

抗癌劑投與가 家兔齒髓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

(指導 梁 棟 奎 教授)

金 容 和

—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·寫眞附圖

I. 緒 論

現在는 물론 將次까지도 惡性腫瘍을 治療하는데 있어 서 外科的 處置, 放射線療法과 더불어 化學療法은 가장 脚光받는 治療法中의 하나가 되고 있으며, 또한 이러한 傾向은 지속되리라 믿어 의심치 않는다.

그러므로 惡性腫瘍을 制御 하는데 있어서 有効한 化學療法劑의 開發과 그 應用이 大端히 重要한 意義를 가질 것으로 생각된다.

Cyclophosphamide는 Nitrogen Mustard系의 誘導體로서 癌患者에 널리 使用되고 있는 抗癌劑中의 하나이다.

그러나 이 抗癌劑는 癌細胞의 增殖抑制, 破壞를 할 뿐만 아니라 正常細胞에도 적지 않은 危害作用을 招來하며, 심한 境遇에는 生命까지도 위협을 주는 劇藥인 것이다.

그러하여 著者는 抗癌劑인 Cyclophosphamide가 家兔 生活齒髓에 미치는 影響에 關하여 研究하였던 바 多少의 知見을 얻었기에 茲에 報告하는 바이다.

II. 實驗材料 및 方法

實驗材料: 本 實驗材料는 實驗用으로 一定期間 飼育한 生後 6個月 內外의 白色雄性家兔(體重 1.5Kg. 內外)

18頭이었다.

實驗方法: 本 實驗을 위하여 實驗用 家兔를 實驗群(12頭)과 對照群(6頭)으로 區分하였다. 對照群家兔에는 生理的 食鹽水를 1cc 주사하였고, 實驗群 家兔에는 Nitrogen Mustard系인 Cyclophosphamide(日本 鹽野義製藥株式會社製) 50mg./1.5Kg. 액을 筋肉內에 注射한 後에 1, 3, 5, 7, 10 및 14日에 家兔를 희생하여 大白齒를 포함한 顎骨을 摘出하여 10% Formalin溶液에 固定하였다.

그리고 通法에 따라 脫灰하여 切片하여 Hematoxylin Eosin에 重染色하여 標本을 製作한 後에 齒髓 病變 如何을, 알고져 鏡檢하였다.

III. 實驗成績

1日後 病理組織 所見;

生理的 食鹽水를 注射한 對照群 家兔와 Cyclophosphamide를 注射한 實驗群 家兔의 齒髓組織像은 別로 差異를 認定할 수 없었다.

3日後 病理組織 所見;

抗癌劑를 注射한 實驗群 家兔의 齒髓組織內에서 對照群의 것에 比하여 炎症細胞의 보다 많은 出現과, 空胞形成이 一部에서 나타나고 있음을 觀察할 수 있었다.

5日後의 病理組織 所見;

實驗群의 家兔 齒髓組織內에서 一部 空胞現狀 및 硝子樣變性으로 보이는 一連의 齒髓退行性 病變을 觀察할 수 있었다.

7日後의 病理組織 所見;

實驗群의 家兔 齒髓組織內에서 齒髓實質組織의 網狀萎縮이 一部에서 觀察되었으나 그 以外에는 對照群과 別差異를 認定할 수 없었다.

10日後의 病理組織 所見;

實驗群 家兔의 齒髓組織內에서 齒髓組織의 纖維化現狀이 점차 사라지고, 正常的인 網狀細胞 正常細胞 出現

등으로 齒髓가 正常으로 回復됨을 觀察할 수 있었다.

14日後의 病理組織 所見 ;

對照群 및 實驗群 家兔의 齒髓組織像은 正常으로 何等 差異를 認定할 수 없었다.

IV. 考 按

Cyclophosphamide는 Nitrogen mustard系에 屬하는 抗癌劑로서 癌細胞 및 體細胞에 있어서 DNA合成에 抑制的인 作用을 하여 細胞分裂를 억제 하므로써 癌을 治療하는 것이다.

Ash¹²⁾(1972)등은 本抗癌劑가 造血臟器에 作用하여 赤血球 및 白血球의 形態異常 및 數의 減少를 招來한다고 報告하였으며, Block⁷⁾(1971), Cahen⁸⁾(1964), Conen⁹⁾(1961) 및 Evans¹²⁾(1969) 등은 本 抗癌劑 投與가 사람과 쥐에 심한 畸型을 招來하는 畸型劑라 하였는데, 이는 本 抗癌劑가 染色體에 損傷을 주기 때문이라고 하였다.

齒髓는 齒牙의 健全度를 測定하는데 있어서 大端히 重要한 組織이다.

여러가지 刺戟에 따라서 齒髓는 銳敏하게 反應하여 齒牙의 生命을 保護하고 있는 것이다.

一般的으로 齒髓의 退行性變化는 Hill¹⁶⁾(1934) 및 Thoma²⁸⁾(1944)등이 報告한 바와 같이 年齡의 增加와 齒牙의 磨耗, 破切 및 齶蝕症과 같은 外因性과, 血行을 통한 細菌의 浸入 등 血行性으로 基因된다고 報告한바 있다.

Avery²²⁾(1961)은 齒髓內에서 膠原纖維 形成에 對하여 報告하였고, Boling⁴⁾(1938)은 齒髓炎時에 血管變化에 對하여 研究報告하였으며, Boulger⁵⁾(1931), Brannstrom⁶⁾(1965), Dachi¹⁰⁾(1965) 및 Fish¹⁴⁾(1932) 등은 齶蝕 등 여러 자극이 있을 때 齒髓反應에 對하여 研究報告 한바 있다.

Hakehashi¹⁷⁾(1965) 및 Seltzer²³⁾(1965) 등은 齒科施術時에 齒髓反應에 대하여 研究報告 한바 있으며 林³⁶⁾(1966)은 韓國人 齒髓의 退行性病變에 關한 研究를 하였으며, 金³²⁾(1973) 및 尹³⁴⁾(1973)등은 몇가지 充填材料가 齒髓에 미치는 影響을 研究하 바 있으며, 明³³⁾(1972) 및 李³⁵⁾(1972)등은 Alloxan diabetes와, 副腎摘出 및 Cortisone投與가 白鼠 齒髓組織에 미치는 影響에 대하여 研究보고한 바 있었다.

그러나 現在 漸增하는 口腔癌患者의 化學療法劑로 널리 쓰이는 抗癌劑投與가 齒髓조직에 미치는 影響에 關한 연구는 別로 없었다.

그리하여 著者는 抗癌劑中の 하나인 Cyclophosphamide가 齒髓組織에 미치는 影響을 研究하였다.

抗癌劑 投與後 1日頃에는 對照群과 實驗群사이 에 큰

差異를 認定할 수 없었으나 3~7日에는 齒髓內에서 空胞形成, 網狀細胞 萎縮 등 一連의 退行性病變을 보였으나, 10~14日頃에는 점차 正常으로 齒髓組織이 回復됨을 觀察할 수 있었는데, 이는 1回만 本 抗癌劑를 投與하였기 때문에 初期에 齒髓病變이 惹起되다가 回復된 것으로 생각되며, 反復的으로 投與하면 齒髓組織의 萎縮 등 退行性病變이 클 것으로 思料되는 바이다.

V. 結 論

著者는 抗癌劑가 齒髓組織에 미치는 影響에 關한 實驗的 研究를 하고자 實驗用으로 一定期間 飼育한 生後 6個月內외의 白色雄性家兔(體重 1.5Kg.)에 抗癌劑인 Cyclophosphamide 50mg./1.5Kg씩 注射한 後에 齒髓病變 如何를 研究 觀察하였던 바 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 抗癌劑投與後 初期에는 齒髓組織內에서 염증세포의 침윤과 空胞形成, 硝子樣變性 및 網狀조직의 萎縮 등 一連의 齒髓 退行性病變을 觀察할 수 있었다.

2. 抗癌劑投與後 10~14日頃에 齒髓는 거의 正常으로 回復됨을 觀察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, 1972.
2. Avery, J. K. and Han, S. S.: The formation of collagen fibrils in the dental pulp, *J. Dent. Res.* 40: 1248, 1961.
3. Avery, J. K.: The pulp in development and aging 1-17, The University of Michigan, Kellogg Foundation Institute, 1965.
4. Boling, L. R., and Robinson, H. B. G.: Vascular changes in inflamed dental pulp, *J. Dent. R.*, 17: 310, 1938.
5. Boulger, E. P.: Histologic study of a hypertrophied pulp, *J. Dent. Res.*, 11: 256, 1931.
6. Brannstrom, B. and Lind, P. O.: Pulpal response to early dental caries, *J. Dent. Res.*, 44: 1045 1965.
7. Block, N. and et al.: Activation of cyclophosphamide in man and animals, *Cancer*, 27: 1512, 1971.
8. Cahen, R. L.: Evaluation of teratogenicity of

- the drug, Clin. Pharmacol. Ther. 5 : 480, 1964.
9. Conen, P. E. and Lansky, G. S. : Chromosome damage during Nitrogen Mustard therapy, Brit. Med. J., 11 : 1055, 1961.
 10. Dachi, S. F. : The relationship of pulpitis and hypertrophy to thermal sensitivity, J. Oral Surg., 19 : 776, 1965.
 11. Dangorth, C. H. : The occurrence and genetic behavior of duplicate lower incisors in the mouse, Genetics, 43 : 139, 1958.
 12. Evans, H. J. and Scott, D. : The induction of chromosome aberrations by nitrogen mustard and its dependence on DNA synthesis, Proc. Roy. Soc. B., 173 : 491, 1969.
 13. Fisher, A. L. and Schwabe, C. : Respiration and glycolysis in fovine dental pulp, J. Dent. Res. 47 : 717, 1968.
 14. Fish, E. W. : The Pathology of the dentin and dental pulp, Br. Dent. J., 53 : 351, 1932.
 15. Marris, R. and Griffin, C. J. : Histogenesis of the fibroblast in the human dental pulp, Arch. Oral Biol., 12 : 459, 1967.
 16. Hill, T. J. : Pathology of the dental pulp, J. A. D. A., 21 : 820, 1934.
 17. Kakehashi, S., Stanley, H. R. and Fitzgerald, R. J. : The effects of surgical exposures of dental pulps in germ-free and conventional laboratory sets, J. Oral Surg., 20 : 340, 1965.
 18. Kreshover, S. J. and Vevelander, G. L. : Histopathology of the dental pulp of dogs following exposure, J. Dent. Res., 27 : 467, 1948.
 19. Lundy, T. and Stanley, H. R. : Correlation of pulpal histopathology and clinical symptoms in human teeth subjected to experimental irritation, J. Oral Sug., 27 : 187, 1969.
 20. Reeves, R. and Stanley, H. R. : The relationship of facteral penetration and pulpal pathosis in carious teeth, J. Oral Surg., 22 : 59, 1966.
 21. Roberts, J. J., Crethorn, A. R. and Brent, T. P. : Repair of alkylated DNA in mammalian cells, Nature, 218 : 970, 1968.
 22. 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, 1969.
 23. Seltzet, S. and Bender, I. B. : The dental pulp, biologic considerations in dental procedures, Philadelphia, J. B. Lippincott Co. 1965.
 24. Shroff, F. R. : Observations on the reaction of the pulp and dentin to advancing caries, N. Z. Dent. J., 40 : 103, 1944.
 25. Stanley, H. R. : The cells of the dental pulp, J. Oral Surg., 15 : 849, 1962.
 26. Shafer, W. G., Hine, M. K. and Levy, B. M. : A textbook of Oral pathology, 3rd Ed. Saunders Co. 1974.
 27. Thoma, K. H. : The infected vital dental pulp, J. Dent. Res. 8 : 529, 1928.
 28. Thoma, K. H. : Oral pathology, 2nd Ed. Mosby Co. 1944.
 29. Vahlsing, H. L. and et al : Dental abnormalities in rats after a single large dose of cyclophosphamide, Cancer Res., 35(8) : 2199, 1975.
 30. Wellings. A. W. : Early inflammatory reactions of the tooth pulp to bacterial invasion of the dentinal tubules, B. Dent. J. 68 : 510, 1940.
 31. Zerlotti, E. : Histochemical study of the connective tissue of the dental pulp, archs. Oral Biol., 9 : 149, 1964.
 32. 金英海 : 몇가지 充填齒材의 齒牙硬組織內 浸透性 과 齒髓의 反應에 關한 研究. 大韓齒科醫師協會誌. 11 (3) : 185, 1973.
 33. 明光植 : Alloxan diabetes가 백서 齒髓조직에 미치는 影響에 關한 實驗的 研究. 大韓齒科醫師協會誌 10(12) : 817, 1972.
 34. 尹壽漢 : Formaldehyde를 사용한 生活齒髓切斷後의 齒髓變化에 關한 實驗的 研究. 大韓齒科醫師協會誌. 11(3) : 199, 1973.
 35. 李海哲 : 副腎摘出 및 cortisone투여가 백서 치수조직에 미치는 影響에 關한 실험적 研究 大韓齒科醫師協會誌. 10(12) : 825, 1972.
 36. 林昌潤 : 韓國人 齒髓의 退行性病變에 關한 연구. 現代醫學 4(6) : 127, 1966.

THE STUDY ON THE EFFECTS OF THE NITROGEN MUSTARD TO THE DENTAL PULPS OF RABBITS.

Yong Hwa Kim, D.D.S.

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

(Led by Assist. Prof. Dong KyuYang, D.D.S., M.S.D. Ph.D.)

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

The author studied the effects of cyclophosphamide to the Dental pulps of Rabbits. Eighteen rabbits were used. The experimental rabbits were given an intramuscular injection of cyclophosphamide 50mg. per 1.5Kg. of body weight.

In order to investigate effects of cyclophosphamide to the pulps of rabbits the control and experimental rabbits were sacrificed, on 1, 3, 5, 7, 10, and 14 days after injection of cyclophosphamide and made preparations for histopathologic findings. The results were as follows.

1. In the early stage after injection of cyclophosphamide, retrograde degeneration of pulps such as infiltration of inflammatory cells, vacuolization, hyaline degeneration and reticular tissue atrophy in pulps were revealed.
2. The pulps were recovered from 10 to 14 days after injection of cyclophosphamide.

—金容和論文寫真附圖說明—

- Fig. 1. The almost normal appearances of the dental pulp of rabbit, 1 day after injection of cyclophosphamide, 100 X, hematoxylin and eosin double staining.
- Fig. 2. There are showing a lot of vacuolization and inflammatory cell infiltrations, 3 days after injection of cyclophosphamide, 100 X, hematoxylin and eosin double staining.
- Fig. 3. There are showing a lot of vacuolization, atrophy of reticulum cells system as retrograde changes of dental pulp, 5 days after injection of cyclophosphamide 100 X, hematoxylin and eosin double staining.
- Fig. 4. There are showing severe retrograde change in dental pulps of rabbit, 7 days after injection of cyclophosphamide, 100 X, hematoxylin and eosin double staining.
- Fig. 5. There are showing normalizing dental pulp by proliferation of capillaries, 10 days after injection of cyclophosphamide, 100 X, hematoxylin and eosin double staining.
- Fig. 6. There are showing recovering dental pulp, 14 days after injection of cyclophosphamide, 100X, hematoxylin and eosin double staining,