

抗癌劑가 齒牙組織에 미치는 影響에 關한 實驗的 研究

서울大學校 齒科大學

梁 棟 奎

— 目 次 —

- I. 緒 論
- II. 實驗材料 및 方法
- III. 實驗成績
- IV. 考 按
- V. 結 論
- 參考文獻
- 英文抄錄

II. 實驗材料 및 方法

齒牙組織의 變化를 檢鏡하여 多少의 知見을 얻었기에 玆에 報告하는 바이다.

實驗材料 : 本實驗에 使用한 動物은 一定期間 飼育한 純種白鼠 200匹을 同時에 交配하여 얻은 妊娠된 白鼠 50匹(實驗群), 30匹(對照群)에서 出生한 若白鼠 373匹로써 實驗群 224匹, 對照群 149匹을 使用하였다.

實驗方法 : 本 實驗에 使用한 白鼠 200匹中 妊娠된 白鼠 50匹에 對하여 Endoxan(日, 靈野義製藥社製)을 10mg/40gm 1cc를 2日間 筋注하였고 對照群으로 30匹에 對하여서는 같은 方法으로 生理的 食鹽水를 1cc 筋注하였다. 其後 1, 3, 5, 7, 14, 의 間隔을 두어 희생시켜 中和 Formaline에 固定通法에 爲하여 標本을 製作 H-E 二重染色하여 檢鏡하였다.

III. 實驗成績

抗癌劑 投與後 一定間隔을 두어 動物을 희생시켜 檢鏡한 結果 다음과 같은 變化를 볼수 있었다.

投與後 第1日 : 抗癌劑投與 第1日되는 경우에 있어서는 正常組織像과 別다른 點을 觀察할 수 없었다.

投與後 第3日 : 第3日經過된 경우에 있어서는 第1日經過된 경우와 別다른點은 없었으나 數例에 있어서 單이 Enamel organ 形成 및 Vestibular lamina 配列에 若干의 變化를 볼수 있었다.

投與後 第5日 : Cap stage, 및 Bell stage에 있어서 Enamel organ 및 Dental papilla의 組織像이 正常에 比하여 變化된 模樣으로써 一定한 配列을 이루지 못하고 Dental ridge에 分布된 細胞에 있어서도 正常에 比하여 activity가 적어 보였다.

投與後 第7日 : 第5日에 比하여 特別한 差異는 없었으나 比較的 第5日에서 나타나는 例數보다 더많은 例에서 觀察할 수 있었다.

I. 緒 論

現醫學分野에서 研究發展되나가는 중 가장 主力과 注目을 갖고있는 治療豫防의 하나가 癌治療問題라 할수 있다.

또한 癌原因發生에 對한 說 또한 多樣하므로써 이에 對한 豫防法도 매우 複雜하여, 完全豫防法을 期할수 없다.

癌治療法으로써는 勿論 觀血的 處置인 外科의 手術, 放射線治療 및 化學療法을 들수 있으며 近來에 와서 널리 보급되나가고 있는 化學療法劑의 研究開發은 臨床面에서 利用되고 있으나 아직도 完全無缺한 藥劑라 할수 없으며 이에 對한 여러가지 問題點을 考慮하지 않을수 없는 것이다.

最近 口腔外科領域에서 使用되고있는 化學療法劑 一種인 Cyclophosphamide(Endoxan)은 D. N. A. 合成을 抑制하여 細胞核分裂을 抑制함에 있어 癌細胞增殖을 못하게하여 治療目的을 갖어오는 藥劑인 것이나, 臨床面에 있어서 正常組織內細胞에까지 危害作用을 捉來케하는 問題點을 內包하고 있어 아직도 많은 研究發展 點이 많은 것으로 思料되고 있다.

이에 著者는 實驗動物을 利用하여 抗癌劑 Endoxan을 投與하여 一定期間의 經過를 두어 動物을 희생시켜

投與後 第14日: 本 實驗群例에 있어서는 大部分의 例에서 正常像의 組織像을 觀察할 수 있었다.

IV. 考 按

Anticancer agent의 一種인 Endoxan은 癌細胞의 D.N.A合成을 抑制시키는 作用이 있어 細胞分裂을 抑制하여 癌治療 目的으로 使用되고 있는 것이다.

Ash¹⁾(1972), Matejkova⁸⁾(1975), Sharpe¹³⁾(1971), Struch¹⁷⁾(1975)氏等은 本 抗癌劑가 造血臟器에 作用하여 白血球, 赤血球等에 作用하여 形態異常과 數의 減少를 招來한다고 報告하였고, Cahen⁵⁾(1964), Chanke⁶⁾(1967), Chaube⁷⁾(1968), Nordliner¹¹⁾(1971), Singh¹⁴⁾(1974)氏等은 nitrogen mustard等의 抗癌劑投與가 사람과 쥐에 甚한 畸型을 招來케 하는 畸型劑라 하였고, Brock^(2,3)(1971, 1967), Nasileti⁹⁾(1966), Sharpe¹³⁾(1971), Wheeler¹⁸⁾(1969)氏等은 이들 抗癌劑가 染色體에 損傷을 주기 때문이라고 報告하였다.

이는 抗癌劑投與로 因하여 癌組織細胞는 勿論 正常組織에까지도 影響을 미치는데 著者는 이에 Endoxan을 白鼠에 投與하여 齒牙組織의 形成過程에 있어서 變化를 觀察하였는데 Cap Stage, Bell stage에 있어서 Enamel organ, Dental papilla의 形成過程에 正常組織像과 다른 또한 遲延되어 形成되는 模樣을 觀察할 수 있었는데 이는 細胞分裂의 抑制作用을 이르기어 成長過程에 遲延을 갖어온 것으로 思料된다.

그러므로 本 抗癌劑 投與時에 患者의 全般的인 여건을 充分히 考慮하여 投與함이 第一바람직하다고 思料된다.

V. 結 論

著者는 抗癌劑를 白鼠에 投與하여 齒牙組織에 미치는 影響에 關하여 實驗研究코져 一定期間 飼育한 白鼠 200匹中 妊娠된 白鼠 50匹에 Endoxan 10mg/40gm 1cc를 2日間 筋注하고 對照群으로써는 妊娠된 白鼠 30匹에 對하여 生理的 食鹽水를 筋注하여 1.3.5.7.14日 間隔을 두어 희생시켜 檢鏡한바 다음과같은 結論을 얻었다.

1) 抗癌劑 投與後 1日되는 경우에 있어서는 病理組織學的으로 變化를 觀察할 수 없었다.

2) 抗癌劑 投與後 第5日 및 7日되는 경우에 있어서는 Cap stage, Bell stage에 있어서 正常組織像과 다른 細胞 配列 分布像을 觀察할 수 있었다.

3) 14日 經過된 경우에 있어서는 正常 齒牙組織 像樣으로 檢鏡할 수 있었다.

REFERENCES

- 1) Ash, R., Chaffey, J. T., and Hellman, S.; The Effects of Nitrogen Mustard on the Survival of Murine Hematopoietic Stem Cells. *Cancer Research* 32, 1695-1702, August 1972.
- 2) Brock, N., et al; Activation of Cyclophosphamide in Man and Animals. *Cancer* 27; 1512-1529, 1971.
- 3) Brock, N.; Pharmacologic Characterization of Cyclophosphamide(NSC-26271) and Cyclophosphamide metabolites. *Cancer Chemother. Abstr.* 51. 315-325, 1967.
- 4) Brookes, P.; Reaction of Alkylating Agents with Nucleic Acids. *Int. P.A. Plattner(ed.)*, Proceedings of International Symposium on Chemotherapy of Cancer, Lugans, pp32-43. Amsterdam; Elsevier Publishing Corp., 1964.
- 5) Cahen, R.L; Evaluation of Teratogenicity of the Drugy. *Clin. Pharmacol. Ther.* 5, 480-514, 1964.
- 6) Chanke, S., Kury, G. and Murpy, M.L.; Teratogenic Effects of Cyclophosphamide(NSC-26271) in the Rat. *Cancer Chemother. Abstr.* 51, 363-376, 1967.
- 7) Chaube, S. and Murphy, M.L.; The Teratogenic Effect of the Recent Drugs Active in Cancer Chemotherapy. *Advances in Teratology*. 3rd. Wollam, D.H.M.P. 181-237, Logos Press Ltd., London. 1968.
- 8) Matejkova, E.; The Effects of Combined Administration of Cytembena any Cyclophosphamide on the Blood Count and Morphology of Nucleoli in Peripheral Blood Lymphocytes in Patients with Malignant Tumors, Neoplasma. 22(1); 45-54, 1975.
- 9) Nasileti, C.E. & Spencer, H.H.; Chromosome Damage and Polyploidization induced in Human Peripheral Leukocytes in Vivo and in Vitro with Nitrogen Mustard, 6-mercaptopurine, and A-649, *Cancer Res.* 26. 2437, 1966.
- 10) Needham, A.; Regeneration and Wound Healing. London. Methven and Company, Ltd.; New York, John Wiley and Sons Inc.

- 11) Nordliner, H. ; Malformations in New Born Rats Treated With a Single Dose of Cyclophosphamide. *Acta Soc. Med. Upsalian.* 76 : 87-90, 1971.
- 12) Concen, P.E. and Lanksky, G.S. ; Chromosome Damage during Nitrogen Mustard Therapy. *Brit. Med. J.* 11, 1055, 1961.
- 13) Sharpe, H.B. ; Observations on the Effect of Therapy with Nitrogen Mustard or a Derivative on Chromosomes of Human Peripheral Blood Lymphocytes. *Cell Tissue Kinet.* 4 ; 501-4, Sep-Dec., 1971.
- 14) Singh, S. et al. ; Digital Anomalies Induced by Cyclophosphamide (Endoxan-Asta) in Rat Fetuses. *Acta Orthop. Scand.* 45(1) ; 21-35, 1974.
- 15) Stenarm, U. and Nordlinder, H. ; Delayed Death in Rats Treated with Cyclophosphamide. *Nature*, 219 ; 1154, 1968.
- 16) Stockman, G.D., Heim, L.R., South, M.A. & Trentin, J.J. ; Differential Effects of Cyclophosphamide on the B and T Cell Compartments of Adult Mice. *J. Immunol.* 110 ; 277-282, 1973.
- 17) Struck, R.F., Kirk, M.C., Witt, M.H. and Laster, Jr, W.R. ; Isolation and Mass Spectral Identification of Blood Metabolites of Cyclophosphamide ; Evidence for Phosphamide Mustard as the biologically active metabolite. *Biomer. mass. Spectrom.* 2 ; 46-52, 1975.
- 18) Wheeler, G.P., and Alexander, J.A. ; Effects of Nitrogen Mustard and Cyclophosphamide upon the Synthesis of DNA in Vivo and in Cell Culture Preparations. *Cancer Res.*, 29 ; 98-109, 1969.
- 19) Tencate, A.R. ; Morphological Studies of Fibrocytes in Connective Tissue Undergoing Rapid Remodelling. *J. Anat, (London)* 112 ; 401-414, 1972
- 20) Till, J.E., and McCulloch, E.A. ; Repair Processes in Irradiated Mouse Hematopoietic Tissue. *Ann. N.Y. Acad.* 114 ; 115-125, 1964.
- 21) Vahlsing, H.L. et al. ; Dental Abnormalities in Rats after a Single Large Dose of Cyclophosphamide. *Cancer Res.* 35 (8) ; 2199-2202, 1975.

ILLUSTRATION OF PHOTOGRAPHS



Fig. 1; Tooth bud is proliferating from dental lamina in rats Jaw. It is showing the enamel organ and dental pulp have the cellular activities in the normal groups 100X. H.E. double staining.

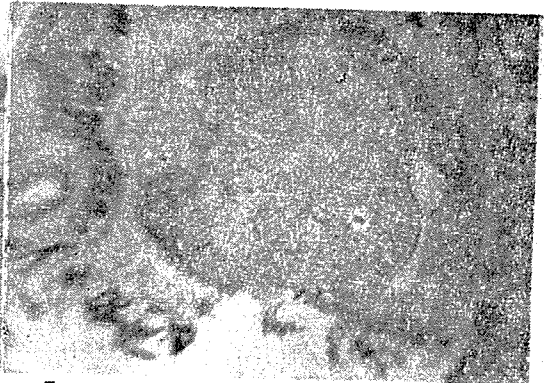


Fig. 2; Thooth bud is proliferating from dental lamina in rats Jaw. It is showing the enamel organ and dental pulp also have cellular activities in the experimental groups, but it is more slowly that the normal groups, 100X. H-E double staining.

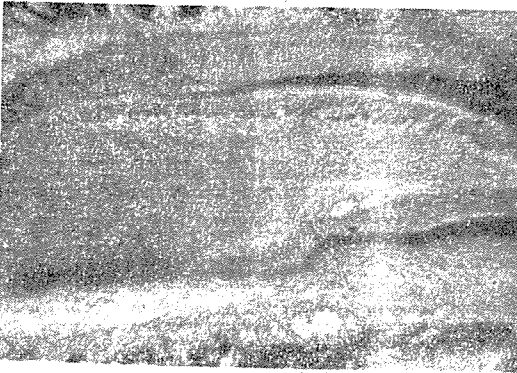


Fig. 3; The formation of the lower incisor in the normal groups is will developed and the enamel organ and dental puls cellular activities are active, 100X. H-E double staining.

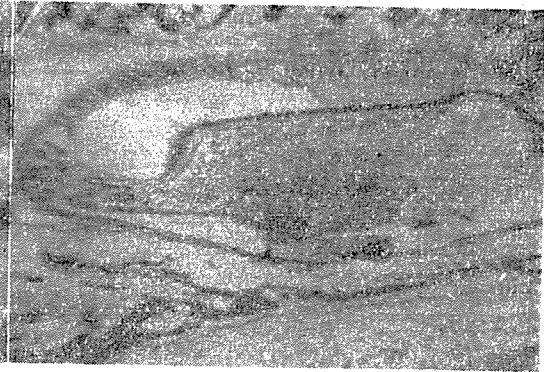


Fig. 4; The formation of the lower incisor in the experimental groups is not good developed and the its cellular activities are more slowly than the normal groups are, 100X, H-E double staining



Fig. 5; The formation of the lower incisor in the normal groups is more healthy and the proportional growth of the enamel organ and dental pulp is good. 100X. H-E double staining.



Fig. 6; The formation of the lower incisor in the experimental groups is more poor than the normal groups are, and the proportional growth of the enamel organ and dental pulp is not good. 100X. H-E double staining.

EXPERIMENTAL STUDY ON THE EFFECTS OF THE
ANTICANCER AGENT(ENDOAXAN) TO THE RAT'S TEETH.

Dong Kyu, Yang, D. D. S., M. S. D., Ph. D.

Dental School., S. N. U.

.....>Abstract<.....

The author studied the effects of anticancer Endoxan to the rat's teeth.
Two hundred pregnant rats were used. The experimental rats were given an intramuscular injection of Endoxan as nitrogen mustard derivatives 10mg. per 40gm of body weight.

In order to investigate effects of Endoxan to the teeth of rats the control and experimental rats group were sacrificed on 1,3,5,7 and 14days, and made preparation for histopathologic findings.

The results were as follows :

1. In several days (about 5days) after injection of Endoxan, tooth germs of cap stage, bell stage, and dental lamina were irregular arranged form as compared with in the control group teeth.
2. Irregular arranged cell were recovered from 14days after injection of Endoxan.

各種 齒科機器 및 材料一切

동일치과재료상회

代表 李 泰 植

서울시 등대문구 정량터 1동 264

전화 (966) 8 5 1 9