

# Cyclophosphamide가 家兔 神經組織에 미치는 影響에 關한 實驗的 研究

서울大學校 大學院 齒醫學科 口腔外科學 專攻

(主任 金 圭 植 教授)

(指導 金 宗 源 教授)

金 裕 眞

## 一 目 次

- I. 緒 論
- II. 研究材料 및 研究方法
- III. 研究成績
- IV. 總括 및 考按
- V. 結 論
- 參考文獻
- 英文抄錄
- 寫眞附圖

## I. 緒 論

現代 醫學의 눈부신 發展에도 不拘하고 惡性腫瘍에 依한 人命의 犧牲은 날로 增加되고 있다.

Virchow 以來 多方面에 걸친 數 많은 學者의 研究의 依하여 漸次 많은 進歩가 이룩되고 있기는 하나, 癌으로 死亡하는 患者의 數가 漸次 增加되고 있는 이때 癌의 本態를 究明하여 人類를 癌의 恐怖에서 解放시켜야 하는 것은 現代 醫學의 當面 課題라 하겠다.

이러한 惡性腫瘍의 恐怖에서 人類를 求할 수 있는 지름길은 現在로서는 早期診斷에 依한 適切한 處置에 있다. 現在 惡性腫瘍의 治療法으로는 外科의 手術, 放射線 療法과 더불어 抗癌劑를 使用하는 化學療法劑의 投與가 널리 施行되고 있다. 惡性腫瘍의 窮極의 根治療法으로서, 治療 後에 發生되는 手術에 依한 畸型이나 放射線 照射에 依한 副作用 等を 勘案할 때 改良된 化學療法劑 投與가 가장 바람직한 方法이라 하겠다.

惡性腫瘍의 治療에 利用되는 化學療法劑는 알킬化劑,

抗대사物, 및 抗生劑로 大別할 수 있다<sup>1)</sup>. 이 중 알킬化劑는 이제까지 700餘種이 合成, 研究되어 왔으며 이는 다시 Nitrogen Mustard系, Ethylene Imine系 및 Alkyl Sulfonate系로 分類된다<sup>40)</sup>.

先學들의 業績을 살펴보면, Chaube等<sup>2)</sup>, Greenwald等<sup>15)</sup>은 化學療法劑를 使用한 後 그 結果를 報告한 바 있으며, Ferguson等<sup>12)</sup>은 5-F.U., Brookes<sup>6)</sup>, Roberts等<sup>28)</sup>, Rutman等<sup>32)</sup>은 알킬化劑, Block等<sup>4)</sup>, Ash等<sup>3)</sup>, Haskin<sup>17)</sup>, Hellman等<sup>18)</sup>, Koppang<sup>20)21)</sup>, Lane<sup>22)</sup>, Matejkova<sup>23)</sup>, Stenarm等<sup>35)</sup>, Struck等<sup>36)</sup>, Vahlsing等<sup>38)</sup> 및 Wheeler等<sup>39)</sup>은 Cyclophosphamide를 使用한 研究 結果를 報告한 바 있다.

Cyclophosphamide는 알킬化劑에 屬하는 藥物로서 다른 알킬化劑에 比하여 投與方法이 경구, 정맥內, 동맥內, 근육內, 복강內, 흉강內, 膜內法 등으로 多樣하여<sup>40)</sup> 臨床應用에 便利한 경우가 많다.

最近 口腔外科 領域에서 많이 取扱되는 顎, 顔面 惡性腫瘍의 外科의 手術時 인접한 神經組織의 損傷이 發生할 可能性이 많고, 手術後 化學療法劑를 投與하게 되는 경우, 이 化學療法劑가 神經組織 및 神經 創傷治癒에 어떤 影響을 미칠 것인가는 臨床家에게 重要한 意義를 가진다고 思惟된다.

이와같은 研究目的에 着眼한 著者는 臨床的으로 利用하기 便利한 Cyclophosphamide를 使用하여 家兔 神經組織에 미치는 影響을 病理組織學的으로 觀察하였기에 이에 報告하는 바이다.

## II. 研究材料 및 方法

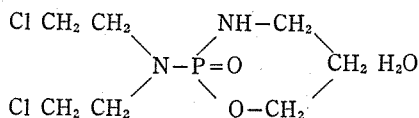
### 研究材料

實驗動物은 研究用으로 一定期間 飼育한 生後 6個月 內외의 白色 雄性 家兔 21頭(體重 1.5~1.8kg)로서 이

\* 本 論文의 要旨은 第18回 大韓口腔外科學會 學術大會(1976年 10月 30日)에서 發表 하였음.

중 14頭는 實驗群으로, 7頭는 對照群으로 使用하였다.

抗癌劑 Cyclophosphamide는 日本 鹽野義製藥株式會社劑 ENDOXAN을 使用하였으며 이의 化學名은 2-[bis(2-chloroethyl)-amino] tetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorine-2-oxide로서 그 構造式은 다음과 같다<sup>40)</sup>.



### 研究方法

實驗群과 對照群에 똑같이 左側 頤神經 切斷手術을 먼저 施行하였다. 즉 口外法을 通하여 皮膚切開 후 筋肉을 剝離한 後 左側 頤神經을 露出, #15 Bard-Parker blade로 切斷한 後 다시 양끝을 近接시킨 後 筋肉 및 皮膚을 縫合하였다. 創傷에 感染을 방지하기 위하여 殺菌劑를 皮膚縫合線에 塗布한 後 Amclox 30mg을 1日 2回에 나누어 筋肉注射로 投與하였다. 手術時 麻酔는 Urethane을 靜脈注射하여 全身麻酔 시켰다.

實驗群은 手術 後, Cyclophosphamide를 體重 每 kg 當 33mg씩을 筋注射하였다.

手術 前, 手術 後 第 1, 3, 5, 7, 10, 14日에 實驗群 2頭, 對照群 1頭씩을 各各 屠殺시켜 組織片을 採取, 10% Formalin 溶液에 固定, Frozen Section 後 Bielschowsky氏 銀染色 後 鏡檢하였다.

## Ⅲ. 研究成績

### 第1日後 病理組織 所見

神經細胞, 纖維組織, 樹狀突起 및 軸索突起로 構成되 는 神經纖維束에 實驗群과 對照群의 別다른 差異를 觀察할 수 없었다.

### 第3日後 病理組織 所見

銀微粒子를 含有한 神經細胞 및 黑褐色으로 着染된 神經纖維 等에서 實驗群과 對照群에서 큰 差異를 認定할 수는 없었으나 實驗群에서 그 數가 多少 感小되었으 며 髓鞘脫落을 認定할 수 있었다.

### 第5日後 病理組織 所見

銀微粒子를 含有한 神經細胞數의 多少의 增加 및 神經纖維束의 濃染을 觀察할 수 있어서 多少의 神經再生이 始作되는 것을 認知할 수 있었으나, 이는 實驗群이 對照群에 比하여 微弱하였으며 아직도 一部에 發生된 髓鞘脫落은 그대로 觀察할 수 있었다.

### 第7日後 病理組織 所見

第5日後 所見보다 銀微粒子를 含有한 神經細胞數의 增加 및 神經纖維束의 染色度의 增加가 顯著하였으며 神經再生의 組織像을 觀察할 수 있었다. 그러나 그 程度는 實驗群에서 보다 對照群에서 뚜렷하였다.

### 第10日後 病理組織 所見

銀微粒子를 含有한 神經細胞, 神經纖維 및 周圍組織의 많은 增加와 增殖을 볼 수 있었고, 實驗群에서 一部 보였던 髓鞘脫落 現象은 消失되어 多少 旺盛한 神經再生을 觀察할 수 있었으나 그 程度는 實驗群에서 보다 對照群에서 顯著하였다.

### 第14日後 病理組織 所見

銀微粒子를 含有한 神經細胞 및 神經纖維의 增加로서 神經細胞의 뚜렷한 再生을 觀察할 수 있었고, 周圍組織도 完全히 再生됨을 볼 수 있었으나, 이는 實驗群에서 보다 對照群에서 뚜렷하였다.

## Ⅳ. 總括 및 考按

惡性腫瘍의 化學療法劑로 使用되는 알킬化劑系統의 藥物은 一般의으로 反應體의 水素이온을 藥劑의 알킬群과 代置시킨으로서 그 作用을 나타내는 것으로 알려지고 있다. 이러한 알킬化 過程에 關하여 Wheeler<sup>40)</sup>는 cyclic sulfonium ion 혹은 imonium ion이 nucleophilic center와 反應함으로써 이루어지며, 生物體內에서의 nucleophilic center는 주로 有, 無機 陰이온, 아미노 및 sulfide group이 된다고 하였다<sup>40)</sup>.

알킬化劑가 細胞에 影響을 미치는 理由는 주로 DNA에 毒作用을 나타내기 때문이며 그 藥理機轉은 다음과 같다<sup>41)</sup>.

즉 알킬化劑가 Cl이온을 잃고 ethyleniumion으로, 다시 carbonium이온으로 변하여 DNA內의 guanine 構造중 7-nitrogen을 알킬化 시키게 된다. 일단 알킬化 되어 quaternary ammonium nitrogen이 된 guanine은 酸性化되어 cystine 대신 thymine과 base pair를 形成하는 miscoding을 하게 된다. 또한 알킬化 된 guanine에서는 imidazole ring이 끊어지기 쉽고, DNA chain에서 purine이 떨어져 나가기 쉬워져서 결국 DNA의 破壞를 招來하게 된다. 또 다른 한가지의 作用機轉은 2개의 핵산이 cross-link를 形成하거나, 핵산과 단백질이 結合하여 核酸의 機能障碍를 招來하는 것이다. 以上の 여러가지 可能한 核酸障碍를 通하여 결국 알킬化劑는 細胞에 毒作用 및 變異誘發作用을 나타내게 된다.

Cyclophosphamide는 알킬化劑中 nitrogen mustard 系에 屬하는 抗癌劑로서 生體 밖에서는 非活性型으로 存在하다가 生體內 효소 存在下에서 가수분해가 일어나면서 活性化되어 抗癌效果를 發揮한다고 알려져왔다. 즉 癌細胞에는 正常細胞보다 phosphamidase가 高濃度 存在하므로 가수분해가 더 잘 일어나게 되어 正常細胞보다 癌細胞에 보다 選擇적으로 作用하게 된다<sup>40)</sup>.

臨床적으로 cyclophosphamide는 惡性血液疾患, 惡性 黑色腫, 卵巢癌, 多發性 骨髓腫 및 口腔, 鼻咽喉, 食道, 유방癌等に 利用되고 있다<sup>40)</sup>.

Cyclophosphamide는 癌細胞외에도 正常組織에도 抑制作用을 나타내는 것으로 알려져있다. 즉 骨髓機能에 對한 抑制作用, 圓型脫毛症, 구토 및 血小板減少症과 같은 副作用을 나타내며 따라서 이 副作用은 成長速度가 빠른 癌細胞, 造血細胞 및 消化器上皮細胞에서 큰 障礙를 보인다<sup>40)</sup>.

Cyclophosphamide 投與時 나타나는 正常組織의 副作用에 對하여 Ash<sup>3)</sup>, Hellman<sup>18)</sup>, Matejkova<sup>23)</sup>, Nasileti<sup>25)</sup> 및 Shape等<sup>32)</sup>은 血液 및 血球細胞數의 減少 및 核 染色體의 形態變化를 觀察하였고, Conen<sup>10)</sup>, Evans<sup>11)</sup>, Nasileti<sup>25)</sup>, Sharpe<sup>33)</sup>等은 染色體 障礙에 對하여 研究한 바 있다.

Cahen<sup>7)</sup>, Chaube<sup>9)</sup>, Greenberg<sup>14)</sup>, Singh等<sup>34)</sup>은 임신 초기에 Cyclophosphamide가 胎兒發育에 미치는 影響에 關하여 研究한 結果, 本 藥物이 胎兒의 畸형을 招來할 可能性이 있으므로 臨床應用에 注意를 要한다고 하였다. 이러한 과거의 業績을 參考하여, 口腔外科 領域에서 惡性腫瘍手術時 發生되기 쉬운 神經組織 損傷이 Cyclophosphamide 投與로 어떻게 影響받는가를 究明하는 것이 本 研究의 目的이었다.

Cyclophosphamide에 依한 家兎 神經組織의 變化는 髓鞘脫落 및 變性現象으로서 이는 藥物投與後 10日頃에서 消失되기 始作하였다. 또한 損傷된 神經組織의 治癒過程은 本 藥劑에 依하여 多少 지연되는 結果를 보였으며, 이는 投與後 第5日째 부터 서서히 再生되는 現象을 볼 수 있었다. 神經細胞數 및 染色度의 低下로 나타난 本 藥物의 神經組織에 對한 再生抑制作用은 앞에서 언급한 他身體 장기에 對한 先學들의 研究結果와 類似한 것이었다. 神經細胞는 細胞分類上 高分化細胞(permanent cell)에 屬하고, 他장기細胞에 比하여 藥物反應이 比較的 弱하다고 알려져 있다<sup>1)</sup>. 그러나 本 研究를 通하여 볼때 神經組織도 Cyclophosphamide에 依하여 微弱한 細胞의 毒作用을 받는 것으로 생각된다.

末梢神經은 一般的으로 制限된 再生能力을 가지며, 再生은 切斷된 間격, 切斷된 神經의 配列狀態, 縫合여부等に 依하여 많이 影響을 받는다. 再生過程은 損傷後 約 3日頃까지 髓鞘과 軸索이 變性되어, 인접 란비에(Ranvier)神經節까지 萎縮되고 貪食細胞의 出現을 볼 수 있다. 그후 Schwann 細胞와 纖維芽細胞가 增殖하며 이를 따라 軸索이 자라서 結局 連結되어 機能이 回復되는 것이라 볼 수 있다.<sup>1)</sup>

本 研究結果에서 나타난 神經再生의 結果는 Guth<sup>16)</sup>, Holmes<sup>19)</sup>等 Needham<sup>26)</sup>, Ross<sup>30)</sup>, Tencate<sup>37)</sup>等의 創傷治癒에 關한 研究와 比較할 때, Cyclophosphamide가 神經細胞에 對하여 抑制機能을 갖고 있으므로 그 創傷再生에도 지연효과를 보여준 것이라고 論證할 수 있다.

以上과 같은 實驗結果를 分析해볼 때 Cyclophosphamide가 毒作用을 癌細胞에만 選擇적으로 가지고 있는 못하며, 程度의 差異는 있으나 正常組織細胞에도 影響을 미치고 있으며 그 作用機轉은 主로 細胞核의 DNA에 作用하여 核濃縮, 染色體變異, 細胞分裂의 抑制 등으로 細胞의 增殖을 막는 것으로 생각되며<sup>40)</sup>,<sup>41)</sup> Cyclophosphamide 같은 化學療法劑의 投與가 抗癌乃至는 制癌의 效果는 있다고 보겠으나 다른 한편으로는 이제까지 나타난 結果가 生體 健康組織에 미치는 危害作用이 크다는 缺陷을 가지고 있으므로 臨床應用에 格外한 注意가 必要하며, 또한 正常細胞에 미치는 害毒作用이 없거나 極微하면서 抗癌效果가 탁월한 새로운 化學療法劑의 開發이 시급히 要請된다고 思料되는 바이다.

## V. 結 論

著者는 家兎 21頭를 使用하여, 家兎左側頭神經을 切斷한 후 Cyclophosphamide를 投與하여 이 藥物이 神經組織 및 神經再生에 미치는 影響에 關하여 病理組織學的 所見을 觀察하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. Cyclophosphamide는 家兎頭神經組織에 微弱한 髓鞘脫落 및 萎縮 등 變性を 招來하였다.

2. Cyclophosphamide는 家兎頭神經組織再生을 지연시켰다.

3. 家兎頭神經組織再生은 對照群에서는 損傷 3日後부터, 實驗群에서는 5日後부터 微弱하나마 觀察할 수 있었다.

(本 論文을 指導하여 주신 主任教授 金圭植 教授님

指導教授 金宗源 副教授님과 實驗을 도와주신 南日祐 副教授님의 口腔外科學教室員 여러분께 深謝드리는 바입니다.)

### 參 考 文 獻

- 1) Anderson, W. A. D.; Oral Pathology 6th ed. 59—61. Mosby. 1971.
- 2) Andres Goth; Medical Pharmacology 4th ed. p 674—683. C. V. Mosby Comp. 1968.
- 3) Ash, R., Caffey, J. T. and Hellman, S.; The effects of nitrogen mustard on the Survival of murine hematopoietic Stem Cells. Cancer Research 32 1695.—1702 Aug. 1972.
- 4) Block. N., et al.; Activation of cyclophosphamide in man and animals. Cancer Research 27 1523—1529, 1971.
- 5) Brock, N.; Pharmacologic characterazaiton of Cyclophosphamide (NSC—26271) and cyclophosphamide metabolites. Cancer Chemother. Abstr. 51. 315—325, 1967.
- 6) Brookes, P.; Reaction of alkylating agents with nucleic acids. Int. A. Plattener(ed.) Proceedings of international symposium on chemotherapy of cancer. Lugans. 32—43 Amsterdam Elsevier Publishing Corp. 1964.
- 7) Cahen. R. L.; Evaluation of teratogenicity of the drugs. Clin. Pharmacol. Ther. 5. 480—514. 1964.
- 8) Chanke. S., Kury. G. and Murpy. M. L.; Teratogenic effects of Cyclophosphamide(NSC-26271) in the rat. Cancer Chemother. Abstr. 51. 363—376. 1967.
- 9) Chaube. S. and Murpy. M. L.; The Teratogenic effects of the recent drugs active in cancer chemotherapy. Advances in teratology. 3rd ed. Wollam, D. H. M. 181—237. Logos Press Ltd., London 1968.
- 10) Conen. P. E. and Lansky. G. S.; Chromosome damage during Nitrogen Mustard therapy. Brit. Med. J. 11; 1055. 1961.
- 11) Evans. H. J. and Scott. D.; The induction of chromosome aberrations by Nitrogen Mustard and its dependence on DNA synthesis. proc. Boy. Soc. B. 173. 491. 1969.
- 12) Ferguson. D. and Humphery. E.; Preliminary clinical notes of 5—Fluorouracil. Cancer chemother. Rep. 8; 153—154; 1960.
- 13) Gardner, A. F. and Bowen. W. J.; An investigation of the life history of a carcinoma of the oral cavity. J. of Dent. Med. Vol. 18. No. 3. July. 1963.
- 14) Greenberg. L. H. and Tanaka, K. R.; Congenital anomalies probably induced by Cyclophosphamide.; J. Amer. Med. Ass. 188. 423—426. 1964.
- 15) Greenwald. E. S.; Cancer chemotherapy. 2nd ed. 198—212. Medical examination publishing company. Inc., 1973.
- 16) Guth L.; Regeneration in the mammalian peripheral nervous system, Physiol Rev., 36;441, 1956.
- 17) Haskin. D; Some effects of Nitrogen Mustard on the development of external body from in the fetal rat. Anat. Res. 102. 439—509. 1048.
- 18) Hellman. S. and Grate. H. E.; The effect of Cyclophosphamide in the murine hematopoietic stem cell compartment as measured by different assay technics. Blood. 38;706—714. 1971.
- 19) Holmes. W. and Young J. Z; Nerve regeneration after immediate and delayed suture, J. Anat., 77—63. 1942.
- 20) Koppang. H. S.; Autoradiographic investigations on the effects of Cyclophosphamide on dentinogenesis of the rat incisor. Scand. J. Dent. Res. 81; 377—405. 1973.
- 21) Koppang. H. S.; Histomorphologic investigations of the effect of Cyclophosphamide on dentinogenesis of the rat incisor Scand. J. Dent. Res. 81; 383—396. 1973.
- 22) Lane. M.; Preliminary Report of Animal Studies with Cytoxan (Cyclophosphamide). Cancer Chemotherapy Rept. 3; 1—5, 1959.
- 23) Matejkova. E.; The effects of combined administration of Cytembena and Cyclophosphamide of Nucleoli in periphearal blood lymphocytes in

- patients with malignant tumors. *Neoplasia*. 22 (1) 45—54 1975.
- 24) Murakami. U. et al.; Malformations of the extremity in the Mouse Fetus caused by X-Irradiation of the mother during pregnancy. *J. Embryol. Exp. Morph.* LL. 549—569. 1973.
- 25) Nasileti, C.E. and Spencer, H.H.; Chromosome damage and polyploidization induced in human peripheral leukocytes in vivo and in vitro with Nitrogen Mustard, 6—mercaptapurine, and A—649. *Cancer Res.* 26. 2437. 1966.
- 26) Needham. A.; Regeneration and Wound healing. London. Methven and company, Ltd. New York. John Wiley and Sons Inc. 1970.
- 27) Nordliner. H.; Malformations in new born rats treated with a single dose of Cyclophosphamide. *Acta. Sco. MED. Upsalian.* 76. ;87—90. 1971.
- 28) Roberts. J.J., Crathoran, A.R. and Brent T. P.; Repair of alkylated DNA in mammalian cells. *Nature.* 218. ; 970—972. 1968.
- 29) Ross. R.; Synthesis and secretion of collagen by fibroblasts in healing wounds. *Symposia of the international Society for cell biology.* Vol. 4. 273—292. Academic Press. 1965.
- 30) Ross. R.; Wound healing. *Scientific American* 220. 40—55. 1969.
- 31) Ross. R. and Benditt. E.P.; Wound Healing and Collagen Formation IV patterns of Fibroblasts in Scurvy. *J. Cell. Biol.* 22; 365—371. 1964.
- 32) Rutman, R.J., Chun, E.H.L., and Jones, J.; Observations on the mechanism of action of the alkylation reaction between Nitrogen Mustard and DNA. *Biochem. Biophys. Acta.* 174; 663—673; 1969.
- 33) Sharpe. H.B; Observations on the effects of therapy with Nitrogen Mustard or a derivative on chromosomes of human peripheral blood lymphocytes. *Cell Tissue Kinet.* 4; 501—4. SepDec. 1971.
- 34) Singh. S. et al.; Digital Anomalies induced by Cyclophosphamide (Endoxan-Asta) in rat fetuses. *Acta. Orthop. Scan.* 45(1). 21—35. 1974.
- 35) Stenarm. U. and Nordlinder. H.; Delayed Death in rats treated with Cyclophosphamide *Nature*, 219; 1154. 1968.
- 36) Struck. R.F. and Kirk. M.C., Witt. M.H. and Lanster. Jr. W.R.; Isolation and Mass Spectral Identification of Blood Metabolites of Cyclophosphamide.; Evidences for Phosphamide Mustard as the Biologically active Metabolites. *Biomer. Mass. Spectrom.* 2(10). 46. 52. 1975.
- 37) Tencate. A.R.; Morphological Studies of Fibrocytes in connective tissue undergoing Rapid Remodelling. *J. Aat. (London)* 112; 401—414. 1972.
- 38) Vahlsing. H.L. et al.; Dental Abnormalities in rats after a single large dose of Cyclophosphamide. *Cancer Res.* 35(8). 2199—2202. 1975.
- 39) Wheeler. G.P. and Alexander. J.A.; Effects of Nitrogen Mustard and Cyclophosphamide upon the Synthesis of DNA in vivo and in cellculture preparations. *Cancer Res.* 29; 98—109. 1969.
- 40) Stockman. G.D., Heim. L.R., South, M.A. and Trentin, J.J.; Differential effects of Cyclophosphamide on the B and T cell compartments of adult mice. *J. Immunol.* 110. 277—282. 1973.
- 40) The United States Dispensatory and Physician's Pharmacology 26th ed. p. 354—369 Osol. Pratt. Altschule. Lippincott. 1967.
- 41) Goodman L.S. & Gilman A.; The pharmacological basis of therapeutic. 4th ed. 1348—1395. McMillan Comp 1970.

# EXPERIMENTAL STUDIES ON THE EFFECTS OF CYCLOPHOSPHAMIDE TO THE RABBIT'S NERVE TISSUE.

Eugene Kim D.D.S.

*Department of Oral Surgery, Graduate School, Seoul National University*

*Led by Prof. Jong Won Kim, D.D.S., M.S.D., Ph.D.*

## ➤ Abstract ◀

The purpose of the present study is to determine the effects of cyclophosphamide to the rabbit's nerve tissue and the regeneration of the injured nerve.

Twenty-one young adult male rabbits were used. All of the rabbits were received an operation severing the left mental nerve, and the experimental group were given cyclophosphamide 33mg per 1kg. of body weight intramuscularly.

The rabbits were sacrificed on the preoperation, and 1,3,5,7,10,14th day after operation and microscopic slides were made. The author has observed the histopathological findings.

The results were as follows;

1. Cyclophosphamide caused slight demyelination and degeneration of the rabbit's nerve tissue.
2. Regeneration of the injured nerve was observed as relatively retarded in the experimental group, as compared with in the control group.
3. In the experimental group, initiation of the regeneration process of the injured nerve was observed at the 5th day after injury.

## ILLUSTRATION OF PHOTOGRAPHS

**Fig.1.** The photograph of the rabbit's mental nerve in the control group, 3days after injury, was showing the relatively normal appearance in the cross sectioned specimen. 100X, Bielschowsky's silver staining.

**Fig.2.** The photograph of the rabbit's mental nerve in the experimental group, 3 days after injury and injection of ENDOXAN, was showing the slight demyelination. 100X, Bielschowsky's silver staining.

**Fig.3.** The photograph of the rabbit's mental nerve in the control group, 5 days after injury, was showing the normal appearances with many nerve cells and nerve fibers amid the nerve bundles. 100X, Bielschowsky's silver staining.

**Fig.4.** The photograph of the rabbit's mental nerve in the experimental group, 5 days

after injury & injection of ENDOXAN, was showing the slight degeneration with decreasing the silver granule-contained nerve cells and the slight demyelination. 100X, Bielschowsky's silver staining,

**Fig.5.** The photograph of the rabbit's mental nerve in the control group, 10 days after injury, was showing the regeneration of nerve from the injured area. 100X. Bielschowsky's silver staining.

**Fig.6.** The photograph of the rabbit's mental nerve in the experimental group, 10 days after injury and injection of ENDOXAN, was showing the recovery from the nerve degeneration with demyelination and loss of axis cylinders. 100X, Bielschowsky's silver staining.

金 裕 真 論 文 写 真 附 図

