



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](#)

치의학 석사학위 논문

낭종 적출 후 사용된 rhBMP-2
효과의 정량적 분석

아주대학교 임상치의학대학원

임상치의학과/구강악안면외과학전공

황 두 연

낭종 적출 후 사용된 rhBMP-2
효과의 정량적 분석

지도교수 송 승 일

이 논문을 치의학 석사학위 논문으로 제출함.

2016년 8월

아주대학교 임상치의학대학원

임상치의학과/구강악안면외과학전공

황 두 연

황두연의 치의학 석사학위 논문을 인준함.

심사위원장 송 승 일 인

심 사 위 원 이 정 근 인

심 사 위 원 김 재 훈 인

아주대학교 임상치의학대학원

2016년 6월 17일

낭종 적출 후 사용된 rhBMP-2 효과의 정량적 분석

목적 : 이 연구의 목적은 낭종 적출 후 골 내 결손부에 사용된 rhBMP-2 의 효과를 골 형성 지수(osteogenesis index, OI)관점에서 정량적으로 평가하고자 함에 있다.

연구대상 및 방법 : 10 명의 환자 (12 개의 병소)는 전신마취 하 낭종 적출 시행 받았다. 12 개의 병소를 술 후 ACS(absorbable collagen sponge)와 rhBMP-2 를 함께 사용한 group A 와 ACS 만 사용한 group B 로 나누었다. 술 후 3 개월 CBCT 를 촬영하여 병소의 부피 변화를 측정한다. Hounsfield unit 을 달리 설정하여 그룹별로 OI 를 계산하여 통계적으로 차이가 있는지 알아보았다.

결과 : hounsfield unit 을 200 으로 설정한 경우 A 그룹의 OI 의 평균은 72.4%, B 그룹의 OI 의 평균은 55.1%였으며 두 그룹간 차이는 통계적으로 유의하였다 ($p=0.041$). Hounsfield unit 을 600 으로 설정한 경우 A 그룹의 OI 의 평균은 27.5%였고 B 그룹의 OI 의 평균은 18.9%였으며 두 그룹간의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다 ($p=0.394$).

결론 : rhBMP-2 를 술 후 골 결손부에 사용하면 신생골 형성 효과가 있으며 통상적인 골 이식을 대체하여 다양한 경우의 구강악안면영역의 골 결손부에 사용할만한 가치가 있을 것으로 생각된다.

핵심어 : rhBMP-2, 골 형성, 골 결손



차 례

국문요약	i
차례	iii
그림 차례	iv
표 차례	v
I. 서론	1
II. 연구대상 및 방법	3
A. 연구대상	3
B. 연구방법	3
1. 그룹설정	3
2. 병소의 부피 측정	4
3. 골 형성 지수	6
4. 평가 방법 및 통계 처리	6
III. 결과	8
A. 환자군	8
B. 병소의 부피와 OI	9
IV. 고찰	11
V. 결론	15
참고문헌	16
ABSTRACT	19

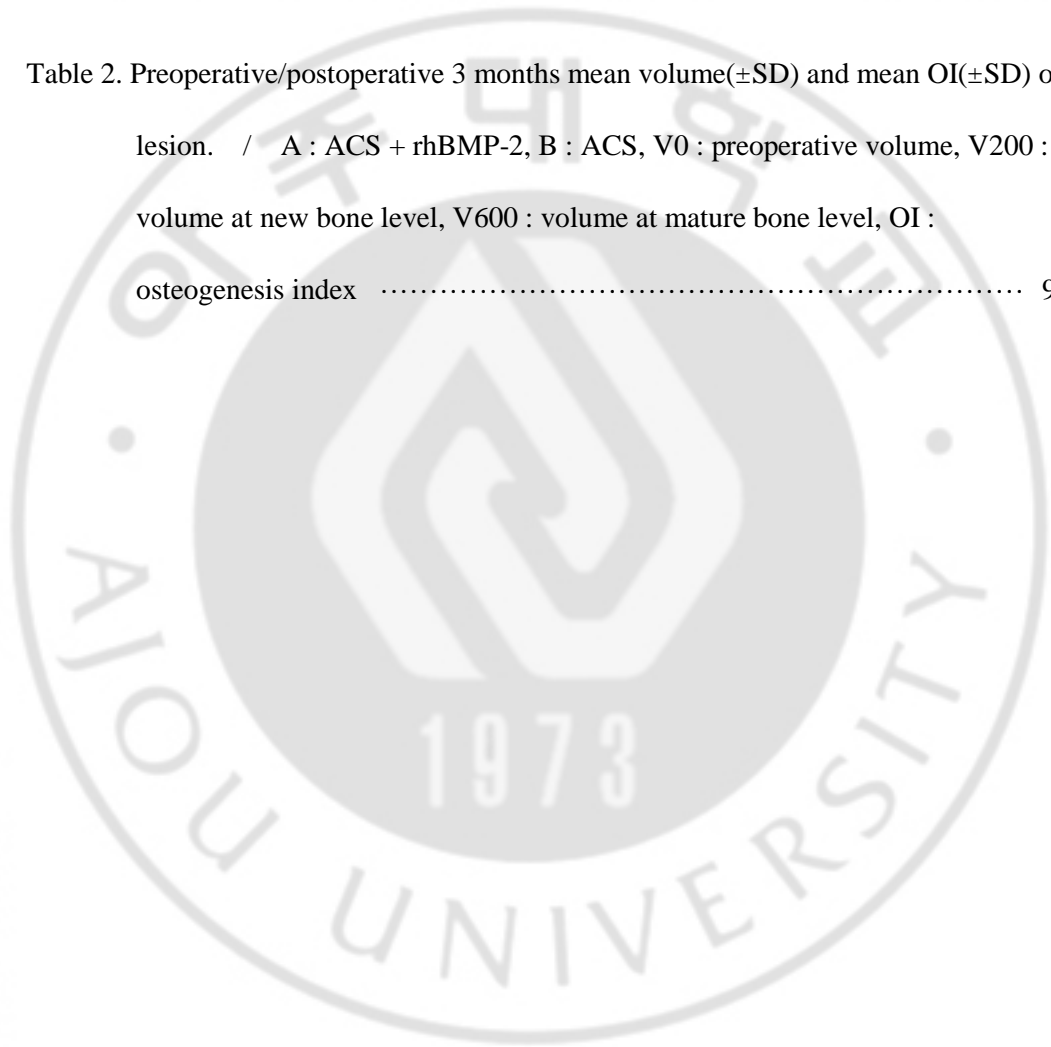
그림 차례

Fig. 1. Surgical procedures of Group A and Group B / Group A : ACS absorbed rhBMP-2 was applied in the bone defects, Group B : ACS alone was applied in the bone defects	4
Fig. 2. How to select the pixels only within the range of hounsfield unit wanted (selection process) / A: original CBCT image, B: drawing lesional area, C: selected pixels	5
Fig. 3. Remodeling with 3D model / The pixels regarded as lesion were selected at new bone level and mature bone level from all CT images	5
Fig. 4. Initial lesion and decreased lesion after 3 months / A : preoperative lesion, B : postoperative lesion at new bone level, C : postoperative lesion at mature bone level	6
Fig. 5. OI of Group A and Group B / OI of Group A and B at new bone level (left) and at mature bone level (right). At new bone level, statistically significant difference was seen between Group A and Group B ($p<0.05$).	10

표 차례

Table 1. Information of 12 lesions. / A : ACS + rhBMP-2, B : ACS 8

Table 2. Preoperative/postoperative 3 months mean volume(\pm SD) and mean OI(\pm SD) of lesion. / A : ACS + rhBMP-2, B : ACS, V0 : preoperative volume, V200 : volume at new bone level, V600 : volume at mature bone level, OI : osteogenesis index 9



I. 서론

구강악안면영역의 골 결손부는 감염, 외상, 병소, 침습적 수술 등의 다양한 원인으로 발생된다. 이러한 골 결손부의 기능과 심미의 회복을 위해서는 빠른 치유와 완전한 수복 필요하며 이를 해결하기 위한 노력과 연구들은 이전부터 진행되었다. 그 결과 다양한 골 이식재와 골 형성 인자들이 개발되었지만 이상적인 대체물은 개발되지 못했으며 관련 연구가 지속되고 있다.

BMP (Bone Morphogenic proteins)는 1965 년 Urist(Urist, 1965)에 의해 발견되어 미분화 골 형성 전구세포를 분화시키는 성질이 있음이 알려졌고, 현재까지 최소 20 여 종류 이상이 밝혀졌다. BMP 는 osteoconduction 기능만 있던 기존의 골 이식재와는 달리 osteoinduction 기능이 있어 구강악안면영역의 재건에 가장 적합한 골 이식 방법의 대안이 될 수 있다(Balaji, 2009). 이 중 BMP-2 는 Smad signal pathway 를 자극하거나 osteogenesis-related genes 의 전사를 제어함으로써 mesenchymal cell 이 osteoblast 로 분화하는데 중요한 역할을 하며 신생 골조직의 역동적인 균형을 유지하는데 깊이 관여하고 있다(Yang et al., 2014).

유전 공학의 발달로 재조합 DNA 기술을 통해 CHO cell (Chinese hamster ovary cell) 혹은 E.coli 로부터 인간의 재조합 골 형성 단백질을 개발하게 되었고 이를 rhBMP(recombinant human BMP)라 명명하고 이를 통해 BMP 의 사용이 더욱 용이하게 되었다(Kübler et al., 1998; Bessho et al., 2000). 2002 년 FDA 는 rhBMP-2 를 척추 고정술의 자가골 이식의 대체물로 승인했으며 2007 년에는 상악동

거상술과 발치와 주변의 치조골 결손부로의 자가골 이식 대체물로 승인하였다. 현재 치과영역에서 rhBMP-2는 구개열, 임플란트, alveolar bone augmentation, sinus augmentation, 턱뼈의 괴사, 구강악안면부의 재건 등에 사용되고 있으며 그 유용성과 효과가 입증되고 있다.

악골내 낭종은 구강악안면영역에서 흔히 발견되는 질환으로 대부분의 경우 제거가 요구된다. 많은 경우 악골내 낭종의 적출 후 자가골, 동종골, 이종골, 합성골 등의 이식을 행하고 있으며 골 이식의 여부는 표준 지침이 정립되어 있지 않아 술자의 경험과 기호에 따라 결정된다. 제거된 병소로 인한 골 결손부로의 골 이식재는 병소의 크기, 위치, 주변 골 상태, 봉합상태, 술 후 관리 양상의 영향으로 감염이 되는 경우가 있고 이식한 골을 다시 제거해야 하는 번거로움이 뒤따르기도 한다.

골 형성에 있어 rhBMP-2의 효과 많은 연구에 의해 증명되었으나 in vitro 실험 혹은 동물실험에 지나지 않고, 인간에게 사용된 경우에는 정량적이지 못한 사례 보고에 지나지 않는다. 본 연구의 목적은 낭종 적출술 후 골 이식이 적당치 않다고 판단되는 경우 빠른 치유와 골 형성을 도모하기 위해 rhBMP-2를 적용한 환자의 CBCT 영상을 통해 rhBMP-2의 효과를 정량적으로 분석해보고자 함에 있다.

II. 연구 대상 및 방법

A. 연구대상

2014 년 1 월 1 일부터 2015 년 3 월 31 일까지 아주대학교 병원 구강악안면외과에 내원하여 전신마취 하 낭종 적출술 후 rhBMP-2 와 ACS(absorbable collagen sponge)를 함께 혹은 ACS 만을 사용한 환자 중 술 전 CBCT 와 술 후 3 개월 CBCT 영상이 모두 있는 환자를 대상으로 하였다. 이 중 골 이식재 (DBM, DFDB, Bio-Oss)를 사용한 환자와 골다공증 등의 골 대사 관련 질병의 기왕력이 있는 환자는 분석의 객관성을 위해 제외하였다. 이러한 방법으로 10 명의 환자가 선택되었고 이 중 두 명의 환자는 두 개의 독립된 병소를 가지고 있어 총 12 개의 병소로 연구를 진행하였다.

B. 연구방법

1. 그룹 설정

전신마취 하 낭종 적출 후 골 결손부에 rhBMP-2 를 적신 ACS 를 적용하고 일차봉합을 진행한 6 개의 case 를 A 그룹, 병소 제거 후 ACS 만 적용하고 일차봉합을 한 6 개의 case 를 B 그룹으로 설정하였다 (Fig. 1). ACS 는 병소의 크기에 따라 최소 1 개에서 최대 5 개까지 사용하였고 rhBMP-2 는 최소 1 개에서 최대 2 개까지 사용하였다. rhBMP-2 로는 NOVOSIS (대웅제약, 한국), ACS 로는 Ateloplug (바이오랜드, 한국) 혹은 Rapidermplug (다림티센, 한국)을 사용하였다.



Fig. 1. Surgical procedures of Group A and Group B

Group A : ACS absorbed rhBMP-2 was applied in the bone defects, Group B : ACS alone was applied in the bone defects

2. 병소의 부피 측정

각 case 는 Simplant (Materialise, Belgium) 프로그램을 이용하여 분석되었다. 사용자가 지정한 영역에서 사용자가 설정한 hounsfield unit 범위 (최저값 -1024, 최대값 h 로 설정) 내의 pixel 들만 선택되는 기능 (Fig. 2)을 이용하여 모든 관상면 혹은 수평면에서 병소에 해당하는 pixel 을 선택하고 이것을 3D 영상으로 재구성하여 부피를 구한다 (Fig. 3). Hounsfield unit 의 범위는 최저값은 -1024 로 설정하고 최대값은 200 또는 600 으로 설정하였다. 즉 ① 신생골 수준 (-1024 이상 200 미만) ② 성숙골 수준 (-1024 이상 600 미만) 두 가지로 설정했고 ①의 경우는 hounsfield unit 이 200 미만인 pixel 을 병소로 간주한다는 것을 의미하고 ②의 경우는 hounsfield unit 이 600 미만인 pixel 을 병소로 간주한다는 것을 의미한다.

측정중의 시각적 오차를 줄이기 위해 부피 측정 전 CBCT 영상의 환자의 두부 위치를 관상면에서는 양측 orbitale 를 연결한 선, 수평면에서는 ANS (anterior nasal spine) 와 cervical vertebra 를 연결한 선, 시상면에서는 ANS 와 PNS (posterior nasal spine)를 연결한 선을 이용하여 재설정하였다. 그리고 측정의 정확성을 모든 case 의 부피 측정은 2 번 반복 되었고 두 수치의 평균치를 사용하여 연구를 진행하였다.

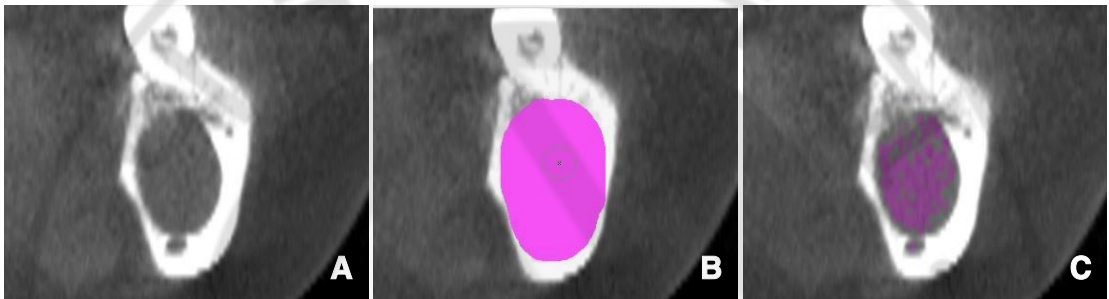


Fig. 2. Selection process

A: original CBCT image, B: drawing lesional area, C: selected pixels

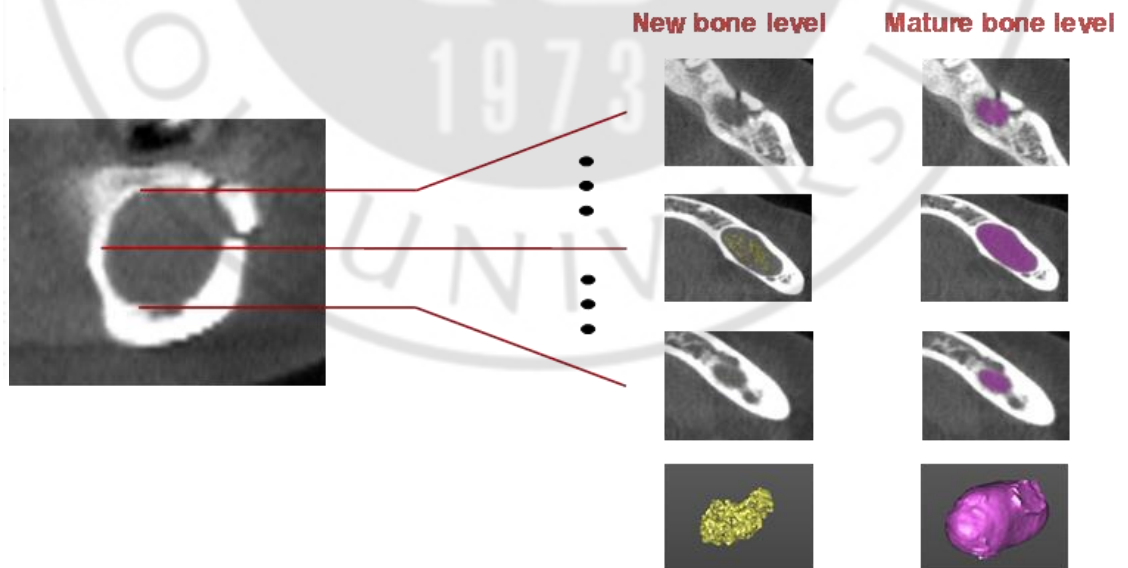


Fig. 3. Remodeling with 3D model

The pixels regarded as lesion were selected at new bone level and mature bone level from all CT images

3. 골 형성 지수

술 전 병소의 부피를 V_0 로 정의하고 술 후 3 개월 병소의 부피를 V_h ($h=200$ 또는 600)라 하고 골 형성 지수 (Osteogenesis index)는 $(V_0 - V_h) / V_0$ (%)로 정의한다 (Fig. 4).

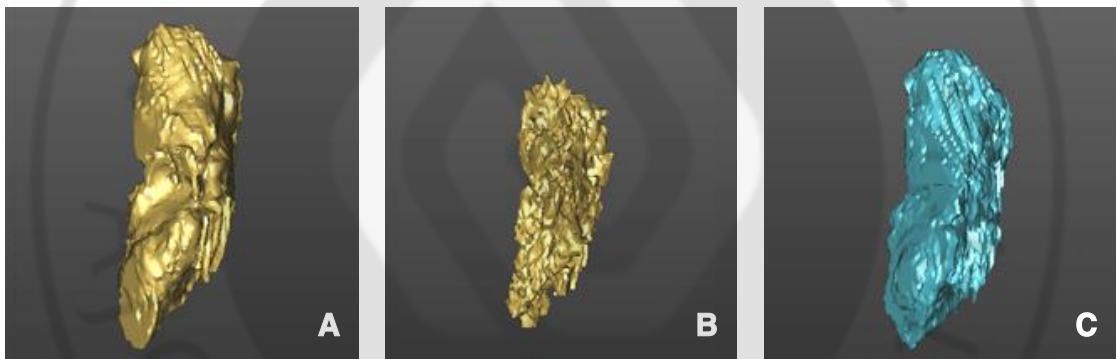


Fig. 4. Initial lesion and decreased lesion after 3 months

A : preoperative lesion, B : postoperative lesion at new bone level, C : postoperative lesion at mature bone level

4. 평가 방법 및 통계 처리

OI 를 이용하여 A 그룹과 B 그룹을 골 형성 측면에서 비교하고 통계적 유의성이 있는지 유의수준 $p < 0.05$ 에서 검정하였다. 통계 방법은 Mann-Whitney U test 를 사용했고 프로그램은 IBM SPSS 22.0 ver.을 이용하였다. 이 연구는

아주대학교 병원 기관연구윤리심의위원회로부터 승인을 받았다. (AJIRB-MED-MDB-15-203).



III. 결과

A. 환자군

환자들의 연령은 최저 16 세에서 최고 50 세였고 평균 연령은 36.25 세였으며 성별은 남성 9 명 여성 1 명이었다. 12 개의 병소 중 9 개는 하악에 위치했고 3 개는 상악에 위치하였다. 각각의 병소는 조직검사 결과 함치성 낭 9 개, 치근단 낭 2 개, KCOT 는 1 개로 나타났다. 모든 환자들은 특별한 합병증 없이 치유되었다 (Table 1).

Table 1. Information of 12 lesions.

Group	Age	Gender	Site	Diagnosis	V ₀ (cc)
A	16	M	Mandible	Dentigerous cyst	14.82
	50	F	Mandible	Dentigerous cyst	1.98
	21	M	Mandible	KCOT	6.47
	45	M	Mandible	Dentigerous cyst	2.27
	41	M	Mandible	Dentigerous cyst	3.14
	20	M	Mandible	Dentigerous cyst	5.02
B	51	M	Mandible	Dentigerous cyst	2.30
	48	M	Maxilla	Periapical cyst	6.64
	37	M	Mandible	Dentigerous cyst	1.24
	37	M	Mandible	Dentigerous cyst	2.67
	45	M	Maxilla	Dentigerous cyst	2.95
	40	M	Mandible	Periapical cyst	13.48

A : ACS + rhBMP-2, B : ACS

B. 병소의 부피와 OI

술 전 병소의 부피 (V_0)는 최소 1.24(cc) 최대 14.82(cc)로 측정되었고 평균은 5.25(cc)였다. OI 는 신생골 수준의 경우 최저 29.9% 최대 88.2% 평균 63.7%로 측정됐고, 성숙골 수준의 경우 최저 5.1% 최고 55.3% 평균 23.2%로 측정되었다. 신생골 수준에서 A 그룹의 평균 OI 는 72.4%였고 B 그룹의 평균 OI 는 55.1%였다. 성숙골 수준에서 A 그룹의 평균 OI 는 27.5%였고 B 그룹의 평균 OI 는 18.9%였다(Table 2).

Table 2. Preoperative/postoperative 3 months mean volume(\pm SD) and mean OI(\pm SD) of lesion.

Group	V_0	New bone		Mature bone	
		V_{200} (cc)	OI (%)	V_{600} (cc)	OI (%)
A	5.62 \pm 4.82	1.67 \pm 1.60	72.37 \pm 14.39	4.56 \pm 4.57	27.47 \pm 17.09
B	4.88 \pm 4.60	1.79 \pm 1.14	55.08 \pm 15.26	3.81 \pm 3.21	18.88 \pm 11.15

A : ACS + rhBMP-2, B : ACS, V_0 : preoperative volume, V_{200} : volume at new bone level, V_{600} : volume at mature bone level, OI : osteogenesis index

술 후 부피 측정 시 병소 내 hounsfield unit 의 증가는 병소의 전반적인 영역에서 나타났고 특히 병소 경계 주변에는 명확하게 나타났다. Hounsfield unit 을 200 으로 설정한 경우 두 군간의 차이는 통계적으로 유의했으며 ($p=0.041$) Hounsfield unit 을 600 으로 설정한 경우 두 군간의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다 ($p=0.394$) (Fig. 5).

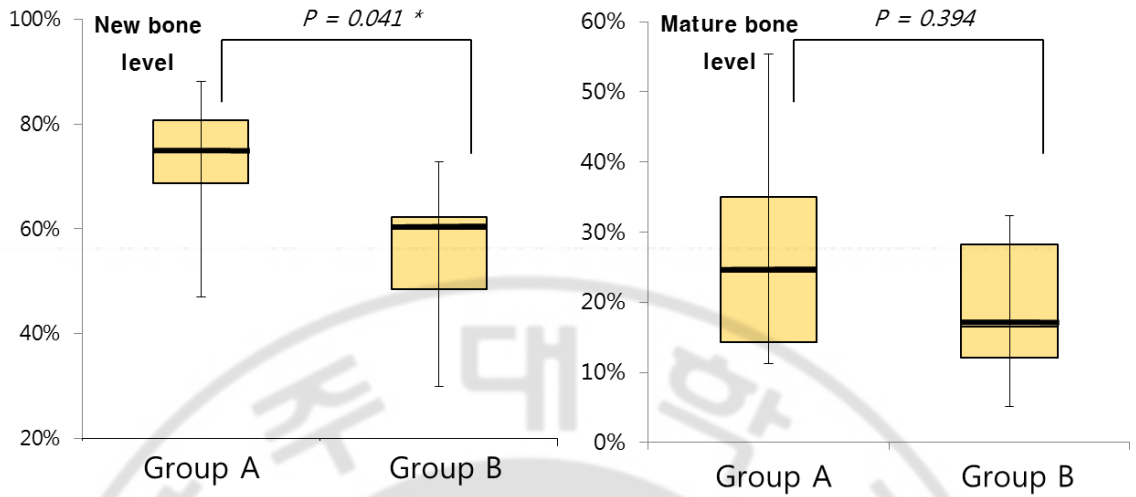


Fig. 5. OI of Group A and Group B

OI of Group A and B at new bone level (left) and at mature bone level (right). At new bone level, statistically significant difference was seen between Group A and Group B ($p < 0.05$).

IV. 고찰

인간의 뼈는 결손부나 골절이 생기면 골 성장의 양상과 비슷하게 성숙화 과정을 통해 이전의 형태로 재생되는 특징을 가지고 있다. 안정적인 골 치유과정은 적당한 혈류 공급, 부동을 통해 일어난다. 최초 4 주 동안 angiogenic cell 과 osteogenic cell 이 주변의 골벽과 골막으로부터 유래되고 woven bone 이 결손부의 중심으로 형성된다. 이러한 과정은 다양한 cytokines 와 growth factors 에 의해 일어난다(Schenk et al., 1994; Buser et al., 1998; Schilephake, 2002; Ogunlewe et al., 2006; Rodeo et al., 2010).

Critical-size bone defects 에는 자가골 이식이나 동종 골이식이 가장 좋은 방법이나 수 가지의 제한점이 있어 cell-based bone engineering 이 그 대안으로 대두되었다. 그리하여 MSCs (mesenchymal stem cells)와 EPCs (endothelial progenitor cells)가 주목 받았으나 시간적, 경제적 문제를 가지고 있어서 최근에는 인체 내부의 세포를 활성화 시키는 연구가 주목 받고 있다(Herrmann et al., 2015). 이 중 BMP, TGF- β , IGF, PDGF, VEGF 등을 이용한 factor-based bone engineering 에 관한 연구들이 진행되고 있다.

Ettl 등은 낭종 적출술 후 골 이식재 없이 일차봉합을 하는 것만으로도 충분히 좋은 치료이지만 growth factor, osteoblast, stem cell 등의 사용에 대해서는 연구가 필요하다고 하였다(Ettl et al., 2012). 직경 3cm 까지의 골 결손부는 12 개월 이후 완전한 골화가 진행되지만 더 큰 골 결손부에서는 24 개월까지 골가 진행되어(Chiapasco et al., 2000; Ihan Hren and Miljavec, 2008) 골 이식 등의

치유를 가속화 할 추가적인 처치가 필요하지만 감염 등의 합병증이 우려되어 하지 못하는 경우가 생기기도 한다. 그리하여 최근에는 rhBMP-2 를 ACS 에 흡수시켜 적용하는 방법을 사용하기도 한다.

Boyne 은 영장류에게 하악골 반절제술, 임플란트, 구개열 상황을 부여하고 rhBMP-2 만을 이용하여 치료하는 실험을 통해 rhBMP-2 는 골 이식재를 사용하지 않더라도 안면부 골 결손부의 재건에 유용하게 사용될 수 있음을 보고하였다(Boyne, 2001). Freitas 등은 absorbable collagen sponge 와 rhBMP-2 를 이용하여 치조골 증대술, 상악동 거상술, 발치와 보존술을 시행한 보고한 문헌들의 고찰을 통하여 ACS/rhBMP-2 의 사용이 치조골 증대술과 상악동 거상술에 사용하는 자가골 이식의 대안으로 등장하였다고 보고하였다(Freitas et al., 2015). Balaji SM 은 Aneurysmal bone cyst 제거 후 늑골 이식과 rhBMP-2 를 사용하여 치료함을 보고하였고(Balaji, 2009) Lee 등은 5 명의 낭종을 가진 환자에게 rhBMP-2 와 β -TCP/HA (tricalcium phosphate/hydroxyapatite)를 사용하여 치료함을 보고하였다(Jong Bum Lee, 2014).

이처럼 성공적인 예후를 나타내는 rhBMP-2 의 사용에는 몇 가지 한계를 가지고 있다. 하나는 rhBMP-2 의 반감기가 짧다는 것과 적용시킨 부위에서 빠르게 소실된다는 점이다. 이러한 한계 때문에 다량의 rhBMP-2 를 사용해야 하며 이것은 치료비용의 증가와 골 과증식, 면역반응으로 인한 부종이란 원치 않는 부작용을 야기하며(Takahashi et al., 2005; Shields et al., 2006; Carter et al., 2008) 최근에는 과도한 BMP-2 의 사용이 oral squamous cell carcinoma 를 유발한다고 보고되기도 하였다(Kim et al., 2014).

이러한 BMP 의 단점은 적절한 carrier 를 선택함으로써 보완될 수 있고 ACS 는 BMP 적용에 적절한 carrier 로 생각된다. Geiger 등은 기존의 문헌들을 참고해 이상적인 rhBMP-2 전달 방법을 정리하였고, 목적 세포가 분화되는 동안 BMP 를 적당량, 적당 농도로 발산시켜 osteogenic 능력을 향상시켜야 한다고 하였다(Carter et al., 2008). 최근에는 rhBMP-2 의 치료적 결과는 양과, 농도와, 적용 시간과 관련되어있음이 보고되었다(Geiger et al., 2003). 현재 BMP 의 carrier 로는 HA (hydroxyapatite), TCP (Tricalcium Phosphate), DBM (demineralized bone matrix), ACS 등이 사용되고 있다. 2008 년 Carter TG 등은 ACS 는 BMP 전달, 유지, 발산측면에서 적절한 carrier 이며 골이 재생을 위한 공간 유지 능력이 있다고 했으며 이것을 과하게 압축해서 사용할 경우 정상적인 골 형성을 방해할 수 있다고 하였다(Carter et al., 2008). Li, R. H. 등은 collagen sponge 를 사용한 경우 사용하지 않은 경우에 비해 2 배 이상 rhBMP-2 의 발산 기간이 증가함을 보고하였다(Li and Wozney, 2001).

골의 밀도는 Hounsfield unit 으로 평가될 수 있고 골의 종류에 따라 다양한 수치로 나타난다. 매우 치밀한 피질은 600 이상이며, 치밀한 피질골 / 해면골은 400 에서 600, 낮은 밀도의 골에서는 200 이하로 나타난다(Norton and Gamble, 2001; Shapurian et al., 2006). Tajima 등은 2013 년 임플란트 주변의 신생골 조직의 밀도는 185~713(mean \pm SD, 323 \pm 156.2)로 측정되었다고 보고하였다(Tajima et al., 2013). 본 연구에서는 이에 맞춰 200 을 신생골로 간주하였고 600 을 성숙골로 간주하였다. 본 연구에서 rhBMP-2 를 사용한 군은 비사용군보다 평균 골 형성 지수가 높았으며 hounsfield unit 을 200 으로 설정한 경우 통계적인 유의성이

있었다. 이것은 rhBMP-2 이 인체 내에서도 신생골 형성에 도움을 준다고 해석할 수 있다.

본 연구는 술 중 병소로 접근하기 위하여 행해진 골 삭제로 인한 술 후 병소의 부피 측정시 경계 설정의 어려움이 있었고 병소의 진단이 모두 같지 않다는 점, 술 전 병소로 인한 이차적 감염의 여부, 결손부의 주변골 상태, 수술시 사용한 ACS 의 개수와 rhBMP-2 의 농도에 대한 고려가 배제되어 있다는 한계점이 있다. 하지만 인간에게 사용된 rhBMP-2 의 효과를 정량적으로 분석하였다는 의의가 있다. 추후 인간에게 사용된 rhBMP-2 의 효과를 조직계측학적으로 분석하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

V. 결론

낭종 적출술 후 생긴 골 결손부에 사용된 rhBMP-2 는 신생골 형성을 증가시키며 rhBMP-2 와 ACS 를 함께 사용하는 것은 전통적인 골이식의 대안이 될 수 있다. 따라서 rhBMP-2 는 다양한 경우의 구강악안면영역의 골 결손부에 사용할만한 가치가 있을 것으로 생각된다.

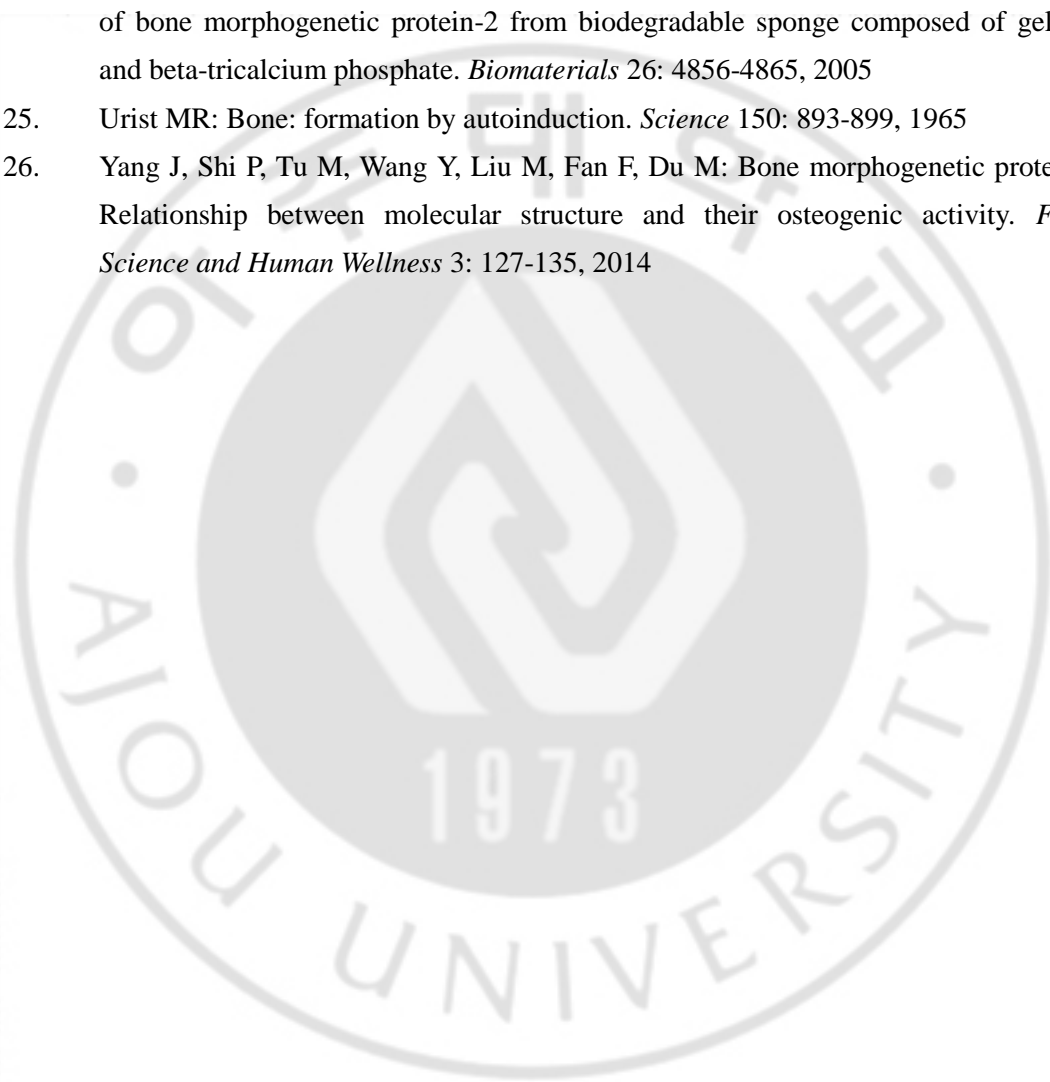


참고문헌

1. Balaji SM: Mandibular cystic defect: A composite approach with rhBMP-2 and rib graft. *J Maxillofac Oral Surg* 8: 27-30, 2009
2. Bessho K, Konishi Y, Kaihara S, Fujimura K, Okubo Y, Iizuka T: Bone induction by Escherichia coli-derived recombinant human bone morphogenetic protein-2 compared with Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human bone morphogenetic protein-2. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 38: 645-649, 2000
3. Boyne PJ: Application of bone morphogenetic proteins in the treatment of clinical oral and maxillofacial osseous defects. *J Bone Joint Surg Am* 83-A Suppl 1: S146-150, 2001
4. Buser D, Hoffmann B, Bernard JP, Lussi A, Mettler D, Schenk RK: Evaluation of filling materials in membrane-protected bone defects. A comparative histomorphometric study in the mandible of miniature pigs. *Clin Oral Implants Res* 9: 137-150, 1998
5. Carter TG, Brar PS, Tolas A, Beirne OR: Off-label use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) for reconstruction of mandibular bone defects in humans. *J Oral Maxillofac Surg* 66: 1417-1425, 2008
6. Chiapasco M, Rossi A, Motta JJ, Crescentini M: Spontaneous bone regeneration after enucleation of large mandibular cysts: a radiographic computed analysis of 27 consecutive cases. *J Oral Maxillofac Surg* 58: 942-948; discussion 949, 2000
7. Ettl T, Gosau M, Sader R, Reichert TE: Jaw cysts - filling or no filling after enucleation? A review. *J Craniomaxillofac Surg* 40: 485-493, 2012
8. Freitas RM, Spin-Neto R, Marcantonio Junior E, Pereira LA, Wikesjo UM, Susin C: Alveolar ridge and maxillary sinus augmentation using rhBMP-2: a systematic review. *Clin Implant Dent Relat Res* 17 Suppl 1: e192-201, 2015
9. Geiger M, Li RH, Friess W: Collagen sponges for bone regeneration with rhBMP-2. *Adv Drug Deliv Rev* 55: 1613-1629, 2003
10. Herrmann M, Verrier S, Alini M: Strategies to Stimulate Mobilization and Homing of Endogenous Stem and Progenitor Cells for Bone Tissue Repair. *Front Bioeng Biotechnol* 3: 79, 2015

11. Ihan Hren N, Miljavec M: Spontaneous bone healing of the large bone defects in the mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg* 37: 1111-1116, 2008
12. Jong Bum Lee TWK, Seok Hwan Ryu, Dong Yoon Shin, Hyun Ho Ryu, Seok Yong Park, Young Cho Shin, Bok Joo Kim, Hee Seong Hwang, Chul Hoon Kim): Technical Reports : The Use of Recombinant Human Bone Morphogenic Protein-2 (rhBMP-2) in Treatment for Cysts of the Oral and Maxillofacial Regions. *대한악안면성형재건외과학회지* 36: 25-29, 2014
13. Kübler N, Reuther J, Faller G, Kirchner T, Ruppert R, Sebald W: Inductive properties of recombinant human BMP-2 produced in a bacterial expression system. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 27: 305-309, 1998
14. Kim MJ, Kim KM, Kim J, Kim KN: BMP-2 promotes oral squamous carcinoma cell invasion by inducing CCL5 release. *PLoS One* 9: e108170, 2014
15. Li RH, Wozney JM: Delivering on the promise of bone morphogenetic proteins. *Trends Biotechnol* 19: 255-265, 2001
16. Norton MR, Gamble C: Bone classification: an objective scale of bone density using the computerized tomography scan. *Clin Oral Implants Res* 12: 79-84, 2001
17. Ogunlewe MO, Akinwande JA, Ladeinde AL, Adeyemo WL: Spontaneous regeneration of whole mandible after total mandibulectomy in a sickle cell patient. *J Oral Maxillofac Surg* 64: 981-984, 2006
18. Rodeo SA, Delos D, Weber A, Ju X, Cunningham ME, Fortier L, Maher S: What's new in orthopaedic research. *J Bone Joint Surg Am* 92: 2491-2501, 2010
19. Schenk RK, Buser D, Hardwick WR, Dahlin C: Healing pattern of bone regeneration in membrane-protected defects: a histologic study in the canine mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants* 9: 13-29, 1994
20. Schilephake H: Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. *Int J Oral Maxillofac Surg* 31: 469-484, 2002
21. Shapurian T, Damoulis PD, Reiser GM, Griffin TJ, Rand WM: Quantitative evaluation of bone density using the Hounsfield index. *Int J Oral Maxillofac Implants* 21: 290-297, 2006
22. Shields LB, Raque GH, Glassman SD, Campbell M, Vitaz T, Harpring J, Shields CB: Adverse effects associated with high-dose recombinant human bone morphogenetic protein-2 use in anterior cervical spine fusion. *Spine (Phila Pa 1976)*

- 31: 542-547, 2006
23. Tajima N, Ohba S, Sawase T, Asahina I: Evaluation of sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using platelet-rich fibrin as sole grafting material. *Int J Oral Maxillofac Implants* 28: 77-83, 2013
24. Takahashi Y, Yamamoto M, Tabata Y: Enhanced osteoinduction by controlled release of bone morphogenetic protein-2 from biodegradable sponge composed of gelatin and beta-tricalcium phosphate. *Biomaterials* 26: 4856-4865, 2005
25. Urist MR: Bone: formation by autoinduction. *Science* 150: 893-899, 1965
26. Yang J, Shi P, Tu M, Wang Y, Liu M, Fan F, Du M: Bone morphogenetic proteins: Relationship between molecular structure and their osteogenic activity. *Food Science and Human Wellness* 3: 127-135, 2014



Quantitative Analysis of Effect of rhBMP-2 after Cyst Enucleation

Doo Yeon Hwang

Department of Clinical Dentistry

The Graduate School of Clinical Dentistry, Ajou University

(Supervised by Associate Professor Seung Il Song)

PURPOSE : The aim of the study was to evaluate quantitatively the effect of rhBMP-2 used in bony defects after cyst enucleation in terms of osteogenesis index.

PATIENTS and METHOD : 10 patients (12 lesions) had cyst enucleation under general anesthesia. 12 lesions were postoperatively divided into Group A (6 lesions) in which absorbable collagen sponge (ACS) was used in combination with rhBMP-2, and Group B (6 lesions) in which ACS was used alone. At postoperative 3 months, CBCT scans was taken to measure change of the volume of the lesions. Osteogenesis index (OI) was calculated for

each group at two different hounsfield units to find whether there is any statistically significant difference between the two groups (Mann-Whitney U test).

RESULT : As tested at new bone level, the mean OI was 72.4% in Group A and 55.1% in Group B with statistically significant difference ($p=0.041$). As tested at mature bone level, the mean OI was 27.5% in Group A and 18.9% in Group B with no statistically significant difference ($p=0.394$).

CONCLUSION : Use of rhBMP-2 in bone defects after cyst enucleation seems to accelerate new bone formation. Therefore, it is considered that rhBMP-2 in combination with absorbable collagen sponge will be used as an alternative to conventional bone grafting in various cases.

Keywords : rhBMP-2, bone regeneration, bone defect