

저출력 레이저의 골형성 촉진 효과

강릉원주대학교 치과대학 구강병리학교실¹⁾ 청주대학교 치위생학과²⁾
교수 이석근¹⁾, 부교수 이상신¹⁾, 인턴 이지혜¹⁾, 인턴 이영호¹⁾, 부교수 김연숙²⁾

최근 수 십 년 동안 저출력 레이저 치료 (Low Level Laser Therapy)의 연구 개발이 진행되어서 현재 의학 및 치의학 분야에서 상처 치유와 기능 장애 치료에 저출력 레이저가 빈번하게 사용되고 있다¹⁻⁴⁾. 동통감소, 염증, 상처치유 등을 포함한 다양한 병적 상태에 대한 저출력 레이저 치료는 유의한 효과를 보이는데, 비록 저출력 레이저 치료의 생체 조절효과에 대한 생물학적인 메커니즘이 전체적으로 밝혀지지는 않았지만, 다양한 실험적 그리고 임상적 연구에서 저출력 레이저의 세포 대사조절 기능을 통하여 생물학적으로 조직의 재생능력을 증가시켰다⁵⁻⁷⁾. 최근의 논문들에 의하면 procollagen type I과 III mRNA의 발현증가와 콜라겐 합성증가에 의해 창상 치유 증가를 유도한다는 보고가 있으며⁸⁾, 저출력 레이저는 창상치유 촉진과 섬유모세포와 연골분화의 향상과 같은 다양한 생체자극 효과를 보여왔으나 골 형성에 대해서는 다수의 연구들에서 긍정적인 결과를 설명한⁹⁾ 반면에 아직도 일부 연구에서는 골 형성의 특이한 현상을 발견하지 못한 경우도 있다¹⁰⁾.

재생의학에서 골의 조직공학은 흥미로운 새로운 기술이며 골 형성 증식의 향상은 골 조직 공학의 큰 목표 중 하나로써 조직공학 과정과 매식 후 환부에 직접 치료할 수 있는 저출력 레이저의 사용은 골 대체물 형성에 새로운 가능성을 제시할 수 있다. 그리고 저출력 레이저 조사에 의해서 세포 증식과 분화를 증가시킴으로써 조직 공학적인 골 신생조직의 이식 시간을 단축시킬 수 있다. 또한 저출력 레이저의 생체자극 효과는 치과 임플란트 주위의 골 치유를 향상시킬 수 있다. 생체 외에서도 인간의 골모세포주에 대한 저출력 레이저 효과를 평가하였을 때 세포의 생존력과 alkaline phosphatase (ALP)의 특이성은 1 J/cm²의 치료에서는 높아졌지만 대조군과 비교하였을 때 유의한 차이는 나타나지 않았다. 그러나 저출력 레이저의 뚜렷한 항염증, 동통 완화, 상처 치유, 치아의 과민성 완화 등의 효과 때문에 치과 임상에서도 저출력 레이저의 필요성이 증가 되고 있다. 저출력 레이저 치료 후 골 재생에 대한 생체 내 연구에서 발치한 후 골 침착 증가를 보였고, 골 형성도 증가하는 것이 자주 문헌상으로

보고 되고 있는데, 이러한 발견은 생체 외 연구에서도 저출력 레이저에 의한 세포분화 증가, 골 결절의 형성, 쥐의 두개골 골수세포들에서 ALP의 활동성 증가, 쥐 과 동물의 미분화 줄기 세포의 골원성 분화 등에 의해 확인되고 있다^{7,11-14}).

저주파의 레이저는 고주파의 레이저보다 분산이 잘 되지 않아 조직을 깊게 투과할 수 있다. 따라서 조직 내 깊은 부위의 골 형성에 도움이 되는 저출력 레이저는 바로 저주파인 적외선 레이저 광을 주로 사용하는데, 가시광선을 사용할 때는 예기치 않은 전신적 효과를 고려해야 한다¹⁵. 본 연구의 목적은 저출력 적외선 레이저의 골 형성 촉진 현상에 대한 실험적 결과와 임상 적용에 대한 문헌을 조사하고 현재까지 본 연구실에서 수행한 저출력 레이저에 관한 연구 결과의 일부를 보고하고자 한다.

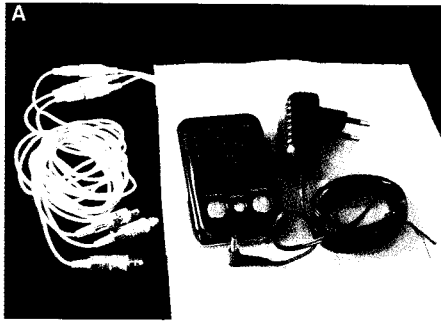
1. 저출력 레이저 (Low Level Laser Therapy)를 이용한 골조직 치료의 발달

오늘날 레이저 장치들은 의학 및 치의학에 광범위하게 이용되고 있다. 이러한 장치들에는 CO₂ 레이저, Nd:Yttrium aluminum garnet (Nd:YAG) 레이저, Argon 레이저, Er:YAG 레이저, 그리고 Excimer 레이저 등의 고출력 레이저와 He-Ne 레이저, Semiconductor 레이저 등의 저출력 레이저들이 있다. 저출력 레이저 치료는 주로 동통 경감, 창상치유¹⁶, 신경손상 치유 등 다양한 병적 상태의 치료를 향상시키기 위하여 사용된다. 최근의 연구¹⁷에 의하면 저출력 레이저 치료는 골 개조 동안 골 형성을 자극하는 것으로 나타났으며 치의학 분야에서 저출력 레이저에 관한 연구가 점차 활발하게 진행되고 있고 임상적 적용 범위도 확대되고 있다. 저출력 레이저란 용어는 soft lasers, mild lasers, cold lasers를 포함하는 새로운 국제적 정의가 생겼는데, 즉, 저출력

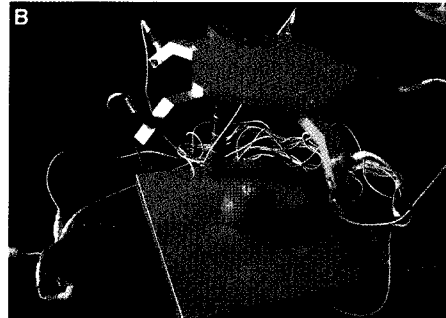
레이저는 조사 중에 열에 의해서 조직의 온도가 36.5°C를 넘지 않거나 정상적인 몸의 온도를 증가시키지 않는 레이저 광원으로 정의된다. 예를 들면, 808nm의 파장을 가지는 GaAlAs 다이오드 레이저는 이전의 다른 레이저보다 더 우수한 조직 투과력을 보이며, 열에 의한 조직 손상은 거의 없다¹⁸. 따라서 저출력 레이저가 피하 조직에 조사되면 흡수가 잘되는 교원질에 우선 흡수되어 결체 조직 재생과 염증 조절뿐만 아니라 골 형성에도 깊게 관여할 수 있다¹⁸.

임플란트에 대한 저출력 레이저 조사는 주위 조직과 골 유착에 있어서 골 형성에 긍정적인 역할을 하였다¹⁹. 교정학 분야에서는 저출력 레이저 조사가 치아 이동에 따른 동통을 감소시키고, 골 재생을 촉진하며, 재발을 방지하고 구개 확장의 유지를 증진시키는 것으로 알려졌다. 그러나 골 개조와 치의학 분야에서 티타늄 임플란트에 저출력 레이저를 조사하였을 때의 기본적인 기전에 대한 연구가 적어 더 많은 연구가 필요하다.

일반적으로 임상적인 또는 수술적 목적으로 통용되는 조사레이저는 고에너지 용량을 사용하는 고출력 레이저이다. 반면에 저출력 레이저 치료는 임상에서 빈번하게 사용되지 못하고 아직은 주로 실험적 연구에 많은 관심을 받아왔다. 이 두 치료의 기본적 차이는 전자는 레이저의 발열 효과를 이용하고, 후자는 광생물학적 (photobiological) 효과에 의한 생물학적 현상에 의한 것이다. 저출력 레이저의 특징적 기능에 대하여 세포 및 분자 생화학적으로 널리 연구되었으며, 최근 수 년간 연조직과 경조직의 치료에 레이저 광, 특히 soft laser의 사용이 증가하고 있다. 성장인자 분비에 의한 신경의 빠른 재생과 새로운 혈관 형성 등의 과학적 발견은 연조직의 우수한 치유를 의미하므로 주목하게 되고, 손실된 골의 재생에서 저출력 레이저에 의한 골모세포의 증식은 임상적으로 매우 흥미 있는 분야이기도 하다. 예를 들면, Helium-Neon (HeNe) 레이저를 3주 동안 조사하였을 때 더 빠른 골 형성을 보이기도 하며, 토끼 하악의 hydroxyapatite 임플란트 주위의 새로운 골 형성 증가도 보였으며,



A GaAlAs 다이오드를 사용한 국산 저출력 레이저 장치 3개의 레이저 광원을 동시에 조사할 수 있다.



저출력 레이저 광원 5개를 동시에 조사하여 달걀의 곡면에 집중하여 조사하는 레이저 조사장치를 교안하여 실험하였다.

그림 1.

Gallium-Aluminium-Arsenide (GaAlAs) 레이저에서는 조사량에 비례해서 (10.8-108 J/cm²/day) 골 결절 형성에 유의한 증가가 발견되었다^{11,20~26}.

최근 연조직 재생에도 저출력 레이저를 이용하는 경우가 증가하고 있다. 고출력 레이저에 관한 연구는 많이 이루어져 왔지만 아직까지 저출력 레이저 치료에 관한 연구는 많이 이루어지지 못하고 있다. 저출력 레이저는 악골의 피하 골막 부위까지 레이저 광이 투과되기 때문에 골 조직에 영향을 줄 수 있는데, GaAlAs 다이오드 레이저는 820-840nm 파장을 사용하는 경우 다른 종류와 비교해서 수분흡수가 적고 훨씬 큰 조직 투과율을 보였다. 즉, 시험관내 실험에서, 적외선에 가까운 850nm, 10mW의 저출력 레이저에 의한 피질골 투과 양상은 골 장축 방향으로 최대 18mm, 피질-수질 방향으로 약 6mm 통과하였다²⁷. 이는 치과 임플란트의 골 유착에도 사용되어 질 수 있음을 의미한다⁹.

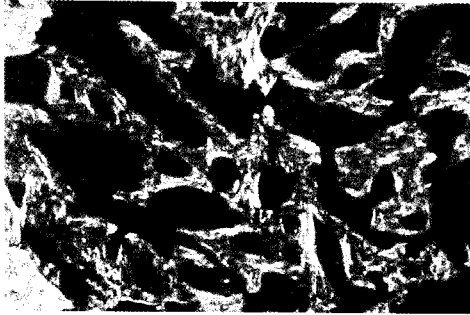
저출력 레이저 발생 장치가 LED (light emitting diode)의 사용으로 대체되면서 소형의 저출력 레이저 기기가 만들어지고 있는데 이들 중 일부는 의료용 레이저 조사기로 제작되어서 근육통, 이명, 신경통 등에 사용되기도 한다. 본 연구에 사용된 저출력 레이저 장치는 국내에서 생산된 의료용 레이저 조사기의 하나로

서 상품명 이 i-body [(SYE-H100, 서연전자(주))]인데 (그림 1A), 5mW의 전원을 사용하고 GaAlAs 다이오드를 사용해서 출력되는 파장은 650nm가 기본이고 635, 658, 785, 808 nm의 전극을 선택할 수 있으며 피부나 팔목 등에 쉽게 적용할 수 있는 보조 장비를 함께 공급하는 기기이다. 이 제품의 총 중량이 70gm 정도 밖에 안되어서 쉽게 휴대할 수 있기 때문에 환자가 스스로 저출력 레이저를 조사할 수 있도록 교안하였으며 한국 식품의약품 안전청에 통증완화의 사용목적으로 등록되어 있다 (A37020).

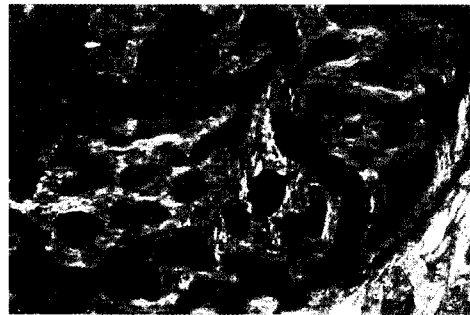
2. 저출력 레이저의 골조직 형성 작용 기전

저출력 레이저 조사는 조직세포를 가열시키지 않고 파장에 따라 조사된 골에 골 형성 증식, 콜라겐 축적, 골 신생을 증가시키는 효과가 있는데 이러한 현상을 레이저 광생체조절 (Laser Photobiomodulation) 효과라 한다²⁸. 저출력 레이저의 골 치유에 대한 기전은 확실히 이해되지는 않지만 여러 요인과 혈관생성의 유도²⁹, 교원질 합성, 골 생성 세포의 증식과 분화³⁰, 미토콘드리아의 호흡작용과 ATP의 합성³¹ 등에 의한 것으로 생각된다. 적외선 레이저 에너지의 효과는 주로 치유 초기단계에 보여지며, 이는 세포 증식이 가장

레이저 조사 안함



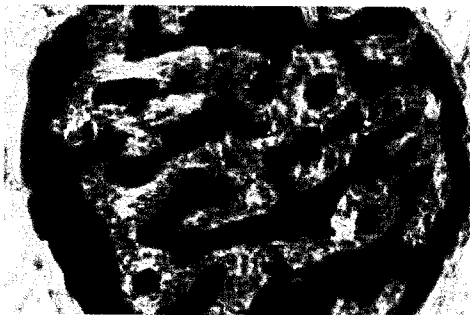
수술후 8일



수술후 15일

대조군에서는 편광현미경 관찰에서 골주 내 허버시안계 형성이 수술후 15일까지 빈약하고 성장도 저조하였다.

레이저 조사 함



수술후 7일



수술후 14일

실험군에서는 편광현미경 관찰에서 골주 내 허버시안계 형성이 수술후 7일에는 빈약하였으나 수술후 14일에는 전체 골주에서 매우 잘 발달되었다. (Caravello-Freitas et al. Journal of Photochemistry and Photobiology B : Biology 70 (2003) 81-89)

그림 2.

활발한 치유 초기단계에 아마도 레이저 광생체조절의 효과가 증가되는 것으로 여겨진다⁵⁾.

골 형성에 대한 레이저의 광생체조절이 간엽세포에서 생긴 전반적 효과인지 골모세포를 직접적 자극해서 생긴 것인지는 명확하지 않다. 그러나 레이저를 조사한 세포들에서 주요 성장인자들, 그 중 대부분은 FGF (fibroblast growth factor) 분비가 증가되었으며 또한 레이저의 광생체조절에 의해서 혈관화의 증가 및 염증반응이 신속하게 진행되면서 이에 따르는 치유 과정으로 골 기질 합성이 촉진된다고 설명된다⁵⁾. 백서 경골의 골 결손에 대한 치유기전과 레이저의 광생체조

절에는 상호관계가 있는데 저출력 레이저 조사에 의해서 골 기질을 생산하는 골모세포 활성화뿐 아니라 골 흡수와 재형성을 증진시키기 위해 파골세포 활성을 자극함으로써 골 흡수와 신생골 형성이 균형을 이루면서 골조직 내에 골 소주의 생성이 촉진된다. 이는 저출력 레이저가 조사된 백서의 경골에서 조사 후 8~15일경에 활성화된 골모세포가 골 소주 변연부에 일렬로 뾰뾰하게 배열되는 조직학적 양상으로 추론할 수 있다.

저출력 레이저에 의해서 일차적으로 관찰되는 조직학적 양상은 많은 양의 교원질 섬유다발이 나타나는 것인데 이는 레이저의 광생체조절에 의해서 교원질 생

산이 증가되었음을 의미하며 교원질은 골의 세포의 기질로 중요한 요소이므로 골 조직 내의 다량의 교원질 섬유다발은 기질의 광화 후에 신생골 형성을 유도시키는 것으로 생각된다. 아직은 레이저의 광생체조절이 교원질 합성에 관여하는 기전이 완전히 밝혀지지 않았지만, 아마도 저출력 레이저 조사가 유전자 조절 또는 교원질 대사에 관여하는 효소 활성 조정 때문일 것으로 추측된다⁴⁵⁾. 한편, 저출력 레이저 조사 후에 치유조직에 칼슘과 인이 현저하게 높게 나타났는데 이러한 것은 저출력 레이저의 적용이 근본적으로 새로운 골 형성 환경을 성숙시킨다는 것을 의미한다. 이때 조직학적 관찰에서 저출력 레이저를 조사한 치유조직에서 새로운 혈관의 생성, 골과 섬유모세포의 성장이 두드러지게 나타났다. 그러므로 이와 같은 조직학적 및 조직화학적 증거는 저출력 레이저가 골의 초기 치유에서 대사와 골화를 향상시킨다는 것을 의미한다³²⁾.

편광 현미경으로 관찰되는 석회화 된 골주 내의 하버시안계는 골주와 골세포의 성숙 과정에서 필연적으로 발달되는 구조이다. 따라서 골주 내에 하버시안계의 구조가 잘 발달되어 있으면 골조직이 잘 성숙되어 있다고 할 수 있다. 일반적인 골 손상에 의한 치유과정에서는 하버시안계의 발달이 잘 관찰되지 못하고 미성숙한 woven bone의 형태가 보이는데 골 손상 부위에 BMP를 투여하는 경우에는 하버시안계의 형성이 촉진되는 것으로 알려져 있다. 그런데 저출력 레이저에 의한 광생체조절 현상에 의해서 골주 내 하버시안계의 성숙이 촉진됨이 확인되었는데^{15,24,25,33)} (그림 2), 이는 적외선 레이저광이 콜라겐 축적의 증가, 빠른 피질골 치유, 및 하버시안계의 조기 성장을 유도하기 때문이다³³⁾. 그리고 석회화와의 관계성 때문에 ALP의 활동성이 일반적으로 골 형성의 중요한 표지로 여겨지는데^{34,35)}, 레이저 조사 12~15일 후에 골형성 부위의 칼슘의 증가, ALP 활성화, 골 소주의 발달 등이 관찰된다.

골 치유 과정은 여러 단계를 거치는데, 1)손상에 의한 혈관 파열, 2)혈액 응고기전의 활성화, 3)혈종 형성, 4)혈관 신생 활성화, 5)염증세포, 섬유모세포, 줄기

세포의 모집, 6)성장인자와 사이토카인 분비 등인데, 이와 같은 골 치유 과정에는 혈관의 신생에 따른 혈류 공급이 증가로 인한 결체조직 내 교원질 및 골 형성 과골 재형성^{36~38)}, 그리고 VEGF(vascular endothelial growth factor) 같은 성장인자나, 골모세포와 파골세포의 모집, 생존, 활성을 자극하는 사이토카인, 그리고 골 치유에 필수적인 혈관신생 등이 명백하게 관련 되어 있다^{39,40)}. 저출력 레이저 조사 후에 골 조직 내의 세포들에서 HSP (heat shock protein)의 발현이 특징적인데, 이는 혈관 신생과 연관되기 보다는 레이저에 의한 가열 현상에 대한 세포 보호 효과로 설명되고 있다⁴¹⁾.

저출력 레이저조사는 혈관 신생에 큰 영향을 미치는데³⁵⁾, 저출력 He-Ne 레이저 조사는 백서 경골에 인위적으로 형성된 구멍의 치유를 효과적으로 촉진하였으며 골 성장의 촉진 작용, 골모세포성 골형성과 파골세포성 골흡수의 증가를 동시에 유도하였다^{42,43)}. 한편, 사람에서는 X선 과다 노출에 의해서 혈류 공급이 악화된 골 손상 병소 부위에 저출력 레이저를 사용해서 주변의 혈관 조직을 증식시킴으로써 골조직 병소 내 미세순환을 재생시킬 수 있었다^{37,44~46)}. 따라서 골 형성 및 치유를 위해서는 혈관의 재생이 필수적이기 때문에^{47~49)}, 저출력 레이저에 의한 혈관 생성 기전은 골 치유에 매우 중요한 역할을 할 수 있다³⁷⁾. 한편, 저출력 레이저를 1, 2, 및 8 헤르츠로 맥동시켜서 조사시킨 경우에 훨씬 증가된 골모세포 증식과 골 형성이 관찰되었는데, 8 헤르츠 맥동성 레이저 보다는 1과 2 헤르츠 맥동성 레이저에서 보다 큰 효과를 보였다¹⁴⁾. 이는 아마도 맥동의 횟수에 비례하지 않고 단순한 맥동 충격에 의한 효과로 해석되므로 1 또는 2 헤르츠의 맥동성 저출력 레이저가 세포들이나 기질에 물리화학적 자극으로 작용할 것으로 추측된다.

부가적으로, 저출력 레이저는 근육이나 인대 등에서 저산소증에 의해 발생하는 유해성 활성 산소의 생산을 억제하는 항산화 효과를 보이는데 세포 배양 실험에서 저출력 레이저 조사에 의해서 superoxide

dismutase의 작용이 증가되었다⁵⁰). 그리고 저출력 레이저는 생체 보호 물질인 HSP-70 등의 분비를 촉진시키는 효과가 있으므로 재생의학 분야에서 저출력 레이저의 효과적인 사용이 소개되었다⁵¹).

여러 연구자들에 의해서 위와 같은 저출력 레이저 효과들을 체계적으로 고찰해서 저출력 레이저의 작용 기전을 밝히는 과정이 계속되고 있는데, 아직도 저출력 레이저의 골형성을 촉진시키는 작용기전을 분명히 설명하지 못하고 있으나 저출력 레이저에 의해서 깊게 침투 조사된 다량의 광양자/광전자들이 골조직의 주요 분자들에 직접 작용해서 골 대사과정이나 신호 전달체계를 원활하게 항진시키는 것으로 추측되고 있다.

3. 저출력 레이저의 골 형성 효과

저출력 레이저의 골형성에 대한 기전은 완전히 밝혀지지 않았으나, 광화학적 혹은 광역학적인 자유 라디칼 및 산화제의 생산이 저출력 레이저의 세포기능 효과의 원인으로 제시되고 있다. 저출력 레이저는 콜라겐 형성의 증가와 활성화를 통하여 골 재생에서 더 나은 골 기질을 제공함이 알려지고 있다. Wistar 백서의 경골을 손상시킨 후에 0.03, 0.3 그리고 0.9 J의 He-Ne 레이저를 매일 조사한 결과 처음 1주간 파골세포의 침윤과 골 소주의 증가를 보였으며, 2주 경에는 대조군에 비하여 기질 콜라겐의 조직화(섬유의 평행배열)를 형성하였다⁴³). 백서의 결손된 두개골에 대한 생체실험에서 GaAlAs 다이오드 장치를 이용한 저출력 레이저는 골 치유와 골 광화를 유도하였다⁵²). 백서의 발치 후 치조골에서의 저출력 레이저의 효과를 조사한 결과, 저출력 레이저는 골 침착의 증가를 보여 골화를 자극하였다¹⁷). 한편, 만성 골수염의 합병증에 의한 노인환자의 골절 치료 시 저출력 레이저를 사용한 결과로 빠른 치유를 보였으며, 이는 저출력 레이저가 골절에서 골 융합을 증가시키는 데에 비침습적이면서도 효과적인 치료도구로 쓰일 수 있음을 나타낸다.

GaAlAs 저출력 레이저 조사는 교정 치료에서 급속 구개확장 동안 정중구개봉합에서의 골 재생을 크게 자극하였는데 혈관 신생, 콜라겐 합성 및 골 형성 등이 골조직 재생에 큰 영향이 있음을 나타내었다⁵³). 대체로 약 1~5 J/cm² 용량의 레이저 조사가 골과 연조직에 긍정적 효과를 유발하는 것으로 보인다²⁸).

한편, 백서의 장골 골 결손의 치유과정에서 골 이식재를 이용한 골 형성 실험에서 저출력 레이저가 소 뼈의 기질 단백질에 의한 골 재생에 긍정적 효과가 있음을 나타냈는데, 실험 후 15일에 골 형성이 감지되었고 교원질의 증가와 파골 활성 및 골 소주 형성의 증가는 실험 후 30일에 뚜렷하게 관찰되었다²⁸). 그리고 Wistar 백서의 장골에 생긴 골 결손에 소 뼈에서 얻은 이식골과 함께 BMPs (bone morphogenic proteins)를 이식하고 저출력 레이저에 의한 광생체 조절을 한 결과 대조군에 비하여 섬유모세포 이장 증식이 증가되었고^{54,55}), 콜라겐 섬유의 합성이 증가되었으며 골 소주들이 더욱 치밀해져서 골 재생 유도술(guided bone regeneration)의 항진 효과를 보았다^{5,53}).

미분화 세포에서 분화된 골모세포에 대한 저출력 레이저 조사가 골 기질 형성에 중요한 영향을 가지는 것에 대한 연구가 수행되었는데, 레이저 조사를 받은 그룹은 대조군과 비교하여 골 기질 형성에 있어서 상당한 증가를 보였으며 일반적으로 실험군은 대조군보다 10~15% 더 높은 침착을 보였고, 실험 후 8~12일 사이에 골 형성이 매우 증가하였다⁹). 이는 골 기질에서 세포가 기하급수적으로 증식하는 단계는 골모세포의 수가 골 조직 내에 최대가 되는 시기와 일치하는데, 골모세포가 복제되는 시간을 약 48~72시간 정도로 추정할 때 골 형성에 적당한 수의 골모세포의 증가는 대략 실험 후 8~12일에 나타나므로 저출력 레이저는 골모세포의 증식에 직접 관여하는 것으로 여겨진다⁹).

골의 흡수와 침착은 전신적, 국소적 요소 그리고 파골세포와 조골세포의 증식과 분화, 활동성 등에 영향을 받는다. 이러한 과정은 국소적인 사이토카인

(cytokine)에 의해서 영향을 받는다. 최근 골 개조 체계를 향상시키는 골 흡수 물질들의 다양한 역할이 밝혀지고 있는데 Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B Ligand (RANKL), osteoprotegerin (OPG) 등이 있다. RANKL은 골 개조에 영향을 주는 사이토카인과 결합해서 파골세포의 형성을 촉진하고 OPG는 RANKL을 방해하여 파골세포 형성을 억제한다. 조골세포가 활성화 되거나 OPG가 파골세포의 전구세포 표면에 있는 RANK에 부착되었을 경우 골 흡수는 방해될 수 있다. 그러므로 OPG, RANK, RANKL의 발현비율을 알면 골 형성 기전의 지표가 될 수 있는데 티타늄 임플란트와 치조골 개조에 대한 저출력 레이저의 효과는 저출력 레이저 조사 후 처음 72시간 동안에 골 형성 유사 세포에 대해 약한 생체자극으로 나타나고 신속하게 RANKL을 발현하고 제 6~8일 경부터 골모세포에서 OPG가 강하게 발현되면서 골 형성이 진행되는 것이 관찰되었다^{22,43,56}. 특히, 최근에 Kim 등²²은 Sprague-Dawley 백서의 경골에 티타늄 임플란트를 이식한 후 GaAlAs 다이오드 레이저를 조사시키는 동물실험을 수행하였는데 실험군에서 수술 후 1일부터 RANKL의 발현이 나타났으며 수술 후 3일에는 RANKL의 발현은 감소 되었으나 OPG의 강한 발현을 관찰하였다. 반면에 대조군에서는 수술 후 1일에 RANKL의 발현이 거의 관찰되지 않았으며 실험 기간 중에 RANKL의 발현이 미미한 정도이었으며 OPG의 발현도 실험 군에 비해서 매우 저조하였다. 그리고 조직학적 고배율 관찰에서 임플란트 표면부위의 골화 과정에서 레이저 조사로 인한 조직 변성은 관찰되지 않았다. 따라서 그들은 임플란트 이식 후에 저출력 레이저를 조사하는 것이 임플란트 주변의 골화를 촉진시킨다고 보고하였다²².

그밖에 Computer-aided morphometry로 신생골 형성부위를 양적 평가하고, Picosirius-polarization technique으로 콜라겐 섬유 기질의 배열을 연구한 결과에서도 저출력 레이저 치료에 의

해서 콜라겐 섬유 구조의 조직화가 성숙됨을 관찰하였다^{57,58}.

저출력 레이저에 의한 골 형성 효과는 골 치유의 초기 단계에 더 효과가 있는데 백서에서는 레이저 조사 후 약 14일에 가장 큰 골 형성 효과가 나타났고, 토끼에서는 장골에 생긴 골 결손에 대하여 저출력 레이저를 조사한 경우 실험 후 3주경에 골 형성이 뚜렷해졌으며 골 치유가 약 6주 정도 걸렸다²⁶. 따라서 저출력 레이저에 의한 골 형성 정도는 개체의 종류에 따라 다를 수 있으므로 사람에서는 적어도 수술 후 3주 이상 저출력 레이저의 조사가 필요할 것이다. 한편, Gordjestani 등⁴⁰의 연구에서는 결손 골에 대한 레이저 치료를 한 실험군과 대조군의 차이를 설명하지 못하였다. 이는 아마도 제한된 동물 수를 사용하였고 동물의 전신적 내부조절 요인이 저출력 레이저의 전신적 효과에 영향을 미쳤기 때문으로 여겨진다.

저출력 레이저는 생체 외에서 SaOS-2 세포의 분화와 성장에 약한 상승 효과를 가지며 1 J/cm^2 의 레이저 용량에서 최상의 결과를 얻을 수 있다고 보고되었다. 이러한 용량에서 세포를 치료할 때 약간의 세포 증식 증가와 ALP의 특이적 활동성이 증가하였으며⁵⁹ 골 형성 표지자인 Collagen I과 OPN이 높은 수준으로 나타났다. 2 J/cm^2 의 저출력 레이저 조사에서는 처음 48시간 동안의 배양에서 골모세포 분화와 OPN, Collagen I mRNA의 발현이 낮게 나타났지만 72시간 후에는 OPN과 Collagen I mRNA의 발현과 생존 능력이 있는 골모세포의 수가 유의한 차이는 없으나 조금 더 높게 나타났다^{20,34}.

4. 저출력 레이저의 임상적용

1971년에 처음으로 Turhani 등이 발표한 저출력 레이저 치료가 골화를 촉진하는 것에 대한 생물학적 자극 효과에 관한 연구⁶⁰ 이래로 저출력 레이저를 티타늄 (Titanium) 임플란트에 적용하였는데 저출력

레이저 조사가 임플란트의 골에 대한 기능적 부착에 대해 긍정적 효과를 가짐을 인장시험과 조직형태학적 평가¹⁹⁾ 및 에너지-분산 X선 미세평가 (energy-dispersed X-ray microanalysis) 등에서 관찰한 결과, 저출력 레이저 조사에 의해서 실험군의 임플란트는 대조군에 비해 더 나은 골 부착을 보였으며 임플란트 표면의 광물질 분석에서 칼슘과 인산 함유량이 더 증가하였다²⁰⁾ 결과적으로 치과용 티타늄 임플란트를 백서에 이식 후 초기 치유를 위해 저출력 레이저를 조사하면 조직에 손상을 입히지 않고 임플란트 주위 골의 흡수와 골 재생이 향상되었는데 이때 RANKL 과 OPG의 면역조직화학법을 통한 1, 3, 7, 14, 21일째 평가에서 대조군에 비해서 실험군에서 RANKL이 더 신속하게 증가하였으며 OPG는 조직 내 고르게 강한 발현을 보였다. 대조군에 비하여 실험군에서 골 유착 동안 골의 밀도가 더 높게 나타났다. 이는 결과적으로 저출력 레이저에 의해서 대상으로 골 활성이 확대되고 골 모세포에 의한 골 형성이 증가된 것을 나타낸다²²⁾ 토끼 경골의 피질골에 동전 모양의 매식체를 이식하고 10일간 GaAlAs 다이오드 레이저 장치를 적용하여 골과 매식체 사이에 대한 저출력 레이저의 영향을 평가하였을 때 저출력 레이저는 티타늄 매식체가 골에 기능적으로 부착되는 것을 관찰하였는데 이러한 현상은 저출력 레이저가 임플란트에 대한 골 치유 및 성장을 촉진시키는 것으로 설명되었다²³⁾. 이 결과들은 저출력 레이저 조사가 임플란트 시술시 골 치유를 촉진시키는 데 희망적인 치료 기법이 될 수 있음을 제시한다.

한편, 교정 분야에서는 교정 치료시 저출력 레이저를 이용하였을 때 Hong-Meng 등의 연구에서 교정 치료 기간 동안 동통이 감소함이 보고되었고^{61~63)}, 이는 저출력 레이저를 조사받은 인체 내 세포들이 활성화되기 때문인데, 특히 세포막의 투과성이 증가되어서 동통이 감소되고, 창상 치유가 촉진되며, 근육이 이완되고, 면역과 신경 기능이 향진되는 것으로 설명된다⁶³⁾. 어쨌든, 저출력 레이저 조사를 교정 치료시 치

아 이동에 따르는 골 형성 기전으로 사용하기 위해서는 일반적인 저출력 레이저 보다는 더 파장이 길고 출력이 큰 레이저를 사용하는 것이 유리할 것이다⁶⁴⁾.

그밖에 치태 (dental plaque)에 포함되어 있는 세균들이 30초 동안의 7.3mW Helium/Neon (He/Ne) 레이저 조사에 의해서 살균되는 현상이 보고된⁶⁵⁾ 이래 치아 우식 병소에 저출력 레이저를 조사하여 치아 우식증을 일으키는 세균들이 살균되는 것이 관찰되었고⁶⁶⁾, 저출력 레이저를 조사해서 치주병을 일으키는 세균을 살균해서 신속한 치주병 치료 효과를 보고하였으며^{67,68)}, 근관 치료에 저출력 레이저를 조사하여 근관 내 세균을 살균하기도 하였는데^{69,70)}, 특히 저출력 레이저가 구강 내 빈발하는 재발성 진균 감염의 원인균인 Candida Albicans을 특이하게 살균 작용하는 것이 보고되어서 구강 점막이나 의치의 소독에 안전하게 사용하는 방법들이 개발되고 있다^{71~73)}. 따라서 저출력 레이저는 여러 방면으로 특이한 생물학적 현상을 일으킬 수 있는 도구로서 향후 심도 깊은 과학적 연구가 필요하다.

5. 국내 저출력 레이저 연구 개발 현황

최근에는 저출력 레이저와 동일 파장을 사용했을 때 LED조사가 동일한 생화학적 효과를 보인다고 알려짐에 따라 LED를 이용한 저출력 레이저의 개발이 이루어지고 있다. 저출력 레이저를 대용하는 광원인 LED를 사용하여 제작한 저출력 레이저 기기는 안전하며, 효율적이며, 또한 저가이기 때문에 주로 동통 완화나 창상 치료에 이용되고 있다. 현재 치과용 레이저로 판매되는 기기들은 주로 CO₂, Nd:Yag, 반도체, Er:Yag 등을 레이저 발생 소재로 사용하고 있으며, (주)물방울레이저, 포인트메디컬, 메가젠, (주)PSMED, Gigaa Optronics Technology Company, OroScience, ZJKClaser, Hefei Hongbo Medical Science & Technology Co.,

LEIDENT Company, Deka, National Laser Technology, Inc., BioLase Technology, Inc., Millenium Dental Technologies, Inc., Biolitec, Inc., Karl Storz Endoscopy 등의 회사에서 개발하여 국내에서 판매되고 있다. 근래에 각광을 받고 있는 물방울레이저는 환부에 레이저를 직접 조사하는 방식이 아니라 2780nm의 극저주파를 사용하는 레이저 빛을 축적시킨 미세 물방울을 환부에 투여해서 레이저 에너지를 분자간 결합 에너지로 저장한 물 분자가 순간적으로 기화하면서 연조직을 자르게 된다 (<http://www.pointmedical.co.kr/>). 물방울레이저가 치과영역에 소개된 이후 임상적으로 좋은 결과들이 보고되고 있다. 물방울레이저는 일반적 연조직 수술, 각종 치주질환, 시린이 치료, 협소대 및 설소대 절제술, 치은성형 수술, 각종 구강 내 궤양, 헛바늘 등의 제거와 같이 다양한 임상 분야에 적용되고 있다. 물방울레이저를 임플란트 식립시 사용하였을 경우 열에 의한 골조직 괴사가 일어나지 않고 뛰어난 지혈효과로 시술시 시야확보가 유리해서 빠르고 정확하게 수술을 진행할 수 있는 장점이 있다. 물방울 레이저가 물의 액체 동력학적인 힘을 사용하기 때문에 임플란트 표면에 열 발생과 손상 없이 임플란트 표면을 소독 처리할 수 있다. 임플란트 식립 후에 발생하는 임플란트 주위염에 대한 물방울 레이저의 효과를 알기 위해 4마리의 비글 개를 이용하여 평가한 연구에서, 대조군에 비해 물방울레이저로 처리한 실험군에서 골융합이 더 잘되는 것이 관찰되었다. 그러나 자가골과 인공골을 이식하는 실험군에서는 임플란트 매식체 주변에 섬유성 조직이 가득 차 있었으며 불량한 골 융합상태를 보여주었다 <최성림, 임플란트 주위염에 대한 물방울 레이저조사가 미치는 영향, 익산 : 원광대학교 대학원, 2008. 2>.

국내 연구자에 의해서 저출력 레이저를 대용하는 광원인 LED 조사가 골 재생에 미치는 영향을 알기 위한 동물실험이 수행되었는데, 골 결손부에 이식재의 유무에 따른 LED 조사 효과를 대조군과 비교하였다.

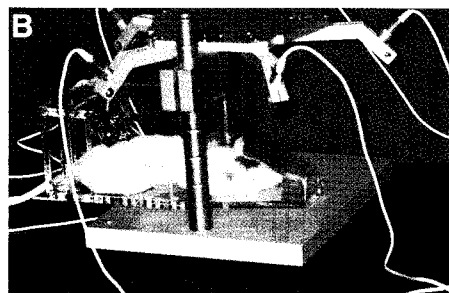
몸무게가 150g내 외인 백서 50마리를 실험에 이용하였으며, 1) 이식재의 유무, 2) LED 조사 유무, 그리고 3) LED 조사 횟수에 따라 동물을 처리하였다. 술 후 2주에 희생하고 방사선학 및 조직학적 소견을 관찰하였다. 실험이 진행되는 동안 동물에서 육안적으로 감염이나, 열개, 혈종 및 괴사의 흔적은 관찰되지 않았다. 방사선학적으로 이식군에서 그리고 조사 횟수에 의존해서 방사선 불투과상이 증가하였다. 조직학적 소견으로 신생골이 이식군에서 그리고 조사 횟수에 따라 더욱 많이 생성되었다 <한세우, 전남대학교 대학원: 2004. 2>.

6. 본 실험실에서 관찰한 저출력 레이저의 골 형성 효과

본 실험실에서 사용한 저출력 레이저 장치는 국내에서 생산된 의료용 레이저 조사기인 i-body [SYE-H100, 서연전자(주), www.ibody-m.com]로서 그림 1에서 보이는 바와 같이 백서의 전두골에 레이저를 조사시키기 위한 레이저 조사장치를 제작하여 사용하였다. 한 개의 레이저 전극이 5mW의 에너지만을 조사하기 때문에 골조직 내 충분한 레이저 조사가 이루어지기 위해서 한번에 25mW의 레이저 에너지를 각각 다른 방향에서 전달시키기 위해서 레이저 조사장치를 그림 1과 같이 고안하였으며 우선 달걀을 이용해서 발열 현상을 조사하였다. 레이저 조사 장치와 달걀을 실온 (20℃)에서 24시간 방치한 다음 5개의 레이저를 동시에 30분 동안 조사한 후에 달걀의 표면 온도를 표면 부착 디지털 온도계로 측정한 결과 약 1.5℃의 온도 상승을 관찰하였다 (그림 1B). 이는 대부분의 레이저 열 에너지는 달걀 내부로 열전도에 의해서 흡수 분산되기 때문에 레이저 조사 부위의 온도 상승은 미약한 것으로 추정하였다. 그리고 백서의 전두골을 효과적으로 조사하기 위해서 플라스틱으로 제작한 백서 고정 틀을 사용해서 위에서 설명한 레이저 조사장치에



백서의 두개골을 2mm 직경으로 손상시킴.



술후 매일 650nm, 5mW의 레이저를 조사하였다.

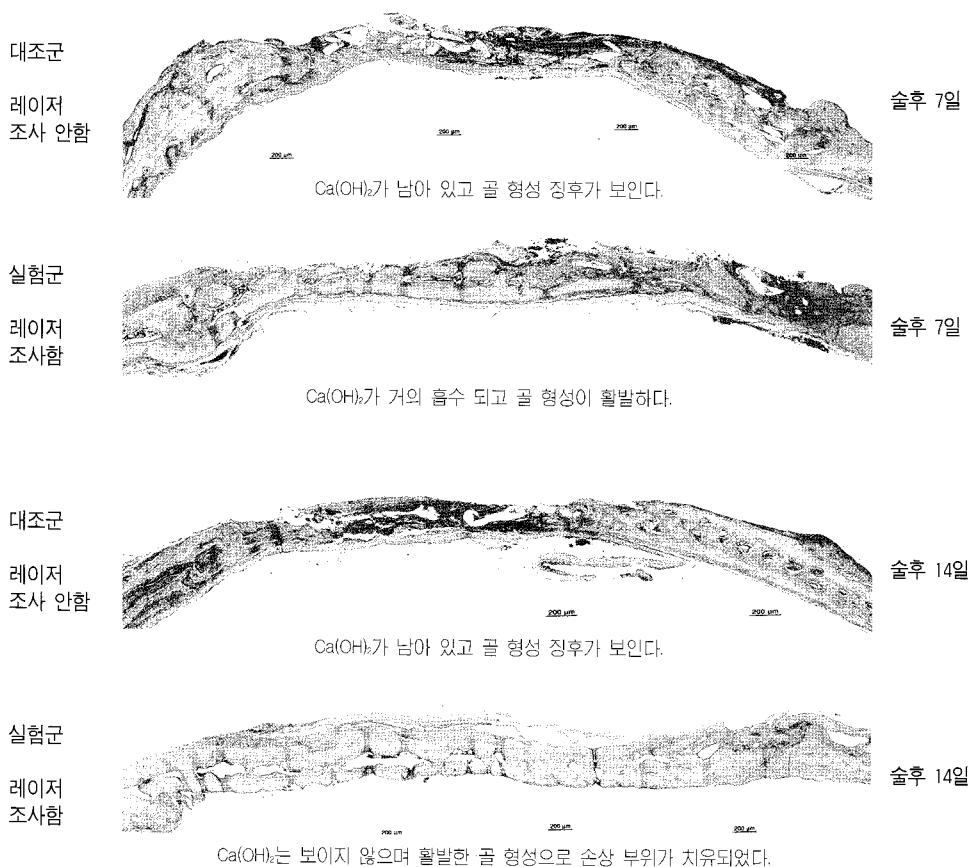


그림 3.

위치하고 레이저 광선이 백서의 전두골 부위에 맞출 수 있도록 고안하였다(그림 3B).

저출력 레이저 조사가 골형성에 미치는 영향을 관찰

하기 위하여 백서의 전두골 손상을 치유하는 실험을 수행하였다. 12마리의 Sprague-Dawley 백서를 Ketamin (60mg/kg, ketamine hydrochloride,

Yuhan Co., Korea)과 Rumpun (3mg/kg, xylazine hydrochloride, Bayer Korea, Korea)을 4:1로 섞어서 근육 주사로 마취시켰으며, 백서의 전두골을 노출하고 직경 8mm 정도의 원형 골 결손을 만들었다 (그림 3A). 이 때 전두골이 천공되어서 두뇌의 외피가 노출되도록 하였으며 골 손상 부위에 약 1mg의 calcium hydroxide를 투여하고 골막을 덮어서 봉합하였다. 수술 후 백서들을 각각 6마리씩 대조군과 실험군으로 나누었으며 실험군의 백서는 수술 후 1일부터 매일 레이저 조사 장치에 넣어서 650nm의 파장으로 30분 동안 레이저 조사를 수행하였다 (그림 3B). 저출력 레이저 조사 후 제 1, 2, 3주에 대조군과 실험군에서 각각 2마리의 백서를 희생시켜서 전두골을 박리하여 10% 중성 포르말린에 고정시켰다. 고정된 표본은 탈회 후에 통법에 의해서 조직 표본을 제작하여 현미경 관찰하였다.

결과적으로 대조군에서는 수술 후 3주까지 골 손상 회복이 불량하였는데, 실험군에서는 수술 후 3주경에 골 손상이 거의 회복되어 매우 신속한 신생골 형성이 이루어짐이 관찰되었다. 대조군에서는 수술 후 1주에는 신생골 형성 양상이 매우 미약하였으며 손상 부위에 투여한 calcium hydroxide의 덩어리가 흡수되지 않은 채로 잔존되어 있었다. 골 손상 부위 전체에 육아성 혈관 증식이 미약하고 대상성으로 만성 염증세포들이 미만상으로 침윤되어 있었다. 이러한 대조군의 소견은 수술 후 2주에서도 유사하게 나타났는데 신생골 형성을 위한 골모세포의 증식이 미약하게 관찰되었으나 골 소주의 형성은 활발하지 못하고 아직도 상당히 많은 양의 calcium hydroxide가 병소 부위에 편재되어 있었다. 그리고 마찬가지로 만성 염증세포 침윤이 미만성으로 관찰되었다. 이에 비해서 실험군에서는 수술 후 1주 관찰에서 수술 시에 골 손상 부위에 투여한 calcium hydroxide의 대부분이 흡수되어서 소수의 calcium hydroxide 덩어리들만 병소 부위에서 관찰되었으며 골모세포의 증식이 활발해지

고 골 손상 주변부에서부터 골소주의 활발한 생성이 관찰되었다. 그리고 수술 후 2주에는 골 손상 부위에 투여한 calcium hydroxide는 거의 발견되지 않고 골소주 생성이 활발하게 진행되어서 골 손상 부위 전체를 신생 골 소주로 채워지는 양상이 관찰되었다 (그림 3).

따라서 백서의 전두골 손상에 대한 저출력 레이저의 치유 효과를 알기 위한 실험에서 골 손상 부위에 calcium hydroxide를 첨가해서 투여한 후에 수술 후 저출력 레이저 조사는 650nm, 5mW의 LED 광원을 5개를 레이저 조사장치에 고정해서 5개의 레이저 광원들이 각각 다른 방향에서 백서의 전두골에 조사하는 방식으로 수술 후 매일 30분 동안 조사한 결과 대조군에 비해서 실험군의 골손상 부위에 매우 활발한 신생골 형성이 수술 후 1주부터 관찰되었으며, 수술 후 3주에는 백서 전두골의 손상이 거의 회복되었으므로 본 연구에서 사용한 저출력 레이저가 골 손상 부위의 골 형성을 효과적으로 촉진시킬 수 있다고 판단된다.

7. 결 론

여러 학자들에 의해서 저출력 레이저가 골 형성을 촉진시킬 수 있다는 연구 결과들이 알려지고 있는데, 현재는 주로 저출력 레이저를 이용한 동물실험들이 많이 수행되고 있으나 향후 치과 임상 등에서도 임플란트 주위골이나 외과적으로 손상된 악골 또는 치조골의 회복을 위하여, 그리고 치아 교정치료 중에 동통 완화 및 신속한 골 형성을 유도하기 위하여 저출력 레이저의 사용이 고려될 수 있다. 그러므로 앞으로 저출력 레이저에 대한 학술적인 연구와 더불어 실제 임상적인 연구를 보다 체계적으로 추진하여 저출력 레이저의 치학적 활용을 개발하는 것이 바람직하다.

참 고 문 헌

1. Rochkind, S, M Rouso, M Nissan et al. Systemic effects of low-power laser irradiation on the peripheral and central nervous system, cutaneous wounds, and burns. *Lasers Surg Med.* 1989; 9:174-182.
2. Walsh, LJ. The current status of low level laser therapy in dentistry. Part 1. Soft tissue applications. *Aust Dent J.* 1997; 42:247-254.
3. Silva Junior, AN, AL Pinheiro, MG Oliveira et al. Computerized morphometric assessment of the effect of low-level laser therapy on bone repair: an experimental animal study. *J Clin Laser Med Surg.* 2002; 20:83-87.
4. Nissan, J, D Assif, MD Gross et al. Effect of low intensity laser irradiation on surgically created bony defects in rats. *J Oral Rehabil.* 2006; 33:619-924.
5. Mester, E, AF Mester, A Mester. The biomedical effects of laser application. *Lasers Surg Med.* 1985; 5:31-39.
6. Kamali, F, M Bayat, G Torkaman et al. The therapeutic effect of low-level laser on repair of osteochondral defects in rabbit knee. *J Photochem Photobiol B.* 2007; 88:11-15.
7. Khadra, M, SP Lyngstadaas, HR Haanaes et al. Effect of laser therapy on attachment, proliferation and differentiation of human osteoblast-like cells cultured on titanium implant material. *Biomaterials.* 2005; 26:3503-3509.
8. Saperia, D, E Glassberg, RF Lyons et al. Demonstration of elevated type I and type III procollagen mRNA levels in cutaneous wounds treated with helium-neon laser. Proposed mechanism for enhanced wound healing. *Biochem Biophys Res Commun.* 1986; 138:1123-1128.
9. Dortbudak, O, R Haas, G Mallath-Pokorny. Biostimulation of bone marrow cells with a diode soft laser. *Clin Oral Implants Res.* 2000; 11:540-545.
10. Gordjestani, M, L Dermouth, Thierens. Infrared laser and bone metabolism: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1994; 23:54-56.
11. Khadra, M. The effect of low level laser irradiation on implant-tissue interaction. In vivo and in vitro studies. *Swed Dent J Suppl.* 2005; 1-63.
12. Pires Oliveira, DA, RF de Oliveira, RA Zangaro et al. Evaluation of low-level laser therapy of osteoblastic cells. *Photomed Laser Surg.* 2008; 26:401-404.
13. Stein, A, D Benayahu, L Maltz et al. Low-level laser irradiation promotes proliferation and differentiation of human osteoblasts in vitro. *Photomed Laser Surg.* 2005; 23:161-166.
14. Ueda, YN Shimizu. Effects of pulse frequency of low-level laser therapy (LLLT) on bone nodule formation in rat calvarial cells. *J Clin Laser Med Surg.* 2003; 21:271-277.
15. Pinheiro, ALME Gerbi. Photoengineering of bone repair processes. *Photomed Laser Surg.* 2006; 24:169-178.
16. Braverman, B, RJ McCarthy, AD Ivankovich et al. Effect of helium-neon and infrared laser irradiation on wound healing in rabbits. *Lasers Surg Med.* 1989; 9:50-58.
17. Takeda, Y. Irradiation effect of low-energy laser on alveolar bone after tooth extraction. Experimental study in rats. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1988; 17:388-391.
18. Ohshiro, TRG Calderhead. Development of low reactive-level laser therapy and its present status. *J Clin Laser Med Surg.* 1991; 9:267-275.
19. Khadra, M, HJ Ronold, SP Lyngstadaas et al. Low-level laser therapy stimulates bone-implant interaction: an experimental study in rabbits. *Clin Oral Implants Res.* 2004; 15:325-332.
20. Ozawa, Y, N Shimizu, G Kariya et al. Low-energy laser irradiation stimulates bone nodule formation at early stages of cell culture in rat calvarial cells. *Bone.* 1998; 22:347-354.
21. Liu, X, R Lyon, HT Meier et al. Effect of lower-level laser therapy on rabbit tibial fracture. *Photomed Laser Surg.* 2007; 25:487-494.
22. Kim, YD, SS Kim, DS Hwang et al. Effect of low-level laser treatment after installation of dental titanium implant-immunohistochemical study of RANKL, RANK, OPG: an experimental study in rats. *Lasers Surg Med.* 2007; 39:441-450.
23. Lirani-Galvao, AP, V Jorgetti, OL da Silva. Comparative study of how low-level laser therapy and low-intensity pulsed ultrasound affect bone repair in rats. *Photomed Laser Surg.* 2006; 24:735-740.
24. Weber, JB, AL Pinheiro, MG de Oliveira et al. Laser therapy improves healing of bone defects submitted to autologous bone graft. *Photomed Laser Surg.* 2006; 24:38-44.
25. Gerbi, ME, AL Pinheiro, C Marzola et al. Assessment of bone repair associated with the

참고 문헌

- use of organic bovine bone and membrane irradiated at 830 nm. *Photomed Laser Surg.* 2005; 23:382-388.
26. Lopes, CB, AL Pinheiro, S Sathaiah et al. Infrared laser light reduces loading time of dental implants: a Raman spectroscopic study. *Photomed Laser Surg.* 2005; 23:27-31.
 27. Bossy, J, JM Chevalier, P Sambuc et al. In vitro survey of low energy laser beam penetration in compact bone. *Acupunct Electrother Res.* 1985; 10:35-39.
 28. Marquez Martinez, ME, AL PinheiroLM Ramalho. Effect of IR laser photobiomodulation on the repair of bone defects grafted with organic bovine bone. *Lasers Med Sci.* 2007.
 29. Oron, U, T Yaakobi, A Oron et al. Attenuation of infarct size in rats and dogs after myocardial infarction by low-energy laser irradiation. *Lasers Surg Med.* 2001; 28:204-211.
 30. Yaakobi, T, L MaltzU Oron. Promotion of bone repair in the cortical bone of the tibia in rats by low energy laser (He-Ne) irradiation. *Calcif Tissue Int.* 1996; 59:297-300.
 31. Morimoto, Y, T Arai, M Kikuchi et al. Effect of low-intensity argon laser irradiation on mitochondrial respiration. *Lasers Surg Med.* 1994; 15:191-199.
 32. Pretel, H, RF LizarelliLT Ramalho. Effect of low-level laser therapy on bone repair: histological study in rats. *Lasers Surg Med.* 2007; 39:788-796.
 33. Pinheiro, AL, ME Gerbi, EA Ponzi et al. Infrared Laser Light Further Improves Bone Healing When Associated with Bone Morphogenetic Proteins and Guided Bone Regeneration: An in Vivo Study in a Rodent Model. *Photomed Laser Surg.* 2008.
 34. Ueda, YN Shimizu. Pulse irradiation of low-power laser stimulates bone nodule formation. *J Oral Sci.* 2001; 43:55-60.
 35. Barushka, O, T YaakobiU Oron. Effect of low-energy laser (He-Ne) irradiation on the process of bone repair in the rat tibia. *Bone.* 1995; 16:47-55.
 36. Perkowski, P, R Ravi, RC Gowda et al. Endovenous laser ablation of the saphenous vein for treatment of venous insufficiency and varicose veins: early results from a large single-center experience. *J Endovasc Ther.* 2004; 11:132-138.
 37. Winet, H, JY BaoR Moffat. A control model for tibial cortex neovascularization in the bone chamber. *J Bone Miner Res.* 1990; 5:19-30.
 38. Carano, RAEH Filvaroff. Angiogenesis and bone repair. *Drug Discov Today.* 2003; 8:980-989.
 39. Glowacki, J. Angiogenesis in fracture repair. *Clin Orthop Relat Res.* 1998:S82-89.
 40. Sivakumar, B, LE HarryEM Paleolog. Modulating angiogenesis: more vs less. *Jama.* 2004; 292:972-977.
 41. Tiffée, JC, JP GriffinLF Cooper. Immunolocalization of stress proteins and extracellular matrix proteins in the rat tibia. *Tissue Cell.* 2000; 32:141-147.
 42. Kawasaki, KN Shimizu. Effects of low-energy laser irradiation on bone remodeling during experimental tooth movement in rats. *Lasers Surg Med.* 2000; 26:282-291.
 43. Garavello-Freitas, I, V Baranauskas, PP Jazeiro et al. Low-power laser irradiation improves histomorphometrical parameters and bone matrix organization during tibia wound healing in rats. *J Photochem Photobiol B.* 2003; 70:81-89.
 44. Albrektsson, T. Microangiographic representation of the microvascular system in bone tissue: a vital microscopic evaluation in the rabbit. *Clin Orthop Relat Res.* 1981:286-293.
 45. Leunig, M, TJ Demhartner, A Sckell et al. Quantitative assessment of angiogenesis and osteogenesis after transplantation of bone: comparison of isograft and allograft bone in mice. *Acta Orthop Scand.* 1999; 70:374-380.
 46. Hansen-Algenstaedt, N, C Schaefer, L Wolfram et al. Femur window--a new approach to microcirculation of living bone in situ. *J Orthop Res.* 2005; 23:1073-1082.
 47. Gerber, HP, TH Vu, AM Ryan et al. VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation. *Nat Med.* 1999; 5:623-628.
 48. Hausman, MR, MB SchafflerRJ Majeska. Prevention of fracture healing in rats by an inhibitor of angiogenesis. *Bone.* 2001; 29:560-564.
 49. Street, J, M Bao, L deGuzman et al. Vascular endothelial growth factor stimulates bone repair by promoting angiogenesis and bone turnover. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002; 99:9656-9661.
 50. Fillipin, LI, JL Mauriz, K Vedovelli et al. Low-level laser therapy (LLLT) prevents oxidative stress and reduces fibrosis in rat traumatized Achilles

참 고 문 헌

- tendon. *Lasers Surg Med.* 2005; 37:293-300.
51. Avni, D, S Levkovitz, L Maltz et al. Protection of skeletal muscles from ischemic injury: low-level laser therapy increases antioxidant activity. *Photomed Laser Surg.* 2005; 23:273-277.
 52. Khadra, M, N Kasem, HR Haanaes et al. Enhancement of bone formation in rat calvarial bone defects using low-level laser therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004; 97:693-700.
 53. Saito, SN Shimizu. Stimulatory effects of low-power laser irradiation on bone regeneration in midpalatal suture during expansion in the rat. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1997; 111:525-532.
 54. Webb, C, M DysonWH Lewis. Stimulatory effect of 660 nm low level laser energy on hypertrophic scar-derived fibroblasts: possible mechanisms for increase in cell counts. *Lasers Surg Med.* 1998; 22:294-301.
 55. Yu, W, JO NaimRJ Lanzafame. The effect of laser irradiation on the release of bFGF from 3T3 fibroblasts. *Photochem Photobiol.* 1994; 59:167-170.
 56. Teitelbaum, SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science.* 2000; 289:1504-1508.
 57. Andrade, GB, F Riet-Correa, GS Montes et al. Dating of fibrotic lesions by the Picrosirius-polarization method. An application using the lesions of Lechiguana (bovine focal proliferative fibrogranulomatous panniculitis). *Eur J Histochem.* 1997; 41:203-209.
 58. Pickering, JGDR Boughner. Quantitative assessment of the age of fibrotic lesions using polarized light microscopy and digital image analysis. *Am J Pathol.* 1991; 138:1225-1231.
 59. Stein, E, J Koehn, W Sutter et al. Initial effects of low-level laser therapy on growth and differentiation of human osteoblast-like cells. *Wien Klin Wochenschr.* 2008; 120:112-117.
 60. Mester, E, T Spiry, B Szende et al. Effect of laser rays on wound healing. *Am J Surg.* 1971; 122:532-535.
 61. Turhani, D, M Scheriau, D Kapral et al. Pain relief by single low-level laser irradiation in orthodontic patients undergoing fixed appliance therapy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006; 130:371-377.
 62. Lim, HM, KK LewDK Tay. A clinical investigation of the efficacy of low level laser therapy in reducing orthodontic postadjustment pain. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1995; 108:614-622.
 63. Ross, GA Ross. Low level lasers in dentistry. *Gen Dent.* 2008; 56:629-634.
 64. Limpanichkul, W, K Godfrey, N Srisuk et al. Effects of low-level laser therapy on the rate of orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofac Res.* 2006; 9:38-43.
 65. Dobson, JM Wilson. Sensitization of oral bacteria in biofilms to killing by light from a low-power laser. *Arch Oral Biol.* 1992; 37:883-887.
 66. Burns, T, M WilsonGJ Pearson. Killing of cariogenic bacteria by light from a gallium aluminium arsenide diode laser. *J Dent.* 1994; 22:273-278.
 67. Sarkar, SM Wilson. Lethal photosensitization of bacteria in subgingival plaque from patients with chronic periodontitis. *J Periodontal Res.* 1993; 28:204-210.
 68. Moritz, A, N Gutknecht, O Doertbudak et al. Bacterial reduction in periodontal pockets through irradiation with a diode laser: a pilot study. *J Clin Laser Med Surg.* 1997; 15:33-37.
 69. Gutknecht, N, A Moritz, G Conrads et al. Bactericidal effect of the Nd:YAG laser in in vitro root canals. *J Clin Laser Med Surg.* 1996; 14:77-80.
 70. Gouw-Soares, S, N Gutknecht, G Conrads et al. The bactericidal effect of Ho:YAG laser irradiation within contaminated root dentinal samples. *J Clin Laser Med Surg.* 2000; 18:81-87.
 71. Maver-Biscanin, M, M Mravak-StipeticV Jerolimov. Effect of low-level laser therapy on *Candida albicans* growth in patients with denture stomatitis. *Photomed Laser Surg.* 2005; 23:328-332.
 72. Maver-Biscanin, M, M Mravak-Stipetic, V Jerolimov et al. Fungicidal effect of diode laser irradiation in patients with denture stomatitis. *Lasers Surg Med.* 2004; 35:259-262.
 73. Wilson, MN Mia. Sensitisation of *Candida albicans* to killing by low-power laser light. *J Oral Pathol Med.* 1993; 22:354-357.