는 질산은(silver nitrate)과 불소를 결합시킨 제재로 24-26%의 은과 5-6%의 불소, 8%의 암모니아로 구성된 무색의 염기성을 띠는 액체이다[19]. SDF의 우식예방 및 정지 효과에 대해서는 과거부터 수많은 연구 결과들이 있지만 그 작용기전은 아직 명확하게 밝혀지지 않았으며 은염의 상아질 경화 및 석회화 자극효과, 은 질산염의 항 박테리아 효과, 불소에 의한 치질 재광화 및 내산성 증가 등에 의한 것으로 생각되고 있다[20,21]. 치아는 pH가 낮아지면 탈회가 일어나는 calcium phosphate mineral로 이루어져 있으며 반대로 pH가 회복되면 용해되었던 칼슘과 인 성분이 다시 침착하게 되는데 이 과정을 재광화라 한다[18]. 현재 주로 사용되는 38% SDF는 44,800 ppm의 불소를 포함하며 이는 치과용으로 사용되는 불소제제 중 가장 높은 농도이다. $Ag(NH_3)_2F$ 인 SDF는 치아의 미네랄 $HA(Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2)$와 반응하여 CaF_2와 Ag_3PO_4를 방출하여 치아우식을 정지 및 예방 할 수 있으며 여기서 형성된 CaF_2는 HA보다 산공격에 더 저항성이 높은 $FA(Ca_{10}(PO_4)_6F_2$를 형성하여 불소저장고 역할을 하게 된다[22]. 또한 고농도의 불소는 세균의 세포성 성분에 결합하여 탄수화물 대사 뿐 아니라 당흡수에 관련된 효소에 영향을 미쳐 세균의 성장을 억제하게 된다[23].

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

또한 SDF 의 우식성 박테리아에 대한 효과와 법랑질과 상아질의 미네랄 구성 및 상아질의 유기물 구성에 미치는 영향을 연구한 여러 논문들에 의하면 우식성 박테리아와 접촉시 SDF는 항균성을 띄며, 이로서 우식 법랑질 표면의 Streptococcus mutans의 부착 및 성장을 방해하게 되는데[23,24] 특히 S mutans의 우식을 야기하는 특징인 dextran-induced agglutination에서 효소활동을 방해함으로써 나타난다[25]. vitro 실험에서 SDF 치료 후 치아표면의 microorganism의 수는 유의하게 더 낮음이 발견되었고[25] 외부표층의 은과 불소의 존재는 바이오필름의 형성을 방해하는 요인으로 제시되었다[27].

SDF의 재광화 효과는 여러 연구에서 확인되고 있는데 2001년 Li 등의 연구에 의하면 SDF로 처리한 우식병소는 탈이온수로 처리한 대조군 병소와 비교하여 약 150㎛의 깊이에서 표면 미세경도가 현저히 높았고[27] 재광화 용액에서 칼슘의 농도가 감소하는 것으로 나타났으며[28], 이는 SDF가 칼슘의 흡수를 촉진한다는 것을 의미한다. 또한, 탈회용액 내 칼슘 농도 또한 감소되어, SDF가 법랑질로부터 칼슘의 용해를 억제한다는 것을 보여주었다[29].

SDF는 우식병소의 정지 뿐 아니라 건전치질에서도 인상적인 예방효과를 보인다[30,31]. 불소를 방출하는 GIC도 이러한 효과가 있지만 짧은 기간이며 치료된 치면에 인접한 지역에 제한적으로 나타난다[32]. 어린이의 건전 치면에 SDF의 직접적인 도포는 우식예방에 효과적인 것으로 보고되고 있으며[30-32] 본 연구결과에서도 SDF처리 군은 대조군이나 불소바니쉬 군에 비해 탈회에 더 높은 저항성을 보여 항 우식 능력이 기존 불소바니쉬보다 더 뛰어남을 알 수 있었다.

불소를 국소적으로 사용할 경우 치면에 접촉하는 불소량이 증가할수록 치질이 더 산에 저항적이 된다. 그러나 일반적인 국소도포시 치면에 흡수되는 불소량은 낮고 또한 그 효과가 표층에 제한된다는 한계가 있다[33-35]. 이러한 측면에서 치아경조직의 불소흡수를 향상시키기 위해 레이저조사가 시도되었는데 Bahar등은 Nd:YAG 레이저 조사가 소와 열구 법랑질에 불소흡수를 증가시키는데 효과적이라고 보고하

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

였다[36]. 또 다른 연구에서는 CO_2레이저와 diode 레이저 역시 법랑질의 불소흡수를 향상시키고 법랑질 표면을 산의 공격으로부터 방어함을 보여주었다[37]. 레이저조사가 불소흡수를 증진시키는 기전으로는 몇가지가 제시되었는데 먼저 열은 FA를 형성하는 불소의 흡수를 향상시키는 것으로 알려졌고 레이저의 온도영향은 불소흡수를 증가시키는 주요인으로 짐작할 수 있다. 또 다른 기전은 레이저로 인한 치아 표면의 변화이다. 크랙과 거칠기의 증가 같은 표면 변화는 불소흡수를 증가시키는 역할을 할 수 있다[38,39]. 그러나 아직 명확하게 정립된 기전은 없으며 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

SDF는 1960년대에 소개된 이래 일본과 호주, 유럽 등에서 오래동안 사용되어왔지만 미국에서는 2014년에야 FDA에서 지각과민제로 승인받았으며 아직 국내에는 도입되지 않고 있다. SDF가 치아우식 예방목적으로 임상에 적극 도입되기 위해서는 고려되어야할 몇 가지 단점이 존재하는데 은 성분에 대한 알러지반응, 치은 자극, 금속성 맛 등이 있으며 가장 주요한 단점은 치면의 착색으로 인한 심미적 문제이다[10]. 치면의 색조변화는 탈회된 우식성 상아질에서 가장 심하게 나타나지만[40] 정상 상아질이나 법랑질도 역시 영향을 받아 어두운 색조로 변색이 나타나므로 예방목적으로 전 치면에 도포할 경우 심미적인 문제가 발생할 수 있다.

이러한 변색문제를 해결하기 위한 다양한 시도들이 이루어지고 있는데 SDF 도포 후 potassium iodine(KI)을 추가로 적용하면 KI가 자유 은이온과 반응하여 silver iodide를 형성하여 치면의 변색을 줄일 수 있다는 연구결과가 있으며[41] 최근의 한 연구에서는 상아질 우식을 억제하는데 효과적이며 부식성 병소의 흑색 착색이 발생하지 않는 나노-불화은을 사용했다. Nano Silver Fluoride(NSF)는 은 나노입자와, chitosan, 불소화합물을 포함한 새로운 실험적 형태로, 예방적이고 항미생물적인 특성을 가지고 있으며, SDF와 아말감처럼 다공성 치아조직을 검게 착색시키지 않으면서, 효과적인 항우식제재로 제안되고 있다[42]. 그러나 항우식효과를 감소시키지 않으면서 SDF의 착색문제를 해결하기 위한 실질적인 접근법을 찾기 위해

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

서는 아직 더 많은 연구가 필요하다.

법랑질의 탈회정도를 평가하기위한 많은 연구방법들이 존재하는데 그 중 정량적으로 무기질 변화량을 측정하는 방법으로는 표면 미세경도 측정법, 편광 현미경 이나 주사전자현미경 관찰, 미세방사선 측정법, Quantitative light induced fluorescence(QLF), 공초점 레이저 주사현미경, 미세단층촬영 등이 있다. 이중 본 연구에서는 시편의 제작 없이 병소의 단면상을 얻을 수 있어 처리 전과 후의 변화 상태를 비교할 수 있다는 장점이 있는 미세단층촬영 (Micro CT)법을 사용하였으며 법랑질 표면의 변화 뿐 아니라 병소 전 영역의 탈회정도를 3차원적인 부피로 분석함으로서 좀 더 정확한 결과를 얻을 수 있었다. 또한 불소제재가 최표층에서 뿐 아니라 깊은 영역에서도 동일한 효과를 발휘하는지 확인하고자 20um 단위로 나누어 3가지 깊이에서 평가를 시도하였는데 본 연구에서 시행한 60um 깊이까지는 표층에서의 효과와 유사한 결과를 관찰할 수 있었으며 추후 100um 이상 깊은 영역에서의 효과에 대해 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

또한 SDF의 항우식 효과 중 중요한 부분은 항균성이며 고농도의 불소와 은이온이 구강 내 biofilm 형성을 감소시켜 우식진행을 억제할 수 있을 것으로 생각되나 본 연구에서는 이러한 항균효과에 대해서는 다루지 않았으며 향후 이에 대해서도 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

V. 결론

본 연구 결과 대조군과 MI Varnish™군에서는 탈회 시간이 증가할수록 법랑질의 표면밀도가 지속적으로 감소되었다. Advantage Arrest™ 군에서는 탈회 1주일까지는 초기보다 더 높은 밀도를 유지하다 그 이후에는 밀도가 감소되었으나 다른 군에 비해 더 적은 감소량을 보였다. 3가지 깊이에서 측정한 밀도변화에서는 표면과 유사한 결과를 얻었으며 부피변화 측정결과에서도 탈회법랑질의 부피는 대조군에서 가장 큰 증가를 보였고 MI Varnish™, Advantage Arrest™ 순으로 적게 나타났다. 주사전자현미경을 통해 관찰한 결과 대조군, MI Varnish™, Advantage Arrest™ 순으로 더 매끈한 표면이 관찰되었다. 위의 결과를 통해 SDF는 기존 불소바니쉬에 비해 치아의 탈회 억제 능력이 우수하며 따라서 치아우식 예방에 더 효과적임을 알 수 있다.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

References

1. Selwits RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. Lancet 369: 51-59, 2007.
2. US Department of Health and Human Services Oral Health in America: A Report of the Surgeon General-Executive Summary Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, National Institute of Dental and Craniofacial Research, National Institutes of Health. 2000.
3. Cho YS, Park DY, Choi YH, Lee BJ, Son CK. 2015 Korean children's oral health survey. 2015.
4. Lecompte EJ. Clinical application of topical fluorides products risk, benefits, and recommendations. J Dent Res. 66: 1066-71, 1987.
5. Marinelli CB, Donly KJ, Wefel JS, et al. An in vitro comparison of three fluoride regimens on enamel remineralization. Caries Res. 31: 418-22, 1997.
6. Chu CH, Lo ECM. Promoting caries arrest in children with silver diamine fluoride: a review. Oral Health Prev Dent. 6: 315-321, 2008.
7. J.J-Y. Peng, M.G Botelho, J.P. Maminlinna Silver compounds used in dentistry for caries management: A review. J of Dent. 40: 531-541, 2012.
8. Mei ML, Lo ECM, Chu CH. Clinical use of silver diamine fluoride in dental treatment. Compend Contin Educ Dent. 37: 93-98, 2016.
9. Yamaga R, Yokomizo I. Arrestment of caries of deciduous teeth with diamine silver fluoride. Dent Outlook. 33: 1007-1013, 1969.
10. Horst JA, Ellenikiotis H, Milgrom PL. UCSF protocol for caries arrest using silver diamine fluoride: rationale, indications and consent. J Calif Dent Assoc. 44: 16-28, 2016.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

11. Chu CH, Mei L, Seneviratne CJ Lo EC. Effects of silver diamine fluoride on dentine carious lesions induced by streptococcus mutans and Actinomyces naeslundii biofilms. Int J Paediatr Dent. 22: 2-10, 2002.

1. Liu BY, Lo EC, Li CM. Effect of silver and fluride ions on enamel demineralization: a quantitative study using micro-computed tomograhpy. Aust Dent J. 57: 65-70, 2012.

12. Mei ML, Li ZL, Chu CH, Yiu CK, Lo EC. The ingibitory effects of silver diamine fluoride at differenct concentrations on matrix metalloproteinases. Dent Mater. 28:903-908, 2012.

13. Lo EC, Chu CH, Lin HC. A community-based caries control program for preschool children using topical fluorides:18 months results. J Dent Res. 80: 2071-2074, 2012

14. Li YJ. Effect of a silver ammonia fluoride solution on the prevention and inhibition of caries(in chinese). Zhonghua Kou Qiang Ke Za Zhi 19: 97-100, 1984.

15. Alberto Carlos Botazzo DELBEM, Mauricio BERGAMASCHI, Kikue Takebayashi SASSAKI, Robson Frederico CUNHA. Effect of fluoridated varnish and silver diamine fluoride solution on enamel demineralization: pH-cycling study. J Appl Oral Sci. 14(2): 88-92, 2006.

16. Nogueira Rocha Clementino Luedemann, Tatiana. Micro-computed tomography in caries research. Dissertation, LMU München: Medizinische Fakultät. 2007.

17. Jaime Aparecido cury, Livia Maria Andalo Tenuta. Enamel remineralizaion: controlling the caries disease or treating early caries lesions? Braz Oral Res. 23(Spec Iss 1): 23-30, 2009.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

18. Mei ML, Chu CH, Lo EC, Samaranayake LP. Fluoride and silver concentrations of silver diamine fluoride solutions for dental use. Int J Paediatr Dent. 23(4): 279-85, 2013.
19. Yamage R, Nishino M, Yoshida S, Yokomizo I. Diammine silver fluoride and its clinical application. J Osaka Univ Dent Sch. 12: 1-20, 1972.
20. Marcus HT Fung, May CM Wong, Edward CM Lo and CH Chu. Arresting Early Childhood Caries with Slilver Diamine Fluoride- A Literature Review. Oral Hyg Health. 1: 117, 2013.
21. Duperon DF. Early childhood caries: a continuing dilemma. J Calif Dent Assoc 23: 15-25, 1995.
22. Mei ML, Li QL, Chu CH et al. Antibacterial effects of silver diamine fluoride on multi-species cariogenic biofilm on caries. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 12: 4, 2013.
23. Tsutsumi N. Studies on topical application of $Ag(NH_3)_2F$ for the control of interproximal catries in hyman primary molars 2. effect of $Ag(NH_3)_2F$ on Streptococcusj mutans on interproximal plaque. Jpn J Paediatr Dent. 19: 523-536, 1981.
24. Knight GM, Mclntyre JM, Craig GG, Zilm PS, Gully NJ. An in vitro model to measure the effect of a silver fluoride and potassium iodide treatment on th permeability of demineralized dentine to Streptococcus mutans. Aust Dent J. 50: 242-245, 2005.
25. Murata H, Ishikawa K,Tenshin S, Horiuchi S, Nakanishi M, Asaoka K et al. Fluoridation of hydroxyapatite powder by ammonium hexafluorosilicate. Caries Res. 30: 465-470, 1996.
26. Li L, Shi S. Comparison of the remineralizations of three preparations on

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

deciduous enamel. Shanghai Med J. 24: 29 - 31, 2001.

27. Wu L, Yang F. The effects of three fluoride-containing agents on the remineralization of deciduous teeth in vitro. J Pract Stomatol. 18: 347 - 349, 2002.
28. Wu L, Yang F. Comparison of the effects of three fluoride-containing agents on the demineralization of deciduous teeth in vitro. J Modern Stomatol. 16: 216 - 218, 2002.
29. Chu CH, Lo ECM, Lin HC. Effectiveness of silver diamine fluoride and sodium fluoride varnish in arresting dentin caries in Chinese pre-school children. J of Dental Research. 81(11): 767-770, 2002.
30. Llodra JC, Rodriguez A, Ferrer B, Menardia V, Ramos T, Morato M. Efficacy of silver diamine fluoride for caries reduction in primary teeth and first permanent molars of schoolchildren:36-month clinical trial. J of Dental Research. 84(8): 721-724, 2005.
31. Liu BY, Lo ECM, Lin HC. Randomized trial on fluorides and sealants for fissure caries prevention. J of Dental Research. 91(8): 7530－758, 2012.
32. Iijima Y, Ruben JL, Zuidgeest TG, Arends J. Fluoride and mineral content in hyper-remineralized coronal bovine dentine in vitro after an acid challenge. Caries Res. 27: 106 - 110, 1993.
33. Mukai Y, Lagerweij MD, tenCate JM. Effect of a solution with high fluoride concentration on remineralization of shallow and deep root surface caries in vitro. Caries Res. 35: 317 - 324, 2001.
34. Mei ML, Ito L, Cao Y, Li QL, Lo EC, Chu CH. Inhibitory effect of silver diamine fluoride on dentine demineralisation and collagen degradation. J Dent. 41: 809 - 817, 2013.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

35. Bahar A, Tagomori S. The effect of normal pulsed Nd-YAG laser irradiation on pits and fissures in human teeth. Caries Res. 28: 460 - 467, 1994.
36. Vitale MC, Zaffe D, Botticell AR, Caprioglio C. Diode laser irradiation and fluoride uptake in human teeth. Eur Arch Paediatr Dent. 12: 90 - 92, 2011.
37. Hsu SCY, Gao XL, Pang JS, Wefel JS. Effects of CO_2 laser on fluoride uptake in enamel. J Dent. 32: 161 - 167, 2004.
38. Zhang C, Kimura Y, Matsumoto K. The effects of pulsed Nd: YAG laser irradiation with fluoride on root surface. J Clin Laser Med Surg. 14: 399 - 403, 1996.
39. Sayed M, Matsui N, Hiraishi N, Inoue G, Nikaido T, Burrow MF, Tagami J. Evaluation of discoloration of sound/demineralized root dentin with silver diamine fluoride: In-vitro study. Dent Mater J. Nov 1, 2018.
40. Hamama HH, Yiu CK, Burrow MF. Effect of silver diamine fluoride and potassium iodide on residual vacteria in dentinal tubules. Aust Dent J. 60(1): 80-87, 2015.
41. dos Santos VE, Vasconcelos Filho A, Targino AGR et al. A new "Silver-Bullet" to treat caries in children - Nano Silver Fluoride: a randomised clinical trial. J Dent. 42: 945 - 951, 2014.

1)

Collection @ chosun