

Levamisole이 白鼠 顎下線에서의 化學的 發病現象에 미치는 影響

전북대학교 치과대학 구강진단·구강내과학 교실
최복·신금백

— 목 차 —

- I. 서 론
- II. 연구대상 및 방법
- III. 연구성적
- IV. 총괄 및 고찰
- V. 결론
- 참고문헌
- 영문초록

I. 서 론

심맥관계질환과 함께 인간의 수명을 단축시키는 가장 큰 요인의 하나인 악성종양 및 암에 관하여 이제까지 많은 노력을 경주해왔음에도 불구하고 아직 그 원인, 발생기전, 진단법, 치료법 및 예방법에 관한 명확한 정보가 밝혀져 있지 않다. 이러한 상태에서 세계적으로 암환자의 발생은 해마다 증가하고 있는 실정이다. 한국의 경우에도 매년 약 50,000명의 암환자가 발생하며, 이 가운데 약 3-5%가 구강암 환자로 추정되고 있다¹⁾.

신체전반에 걸쳐 발생하는 암 가운데, 구강암의 발생빈도가 낮기는 하지만, 일단 발생하면 두경부, 기타 타 장기에 미치는 영향이 지대하여 생명을 위협하기 때문에 이에 대한 조기진단, 조기치료 및 예방이 필수적임은 주지의 사실이다.

암에 대한 치료법과 예방법의 개발측면에서 시행된 선학들의 많은 연구 결과 세포매개성면역(cell-mediated immunity)이 암세포활성을 억제하는데 있어 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌다²⁾. 이 점에 착안한 선학들은 암성장을 조절할 수 있거나 암발생을 예방할 수 있는 방법의 개발 측면에서 다양한 화학물질을 사용하여 세포매개

성면역을 변조시키고자 많은 연구를 시도하였다³⁻¹¹⁾.

그런데 최근 회충병(ascariasis)의 치료를 위한 일종의 구충제(antihelminthics)인 "levamisole"이¹²⁾ 세포매개성면역에 영향을 미치는 것으로 알려진 바 있다¹³⁻²¹⁾. 여기에 기초하여 Eisenberg 등(1977)²²⁾과 Mohammad 등(1986)²³⁾은 동물실험을 통해 levamisole이 화학적 발암을 억제 내지 조절하는지를 조직병리학적으로 연구, 보고한 바 있다. 그러나 이들 선학들의 연구는 연구방법상 levamisole의 투여시기를 화학적 발암물질의 도포시기와 동일하게 또는 화학적 발암물질을 매식한 지 일정기간 후로 설정함으로써, 화학적 발암물질의 작용에 앞선 levamisole의 투여효과 유무에 대한 의문점을 내포하고 있다고 사료된다. 한편 이에 관한 국내의 연구 보고 또한 거의 전무한 실정이다.

따라서 저자는 이러한 점들에 착안하여 levamisole 이 타액선에서의 화학적 발암현상에 미치는 영향의 개연성을 구명하고자 선학들의 실험모형을 보완하여 실험적으로 백서 악하선에 화학적 발암물질을 매식한 후와 매식하기 전에 일정기간 levamisole을 전신투여하여 이에 따른 발암정도를 조직병리학적 측면에서 검색한 결과 다소의 지견을 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

II. 실험재료 및 실험방법

본 실험에서는 체중 100 g 내외의 건강한 Sprague Dawley 백서 웅성 60마리를 대조군 20마리, 실험1군 20마리, 실험2군 20마리로 각각 구분, 사용하였으며, 실온에서 인공사료와 상수도수로 사육하였다.

대조군의 경우 각 실험동물을 체중 kg당 2

5-40mg의 thiopental sodium(RAVONAL[®] 한국, 아주약품공업주식회사 제품)으로 복강내투여 마취시킨 후, 경부복측의 털을 깎아내고 절개한 후 좌측 악하선을 노출시켜 미리 Cataldo등(1964)²⁴⁾의 방법에 준해 직경 15gauge, 길이 4mm, 무게 약 5mg 정도의 크기로 제작해 둔 화학적 발암물질로서의 9, 10-dimethyl-1, 2-benzanthracene (DMBA : 미국 SIGMA사 제품) 분말 pellet을 Cataldo등(1964)²⁴⁾의 방법에 준해 악하선 실질내에 매식하였으며, 이후 절개부위를 봉합처리하였다.

실험1군의 경우에는 대조군에서와 동일한 방법으로 각 실험동물의 악하선에 DMBA분말 pellet을 매식처리하였으며, 실험시작 5주째부터 매일 일정시간 실험종료시까지 각 실험동물을 ethyl ether(일본, SHOWA ETHER사 제품)로 흡인마취시킨 후, 소형연성 catheter를 이용하여 약 0.7mg의 levamisole hydrochloride(TETRAMISOLE Hydrochloride : 미국 SIGMA사 제품)를 경구투여하였다.

실험2군의 경우에는 실험1군에서와 동일한 방법으로 각 실험동물에 매일 일정시간 4주간에 걸쳐 levamisole hydrochloride를 경구투여하였으며, 실험시작 5주째에 이르러 대조군에서와 동일한 방법으로 각 실험동물의 악하선에 DMBA 분말 pellet을 매식처리하였다.

이후 대조군에서 실험시작 2, 4, 6, 8주말에 각각 5마리씩, 그리고 실험 1, 2군에서 실험시작 6, 8주 말에 각각 10마리씩 무작위 추출하여, 경추탈구법으로 희생시켜 좌측 악하선으로부터 실험처리부위의 조직편을 채취한 후, 즉시 10% 중성완충 formalin 용액에 고정시켰으며, 이후 통법에 의해 탈수처리하여 paraffin에 포매한 후 4-6 μ 두께의 박절표본을 제작하여 hematoxylin-eosin (H-E) 중염색을 시행하였으며, 이로 부터 악하선의 조직 변화상을 광학현미경(Axiophot[®], 서독 Zeiss사 제품)으로 관찰하였다.

이후 대조군에서 실험시작 2, 4, 6, 8주말에 각각 5마리씩, 그리고 실험 1, 2군에서 실험시작 6, 8주 말에 각각 10마리씩 무작위 추출하여, 경추탈구법으로 희생시켜 좌측 악하선으로부터 실험처리부위의 조직편을 채취한 후, 즉시 10% 중성완충 formalin 용액에 고정시켰으며,

이후 통법에 의해 탈수처리하여 paraffin에 포매한 후 4-6 μ 두께의 박절표본을 제작하여 hematoxylin-eosin (H-E) 중염색을 시행하였으며, 이로 부터 악하선의 조직 변화상을 광학현미경(Axiophot[®], 서독 Zeiss사 제품)으로 관찰하였다.

Ⅲ. 실험 결과

1. 대 조 군

실험동물 악하선에 DMBA 분말 pellet의 매식처리후, 악하선에서의 경시적 변화에 대한 조직병리학적 소견은 다음과 같았다.

(1) 실험시작 2주후 소견(Fig. 1. 참조)

대체로 정상에 가까운 구조를 갖춘 다수의 장액성 선포와 소수의 점액성 선포의 사이사이에서의 그리고 그 내부에서의 임파구 침윤상이 관찰되었으며, 또한 부위에 따라 부종상과 출혈상이 관찰되었다. 그러나 타액분비관 상피세포에서의 특이한 변화는 관찰되지 않았다.

(2) 실험시작 4주후 소견(Fig. 2. 참조)

대체로 선실질의 소성화상과 함께 타액분비관 상피세포의 중층화상 내지 다형화상이 관찰되었으며, 또한 타액분비관 주위에서의 임파구 침윤상과 출혈상이 관찰되었다.

(3) 실험시작 6주후 소견(Fig. 3. 참조)

대체로 4주후 소견에서 보다 심화된 선실질의 소성화상과 함께 타액분비관 상피세포의 중층화상, 다형화상, 세포배열의 불규칙상 및 세포핵의 농염상 등이 관찰되었으며, 또한 타액분비관 주위에서의 정도의 임파구 침윤상이 관찰되었다.

(4) 실험시작 8주후 소견(Fig. 4. 참조)

대체로 선실질의 소성화상과 함께 타액분비관 상피세포의 중층화상, 다형화상, 세포배열의 불규칙상, 세포핵의 농염상 및 주위 결합조직로서의 침윤상 등이 관찰되었으며, 또한 타액분비관 주위에서의 임파구 침윤상과 출혈상이 관찰되었다.

2. 실험 1 군

실험동물 악하선에 DMBA 분말 pellet의 매식처리 4주 경과후, levamisole hydrochloride의 경구투여 2주말과 4주말까지의 악하선에서의 경시적 변화에 대한 조직병리학적 소견은 다음과

같았다.

(1) 실험시작 6주후 소견(Fig. 5. 참조)

대체로 대조군의 6주후 소견과 유사한 정도의 선실질의 소성화상과 함께 타액분비관 상피세포의 중층화상, 다형화상, 세포배열의 불규칙상 및 세포핵의 농염상 등이 관찰되었으나, 타액분비관 주위에서의 임파구 침윤상이 대조군의 6주후 소견에 비해 현저히 심화되어 있었다.

(2) 실험시작 8주후 소견(Fig. 6. 참조)

대체로 대조군의 8주후 소견에 비해 타액분비관 상피세포의 중층화상, 다형화상, 세포배열의 불규칙상 및 세포핵의 농염상 등이 훨씬 미약하였으며, 특히 주위 결합조직으로의 침윤상이 관찰되지 않았다. 한편 타액분비관 주위에서의 섬유화상과 현저한 임파구 침윤상이 관찰되었다.

3. 실험 2 군

실험동물에 4주간의 levamisole hydrochloride의 경구투여 후 악하선에 DMBA분말pellet의 매식처치 2주말과 4주말까지의 악하선에서의 경시적 변화에 대한 조직병리학적 소견은 다음과 같았다.

(1) 실험시작 6주후 소견(Fig. 7. 참조)

대체로 대조군의 2주후 소견과 유사하였으나 임파구 침윤상이 현저히 심화되어 있었다.

(2) 실험시작 8주후 소견(Fig. 8. 참조)

대체로 타액분비관 상피세포의 정도의 중식상과 함께 대조군의 4주후 소견에 비해 현저한 섬유화상이 관찰되었다.

IV. 총괄 및 고안

Willis등에 의하면 종양이란 개체에 대해 전혀 이롭지 않으며, 대개는 정상조직에 대해 파괴적인 작용을 하는 조직의 자율적인 과잉성장을 의미한다.²⁵⁻²⁷⁾

이러한 의미의 종양은 임상적 측면과 조직병리학적 측면에서 양성종양과 악성종양 즉 암으로 대별된다. 일반적으로 암은 대부분 급속하게 성장하며, 침윤성 성장을 하며 또한 신체 여러부위에 전이함으로써 생명에 위협을 초래하므로, 이에 대한 치료법과 예방법의 개발을 위한 다각적인 연구는 필수적이라 사료된다.

이러한 차원에서 시도된 많은 연구결과 암치료

법의 일환으로서 외과적 적출술, 방사선조사 및 각종 화학요법제 등이 개발, 사용되어져왔다.²⁸⁾

그러나 이러한 유형의 치료법은 대부분 암세포의 직접적 파괴에 초점을 맞춰 개발되어 왔다.

그런데 최근 들어 암화(carcinogenesis)에 미치는 세포매개성면역의 영향이 이해되면서, 어떠한 수단에 의해 세포매개성면역을 증강시킴으로써 숙주 자신이 암화에 저항할 수 있도록 유도하려는 시도가 이루어지고 있다.^{6,28)} 이러한 수단의 일종으로서의 "levamisole" 전신투여를 통해 세포매개성 면역을 조절함으로써 암의 개시와 성장을 억제하고자 하는 선학들의 연구가 시행된 바 있다.^{22, 23)}

처음 levamisole(2, 3, 5, 6,-Tetrahydro-phenyl-imidazo [2, 1-b] thiazole hydrochloride : $C_{11}H_{12}N_2S \cdot HCl$)은 주로 회충병 치료를 위한 구충제의 일종으로 쓰였으나¹²⁾, 세포매개성면역에 영향을 미치는 것으로 알려진 이래 세포매개성면역의 변조에 기인하는 것으로 여겨지고 있는 Behcet증후군, 재발성 아프타성 구내염(recurrent aphthous stomatitis)등의 치료 목적으로도 쓰이고 있다.¹³⁻²¹⁾

따라서 저자는 이러한 점들에 착안하여 이 분야에 관한 선학들의 연구 내용상 미흡하다고 사료되는 발암물질의 작용에 앞선 levamisole의 전신투여효과 유무 평가를 보완하고자 실험적으로 본 연구를 시도하였다.

본 연구에서는 실험동물로서 웅성 백서를 사용하였으며, 또한 실험부위로서 악하선을 선택하였다. 이는 이 분야에 관한 선학들의 연구보고와 비교하는데 있어 기준을 같게 하기 위함이었으며, 특히 웅성을 사용한 것은 자성의 경우 생길 수 있는 내분비계의 영향을 배제하고자 함이었다.

본 연구에서는 선학들의 방법에 준해 화학적 발암물질로서 DMBA를 사용하였다.^{26,27)} 화학적 발암물질에 관한 연구는 비교적 일찍부터 이루어졌다. 즉 19C말 coal tar를 이용하는 산업체에서 피부암 발생율이 현저하게 높다는 것이 알려진 이후 Yamagiwa등(1915)이 토끼 귀에 coal tar를 반복도포하여 피부암을 유발시킴으로써 최초로 실험적 암유발모형을 개발하였다.¹⁶⁾ 그후 Kennaway 등(1925)에 의해 coal tar 성분중 poly-aromatic hydrocarbon(PAH)성 물질이

발암성분인 것으로 밝혀졌으며 이어 계속된 연구 끝에 1933년 PAH성 물질중 단일 발암성분으로서 benzo(a)pyrene(BP)이 추출되었다²⁶⁾. 이러한 연구업적에 힘입어 오늘날에는 methylcholanthrene (MC), dibenzanthracene(DBA), dibenzopyrene(DBP), dimethylaminobenzene(DAB), dimethylbenzanthracene(DMBA)등 여러 종류의 PAH성 물질이 상품화되어 화학적 발암유도 연구에 널리 쓰이고 있으며,^{26,27)} 본 연구에서는 이 가운데 DMBA를 선택 사용하였다.

DMBA유도발암기전에 관해서는 대부분의 PAH성 물질과 마찬가지로 세포내로 들어간 DMBA가 cytochrome p-450계열의 동위원소 등에 의해 수용성 물질로 전화되어 세포외로 유리되는 과정중에 그 중간대사산물과 세포내 거대분자들의 결합에 의해 형성된 독성물질이 표적세포의 자가생식부분(genome)에 작용, 본래의 유전적 특징을 변화시킴으로써 초기에는 종양 세포가 유도되고 이어 생체의 수많은 인자들의 영향하에서 이들의 종양세포 분열증식이 이루어지는 것으로 알려져 있다.^{26,29,32)}

본 연구에서의 실험결과를 총괄하여 보면 대조군의 경우 대체로 실험기간이 경과될수록 타액분비관 상피세포가 점진적으로 이형성화(dysplasia)내지 악성화되어가는 경향을 보였다. 이러한 실험결과는 Mohammad등(1986)²³⁾의 연구보고와 대체로 유사하다고 사료된다. 한편 실험1군의 경우 대체로 실험기간이 동일한 대조군에서의 소견에 비해 타액분비관 상피세포의 이형성화 내지 악성화의 경향이 미약한 반면 임파구 침윤과 섬유화 경향이 현저하였다. 이러한 실험결과는 Mohammad등(1986)²³⁾의 연구보고와 대체로 유사하였다. 실험1군에서의 실험결과는 DMBA에 의해 손상받은 조직의 재생 내지 치유의 조직을 암시해주며, 또한 DMBA유도 암화의 억제현상을 암시해준다고 사료된다. 이러한 현상은 Hellstrom등(1971)²⁾, Eisenberg등(1977)²²⁾, Mohammad등(1986)²³⁾등의 연구업적에 따르면 levamisole에 의해 암세포활성을 억제하는데 중요한 역할을 하는 세포매개성면역이 증강된 때문인 것으로 사료된다. 한편 실험2군의 경우 대체로 실험기간이 동일한 대조군에서의 소견에 비해 타액분비관 상피세포의 이형성화 경향이 극히 미약한 반면 임파구 침윤과 섬유화 경향이

현저하였다. 이러한 실험결과는 발암물질의 작용에 앞선 levamisole의 전신투여가 암화개시단계를 지연시키거나 또한 억제한다는 것을 암시해준다고 사료된다.

이상의 본 연구수행상 levamisole에 의한 화학적 발암의 지연 내지 억제 효과를 추론함에 있어 세포매개성면역증강 유무를 면역학적 내지 면역조직화학적 차원에서 보다 구체적으로 접근한 바가 없으므로 향후 이 점에 대한 확인실험이 있어야 할 것으로 사료된다.

V. 결 론

저자는 levamisole의 화학적 발암현상에 미치는 영향을 실험적으로 규명하고자, Sprague Dawley 백서 음성 60마리를 각각 29마리씩의 대조군, 실험1군 및 실험2군으로 구분 사용하여, 대조군의 경우 각 실험동물의 악하선에 약 5mg의 DMBA분말pellet를 매식처치하였으며, 실험1군의 경우 각 실험동물에 대조군에서와 동일한 내용의 실험처치를 시행한 후 실험시작 5주째부터 매일 일정시간 약 0.7mg의 levamisole hydrochloride를 경구투여하였으며, 실험2군의 경우에는 각 실험동물에 실험1군에서와 동일한 방법으로 4주간에 걸쳐 levamisole hydrochloride를 경구투여한 후 실험시작 5주째에 이르러 대조군에서와 동일한 내용의 실험처치를 시행하였으며, 이후 대조군에서 실험시작 2, 4, 6, 8주말에 각각 5마리씩, 그리고 실험1, 2군에서 실험시작 6, 8주말에 각각 10마리씩 무작위로 희생시켜 악하선으로부터 실험처치부위의 조직편을 채취하여 통법에 의해 H-E중염색을 시행한 후 조직변화상을 광학현미경으로 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조군의 경우 대체로 실험기간이 경과될수록 타액분비관 상피세포가 점진적으로 이형성화 내지 악성화되어가는 경향을 나타냈다.

2. 실험1군의 경우 대체로 실험기간이 동일한 대조군에 비해 타액분비관 상피세포의 이형성화 내지 악성화의 경향이 미약한 반면 임파구 침윤과 섬유화 경향이 현저하였다.

3. 실험2군의 경우 대체로 실험기간이 동일한 대조군에 비해 타액분비관 상피세포의 이형성화 경향이 극히 미약한 반면 섬유화 경향이 현저하

였다.

4. 이상의 실험결과를 보아 levamisole이 적어도 타액선에서의 화학적 발암물질에 의한 암화를 지연시키거나 또는 억제하는 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. 대한치과의사협회 : 전신질환과 치과재료 (I) : 구강암의 예방과 치료, 대한치과의사협회, 1989.
2. Hellstrom, I, and Hellstrom, K. : Cellular immunity and blocking antibodies to tumors., *J. Reticuloendothelial Soc.*, 10 : 131, 1971.
3. Klein, E. : Tumors of the skin : Immunotherapy of cutaneous and mucosal neoplasms, *N. Y. State J. Med.*, 68 : 900, 1968.
4. Mohammad, A. R. : Immunologic manipulation of DMBA tumorigenesis in hamster cheek pouch by DNCB contact hypersensitivity, *J. Oral Path.*, 8 : 147, 1979.
5. Mohammad, A. R. and Mincer, H. H. : Dinitrochlorobenzene contact hypersensitivity in the hamster cheek pouch, *J. Oral Path.*, 5 : 169, 1976.
6. Weintraub, I. and Lagasse, L. D. : Reversibility of vulva atypia by DNCB-induced delayed hypersensitivity, *Obst. Gyne.*, 41 : 195, 1973.
7. Dennert, G. and Lotan, R. : Effects of retenoic acid on the immune system : Stimulation of Th killer cell induction, *Eur. J. Immunol.*, 8 : 23, 1978.
8. Shklar, G., Schwartz, J., Grau, D., Trickler, D. P. and Wallace, K. D. : Inhibition of hamster buccal pouch carcinogenesis by 13-cis retenoic acid, *Oral Surg.*, 50 : 45, 1980.
9. Ankerst, J. and Jonsson, N. : Inhibitory effects of BCG adenovirus tumorigenesis : Dependence on administration schedule, *Int. J. Cancer*, 10 : 351, 1972.
10. Lemonde, P., Dubreuil, R., Guindon, A. and Lussier, G. : Stimulating influence of bacillus Calmette-Guerin on immunity of polyoma and tumors and spontaneous leukemia, *J. Nat. Cancer Inst.*, 47 : 1013, 1971.
11. Ungaro, P. E., Drake, W. P. and Mardiney, M. R. Jr. : Repetitive administration of BCG in prevention and treatment of spontaneous leukemia of AKR mice, *J. Nat. Cancer Inst.*, 50 : 125, 1973.
12. Imperial Industries Ltd., Ketrax, Cheshire, England, 1979.
13. De Meyer, J., Degrave, M., Clarysse, J., De Loose, F. and Peremans, W. : Levamisole in aphthous stomatitis : Evaluation of three regimens, *Brit. Med. J.*, 1 : 671, 1977.
14. Drinnan, A. J. and Fischmann, S. L. : Randomized double-blind study of levamisole in recurrent aphthous stomatitis, *J. Oral Path.*, 7 : 414, 1978.
15. Gier, R. E., George, B., Wilson, T., Tueyer, A., Hart, J. K., Quaison, F. and Hardman, P. K. : Evaluation of the therapeutic effect of levamisole in treatment of recurrent aphthous stomatitis, *J. Oral Path.*, 7 : 405, 1978.
16. Graykowski, E. A., Barile, M. F., Lee, W. B. and Stanley, H. R. jr. : Recurrent aphthous stomatitis : Clinical therapeutic, Histopathologic and hypersensitivity aspects, *J.A.M.A.*, 196 : 637, 1966.
17. Kaplan, B., Cardarelli, C. and Pinnell, S. R. : Double-blind study of levamisole in aphthous stomatitis, *J. Oral Path.*, 7 : 400, 1978.
18. Mohammad, A. R. and Ruprecht, A. : Unusual chronic recurrent aphthous stomatitis treated with levamisole : Report of a case, *J. Oral Med.*, 38 : 164, 1983.
19. Miller, M. F., Silvert, M. E., Laster, L. L., Green, P. and Ship, I. I. : Effect of levamisole on the incidence and prevalence of

- recurrent aphthous stomatitis, *J. Oral Path.*, 7 : 387, 1978.
20. Olson, J. A. and Siverman, S. jr. : Double-blind study of levamisole therapy in recurrent aphthous stomatitis, *J. Oral Path.*, 7 : 393, 1978.
 21. Sampson, D. : Studies on levamisole : A potentially useful drug in the treatment of Behcet's syndrome, *J. Oral Path.*, 7 : 383, 1978.
 22. Eisenberg, E. and Shklar, G. : Lavamisole and hamster pouch carcinogenesis, *Oral Surg.*, 43 : 562, 1977.
 23. Mohammand, A. R., Sastry, K.A.R.H., Ruprecht, A. and Turner, J. E. : Effect of levamisole in inhibition of DMBA carcinogenesis, *J. Oral Med.*, 41 : 87, 1986.
 24. Cataldo, E. and Shklar, G. : Chemical carcinogenesis in hamster submaxillary gland, *J. Dent. Res.*, 43 : 568, 1964.
 25. 서울대학교 의과대학 : 면역학, 서울대학교출판부, 1987.
 26. 서울대학교 의과대학 : 종양학, 서울대학교출판부, 1987.
 27. 정일천 : 면역학해설, 최신의학사, 1981.
 28. Ward, H. W. C. : Levamisole in the treatment of cancer, *Lancet*, 1 : 594, 1976.
 29. Eastman, A. and Bresnick, E. : Metabolism and DNA binding of 3-methyl-cholanthrene, *Cancer Res.*, 39 : 4316, 1979.
 30. Griffin, A. C., Holland, B. H. and Canning L. : Developmental and metabolic control mechanisms and neoplasia, *William & Willkins*, 1965.
 31. Eva, A. and Aaronson, S. A. : Frequent activation of c-kis as a transforming gene in fibrosarcomas induced by methylcholanthrene, *Science*, 220 : 955, 1983.
 32. Stutman, O. : Chemical carcinogenesis in nude mice : Comparison between nude mice from homozygous matings and heterozygous matings and effect of age and carcinogen dose, *J.N.C.I.*, 62 : 353, 1979.

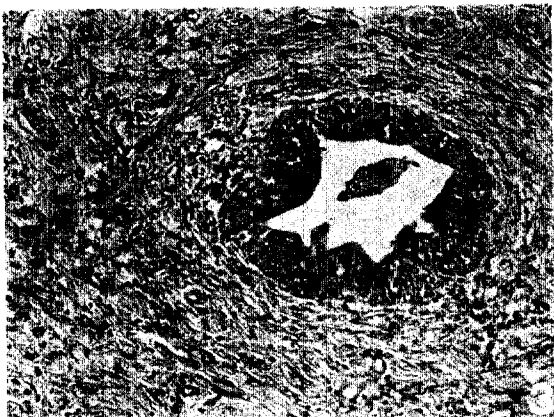
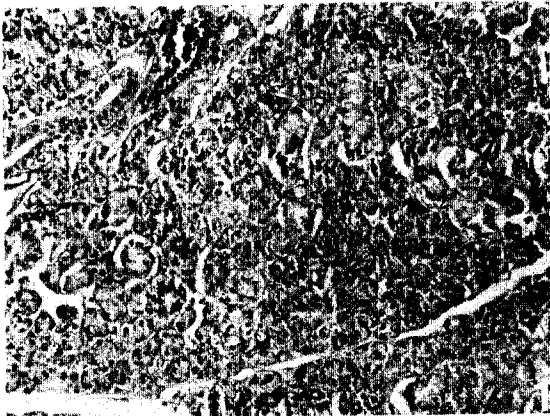
Explanation of Figures

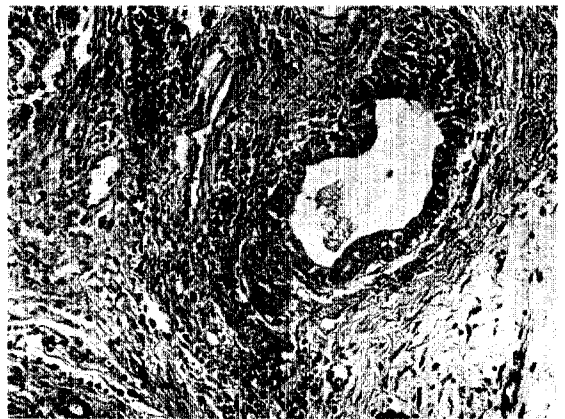
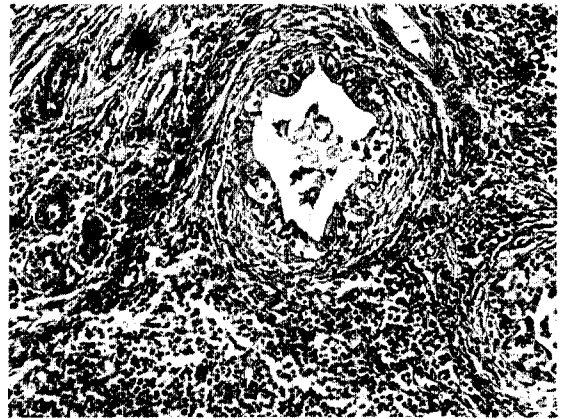
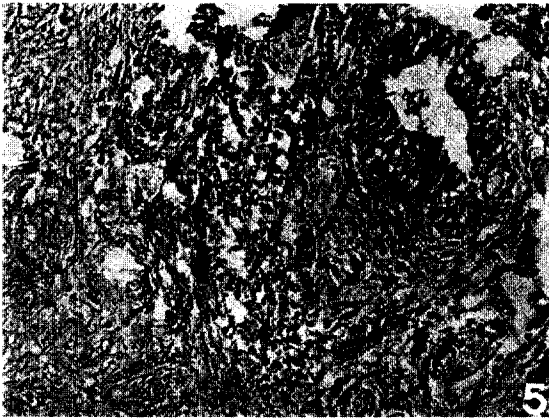
- Fig. 1. Glandular changes in 2nd weeks after experiments in control ($\times 200$, H-E stain). Note the abundant serous alveoli and a few mucous alveoli infiltrated with lymphocytes, and note the edema, the hemorrhage and the normal secretory ducts.
- Fig. 2. Glandular changes in 4th weeks after experiments in control ($\times 200$, H-E stain). Note the proliferation and pleomorphism of ductal cells, and note the periductal lymphocyte infiltration and hemorrhage.
- Fig. 3. Glandular changes in 6th weeks after experiments in control ($\times 200$, H-E stain). Note the proliferation, pleomorphism, nuclear hyperchromatism and irregular arrangement of ductal cells.
- Fig. 4. Glandular changes in 8th weeks after experiments in control ($\times 200$, H-E stain). Note the proliferation pleomorphism, nuclear hyperchromatism, irregular arrangement and infiltration into surrounding tissue of ductal cells.
- Fig. 5. Glandular changes in 6th weeks after experiments in experimental group 1 ($\times 200$, H-E stain). Note the moderate degree of proliferation, pleomorphism, nuclear hyperchromatism, irregular arrangement of ductal cells, and note the moderate degree of lymphocyte infiltration around duct.
- Fig. 6. Glandular changes in 8th weeks after experiments in experimental group 1 ($\times 200$, H-E stain). Note the slight degree of proliferation, pleomorphism and irregular arrangement of ductal cells, while note the prominent periductal fibrosis and prominent lymphocyte infiltration around ducts.
- Fig. 7. Glandular changes in 6th weeks after

experiments in experimental group 2 ($\times 200$, H-E stain). Note the normo-ductal cells with prominent lymphocyte infiltration.

Fig. 8. Glandular changes in 8th weeks after experiments in experimental group 2

($\times 200$, H-E stain). Note the slight degree of proliferation, pleomorphism, irregular arrangement and infiltration into surrounding tissue of ductal cells, while note the prominent periductal fibrosis.





An Effect of Levamisole on the Chemical Carcinogenesis in the Submandibular Salivary Gland of Rats

Box Choi, D.D.S., Keum Back Shin, D.D.S.
*Dept. of Oral Diagnosis & Oral Medicine,
College of Dentistry, Chonbuk National University*

—Abstract—

The purpose of this study is to evaluate an effect of levamisole on the chemical carcinogenesis in the submandibular salivary gland of rats through histopathologic observation.

60 male Sprague Dawley rats were employed in this study, divided into one control and two experimental groups. An pellet of 5 mg of 9, 10-dimethyl-1, 2-benzanthracene(DMBA) powder was implanted into submandibular salivary gland of each animal among 20 in control. And each animal among 20 in experimental group 1 received 0.7 mg of levamisole hydrochloride orally every day starting at the beginning of the fifth week after DMBA implantation under the same method as in control. And each animal among 20 in experimental group 2 received the same treatment as in control at the beginning of the fifth week after oral administration of levamisole hydrochloride under the same method as experimental group 1.

Each 5 animals in control at the end of 2nd, 4th, 6th, 8th, week after experiments, and each 10 animals in experimental group 1, 2 at the end of 6th, 8th week after experiments were sacrificed at random. Also the specimens from experimental sites of submandibular salivary glands were routinely processed for histopathologic observation under hematoxylin-eosin(H-E) staining. The obtained results were as follows :

1. In control, generally, the glandular ductal cell showed the tendency of dysplasia or malignancy with progression of experiment.
2. In experimental group 1, generally, the dysplasia or malignancy of the glandular ductal cell was less prominent than in control, while the lymphocyte infiltration and fibrosis were prominent.
3. In experimental group 2, generally, the dysplasia of the glandular ductal cell was significantly less prominent than in control, while the fibrosis was prominent.
4. Under above results levamisole was thought to delay or prevent the chemical carcinogenesis in the submandibular salivary gland.