

가토에서 하악골 신장술이 악관절에 미치는 영향

임승규 · 김철환 · 김경욱

단국대학교 치과대학 구강악안면외과학교실

Abstract (J. Kor. Oral Maxillofac. Surg. 2008;34:543-549)

THE CHANGE OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT AFTER EXPERIMENTAL DISTRACTION OF MANDIBULAR RAMUS IN RABBIT

Seung-Kyu Lim, Chul-Hwan Kim, Kyung-Wook Kim

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, College of Dentistry, Dankook University

Distraction osteogenesis is a commonly used technique for mandibular lengthening, but changes in the temporomandibular joint(TMJ) have not been well documented.

The TMJ is one of the most complex joint in the body and is composed of a fibrous surface layer, a proliferative zone, hypertrophic cartilage, and bone. The shape and role of the TMJ change and modify during a person's life-time. Possible complications that can arise after mandibular distraction include failure of the formation, failure of callus, infection, disturbance of TMJ and of occlusion.

However, there are only a few reports on changes in the TMJ as a result of distraction osteogenesis. Hence, the goal of this study was to evaluate the change of the TMJ after experimental distraction of mandibular ramus in rabbit.

We studied histological changes of mandibular condyle, articular disk and retrodiscal tissue, and also examined the collagen I gene expression and MMP-1 gene expression.

The results were as follows.

1. In the histological staining, experimental condylar surface showed more thick fibrous articular layer and proliferative layer, compared with the control condyle and experimental articular disc showed thick and dense collagen fibers compared with the control disc.
2. In the collagen I and MMP-1 gene RT-PCR analysis, experimental discs showed increased collagen I expression compared with the control disc, while MMP-1 gene expression was decreased compared with the control disc. The retrodiscal tissue was almost equal expressions of the collagen I and MMP-1 genes compared with the control retrodiscal tissue.

These findings suggest that histological and biomolecular changes occur in condyles and discs after unilateral mandibular distraction osteogenesis.

Key words: Temporomandibular Joint, Distraction, Collagen I, MMP-1

Ⅰ. 서 론

골신장술(distraction osteogenesis)은 신장을 원하는 부위에 인위적인 피질골 절단을 시행한 후 그 분리된 골편 사이에 신장기(distractor)를 고정하고 점진적인 인장력을 가하여 가골 가교형성을 유도, 신생골을 침착시키는 생물학적인 골치유 과정을 이용한 술식으로 골의 길이를 증가시킬 뿐만 아니라 동시에 인접 부위의 연조직 길이도 점진적으로 증가시켜준다. 이러한 술식은 Codvilla¹⁾가 대퇴골에서 편을 사용하여 최초로 시도하였고 이어 러시아 외과의사인 Illizarov²⁻⁴⁾에 의해 사지부에서 골

신장기를 이용한 골신장술 성공 후 많은 발전을 거듭하게 되었다.

악안면 영역에서는 1973년 Snyder 등⁵⁾이 실험동물에서 하악골 신장술을 성공하였으며 임상적으로는 McCarthy⁶⁾ 등이 정형외과에서 사용되었던 골신장기를 소형화하여 안면왜소증 환자의 하악골에 구외접근방법으로 처음 적용하였다. 골신장술은 악안면 기형이나 골결손 시 전통적인 치료 방법이었던 골이식술 등과 비교하여 이식골 흡수나 감염 및 공여부의 장애와 같은 합병증 발생이 적고 상대적으로 복잡한 골이식술보다 수술 시간이 짧다는 장점을 가지고 있어 임상가들로부터 많은 관심을 받게 되었고 이 후 더욱 소형화되고 단순화된 골신장기의 개발과 함께 골신장술의 발전으로 선천적 및 후천적 두개안면 기형의 기능적, 심미적 회복을 위한 상, 하악골의 길이 증가뿐만 아니라 구개폭을 증가시키는 급속상악골 확장술 및 외상이나 치조골 퇴축으로 인한 치조골 증대술 같은 용도로도 사용이 가능하게 되었다⁷⁻¹⁵⁾.

골신장술은 크게 3단계의 과정을 거쳐 시행되는데 잠복기

김 경 욱

330-714 충남 천안시 안서동29

단국대학교 치과대학 부속병원 구강악안면외과

Kyung-Wook Kim

Dept. of OMFS, College of Dentistry, Dankook University

29 Anseodong, Choenan, Chungnam, 330-714, Korea

Tel: 82-41-550-1991~3 Fax: 82-41-551-8988

E-mail: kkwoms@dku.edu

(latency phase), 신장기(distraction phase), 경화기 및 고정기(consolidation phase)이다. 잠복기는 피질골 절단 후 조직 안정화를 위해 기다리는 기간으로 약 5-7일 정도 기다리게 된다. 신장기는 악골에 고정된 골신장기를 작동시키는 기간으로 평균 하루에 1.0mm씩 두 골절편 사이를 점진적으로 분리시키게 되며 신생골의 형성이 시작된다. 경화기는 골의 신장을 멈춘 후 형성된 신생골의 성숙화가 일어나는 기간으로 약 3-6개월의 시간이 요구된다. 이러한 골신장 단계 동안 악골의 변화는 물론 주변 연조직과 근육 및 교합관계에 변화가 생기게 되며 이런 변화는 골신장시 발생하는 응력과 함께 악관절에 직, 간접적으로 영향을 미치게 된다.^{16,20)}

Copray 등^{27,28)}은 양측 하악 과두에 지속적인 힘과 간헐적인 힘을 가하였을 때 과두연골의 증식과 기질형성에 대한 연구에서 지속적인 힘은 과두 연골의 증식을 초래하였으며 간헐적인 힘은 기질 합성이 촉진되었다고 하였으며, 생쥐의 과두에 서로 다른 힘을 가하였을 때 3g 이상의 힘을 가한 경우 연골 성장이 멈추었다고 하였다. 악관절은 하악과두, 측두와, 관절원판, 관절낭, 인대 및 근육들로 구성된 복잡한 구조물로 성장과정과 성장 후 일생을 거쳐 구조적, 기능적으로 조정되거나 변형된다. 이 구조물에 가해지는 충격이나 어떤 힘은 그 정도에 따라 관절을 자극시킬 수도 있으며 때때로는 손상을 야기해 퇴행성 병변을 일으킬 수도 있다.

골신장술의 생역학관계에 대한 연구들은 골신장술 적용 시 하악우각부의 골신장부에서는 인장력이 발생하지만 악관절 부위에서는 그에 따른 압축력을 받게 된다고 하였으며, 이런 압축력에 의해 관절 구조물이 영향을 받는다고 하였다. 또한 몇몇 임상연구들은 골신장술을 받은 환자들에게서 교합장애 등과 함께 흔한 합병증으로 악관절 장애가 발생할 수 있다고 하였으며 아주 흔치 않지만 악관절 부위의 장애가 골신장술 후 호전된 경우도 있었다고 보고하였다.^{29,30)}

이에 본 연구는 가토의 하악과두 및 관절디스크, 관절원판 후조직을 조직학적으로 관찰하고 응력에 대한 관절 조직의 분자생물학적 반응을 알아보기 위해 collagen I 유전자 및 MMP-1(matrix metalloproteinase) 유전자 RT-PCR을 시행하여 가토의 하악골에 골신장기 적용 후, 골신장술이 악관절에 어떤 영향을 미치는지 알아보려고 하였다.

II. 연구 재료 및 방법

1. 연구 재료

실험동물로는 일정기간동안 동일 조건에서 사육된 체중 3kg 내외의 가토 6마리를 사용하였다. 대조군 2마리, 실험군 4마리씩 분류하였으며, 골신장기는 가토의 악골 크기를 감안하여 Alveolar bone distractor(Jaeil Co, Korea)를 사용하였다.

2. 연구 방법

1) 동물 실험

실험군 동물에 Ketamine hydrochloride(Ketalar®, 유한양행) 10mg/kg 및 0.15ml/kg의 2% xylazine hydrochloride(Rumpun®, 한국바이엘)을 근주하여 마취시키고 악하부의 털을 제모하고 베타딘 용액으로 소독한 후, 지혈을 목적으로 1:100,000의 epinephrine이 함유된 0.2% 염산 리도카인(광명제약)을 침윤 주사하였다. 절개 후 하악골을 노출시켜 저속회전 엔진용 버(bur)를 이용하여 피질골 절단술을 시행한 후 골신장기를 고정하였다. 골신장기의 작동을 확인한 후 흡수성 봉합사로 층별 봉합을 시행하였다. 대조군은 아무런 시술도 시행하지 않았으며 실험군과 함께 항생제와 진통제를 근주하였다.

실험군은 술 후 1주일의 잠복기를 보낸 후 하루에 0.5mm 씩 7일 동안 총 3.5mm 골신장기를 작동시켰다. 그 후 4주간의 경화기를 보낸 후 실험군과 대조군 모두를 희생시켰고 하악 과두, 관절원판 및 관절원판 후조직을 채취하여 10% 중성 포르말린에 고정하였다(Fig. 1).

2) 표본 제작 및 조직학적 검사

10% 중성 포르말린에 8-12 시간 고정시킨 채취 표본을 5% 질산으로 3일 동안 탈회를 시행하고 통상적인 방법에 따른 탈수, 명화 과정을 거쳐 4µm 파라핀 절편을 제작한 후 H&E 및 MT 염색을 시행하였고, 광학현미경하에서 변화 상태를 대조군과 비교 관찰하였다.

3) Collagen I 유전자 및 MMP-1 유전자의 RT-PCR 분석

탈 파라핀한 12µm 두께의 조직 절편을 취하여 각각의 total RNA를 Easy Blue RNA 추출 Kit(inTron, Korea)으로 추출한 후 cDNA를 역시 RT-PCR Kit(inTron, Korea)로 합성 후 PCR을 시행하였다. 대조군으로 house keeping gene인 GAPDH의 발현을 보았다.

PCR은 2분동안 95°C에서 initial denaturation을 시행하였고 95°C에서 30초동안, 55°C에서 30초 동안, 72°C에서 30초 동안 35cycle 처리하였으며, 각각의 primer sequence와 PCR 조건은 다음과 같았다(Table 1).



Fig. 1. Distractor device fixed on mandible of rabbit

PCR product는 2% agarose gel에서 전기영동기(eGene, HAD-GT12)로 분석하였으며, 필름에 노출 후 현상하고 농도계를 사용한 반정량적 방법으로 각각의 mRNA 수준을 GAPDH 수준으로 나누어 평균을 구하여 상호 비교하였다. 대조군의 collagen I mRNA expression/GAPDH mRNA expression과 MMP-1 mRNA expression/GAPDH mRNA expression을 1로 하여, 실험군의 유전자 발현양을 대조군과 비교한 비율로 환산하여 그래프로 표시하였다.

III. 연구결과

1. 육안 소견

채취된 하악과두, 관절원판, 관절원판 후조직은 육안 상 과두의 불규칙성이나 관절원판의 침식 등과 같은 특이할 만한 비정상적인 형태가 관찰되지 않았으며 실험군과 대조군의 유의할 만한 차이점도 관찰되지 않았다(Fig. 2).

2. 광학현미경 소견

1) 하악과두

하악과두 관절면에 대한 H&E 염색 소견에서 대조군은 정상적인 섬유화 관절층(fibrous articular layer)과 연골 세포(chondrocyte)가 포함된 증식층(proliferative layer), 연골 비후층 등이 관찰되었다. 반면에 실험군에서는 대조군에 비해 섬유화 관절층과 증식층의 확연한 두께 증가를 관찰할 수 있었다 (Fig. 3, 4).

2) 관절원판

관절원판에 대한 MT 염색 소견에서 대조군은 loose collagen fiber 사이로 붉은색으로 염색된 myocyte가 관찰되었으나 실험군의 관절원판은 대조군에 비해 더욱 치밀한 collagen fiber 구조를 관찰할 수 있었으며 myocyte의 감소가 관찰되었다(Fig. 5, 6).

3. Collagen I 유전자 및 MMP-1 유전자의 발현

실험군 관절원판 조직편에서 Collagen I 유전자의 발현이 대조군에 비해 유의하게 증가된 것이 관찰되었으며 반면, MMP-1 유전자 발현은 대조군에 비해 감소하였다. 또한 대조군을 기준으로 비교한 비율로 정상화한 경우, collagen I의 발현은 대조군에 비해 1.6배였으며 반면, MMP-1 유전자 발현은 대조군에 비해 0.8배로 감소한 것을 알 수 있었다.

관절원판 후조직에서는 실험군과 대조군의 collagen I 유전자 및 MMP-1 유전자 발현 정도의 차이가 크게 관찰되지 않았다. 또한 대조군을 기준으로 비교한 비율로 정상화한 경우에도 유의한 차이를 관찰할 수 없었다(Fig. 7, 8 & 9).

IV. 총괄 및 고찰

골신장술 진행 과정동안 악골 및 주변 연조직과 근육들, 교합관계 등의 변화가 생기게 되며 이런 변화는 악관절에도 영향을 미치게 된다. 또한 하악골에 고정된 골신장기에 의해 발생하는 인장력은 악관절부위에서 인위적인 응력으로 작용하고 이런 힘은 악관절을 자극하게 된다. 악관절은 다양한 요소들과 함께 매우 복잡한 메커니즘을 나타내는 구조물로 일생을

Table 1. Sequences of Primers for Collagen I and MMP-1 Gene RT-PCR

Primer	Primer sequenc	Product size	AT
Collagen I	Forward 5' - GATGCGTTCAGTTCGAGTA-3'	312bp	55°C
Collagen I	Reverse 5' - GGTCTTCCGGTGGTCTTGTA-3'		
MMP-1	Forward 5' - AGAGCAAGATGTGGGATGG-3'	307 bp	60°C
MMP-1	Reverse 5' - CTTGACAGGTCTGGTGTGTA-3'		
GAPDH	Forward 5' - TGAACGGATTTGGCCGCATT-3'	302bp	60°C
GAPDH	Reverse 5' - ATTCACGCCCATCACAAACA-3'		

* AT : annealing temperature

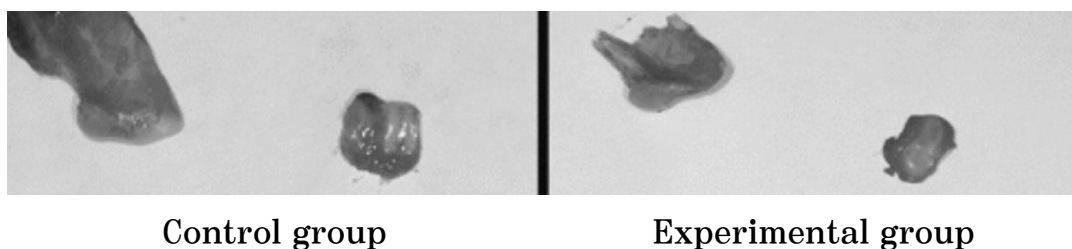


Fig. 2. Mandibular condyle, articular disk and retrodiscal tissue of control group and experimental group

통해 기능적, 형태학적 적응 및 변형이 반복되게 되는데 골신장술 시 일어나는 여러 가지 환경의 변화 요소들은 악관절에 이상을 일으킬 가능성이 충분하다³¹⁾. McNamara 등³²⁾은 하악과두에 기능적인 한도 내에서 힘을 가하자 관절연골과 측두와에서 응력 적응을 위한 반응이 관찰되었으나 관절에 가해지는 힘이 한계를 넘게 되면 연골부의 두께가 오히려 감소하고 콜

라겐 섬유의 수축뿐만 아니라 관절 연골의 침식등과 같은 퇴행성 변화가 일어난다고 하였다.

Petra 등³³⁾은 minipig 하악골의 골신장을 시행하고 13주 후 하악과두 및 관절원판에 대한 형태학적 변화를 알아본 실험에서 대조군의 하악과두는 침식이나 불연속성(irregularities) 없이 완만하였으나 실험군의 경우, 비록 침식 같은 병리적 상태는 관

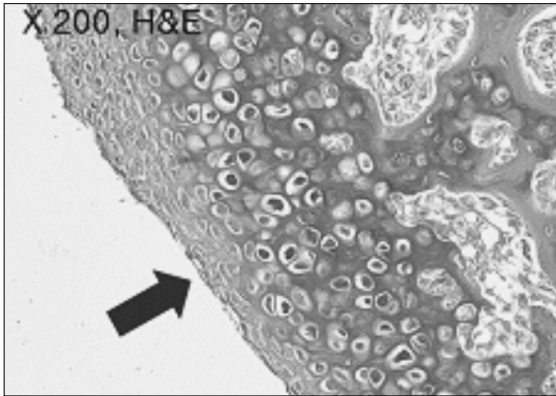


Fig. 3. Mandibular condyle surface of control group (X 200, H&E)

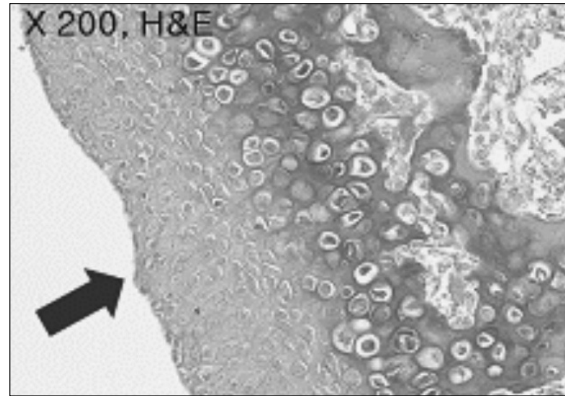


Fig. 4. Mandibular condyle surface of experimental group (X200, H&E)

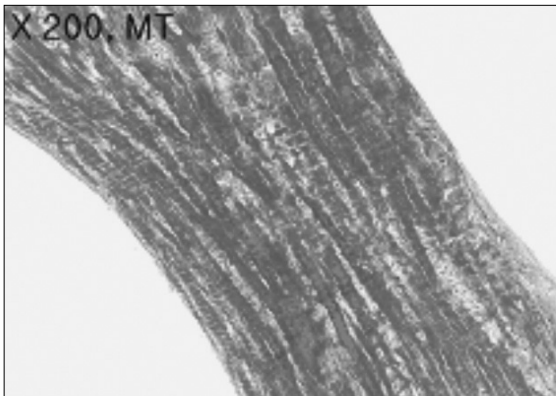


Fig. 5. Articular disk of control group (X200, MT)

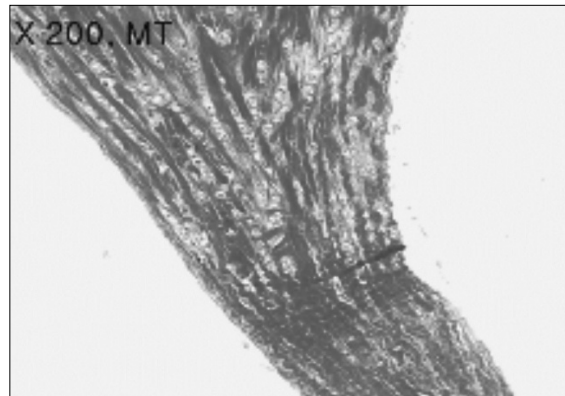
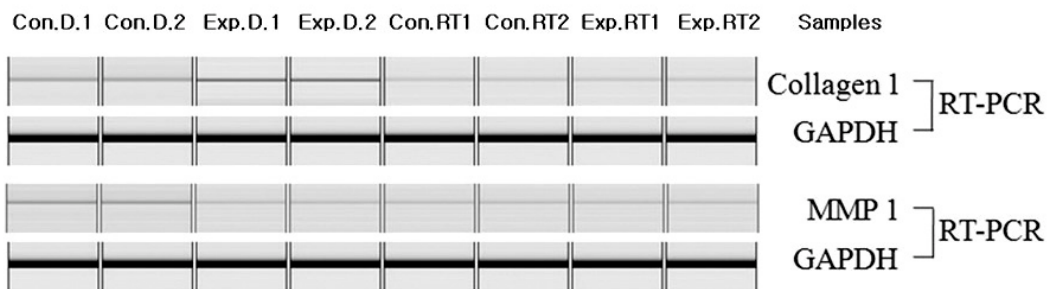


Fig. 6. Articular disk of experimental group (X200, MT)



Con.D.: control disc Exp.D.: experimental disc

Con.RT: control retrodiscal tissue Exp.RT: experimental retrodiscal tissue

Fig. 7. Collagen I & MMP-1 gene expression after RT-PCR

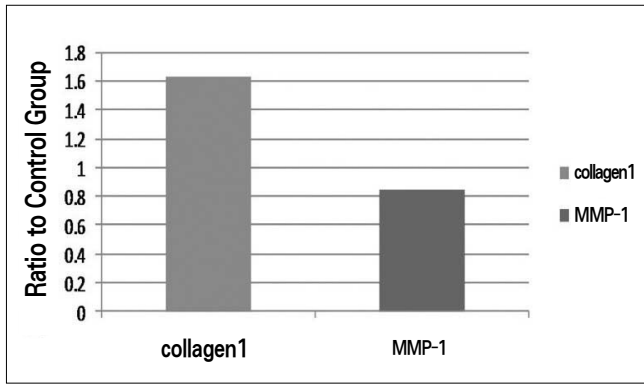


Fig. 8. Expression of collagen I and MMP-1 genes in articular disc of the experimental group compared with the control group

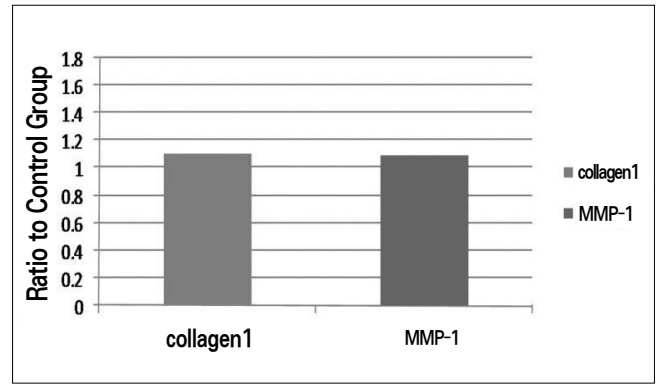


Fig. 9. Expression of collagen I and MMP-1 genes in retrodiscal tissue of the experimental group compared with the control group

찰되지 않았지만 과두 표면에서 약간의 불연속성과 전후 길이 및 폭의 변화가 관찰되었다고 하였다. 또한 관절원판의 경우 대조군에 비해 실험군에서 두께가 더 얇아졌다고 하였다. 하지만 본 연구에서 하악과두 및 관절원판, 관절원판 후조직에 대한 형태학적 변화에 대한 소견은 대조군과 실험군에서 큰 차이를 발견할 수 없었다. 이런 두 연구 결과의 차이는 골신장률(distract rate)과 골신장 기간이 다르기 때문인 것으로 생각되었으며 이는 골신장율을 증가시키거나 골신장 기간이 길어질 경우, 악관절에 퇴행성 변화를 일으킬 가능성이 더 커진다는 사실을 추론케 하였다.

골신장기에 의해 발생하는 하악골의 응력 분석을 통해 골신장 시 하악골의 외측 회전이 일어나며 이로 인해 관절원판과 하악과두골 후방에 응력이 집중되며 이러한 응력은 대부분 관절부에 압축력으로 작용한다고 하였다^{34,35}.

Nakai 등³⁶은 주기적으로 가해지는 압축력에 의해 관절부의 연골 증식이 촉진된다고 하였으며 이는 외부 변화에 대한 적응으로 하악과두관절의 안정을 유도하기 위한 것이라고 하였다. 또한 Petra 등³³은 minipig의 하악골 골신장 후 악관절의 변화를 관찰한 연구에서 초기 4주째에 악관절 섬유성관절층이 대조군에 비해 두꺼워지고 활발한 조골세포의 반응이 나타났으며 이러한 연골층의 비후는 압축력에 대한 생리적 반응이라고 하였다. 본 연구에서는 실험군에서 대조군에 비해 하악과두면의 섬유화 관절층과 증식층의 확연한 두께 증가를 관찰할 수 있었고 이는 앞서 기술한 다른 연구들의 결과와도 일치하며 골신장에 따른 반응으로 생각되었다.

Chin 등¹²은 관절원판에 부하를 가하고 부하율을 증가시킬수록 관절원판은 더 얇고 단단해진다고 하였고 이는 외부 변화에 대한 생리적 저항으로 생각된다고 하였다. 본 연구에서도 실험군 관절원판이 대조군에 비해 더욱 치밀한 collagen fiber 구조를 가지고 있는 것을 관찰할 수 있었으며 더욱 특이한 점은 관절원판 내에 존재하는 myocyte의 감소가 관찰되었다는 것이며 이는 관절원판이 가해지는 부하를 견디내기 위해 세포 성분을 줄이고 기질 성분을 증가시켰기 때문인 것으로 생각되었다.

골신장술 시행 후 관찰되는 관절원판의 큰 변화는 치밀한 collagen fiber 구조와 그로 인해 관절원판이 더욱 조밀해지고 단단해진다는 것으로 요약될 수 있으며 collagen이 이러한 변화에 중요한 역할을 한다. Collagen은 잘 알려진 대로 세포의 기질에 가장 많이 존재하는 단백질이며 신체 내 전체 단백질 중 25%를 차지한다. Collagen은 강한 장력을 가지고 있어서 근막, 인대, 건 및 연골 등에 주요 구성 성분으로 사용되며 관절원판을 구성하는 collagen fiber는 collagen의 응집으로 만들어진 가닥을 말한다. Collagen은 28여 종류로 분류되지만 collagen I, II, III, and IV가 전체 collagen의 90%를 차지하며 이 중 collagen I은 여러 연구들을 통해서 하중을 받는 연골 또는 골 부위에서 그 발현이 증가된다고 알려져 있다^{37,38}.

Karl 등³⁹은 연골 조직에 압축력이 가해질 때의 분자생물학적 변화에 대한 연구에서 부하 증가와 함께 collagen I의 증가가 관찰되었다고 하였으며 반면에 단백질 효소의 일종인 MMP-1(matrix metalloproteinase)의 발현은 감소하였다고 하였다. MMP는 1968년 Goss와 Lapiere⁴⁰에 의해 처음으로 발견되었으며 현재까지 알려진 기능은 세포의 기질에 존재하는 단백질을 분해시키는 것 이외에도 세포의 분화, 이주, 분화 및 세포사멸 등에도 관여한다고 보고되고 있다. MMP는 약 30여 종류로 분류되며 그 중 MMP-1은 포유류에서 발견된 효소 중 유일하게 collagen을 분해하는 효소로 collagen 섬유를 3/4 또는 1/4 조각으로 나누며 이를 이용하여 다양한 생리적 또는 병적 상태에서 조직의 리모델링을 주도하는 역할을 한다고 알려져 있다^{41,42}.

본 연구를 통해 관절원판 및 관절원판 후조직에서 collagen I과 MMP-1의 발현을 관찰한 결과, 관절원판에서는 collagen I 발현이 대조군에 비해 유의하게 증가한 반면, MMP-1 유전자 발현은 감소하였고 관절원판 후조직에서는 큰 차이가 없었다. 이는 Karl 등³⁹의 연구와 유사한 결과였으며 따라서 골신장술 후 관절원판에 나타나는 변화가 압축력에 대한 조직 반응이라고 확신할 수 있었다. 또한 관절원판 후조직에서 큰 변화가 관찰되지 않은 이유는 골신장 시 발생하는 응력이 그 부위에는 크게 집중이 되지 않았기 때문인 것으로 추론해 볼 수 있었다.

V. 결 론

골신장술 시에도 신장부 신생골 형성 부전, 감염, 교합장애 및 악관절 장애 등과 같은 부작용이 일어날 수 있다. 이 중에서 악관절 장애를 일으키는 요인으로 골신장에 따른 연조직 및 근육들의 변화, 교합 변화에 따른 영향과 관절부위에 발생하는 응력에 의한 영향들을 추측해볼 수 있다.

악관절은 하악과두, 측두와, 관절원판, 관절낭, 인대 및 근육들로 구성된 복잡한 구조물로 성장과정과 성장 후 일생을 거쳐 구조적, 기능적으로 조정되거나 변형된다. 이 구조물에 지속적으로 또는 간헐적으로 가해지는 충격이나 어떤 힘은 그 정도에 따라 관절을 자극시킬 수도 있으며 때때로 손상을 야기할 수도 있다.

이에 본 연구는 가토의 하악골에 골신장기 적용 후, 골신장술이 하악과두 및 관절디스크, 관절원판 후조직 등에 어떤 영향을 미치는지 조직학적으로 관찰하고 응력에 대한 관절 조직의 분자생물학적 반응을 알아보기 위해 collagen I 유전자 및 MMP-1(matrix metalloproteinase) 유전자 RT-PCR을 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 조직학적 검사; 골신장술이 시행된 실험군 가토의 하악과두면에서는 대조군에 비해 연골세포의 증식과 함께 섬유화 관절층(fibrous articular layer)의 증가를 관찰할 수 있었으며, 관절원판의 경우에는 실험군에서 대조군 보다 더 치밀하게 변한 콜라겐 섬유층과 함께 myocyte의 감소를 관찰할 수 있었다.
2. Collagen I 및 MMP-1 유전자 발현; 실험군의 관절원판에서 대조군과 비교하여 collagen I 유전자 발현 증가가 관찰되었으며 반대로 MMP-1 유전자 발현 감소가 관찰되었다. 관절원판 후조직에서는 실험군과 대조군의 Collagen I 및 MMP-1 유전자 발현 정도에서 큰 차이가 없었다.

이러한 결과들을 종합해보면, 하악골의 골신장 시 발생하는 응력이 악관절에 영향을 주며 이런 영향은 그 힘의 강도와 기간에 따라 가역적일 수도 비가역적일 수도 있다는 사실을 알게 되었다. 따라서 골신장술의 시행 시 악관절에 생기는 영향을 고려하여 임상술식 전, 후 환자의 악관절 상태에 대한 정확한 평가를 수행하여 악관절에 발생할 수 있는 비가역적 변화를 최소화 하여야 한다고 사료되었다.

참고문헌

1. Codvilla A : On the means of lengthening the lower limbs, The muscles and tissues which are shortened through deformity, Am J Orthop Surg 1905;2:353-369.
2. Ilizarov GA : Basic principles of transosseous compression and distraction osteogenesis. Orthop Transmatol Protez 1971;32:7-15.
3. Ilizarov GA : The tension-stress effect on the genesis and growth of tissue: part 1, The influence of stability of fixation and soft tissue preservation. Clin.Orthop 1989;238:249-281.
4. Ilizarov GA : The tension-stress effect on the genesis and growth of tissue: part 2, The influence of the rate and frequency of distraction. Clin. Orthop 1989;239:263-285.

5. Synder CC, Levine GA, Swanson HM : Mandibular lengthening by gradual distraction. Preliminary report. Plas Reconstr Surg 1973;51:506-508.
6. McCarthy J : Plastic Surgery. Craniofacial Microsomia. Vol. 4. Philadelphia, WB Saunders Co., 1990.
7. 권경환, 민승기, 오승환, 이준, 차재원 : 외과적 하악 정중부 골신장술, 대한구강악안면외과학회지 2004; 30: 516-525.
8. McCarthy JG : The role of distraction osteogenesis in the reconstruction of the mandible in unilateral craniofacial microsomia. Clin Plast Surg 1994 ;21:625.
9. 권준경, 박홍주, 유선열 : 가토의 하악골에서 골신장기 동안 반복 골신장술이 골형성에 미치는 효과. 대한구강악안면외과학회지 2006; 32: 241-249.
10. 조영철, 성일용, 변준호, 박봉욱, 김옥규, 신상훈, 김종렬 : 성견의 골신장술에서 골절단술시 재조합 인간 골형성 단백질-7 적용에 따른 가골반응과 Osteocalcin 발현도에 대한 연구. 대한구강악안면외과학회지 2006;32:317-326.
11. Block MS, Otten J, McLaurin D : Bifocal distraction osteogenesis for mandibular defect healing: Case report. J Oral Maxillofac Surg 1996;54:1365-1370.
12. 백성문, 김수관, 김학균, 문성용 : 반안면 왜소증 환자에서의 골신장술. 대한구강악안면외과학회지 2007;33:559-566.
13. Polley JW, Figueroa AA, Charbel FT : Monobloc craniomaxillofacial distraction osteogenesis in a newborn with severe craniofacial synostosis: a preliminary report. J Craniofac Surg. 1995;6:421-3.
14. Murray JE, Kaban LB and Mulliken JB : Analysis and treatment of hemifacial microsomia. Plast Reconstr Surg 1984;74:186-99.
15. Karp NS, Thorne CH, McCarthy JG : Bone lengthening in the craniofacial skeleton. Ann Plastic Surg 1990;24: 231-237.
16. Paley D : Problems, obstacles, and complications of limb lengthening by the Ilizarov technique. Clin Orthop 1990;250:81-87.
17. Karaharju-Suvanto T, Peltonen J, Kahri A : Distraction osteogenesis of the mandible: An experimental study on sheep. J Oral Maxillofac Surg 1992;21:118-124.
18. Karp NS, McCarthy JG, Schreiber JS : Membranous bone lengthening: A serial histologic study. An Plast Surg 1992;29:2-9.
19. Block MS, Daire J, Stover J : Changes in the inferior alveolar nerve following mandibular lengthening in the dog using distraction osteogenesis. J Oral Maxillofac Surg 1993;51:652-659.
20. Aronson J, Harp JH : Mechanical forces as predictors of healing during tibial lengthening by distraction osteogenesis. Clin Orthop 1994;301:73-81.
21. Troulis MJ, Perrott, DH, Kaban LB : Endoscopic mandibular osteotomy, and placement and activation of a semiburied distractor. J Oral Maxillofac Surg 1999;57:1110-1119
22. Troulis MJ, Glowacki J, Perrott DH : Effects of latency and rate on bone formation in a porcine mandibular distraction model. J Oral Maxillofac Surg 2000;58:507-512.
23. Castan ~ o FJ, Troulis MJ, Glowacki J : Proliferation of masseter myocytes after distraction osteogenesis of the porcine mandible. J Oral Maxillofac Surg 2001;59:302-310.
24. Costantino PD, Shybut G, Friedman CD : Segmental mandibular regeneration by distraction osteogenesis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1990;116:535-541.
25. Aronson J, Shen X: Experimental healing of distraction osteogenesis comparing metaphyseal with diaphyseal sites. Clin Orthop Rel Res 1994;301: 25-29.
26. Ten Cate AR : The temporomandibular joint, St louis, Mosby, 1985.
27. Copray J, Jansen H and Dwyterloo HS : Effects of compressive forces on proliferation and matrix synthesis in mandibular condylar cartilage of the rat in vitro, Archs Oral Biol 1985;30:299-304.
28. Copray J, Jansen H and Dwyterloo HS : An in-vitro system for studying the effect of variable compressive forces on the mandibular condylar cartilage of the rat, Archs Oral Biol 1985;30:305-311.
29. Stewart KJ, Lvoff GO, White SA I: Mandibular distraction osteo-

- genesis: A comparison of distraction rates in the rabbit model. *J Craniomaxillofac Surg* 1998;26:43-51.
30. Greg F and Joseph E : Long-Term Effect of Mandibular Midline Distraction Osteogenesis on the Status of the Temporomandibular Joint, Teeth, Periodontal Structures and Neurosensory Function *Oral Maxillofac Surg* 1999;57:1419-1425.
 31. Mankin HJ : Current concepts review The response of articular cartilage to mechanical injury, *J Bone and Joint Surg* 1982;64:460-6.
 32. McNamara Jr JA, Hinton RJ and Hoffman DL : Histologic analysis of temporomandibular joint adaptation to protrusive function in young adult rhesus monkeys(*macaca mulatta*), *Am J Orthod* 1986;82:288-98.
 33. Petra T, Maria J, Andrew R : Changes in the Condyle and Disc in Response to Distraction Osteogenesis of the Minipig Mandible *J Oral Maxillofac Surg* 2002;60:1327-33.
 34. Samcbukov ML, Cope JB, Harper RP : Biomechanical considerations of mandibular lengthening and widening by gradual distraction using a computer model, *J Oral Maxillofac Surg* 1998;56:51-9.
 35. Nakamura E, Mizuta H, Sei A : Knee articular cartilage injury in leg lengthening ; histologic studies in rabbits, *Acta Orthop Scand* 1993;64:437-40.
 36. Nakai H, Niimi A and Ueda M : The influence of compressive loading on growth of cartilage of the mandibular condyle in vitro, *Archs Oral Biol* 1998;43:505-15.
 37. Gloria A, Shawn M, Jarmo K : Mapping the Ligand-binding Sites and Disease-associated Mutations on the Most Abundant Protein in the Human, Type I Collagen *J. Biol. Chem.* 2002;277:4223-31.
 38. Karsenty G and Park RW : Regulation of type I collagen genes expression. *Int Rev Immunol* 1995;12: 177-85.
 39. Karl H, Andrew W and Arin H : Matrix Remodeling Expression in Anulus Cells Subjected to Increased Compressive Load. 2005;30:1122-26.
 40. Gross J and Lapiere C : Collagenolytic activity in amphibian tissues: a tissue culture assay. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1962; 48:1014-22.
 41. Eisen A, Jeffrey J and Gross J : Human skin collagenase. Isolation and mechanism of attack on the collagen molecule. *Biochim Biophys Acta* 1968;151:637-45.
 42. Remacle AG, Rozanov DV, Fugere M : Furin regulates the intracellular activation and the uptake rate of cell surface-associated MT1-MMP. *Oncogene.* 2006;25:5648-5655.