



저작자표시 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.
- 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

- 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](#) 

2009년 8월

박사학위논문

성견에서 저강도파동형의 초음파가
신연골연장술에 미치는 효과

조선대학교대학원

치 의 학 과

노 양 균

성견에서 저강도파동형의 초음파가
신연골연장술에 미치는 효과

Effects of low intensity pulsed ultrasound on distraction
osteogenesis in dogs

2009년 8월 25일

조선대학교대학원

치 의 학 과

노 양 균

성견에서 저강도파동형의 초음파가
신연골연장술에 미치는 효과

지도교수 김 병 옥

이 논문을 치의학 박사학위신청 논문으로 제출함

2009년 4월

조 선 대 학 교 대 학 원

치 의 학 과

노 양 균

노양균의 박사학위 논문을 인준함

위원장	경희대학교	교수	박준봉	인
위원	조선대학교	교수	김흥중	인
위원	조선대학교	교수	김수관	인
위원	조선대학교	교수	장현선	인
위원	조선대학교	교수	김병옥	인

2009년 6월

조선대학교 대학원

목 차

ABSTRACT	iii
I. 서 론	1
II. 연구재료 및 방법	3
III. 연구결과	7
IV. 고 찰	9
V. 결 론	12
참고문헌	13

도목차

- Fig. 1 Surgical site for distraction osteogenesis
- Fig. 2. Low intensity pulsed ultrasound device used in this study
- Fig. 3. The sequence of the experimental protocol
- Fig. 4. Microcomputed tomography used in this study
- Fig. 5. Microcomputed tomographic view
- Fig. 6. Histologic view

ABSTRACT

Effects of low intensity pulsed ultrasound on distraction osteogenesis in dogs

Roh Yang Gyoon

Advisor : Prof. Kim Byung-ock, Ph.D.

Department of Dentistry,

Graduate School of Chosun University

Distraction osteogenesis is a technique for reconstruction of skeletal deformities. The process involves gradual, controlled displacement of a surgical fracture resulting in simultaneous formation of new bone and expansion of adjacent soft tissue. This technique is a gradual bone lengthening that works with the body's natural healing mechanisms.

Low intensity pulsed ultrasound (LIPUS) has been demonstrated to accelerate bone growth during orthopedic fracture healing. There is a lot of similarity between healing of bone fractures and distraction osteogenesis.

There were six mongrel dogs included in the study. The dogs received a total of 12 distraction osteogenesis devices (Meditech, Gwangju, Korea), which were placed bilaterally into the mandibular premolar areas. LIPUS (IMPLASONIC, Dentis, Korea) treatment, 3.0 MHz and 240 mW/cm², was conducted on the left premolar area for 15 minutes/day for seven days while the right side received no treatment. The dogs were sacrificed at four- and eight- weeks. Comparisons between the treatment and control groups were made using microcomputed tomography (micro-CT, Techvalley, Seongnam, Korea) and histologic analysis.

Micro-CT analysis at both 4 weeks and 8 weeks, and histologic analysis at 8 weeks showed that the bone density and trabecular pattern had increased in the LIPUS treatment groups, but that bone volume did not increase in experimental group.

Within the limited studies, the results indicated that LIPUS may have a positive effect on bone density and maturity but may have not affect bone volume. In the future, further research will be needed to the signal transmission associated with bone healing in cellular level.

I. 서론

치아가 상실됨 따라 치조골이 심하게 흡수된 악골을 가지고 있는 환자는 저작기능 뿐만 아니라 말을 하는데에도 많은 불편감을 느끼게 된다. 이렇게 악골이 흡수된 경우 골이식재를 사용하여 악골을 수직으로 증대시키는 술식외에 신연골연장술식이 이용되고 있다.¹⁾

신연골연장술이란 점증하는 견인력에 의해 점점 더 분리되는 골절편사이에서 신생골을 형성하는 생물학적 기전을 이용하는 골증대술이다.²⁾ 이 술식은 분리된 골절편들을 결합시키는 치유가골에 견인력이 가해졌을 때 시작하며, 조직이 늘려지는 한 계속된다. 또한, 골에 가해진 견인력은 주위 연조직에 인장력을 초래하여 신연 조직형성이라는 일련의 적응성 변화를 유발한다. 신연골연장술은 골길이 확장, 기형의 수정 및 대형 골간부 결손을 충전하는데 효과적인 수단으로 정형외과 영역에 널리 인식되어져 왔다.³⁾

Synder 등⁴⁾은 두개안면부에 신연골연장술을 최초 적용하여 약 14 mm까지 신장시켰다고 보고하였다. 그 후 여러 학자들이 임상적 발표를 하였는데, 특히 McCarthy 등⁵⁾이 점진적인 골연장술에 의해 하악골의 길이를 성공적으로 증가시킨 이후 신연 골연장술 분야가 급속하게 발전하였다.

신연골연장술은 3단계, 즉 (1) 잠복기, (2) 회복기, (3) 강화기로 구성되어 있다. 잠복기는 골의 분리로부터 견인이 시작되는 시기까지의 기간이며, 가골이 형성되는 시기이다. 잠복기동안에 일어나는 조직학적 과정은 골절 치유중에 관찰되는 것과 유사하다. 일반적으로 골절의 치유는 네가지 단계, 즉 (1) 염증, (2) 연성가골, (3) 경성가골, (4) 개조 단계로 이루어지며, 이와 똑같은 과정이 신연 골형성의 조직형태학적인 면에서도 관찰된다고 Brighton⁶⁾은 보고하였다. 신연기는 점차적인 견인이 적용되고, 신생골 형성 또는 신연골 재생이 일어나는 시기이다. 강화기는 견인력 적용이 멈춘 후에 재생된 부위의 성숙과 피질골화가 일어나는 시기이다.

치과영역에서 초음파를 이용한 치료는 대부분 초음파 치석 제거술을 의미한다. 그러나 의료용 초음파는 통증완화, 조직제거 및 진단 목적으로 신경이나 연조직에 적용하는 것이 많다. 초음파 치료법은 피부 등의 연조직에 영향을 주지 않고 심부에 자극과 열을 투여 할 수 있다. 초음파는 진동 주파수가 17,000에서 20,000 Hz 이상으로 높아서 인간의 귀로 들을 수 없는 불가청 진동음파 (acoustic vibration)이다. 초음파치료는 0.5 내지 5 MHz, 대개는 1 MHz 내외의 초음파를 사용하여 여러 질병을 치료하는 것을 의미하며, 초음파치료법 가운데에서도 출력이 적고 자극도 작은 것이 "저강도파동형의 초음파 (low-intensity pulsed ultrasound, LIPUS)"로 정형외과 영역에서 골절 치유 개선 목적으로 오래전부터 사용되어 왔다.⁷⁾

미국 식품의약품국 (The Food and Drug Administration)은 1994에 LIPUS를 골절치료에 도울 수 있는 방법으로 고려하였으며, 2000년에는 골절시 치료법중 하나로 인정

하였다⁸⁾. 최근에는 기초 과학 연구에서 LIPUS가 골 치유 과정에 있어서 신호전달, 유전자 표현, 혈류, 그리고 조직의 개조에 긍정적 영향을 준다는 보고들이 있었다.⁹⁾

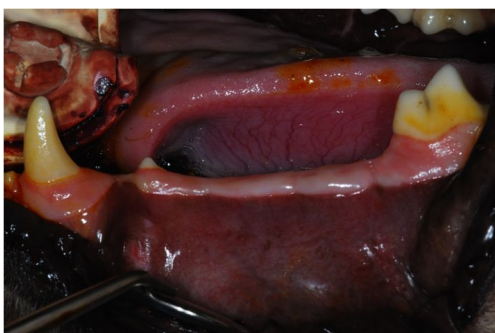
이 연구는 골절 치유에 LIPUS가 긍정적인 효과를 보인다는 점과, 신연골연장술과 골절 치유 과정이 매우 비슷한 점을 가지고 있다는 문헌보고를 토대로, 신연골연장술을 시행하는 도중에 LIPUS를 조사하여 골의 변화를 평가하고자 동물실험을 시행하였다.

II. 연구재료 및 방법

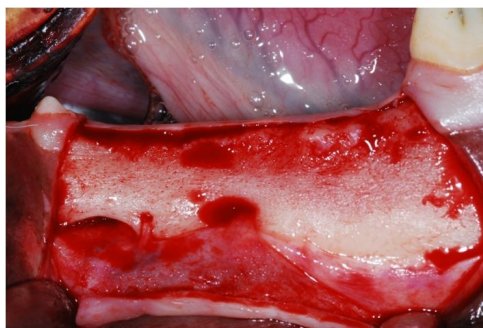
이 실험을 위해 평균 연령 2세, 평균 체중 15 kg의 6마리 수컷 잡종견을 이용하였다. 동물의 선정과 관리, 수술 프로토콜 그리고 준비과정은 조선대학교 치과대학의 실험동물실 규정을 준수하여 이루어졌고, 동물실험윤리위원회의 승인(CDMDIRB-0903-A32)을 받았다.

2-1. 외과적 시술

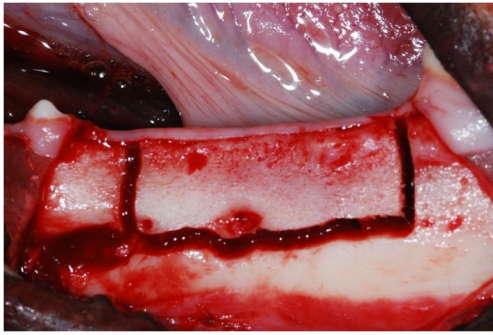
실험에 사용한 기구는 distraction osteogenesis devices(Meditech, Gwangju, Korea)를 이용하였고, 제조사의 지침에 따라 고정하였다. 2% xylazine hydrochloride (Rumpen, Bayer Korea, Seoul, Korea)와 ketamine hydrochloride (Ketalar, Yuhan, Seoul, Korea)를 이용하여 전신마취를 시행하였으며, 2% 리도카인으로 국소마취를 시행하였다. 하악 제 2,3,4 소구치 발치를 시행하였으며, 4개월 치유기간을 기다렸다. 상기와 같은 방법으로 마취를 시행 후 하악 제 2,3,4 소구치 부위였던 자리에 치조정 수평 절개를, 그리고 제1대구치 근심부와 제1소구치 원심부위에 수직 이완절개를 가하였고, 협측에서 전층 점막골막 판막을 거상하여 치조골을 노출하였다. 고속의 fissure bur를 이용해 수직으로 골절단술을 시행하였는데, 절제술 (크기: 3.0 x 1.5 mm)을 시행하는 동안 물을 주수하여 열 발생을 최소화 하였다. 설측은 green stick fracture를 형성하였으며, 완전히 분리된 것을 확인하였다. 신연골연장술 장치를 위치시키고 self tapping screw를 이용하여 하악에 고정하였다. 수술한 부위를 봉합하였고, 수술 직후 항생제 (Gentamicin 5 mg/kg)와 소염진통제 (Ketoprofen 20 mg)를 근주하였다. 술 후 5일간 감염방지 목적으로 Gentamicin (5 mg/kg)을 하루 1회씩 근주하였다. 봉합사는 1주 후 제거하였고, 신연을 실시하였다. 실험군과 대조군 모두 1.0 mm 씩 하루에 1회 10일간 시행하여 총 10.0 mm 의 신연을 실시하였다.(Fig. 1)



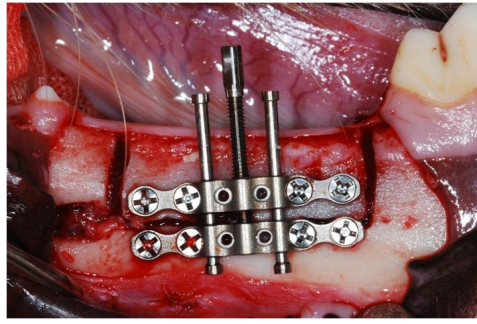
(a)



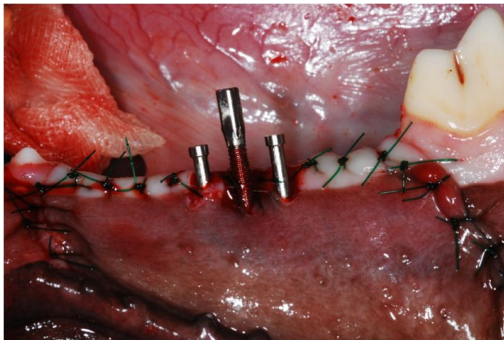
(b)



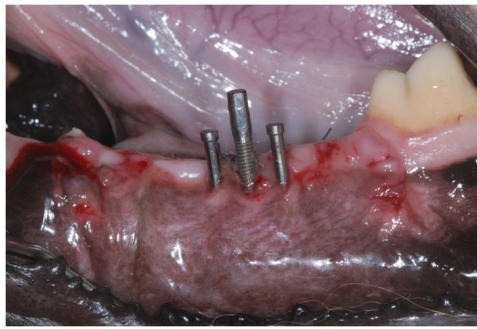
(c)



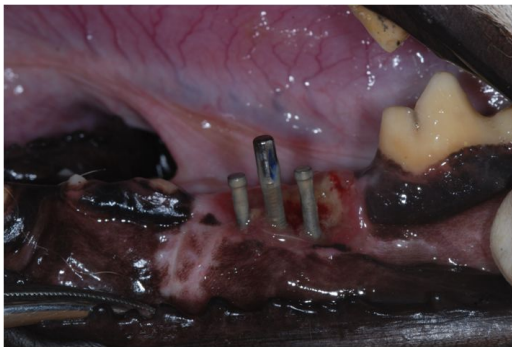
(d)



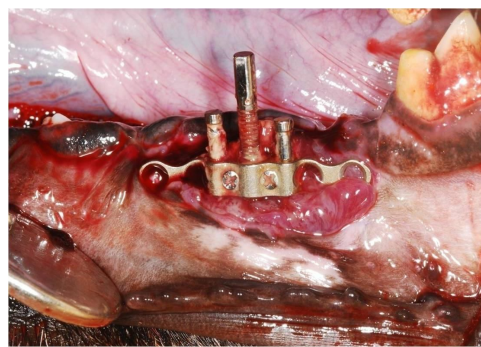
(e)



(f)



(g)



(h)

Fig. 1. Surgical site for distraction osteogenesis. (a) Intraoral view of 4 weeks after extraction. (b) Intraoral view after flap reflection. (c) Intraoral view of osteotomy for attachment of distraction osteogenesis device. (d) Intraoral view which distraction osteogenesis device was applied to the surgical site. (e) Intraoral view after suture. (f) Intraoral view 1 week after surgery. (g) Intraoral view 2 week after surgery. (h) Intraoral view of sacrifice immediate before

2-2 LIPUS 조사

실험군에는 신연기가 끝나고 1주일 후에 국내에서 제작된 LIPUS (IMPLASONIC, Dentis, Korea)를 3.0 MHz, 240 mW/cm² 출력으로 15분 동안 7일간 적용하였다.(Fig. 2 & 3)



Fig. 2. Lowe intensity pulsed ultrasound device used in this study.

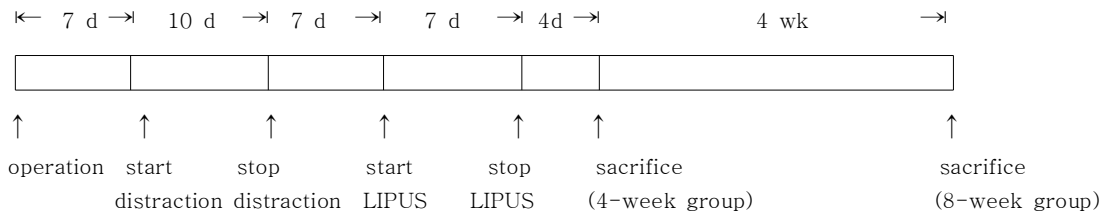


Fig. 3. The sequence of the experimental protocol. d: day, wk: weeks, LIPUS: low intensity pulsed ultrasound

2-3 골치유의 평가

신연골연장술 후 4주에 3마리, 8주에 3마리를 전신마취 아래에서 희생하였다. 조직 절편은 micro-CT (Techvalley, Seongnam, Korea)와 조직평가를 위해 pH 7.4 phosphate buffer를 이용한 2% paraformaldehyde와 2% glutaraldehyde의 혼합액을 이용하여 조직을 고정하였다. 고정된 악골 절편을 통법에 따라 탈수 과정을 거친 후 매우 낮은 정도의 매질 (Polysciences, Warrington, PA, USA)을 이용하여 포매한 후 Exakt cutting and grinding system (precision cut off & grinding machine. struers. Denmark)으로 절단, 연마하여 30 μm 두께의 비탈회연마표본을 형성하였다.

2-3-1. Micro C-T 촬영

방사선 누출을 방지하기 위해서 납성분이 함유된 X-ray shield cabinet에 표본을 넣고 X-ray를 가온시킨 다음 X-ray tube내부에 고압을 유지하기 위해 공기를 빼주면서 진공 상태로 만든다. 표본을 단위에 올려놓고 work table axis는 6축으로 하였으며 아래와

같이 설정하였다. leftward/rightward(X axis): 500mm, forward/backward(Y1 axis): 150mm, forward/backward(Y2 axis): 200mm, Z axis: 200mm, R Θ axis: n x 360 degree, tilting axis: 40°. 그리고 focal spot size는 1.5 mm으로 설정하였다.(Fig. 4)



Fig. 4. Microcomputed tomography used in this study.

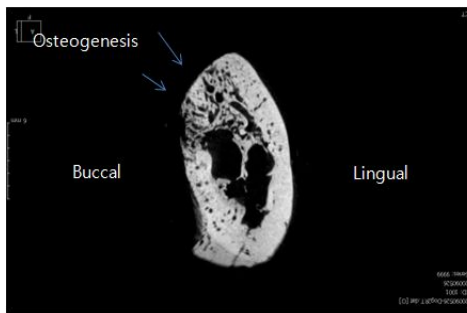
2-3-2. 조직학적 평가

표본은 multiple stain kit (Polysciences, Warrington, PA)를 이용하여 염색한 후, 광학 현미경(Olympus, Tokyo, Japan)하에서 관찰하였다.

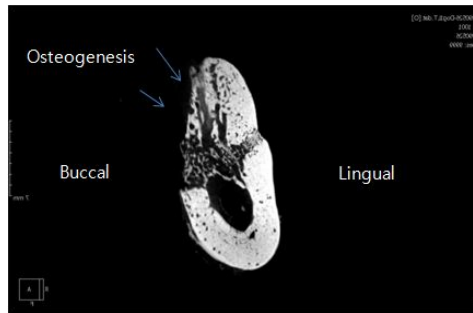
III. 연구결과

1) Micro-CT 소견

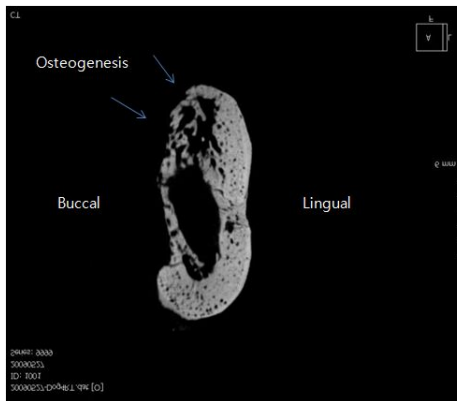
Micro-CT상에서 망상골은 대조군과 비교시, 실험군에서 4주, 8주 모두에서 더욱 뚜렷하게 관찰되었다. 대조군에서는 망상골의 형태가 성긴 모양으로 나타났으나, 실험군에서는 이보다는 더욱 치밀한 망상골의 형태를 관찰할 수 있었다. 시간경과에 따른 골형태를 살펴보면, 치유기간이 길어질수록 재생된 골은 더욱 치밀해지는 경향을 나타냈다.(Fig. 5)



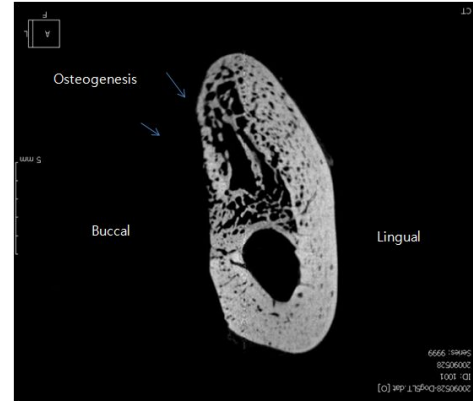
a) control group: after 4 weeks



b) experimental group: after 4 weeks



c) control group: after 8 weeks



d) experimental group: after 8 weeks

Fig. 5. Microcomputed tomographic view. Micro-CT analysis showed that the bone density and trabecular pattern had increased in the LIPUS treatment groups at both 4 weeks and 8 weeks, but that bone volume did not increase in experimental group.

2. 조직학적 소견

실험군 8주 소견을 보면, 재생된 골의 형태는 기존골과 비슷한 양상을 보이고 있으며, 또한 재생된 골의 염색 색조도 기존골의 색조와 비슷하게 관찰되었다.(Fig. 6)



a) control group: 8 weeks after



b) experimental group: 8 weeks after

Fig. 6. Histologic view. Histologic analysis showed that the bone density and trabecular pattern had increased in the LIPUS treatment groups at 8 weeks, but that bone volume did not increase in experimental group, either .

IV. 고 찰

하악골이 심하게 흡수되어 신연골연장술을 시행한 경우, 일반적으로 임플란트를 식립하기 까지 약 8내지 12주의 골치유기간이 필요하며, 임플란트를 식립한 후에도 골융합을 확실히 하기 위해서 약 12주가 필요하다.¹⁰⁾ 골치유기간은 전체적인 시간을 결정하는 가장 중요한 요인이므로, 이 기간을 단축시키는 것은 환자에게 실질적으로 굉장한 도움을 주는 것이다.

이 연구에 사용한 LIPUS는 조직내로 기계적인 에너지가 전달되는 압력 전달형 파장으로, 창상치유 촉진 및 골절 치유에 대하여 유효하다고 널리 알려져 있다. 동물실험을 통해 Duarte¹¹⁾는 골융합의 촉진을, Pilla 등¹²⁾은 골 역학적 강도의 증가를 보고하였고, 정형외과 영역에서는 임상적으로 골절 치유 기간을 단축시켰다는 보고가 있으며¹³⁻¹⁶⁾ 또한, 최근에 Ustun 등¹⁷⁾은 LIPUS 조사가 임플란트와 골조직과의 골융합 기간을 단축시킬 수 있을 것이라고 보고하였다.

초음파가 골형성이나 혈관신생에 관련된 세포수준에서의 연구는 일반적으로 긍정적인 효과를 나타내고 있다. PGE2 생성에 필수적인 효소인 cyclooxygenase-2 (COX-2) 활성은 치과용 임플란트의 골융합에 있어서 필수적이라고 보고되어 있다.¹⁸⁾ LIPUS와 COX-2에 관련된 연구를 살펴보면, Li 등¹⁹⁾은 초음파 자극에 의한 골아세포의 증식은 부분적으로 PGE₂의 합성 및 분비 때문이라고 하였고, Kokubu 등²⁰⁾ 쥐의 골아세포에서 PGE2의 생성은 LIPUS에 의해 COX-2 mRNA 표현 유도에 좌우된다고 하였으며, Reher 등²¹⁾은 LIPUS가 인간의 골아세포에 의해 nitric oxide와 PGE2 생성을 자극한다고 하였다. 골절 치유에 있어서 혈관신생은 필수적이며²²⁾, 혈관내피성장인자 (vascular endothelial growth factor, VEGF)가 혈관신생을 위한 중요한 조절인자인데, Wang 등²³⁾은 골아세포에서 nitric oxide (NO)와 hypoxia-inducible factor-1alpha (HIF-1alpha)에 의해 중재되어 초음파에 의해 VEGF 표현이 증가된다고 보고하였다.

임플란트의 성공여부는 골양 뿐만 아니라 골질에 의해서도 좌우될 수 있다. 골양은 방사선 사진이나 임상적으로 예측이 가능하나, 골질은 정확히 측정하기 어렵다. 골강도에 관여하는 요인으로는 골밀도와 골구조의 특성이 중요한데,²⁴⁾ 골구조는 골조직의 단위면적당 크기, 골소주의 구조와 배열 등이 중요한 역할을 한다.²⁵⁾

골질을 측정하는데 있어서, 조직형태학적으로 수질골 미세구조를 분석하는 방법에 대해 보고되고 있는데, 골소주 형태 분석방법은 골강도를 예측하는데 유효하고, 비침습적인 방법으로 보고되었는데^{25, 26-28)}, micro-CT는 골주의 3차원 정량화가 가능하고²⁹⁾ 정확성을 제공하기 때문에 최근에 많은 연구가 진행되고 있다. 전통적인 골강도 측정법인 골밀도 측정치와 micro-CT 촬영 지표들 간에는 여러 가지 지표들 사이에 관련성이 있다고 많은 연구에서 보고되었다.³⁰⁻³²⁾ 그러나 micro-CT는 여러 가지 장점은 있으나 촬영부

위가 매우 좁고, 약간의 움직임에도 상이 흔들리기 때문에 구강내 촬영은 거의 불가능하다.

이 연구에서도 잡종견의 하악에 LIPUS를 조사한 후 재생된 망상골의 미세구조를 micro-CT를 이용하여 평가하였다. 망상골의 미세구조는 micro-CT상에서 4주와 8주 비교 시 치유기간이 길어질수록 재생된 골은 더욱 치밀해지는 경향을 그리고, LIPUS를 적용할수록 더 치밀한 구조를 보였다. 그러나, 실험을 하는 도중에 미세한 동요 때문에 충분한 자료를 얻을 수 없었는데, 이것은 micro-CT의 단점으로 향후 micro-CT를 개발하는데 있어서 보완되어야 할 점으로 생각된다.

LIPUS를 조사한 후 골재생 형태를 조직학적으로 검사한 결과를 살펴보면, 이 연구를 진행하는 동안 많은 동물들에게서 신연장치가 탈락되어 8주의 조직학적 소견만 비교할 수 있었다. 골형태와 색조가 기존 골과 유사하여 LIPUS는 골의 성속도와 연관이 있는 것으로 생각되며, 대조군에 비해서 실험군의 골부피가 증가된 소견은 보이지 않았는데, 이러한 소견은 지연융합(delayed union)된 비골에서 LIPUS를 조사한 군에서 골 부피, 골양의 두께, 무기물 침착률이 증가되었다고 보고한 Rutten 등³³⁾의 보고와는 상반된 결과였다.

LIPUS의 효과에 대해서는 아직까지 의견이 일치되지 않고 있는데 특히, Schortinghuis 등^{34,35)}은 쥐의 하악골에 결손부를 형성한 후 LIPUS를 적용한 결과 특별한 골유도효과를 관찰하지 못했다고 하였다. 그리고, Schortinghuis 등³⁶⁾은 사람의 하악골에서 신연골 연장술을 시행하여 수직으로 골증대를 시행하였는데, 실험기간동안 LIPUS 조사군과 대조군 사이에 뚜렷한 차이가 없이 골편사이에 교직골이 왕성하게 존재하였다고 보고하면서, 강화기간을 좀 더 길게 해서 연구할 필요가 있다고 하였다. 또한, 골절 부위의 치유 효과에 관한 최근 연구들을 보면, 전체적인 면에서 보면 가망있는 치료법이지만 질적인 면에서 적당 내지는 매우 낮은 효과를 타나며 여전히 논쟁의 여지가 있다고 보고되고 있다.¹⁰⁾

이 연구의 문제점으로는 동물실험을 진행하는 동안 신연장치의 탈락이라는 예기치 못했던 상황이 벌어져 보다 더 객관적으로 골치유를 평가할 수 없었던 바, 향후에는 실험 동물의 사육에 보다 더 주의를 기울여야 할 것으로 생각되었다.

초음파의 압력파장이 어떤 증례에서 어떠한 방법으로 골치유를 자극하는지에 대해서는 골치유과정이 매우 복잡하기 때문에 완전하게 알려져 있지 않다. 이제까지 제시된 이론으로는 (1) 초음파 파장의 미세한 기계적 하중이 골절부위에 생리적인 하중 대신으로 대용물로서 역할을 한다는 것³⁷⁾ (2) 골아세포에 영향을 주어 증식률을 증가시키고 혈관 신생과 관련된 사이토카인의 생성을 증가시킨다는 것³⁸⁾ (3) 분화중인 세포에서 세포내 칼슘 수치를 증가시킬 수 있다는 것³⁹⁾이 있다.

이 제한된 연구실험에서, micro-CT와 조직학적으로 평가해 보았을 때, LIPUS를 적용한 실험군에서는 대조군에 비해 향상된 초기 골 성속도와 골 밀도를 관찰할 수 있었으나

골부피면에서는 긍정적인 평가는 얻기 어려웠다. 향후에는 이 동물실험에서 나타난 문제점을 보다 더 개선하여 악골에서의 조직재생에 관련된 연구와, 아직까지 해결되어야 할 문제로 남아있는 LIPUS 적용시 골치유와 관련된 신호전달체계에 관한 연구가 필요하리라 생각된다.

V. 결론

이 연구는 신연골연장술시 LIPUS 적용후 골 치유반응을 관찰하고자 시행되었다. 6마리 성견의 하악 좌, 우측 제 2,3,4 소구치를 발치하고 4개월이 경과된 후에 신연골연장술 장치를 위치시켰다. 1주일 후부터 10일간 1 mm씩 골연장시켰다. LIPUS는 신연기가 끝난 지 1주일 후부터 매일 7일간 15분씩 3.0 MHz, 240 mW/cm²의 출력으로 수술부위를 조사하였다. 3마리는 4주후에 희생시켰으며, 나머지 3마리는 8주후에 희생시켰다. 조직학적 평가 및 micro-CT 평가를 위해 조직절편을 구분하여 절단하였다. 조직학적 평가를 위한 표본은 탈회를 한 다음 통법에 따라 레진에 포매하고 절단한 후 염색하여 광학현미경적으로 평가하였으며, 재생된 골의 골질을 평가하기 위해서 micro-CT로 검사하였다.

이 제한된 연구실험에서 micro-CT와 조직학적으로 평가해 보았을 때, LIPUS를 적용한 실험군에서는 대조군에 비해 향상된 초기 골 성숙도와 골 밀도를 관찰할 수 있었으나 골부피면에서는 긍정적인 평가는 얻기 어려웠다. 향후에는 이 동물실험에서 나타난 문제점을 보다 더 개선하여 악골에서의 조직재생에 관련된 연구와 LIPUS 적용시 골성숙과 관련된 신호전달체계에 관한 연구가 필요하리라 생각된다.

VI. 참고문헌

1. Rocchietta I, Fontana F, Simion M. Clinical outcomes of vertical bone augmentation to enable dental implant placement: a systematic review. *J Clin Periodontol*. 2008;35(8 Suppl):203–215.
2. Ilizarov GA. The tension–stress effect on the genesis and growth of tissues. Part I. The influence of stability of fixation and soft–tissue preservation. *Clin Orthop Relat Res*. 1989;238:249–281.
3. Ilizarov GA. The tension–stress effect on the genesis and growth of tissues: Part II. The influence of the rate and frequency of distraction. *Clin Orthop Relat Res*. 1989;239:263–285.
4. Snyder CC, Levine GA, Swanson HM, Browne EZ. Mandibular lengthening by gradual distraction. *Plast Reconstr Surg*. 1973;51:506.
5. McCarthy JG, Schreiber J, Larp N, Thorne CH, Grayson BH. Lengthening the human mandible by gradual distraction. *Plast Reconstr Surg*. 1995;96:825.
6. Brighton CT. Principles of fracture healing. In: Murray JA(de). *Instructional Course Lectures*. American Academy of Orthopaedic Surgeons, St. Louis: Mosby. 1984;133:60–106.
7. Sena K, Leven RM, Mazhar K, Sumner DR, Viridi AS. Early gene response to low intensity pulsed ultrasound in rat osteoblastic cells. *Ultrasound Med Biol*. 2005;31(5):703–708.
8. Rubin C, Bolander M, Ryaby JP, Hadjiargyrou M. The use of low–intensity ultrasound to accelerate the healing of fractures. *J Bone Joint Surg*. 2001;72: 259–270.
9. Khan Y, Laurencin CT. Fracture repair with ultrasound: clinical and cell–based evaluation. *J Bone Joint Surg*. 2008;90:138–144.
10. Busse JW, Kaur J, Mollon B, Bhandari M, Tornetta P 3rd, Schünemann HJ, Guyatt GH. Low intensity pulsed ultrasonography for fractures: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;338:b351.
11. Duarte LR. The stimulation of bone growth by ultrasound. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1983;101:153–159.
12. Pilla AA, Mont MA, Nasser PR, et al. Non–invasive low–intensity pulsed ultrasound accelerates bone healing in the rabbit. *J Orthop Trauma*. 1990;4:246–53
13. Heckman JD, Ryaby JP, McCabe J, et al. Acceleration of tibial

fracture-healing by non-invasive, low-intensity pulsed ultrasound. *J Bone Joint Surg.* 1994;76A:26-34.

14. Kristiansen TK, Ryaby JP, McCabe J, et al. Accelerated healing of distal radial fractures with the use of specific, low-intensity ultrasound: a multicenter, prospective, randomized double-blind, placebo-controlled study. *J Bone Joint Surg.* 1997;79A:961-973.

15. Leung KS, Lee WS, Tsui HF, Lie PP, Cheung WH. Complex tibial fracture outcomes following treatment with low-intensity pulsed ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 2004;30:389-395.

16. Nelson FR, Brighton CT, Ryaby J, et al. Use of physical forces in bone healing. *J Am Acad Orthop Surg.* 2003;11:34-54.

17. Ustun Y, Erdogan O, Kurkcu M, Akova T, Damlar I. Effects of low-intensity pulsed ultrasound on dental implant osseointegration: a preliminary report. *Eur J Dent.* 2008;2:254-262.

18. Chikazu D, Tomizuka K, Ogasawara T, et al. Cyclooxygenase-2 activity is essential for the osseointegration of dental implants. *Int J Oral Maxillofacial Surg.* 2007;36:441-446.

19. Li JG, Chang WH, Lin JC, Sun JS. Optimum intensities of ultrasound for PGE₂ secretion and growth of osteoblasts. *Ultrasound Med Biol.* 2002;28:683-690.

20. Kokubu T, Matsui n, Fujioka H, Tsunoda M, Mizuno K. Low intensity pulsed ultrasound exposure increases prostaglandin E2 production via the induction of cyclooxygenase-2mRNA in mouse osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;256:284-287.

21. Reher P, Harris M, Whiteman M, Hai HK, Meghji S. Ultrasound stimulates nitric oxide and prostaglandin E2 production by human osteoblasts. *Bone.* 2002;31:236-241.

22. Hausman MR, Schaffler MB, Majeska RJ. Prevention of fracture healing in rats by an inhibitor of angiogenesis. *Bone.* 2001;29:560-564.

23. Wang FS, Kuo YR, Wang CJ, et al. Nitric oxide mediates ultrasound-induced hypoxia-inducible factor-1alpha activation and vascular endothelial growth factor-A expression in human osteoblasts. *Bone.* 2004;35:114-123.

24. Wasserman SH, Bazel US. Osteoporosis: the state of the art in 1987: a review. *Semin Nucl Med.* 1987;17:283-292.

25. Thomsen JS, Ebbesen EN, Mosekilde L. Relationships between static

histomorphometry and bone strength measurements in human iliac crest bone biopsies. *Bone*. 1998;22:153–163.

26. Garrahan NJ, Mellish RW, Compston JE. A new method for the two-dimensional analysis of bone structure in human iliac crest biopsies. *J Microsc*. 1986;142:341–349.

27. Hahn M, Vogel M, Pompesius-Kempa M, Delling G. Trabecular bone pattern factor—a new parameter for simple quantification of bone microarchitecture. *Bone*. 1992;13:327–330.

28. Koyama A, Kumasaka S, Kashima I. Relationships between bone mineral density and 2D and 3D structural parameters of bone trabeculae. *Oral Radiol*. 2005;21:62–68.

29. Sone T, Tamada T, Jo Y, Miyoshi H, Fukunaga M. Analysis of three dimensional microarchitecture and degree of mineralization in bone metastases from prostate cancer using synchrotron microcomputed tomography. *Bone*. 2004; 35:432–438.

30. Uchiyama T, Tanizawa T, Muramatsu H, Endo N, Takahashi HE, Hara T. A morphometric comparison of trabecular structure of human ilium between microcomputed tomography and conventional histomorphometry. *Calcif Tissue Int*. 1997;61:493–498.

31. Ito M, Nakamura T, Matsumoto T, Tsurusaki K, Hayashi K. Analysis of trabecular microarchitecture of human iliac bone using microcomputed tomography in patients with hip arthrosis with or without vertebral fracture. *Bone*. 1998;23: 163–169.

32. Uchiyama T, Tanizawa T, Muramatsu H, Endo N, Takahashi HE, Hara T. Three-dimensional microstructural analysis of human trabecular bone in relation to its mechanical properties. *Bone*. 1999;25:487–491.

33. Rutten S, Nolte PA, Korstjens CM, van Duin MA, Klein-Nulend J. Low-intensity pulsed ultrasound increases bone volume, osteoid thickness and mineral apposition rate in the area of fracture healing in patients with a delayed union of the osteotomized fibula. *Bone*. 2008;43:348–354

34. Schortinghuis J, Ruben JL, Raghoobar GM, Stegenga B. Ultrasound to stimulate mandibular bone defect healing: a placebo-controlled single-blind study in rats. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62(2):194–201.

35. Schortinghuis J, Ruben JL, Raghoobar GM, Stegenga B, de Bont LG. Does ultrasound stimulate osteoconduction? A placebo-controlled single-blind study

using collagen membranes in the rat mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2005;20(2):181–186.

36. Schortinghuis J, Bronckers AL, Stegenga B, Raghoobar GM, de Bont LG. Ultrasound to stimulate early bone formation in a distraction gap: a double blind randomised clinical pilot trial in the edentulous mandible. *Arch Oral Biol.* 2005; 50(4):411–420.

37. Rubin C, Bolander M, Ryaby JP, Hadjiargyrou M. The use of low-intensity ultrasound to accelerate the healing of fractures. *J Bone Joint Surg Am.* 2001; 83-A(2):259–270.

38. Doan N, Reher P, Meghji S, Harris M. In vitro effects of therapeutic ultrasound on cell proliferation, protein synthesis, and cytokine production by human fibroblasts, osteoblasts, and monocytes. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999;57(4):409–419.

39. Ryaby JT, Bachner EJ, Bendo JA, Dalton PF, Tannenbaum S, Pilla AA. Low intensity ultrasound increases calcium incorporation in both differentiation cartilage and bone cell cultures. *Trans Orthop Res Soc.* 1989;14:15.

저작물 이용 허락서

학 과	치의학과	학 번	20067591	과 정	박사
성 명	한글 : 노 양 균 한문 : 盧 亮 均 영문: Roh, Yang Gyoon				
주 소	광주광역시 북구 운암동 110-43 노양군치과의원				
연락처	E-mail : roh0075@hanmail.net				
논문제목	한글: 성견에서 저강도파동형의 초음파가 신연골연장술에 미치는 효과				
	영문: Effects of low intensity pulsed ultrasound on distraction osteogenesis in dogs				
<p>본인이 저작한 위의 저작물에 대하여 다음과 같은 조건 아래 조선대학교가 저작물을 이용할 수 있도록 허락하고 동의합니다.</p> <p style="text-align: center;">- 다 음 -</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 저작물의 DB구축 및 인터넷을 포함한 정보통신망에의 공개를 위한 저작물의 복제, 기억장치에의 저장, 전송 등을 허락함. 2. 위의 목적을 위하여 필요한 범위 내에서의 편집과 형식상의 변경을 허락함. 다만, 저작물의 내용변경은 금지함. 3. 배포·전송된 저작물의 영리적 목적을 위한 복제, 저장, 전송 등은 금지함. 4. 저작물에 대한 이용기간은 5년으로 하고, 기간종료 3개월 이내에 별도의 의사 표시가 없을 경우에는 저작물의 이용기간을 계속 연장함. 5. 해당 저작물의 저작권을 타인에게 양도하거나 출판을 허락을 하였을 경우에는 1개월 이내에 대학에 이를 통보함. 6. 조선대학교는 저작물 이용의 허락 이후 해당 저작물로 인하여 발생하는 타인에 의한 권리 침해에 대하여 일체의 법적 책임을 지지 않음. 7. 소속 대학의 협정기관에 저작물의 제공 및 인터넷 등 정보통신망을 이용한 저작물의 전송·출력을 허락함. <p style="text-align: center;"> 동의여부 : 동의(0) 반대() </p> <p style="text-align: center;">2009년 월 일</p> <p style="text-align: center;">저작자: 노 양 균 (인)</p> <p style="text-align: center; font-size: 1.2em;">조선대학교 총장 귀하</p>					