

抗癌劑投與가 骨折治癒에 미치는 影響에 關한 實驗的 研究

서울대학교 大學院 齒醫學科 口腔外科學 專攻

(指導 李 春 根 教授)

金 容 珏

—目 次—

- I. 緒 論
- II. 實驗材料 및 方法
- III. 實驗成績
- IV. 總括 및 考按
- V. 結 論
- 參考文獻
- 英文抄錄
- 寫眞附圖

I. 緒 論

오늘날 醫學分野에서 하나의 難題로서 完全한 解決을 보지 못하고 있는 當面 課題는 惡性腫瘍의 退治라 할 수 있다. 原因說의 普遍的인 糾明은 勿論, 그 處置에 있어서도 뚜렷한 解決策이 提示되고 있지 못하는 形便이다.

이러한 惡性腫瘍의 恐怖에서 生命을 救할 수 있는 最先의 方法은 早期診斷에 依한 適切한 處置에 있다. 全身에 發生하는 惡性腫瘍의 3~10%의 높은 比率을 點하는 口腔癌은 身體 어느 部位보다 早期發見이 可能하나, 그 惡性度는 比較의 他部位의 것보다 높다^{2, 14, 18}.

現在 惡性腫瘍에 대한 治療法은 外科의 手術療法, 放射線療法, 免疫療法 및 化學療法 등으로 大別할 수 있고 또 이들의 合理的인 複合治療가 보다 有效하다 할 수 있겠다.

Cyclophosphamide는 Nitrogen Mustard系의 誘導體로서 DNA合成을 抑制하여 細胞의 核分裂을 하지 못하게 함으로서 癌細胞의 增殖을 抑制하여 治療하는 化學療法劑^{6, 20}로서, 癌患者에 널리 使用되고 있는 抗癌劑中의 하나이다.

最近 口腔外科 領域에서 많이 取扱되어지는 顎顔面 惡

性腫瘍의 外科的 手術時 인접한 骨組織의 損傷을 招來하는 경우가 許多하고, 手術後 化學療法劑를 投與하게 되는 경우, 이 化學療法劑가 骨組織 및 骨 創傷 治癒에 어떤 影響을 미칠 것인가는 臨床家에게 重要한 意義를 가진다고 思慮된다.

그리하여 著者は 臨床的으로 口腔外科領域에 많이 利用되는 Cyclophosphamide가 白鼠 骨折治癒에 어떠한 影響을 미치는가에 對하여 病理組織學的으로 觀察하여 實驗的 研究를 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 研究의 實驗材料는 實驗用으로 一定期間 飼育한 生後 3個月 內외의 健康한 白色雄性白鼠 (A strain) 21頭로써 體重은 30gr. 內外이었다.

抗癌劑로는 Cyclophosphamide(日本 鹽野義製藥株式會社製 Endoxan)를 使用하였으며 이의 化學名은 2-[bis(2-chloroethyl)-amino] tetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorin-2-oxide이다^{6, 20}.

實驗方法: 實驗用 白鼠를 實驗群 14頭와 對照群 7頭로 區分한 後, Ether 吸入 全身麻醉下에 實驗群과 對照群의 白鼠에 똑같이 左側 下顎體部位에 Oral Surgeon Scissor를 使用하여 單純骨折시켰다.

創傷에 感染을 防止하기 위하여 殺菌劑로 消毒한 後 Amclox 1mg을 1日 1回 筋注하였다.

手術後 實驗群은 Cyclophosphamide를 體重 30gr當 0.1mgr.씩 筋注하였고 對照群에는 偽藥으로 生理的 食鹽水 0.5cc씩 筋注하였다.

手術後 第1, 3, 5, 7, 10, 14, 21日 後에 實驗群 2頭, 對照群 1頭씩 屠殺하여 組織片을 採取하고 10% Formalin 溶液에 固定, 通法에 따라 脫灰하여 Hematoxylin-Eosin에 重染色하여 標本을 製作한 後에 骨折 治癒過程을 鏡檢, 比較 觀察 研究하였다.

Ⅲ. 實驗成績

第1日後 所見: 實驗群에서 骨折部分은 出血像을 보이고 또한 骨折사이의 裂隔部分은 血餅과 纖維細胞의 增殖을 보이고 있다. 또 周圍 血管들은 充血되어 있고 血管의 擴張에 依해서 形成된 것으로 思慮되는 큰 囊腫像이 血液으로 充滿되어 있으며 이 囊腫像의 內壁은 不規則한 立方細胞로 配列되어 있다.

對照群에서는 實驗群과 같이 骨折裂隔部分 및 周圍組織은 血餅으로 充滿되어 있고 周圍血管들은 擴張되고 鬱血되어 있으나 微弱한 炎症細胞의 浸潤을 볼 수 있었다.

第3日後 所見: 實驗群에서 骨折部分의 裂隔部分은 滲出物로 充滿되어 있고 또 骨片들은 Hematoxylin에 濃染되고 그리고 이 周圍에 中性白血球와 炎症性滲出物이 存在하나 造骨現象은 볼 수 없었다. 骨面周圍의 骨模部分의 血管들은 充血, 擴張되어 있고 1日後 所見에서와 마찬가지로 큰 囊腫像이 殘存함을 볼 수 있었다. 또 이 近處에는 中性白血球가 많이 浸潤되어 있고 炎症性滲出物과 血液으로 充滿되어 있다.

한편 對照群에서는 骨折裂隔部分과 그 周圍에는 血餅과 中性白血球의 甚한 浸潤을 볼 수 있으며 血管은 鬱血, 擴張되어 있었다.

第5日後 所見: 實驗群에서 炎症性滲出物, 特히 中性白血球의 浸潤이 3日後에 比해서 減少되었고 대신 骨髓腔과 그 周圍 骨折部分에는 肉芽組織의 生成을 觀察할 수 있었다. 또한 破骨細胞의 出現을 볼 수 있었으며 骨折部分 近處의 血管들은 充血, 擴張되어 있다. 그러나 新生骨形成은 觀察할 수 없었고 骨折部分에서 떨어진 部分에서도 造骨現象은 볼 수 없었다.

한편 對照群에서는 骨折裂隔部分은 血管과 微弱한 纖維細胞의 增殖을 보이고 있으며, 中性白血球의 甚한 浸潤을 볼 수 있다. 骨折面에서는 破骨細胞의 出現을 볼 수 있었고 周圍血管은 鬱血, 擴張되고 甚한 中性白血球의 浸潤과 炎症性 滲出物 및 出血像을 보였다.

第7日後 所見: 實驗群에서 骨折部分은 成熟된 纖維細胞와 膠原纖維로 充滿되고 骨折周圍에도 纖維組織이 나타났으나 骨折面에서의 造骨現象은 觀察할 수 없었다. 그러나 骨折部分 隣接部位의 殘存骨面에서는 多少의 造骨現象과 破骨現象을 觀察할 수 있었고 一部 骨片周圍에서도 造骨現象과, 骨樣組織으로 沈着되어 있음을 볼 수 있다. 또한 아직도 血管의 擴張 및 炎症性 產物이 계속 存在하고 있음을 觀察할 수 있었다.

對照群에서는 骨折裂隔部分과 그 周圍에 纖維組織과

肉芽組織의 生成을 볼 수 있고 實驗群과는 달리 微弱하나 造骨現象을 骨折面에서 볼 수 있었으며 骨片周圍에서도 破骨現象을 볼 수 있었다.

第10日後 所見: 實驗群에서 造骨現象이 7日後 所見에 比해 顯著하였다. 炎症性 產物은 減少되었으나 血管은 계속 充血, 擴張된 像을 나타냈고 血腔으로 充滿되어 있었다.

對照群에서 骨折部分 裂隔은 肉芽組織으로 充滿되어 있고 이 肉芽組織中心部에 骨樣組織의 形成을 볼 수 있으며, 骨折面緣에서 造骨現象이 活潑함을 볼 수 있었다. 이 周圍에서도 造骨現象과 破骨現象이 同時에 나타났고 또 微弱하나마 圓形細胞의 浸潤을 볼 수 있었다.

第14日後 所見: 實驗群에서 骨片周圍 및 骨片의 裂隔部分은 10日後와 大同小異하게 纖維組織으로 充滿되어 있고 微弱한 造骨現象을 骨片周圍에서 觀察할 수 있으며 血管의 充血像도 10日後 所見과 비슷하였다.

對照群에서는 裂隔部分이 新生骨과 肉芽組織으로 充滿되고 骨折周圍組織에서도 肉芽組織形成을 볼 수 있으며 實驗群에 比해 旺盛한 造骨現象을 觀察할 수 있었다.

第21日後 所見: 實驗群에서 骨折部分은 계속 纖維組織으로 充滿되어 있고 破骨現象과 微弱한 造骨現象을 觀察했다. 또한 血管은 계속 充血, 擴張되어 있는 像을 보이고 있다.

對照群에서는 14日後의 所見에 比해 骨折裂隔部分의 骨樣組織이 顯著히 增殖되어 纖維組織의 增殖과 더불어 纖維組織中心部の 骨面에 實驗群과는 달리 造骨現象이 旺盛함을 觀察할 수 있었다.

Ⅳ. 總括 및 考按

骨折治癒의 機轉은 여러가지 說로 紛紛하지만, 一般的으로 骨模의 內層과 骨髓腔의 未分化細胞로부터 骨生成細胞의 活性이 增加되면서 假骨을 形成한 後, 正常的인 軟骨內骨形成(Endochondral bone Formation) 機轉을 通하여 石灰化하는 것으로 알려져 있다^{5, 37, 50}.

Urist⁵⁹(1941), Mazorow³⁹(1960)는 實驗的으로 惹起한 骨創傷의 治癒過程을 觀察 報告한 바 있고, Blunt⁴², Chung¹¹(1974), Hahn²²(1967), Schram⁴⁹(1929) 등은 Cortisone이 實驗的으로 惹起한 家兎의 骨折治癒에 미치는 影響을 報告했으며, Coop¹³(1945)는 Vitamine이 骨折治癒에 미치는 影響을, Key²⁷(1955)는 無機質이 骨折治癒에 미치는 影響을 各各 報告한 바 있다.

一般的으로 創傷治癒에 있어서 纖維增殖의 刺戟劑와 그作用機轉은 잘 알려져 있지 않으나, Needham⁴²은

核酸이 成熟하고 分裂하는 纖維芽細胞에 包含되어 있다고 報告한 바 있고, Davidson⁴⁵⁾ (1953)은 DNA가 有絲分裂과 蛋白合成 그리고 모든 成長에 關與한다고 報告했으며 Ross^{46, 47)} (1964, 1965, 1967)는 創傷治癒組織에서 纖維芽細胞에 依한 Collagen 合成을 觀察報告한 바 있다.

抗癌劑 Cyclophosphamide는 細胞의 DNA 合成을 抑制하여 細胞分裂를 妨害하므로써 癌病巢를 治療하는 藥劑이다.^{6, 20)}

Brookes(1964)⁷⁾, Rutman(1969)⁴⁸⁾, Wheeler(1969)⁶⁰⁾는 Cyclophosphamide가 DNA 合成에 미치는 影響에 對하여 報告한 바 있으며, Block(1971)³⁾, Camenga(1974)⁸⁾, Forney(1975)¹⁷⁾, Goldenberg(1968)¹⁹⁾, Haskin(1968)²³⁾, Kerckaert(1974)^{25), 26)}, Krushchov(1974)²⁸⁾, Lane(1959)³⁶⁾, Paterson(1969)⁴²⁾, Sternarm(1968)⁵⁴⁾, Stockman(1973)⁵⁵⁾ 등은 Cyclophosphamide를 抗癌療法劑로 使用한 研究結果를 報告하였다.

그러나 Cyclophosphamide 등의 抗癌劑는 癌細胞外에도 正常細胞에 深刻한 影響을 미치는 바, Ash(1972)¹⁾, Hellman(1971)²⁴⁾, Kim(1976)³¹⁾, Matejkova(1975)³⁸⁾, Sharpe(1971)⁵¹⁾, Struck(1975)⁵⁶⁾ 등은 Cyclophosphamide가 造血臟器에 作用하여 赤血球, 白血球 등의 形態異狀과 數의 減少를 招來한다고 報告하였고, 또한 Chanke(1968)⁹⁾, Chaube(1967)¹⁰⁾, Greenberg(1964)²¹⁾, Nordliner(1971)⁴³⁾, Singh(1974)⁵³⁾ 등은 實驗動物에 投與한 Cyclophosphamide가 身體臟器의 畸型을 招來한다고 報告했으며, 特히 Vahling(1975)⁵⁰⁾은 齒牙異狀을 가져온다고 報告했다. Conen(1961)¹²⁾, Evans(1969)¹⁶⁾, Nasileti(1966)⁴¹⁾ 등은 이러한 畸型은 Cyclophosphamide가 染色體에 損傷을 惹起시켰기 때문이라고 說明하였다. 이밖에도 Cyclophosphamide는 實驗家兎에서 唾液分泌量 減少 등의 唾液腺機能의 抑制⁴⁰⁾, 頤神經組織에서의 髓鞘脫落 및 萎縮 등의 變性⁴⁾과 頤神經組織 創傷治癒의 遲延²⁹⁾, 口腔粘膜炎의 角化現象 및 萎縮³⁰⁾, 그리고 齒髓에서의 退行性 變化等³³⁾을 招來한다고 報告되어진 바 있으며, 쥐에서는 前齒象牙質形成에 遲延效果^{34, 35)}를 招來 한다는 報告하고 있다.

著者は 抗癌劑 Cyclophosphamide가 骨組織創傷治癒에 미치는 影響을 觀察하기 爲하여 白鼠 下顎體部位에 實驗的 骨折를 惹起시켜 그 治癒過程을 觀察한 바, 骨折初期(1~5日後頃)의 顎骨 治癒過程에서는 對照群과 實驗群 사이에 別다른 差異를 認定할 수 없었으나, 骨折後 7~10日頃의 創傷은 對照群에 比해서 實驗群에서 結締組織形成 및 造骨現象이 不良함을 觀察할 수 있었고, 骨折後 14~21日頃의 創傷은 對照群에 比해서 實驗群에

서 結締組織 및 新生骨形成이 극히 不良함을 觀察할 수 있었다.

이러한 結果는 分明히 Cyclophosphamide의 投與가 骨組織 再生에 있어서 遲延果害을 나타낸다고 할 수 있으며 이러한 骨生果害의 起點은 이미 言及한 他身體臟器에 對한 研究結果와 類似한 것이었다고 생각된다.

따라서 Cyclophosphamide는 癌細胞에만 選擇的으로 作用하는 것이 아니라 正常細胞에도 影響을 미치고 있으며, 그 作用機轉은 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 抑制하는 것으로 생각되어진다. 또한 Cyclophosphamide의 臨床應用時 生體健康組織의 危害作用에 格別한 注意가 要請되고, 한편으로 癌細胞에만 選擇的으로 治療效果를 갖는 새로운 抗癌劑의 開發이 시급히 要請된다고 思料되는 바이다.

V. 結 論

著者は 抗癌劑 投與가 骨折治癒에 미치는 影響을 研究하고자 實驗用으로 一定期間 飼育한 體重 30gr. 内外의 白鼠(A Strain) 21頭를 實驗材料로 하여 Cyclophosphamide를 投與한 後에 骨折治癒에 미치는 影響을 觀察하였던 바, 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 骨折治癒過程의 初期(骨折後 1~5日頃)에는 對照群과 實驗群 사이에 別다른 差異를 認定할 수 없었다.
2. 骨折後 7~10日頃의 創傷은 實驗群이 對照群에 比해 纖維組織形成 및 造骨現象이 不良하였다.
3. 骨折後 14~21日頃의 創傷은 實驗群이 對照群에 比해 結締組織 및 新生骨形成이 극히 不良하였다.
4. 大體的으로 抗癌劑(Cyclophosphamide) 投與가 骨折治癒를 遲延시키는 傾向이 있었다.

(撰筆함에 있어 指導校閣하여 주신 指導教授 李春根 教授님과 始終助言을 아끼지 않으신 南日祐, 林昌潤 教授님, 그리고 口腔外科 教室員 여러분께 깊은 感謝를 드립니다.)

References

- 1) Ash, R., Chaffey, T. T. and Hellman, S.: The Effects of Nitrogen Mustard on The Survival of Murine Hematopoietic Stem Cells. *Cancer Research* 32, 1965—1702, August 1972.
- 2) Bernier, J. L.; *Oral Cancer. J.A.D.A.* 60 : 580, 1960
- 3) Block N. et al; Activation of Cyclophosphamide in Man and Animals. *Cancer* 27 : 1529, 1971.
- 4) Blunt, J. W., Plotz, C. M., Letters, R., Meyer, K., Howes, E. L. and Hagan, C.: Effect of Cortisone on Experimental Fractures in Rabbit

- Proc. Soc. Exper. Biol. and med.
- 5) Bourne, G.H. (Ed.); *The Biochemistry and Physiology of Bone*. New York Academic Press 1966.
 - 6) Brock, N.; *Pharmacologic Characterization of Cyclophosphamide (NSC-26271) and Cyclophosphamide Metabolites*. *Cancer Chemother. Abstr.* 51. 315—325, 1967.
 - 7) Brookes, P.; *Reaction of Alkylating Agents with Nucleic Acid*. Int. P.A. Plattener (ed.), *Proceedings of International Symposium on Chemotherapy of Cancer*, Lugans, pp32—43, Amsterdam; Elsevier Publishing Corp., 1964.
 - 8) Camenga, D.L., et al; *Cyclophosphamide-Potentiated West Nile Viral Encephalitis; Relative Influence of Cellular and Humoral Factors*. *J. Infect Dis*, 130 (6) : 631—41, 1974.
 - 9) Chanke, S. and Murphy, M.L.; *The Teratogenic Effect of the Recent Drugs Activate in Cancer Chemotherapy*. *Advanced in Teratology*. 3rd. Wollam, D.H.M. p.181—237, Logus Press Ltd., London. 1968.
 - 10) Chaube, S., Kury, G. and Murphy, M.L.; *Teratogenic Effects of Cyclophosphamide (NSC-16271) in the Rat*. *Cancer Chemother. Abstr.* 41, 363—376, 1967.
 - 11) Chung, Ho Kyun; *Experimental Study on the Effect of Prednisolone on the Healing of Mandibular Fracture in Rabbit*. *J.K.D.A.*, vol.12, No.6, June 1974.
 - 12) Conen, P.E. and Lansky, G.; *Chromosome Damage During Nitrogen Mustard Therapy*. *Brit. Med. J.*ii, 1055, 1961.
 - 13) Coop, D.H. and Greenberg, D.M.; *Studies on Bone Fracture Healing. 1. Effect of Vitamin A and D, J. or Nutrition* 29 : 261, 1945.
 - 14) Dalitsch, W.W.; *Oral Cancer, the Role and Responsibility of the Dentist*; *J.O.S.* 18 : 185, 1960.
 - 15) Davidson, J.N.; *The Biochemistry of the Nucleic Acid*, Ed. London Methuen and Company Ltd.; New York, John Wiley and Sons Inc., 1953.
 - 16) 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.
 - 17) Forney, J.F., et al.; *Endodermal Sinus Tumor; A Report of Two Sustained Remissions Treated Postoperatively with a Combination of Actinomycin D, 5-Fluorouracil, and Cyclophosphamide*. *Obstet. Gynecol.*, 45 (2) : 186—9, 1975.
 - 18) Gardne, A.F. & Bowen, W.J.; *An Investigation of Life History of Carcinoma of the Oral Cavity*. *J. of Dental Medicine*, 18 : 9, July 1963.
 - 19) Goldenberg, G.T.; *Repair of Sublethal Damage of L-51784 Lymphoblast in Vitro Treated with Dimethyl Myleran and Nitrogen Mustard*. *Biochem. Pharmacol.*, 17 : 820—824, 1968.
 - 20) Goodman, L.S. and Gilman, A.; *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 4th ed. 1348—1395. McMillan Comp. 1970.
 - 21) Greenberg, L.H. and Tanaka, K.R.; *Congenital Anomalies Probably Induced by Cyclophosphamide*, *J. Amer. Med. Assos.* 188, 423—426, 1964.
 - 22) Hahn, D.J.; *Effect of Prednisolone on the Experimental Fracture in Rabbit*, *The New Medical Journal* 10(6) : 44, 1967.
 - 23) Haskin, D.; *Some Effects of Nitrogen Mustard on the Development of External Body from in the Fetal Rat*. *Anat. Rec.* 102, 439—509, 1968.
 - 24) 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.
 - 25) Kerckhaert, J.A.M.; Van der Berg, G.J., and Hofhuis, F.M.A.; *Influence of Cyclophosphamide of the Delayed Hypersensitivity in the Mouse after Immunization with Histocompatibility Antigen*. *J. of Immunology.* 113 : 6 1801—1896, Dec. 1974.
 - 26) Kerckhaert, J.A.M., Van der Berg, G.J. and Willers, J.A.N.; *Influence of Cyclophosphamide on the Delayed Hypersensitivity of the Mouse*. *Ann. Immunol.* 125(3) 415—426, 1974.
 - 27) Key, J.A., and Odell, R.T.; *Failure of Excess Minerals in the Diet to Accelerate the Healing of Experimental Fracture*. *J. Bone & Joint Surg.*, 37A; 37, 1955.

- 28) Khrushchov, H.G. et. al; Effect of X-ray Irradiations, Cyclophosphamide, and Antilymphocytic Serum on Development and Involution of the Epithelial Tissue of the Mammary Gland, *Sov. J. Dent. Biol.* 4(5) 441—446, 1974.
- 29) Kim, E.G.; The Experimental Studies on the Effects of Cyclophosphamide to the Rabbit's Nerve Tissue. : *J.K.D.A.* Vol. 14. No. 11 933—938, 1976.
- 30) Kim, K.S.; The Experimental Study on the Effects of Cyclophosphamide to the Soft Tissue of Oral Cavity. *J.K.A.O.S.* Vol. 2. No. 1. 69—73, 1976.
- 31) Kim, O.W.; The Study on the Effects of the Nitrogen Mustard to the Blood of the Rabbit. ; *J.K.D.A.* Vol. 14. No. 10, 829—839, 1976.
- 32) Kim, S.S.; The Experimental Study on the Effects of Cyclophosphamide on the Healing of the Oral Incised Wound; *J.K.D.A.* Vol. 14, No. 2. 153—158. 1977.
- 33) Kim, Y.H.; The Study on the Effects of the Nitrogen Mustard to the Dental Pulps of Rabbits; *J.K.D.A.* Vol. 15 No. 7 517—520, 1977.
- 34) Koppang, H.S.; Autoradiographic Investigation on the Effect of Cyclophosphamide on the Rat Incisor. *Scand. J. Dent. Res.* 81 : 377—405, 1973.
- 35) Koppang, H.S.; Histomorphologic Investigation on the Effect of Cyclophosphamide on Dentinogenesis of the Rat Incisor. *Scand. J. Dent. Res.* 81 : 383—396. 1973.
- 36) Lane, M.; Preliminary Report of Animal Studies with Cytixan (Cyclophosphamide). *Cancer Chemotherapy Rept.*, 3 : 1—5, 1959.
- 37) Leesen, T.S. and Leeseon, C.R.; *Histology*. 2nd Edit. ; 93—95, 279—283, Saunders, 1970.
- 38) Matejkova, E; The Effects of Combined Administration of Cystemena and Cyclophosphamide on the Blood Count and Morphology of Nucleoli in Peripheral Blood Lymphocytes in Patients with Malignant Tumor, *Neoplasia*. 22(1) 45—54, 1975.
- 39) Mazorow, H.B.; Bone Repair after Experimentally Produced Defects, *J. Oral Surg.* 18 : 107, 1960.
- 40) Nam, I.W.; The Study on the Effect of Nitrogen Mustard to the Rabbit's Salivary Gland. *J.K.A.O.S.* vol. 2, 35—42, 1976.
- 41) 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.
- 42) Needham, A; *Regeneration and Wound Healing* London, Methuen and Company, Ltd. New York, John Wiley and Sons Inc.
- 43) Nordliner, H.; Malformations in New Borne Rats Treated with a Single Dose of Cyclophosphamide; *Acta, Med. Upsalian.* 76 : 87—90, 1971.
- 44) Paterson, P.Y. and Hanson, M.A.; Cyclophosphamide Inhibition of Experimental Allergic Encephalomyelitis and Cellular Transfer of the Disease in Wister Rat. *J. Immunol.*, 103 : 795—803, 1969.
- 45) Ross, R. and Benditt, E.P.; Wound healing and Collagen Formation. IV Patterns of fibroblasts in Scurvy. *J. Cell Biol.* 22 : 365—371, 1964.
- 46) Ross, R.; Synthesis and Secretion of Collagen by Fibroblast in Healing Wounds. *Symposia of the International Society for Cell Biology* Vol. 4 : 273—292, Academic Press, 1965.
- 47) Ross, R.; Wound healing, *Scientific American* 220 : 40655. 1967.
- 48) Rutman, R.J., Chun, E.H.L. and Jonesk, J.; Observations on the Mechanism of Action of the Alkylation Reaction between Nitrogen Mustard and DNA. *Biochem. Biophys. Acta.* 174 : 663—673, 1969.
- 49) Schram, W.R.; A Histologic Study of Repair in the Maxillary Bone Following Surgery. *J.A. D.A.*, 16 : 1987, 1929.
- 50) Shafer, W.G., Hine, M.K. and Levy, B.M.; *A Textbook of Oral Pathology*, 2nd ed., Saunders Co. 1963.
- 51) 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.
- 52) Silverberg, E. & Holleb, A.I.; Cancer Statistic, 1972, American Cancer Society.
- 53) Singh, S. et al; Digital Anomalies Induced by Cyclophosphamide(Endoxan-Asta) in Rat Fetuses. Acta Orthop Scand. 45(1) : 21-35, 1974.
- 54) Stenarm, U. and Nordlinder, H; Delayed Death in Rats Treated with Cyclophosphamide. Nature 219 : 1154, 1968.
- 55) 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.
- 56) 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(10) 46-52, 1975.
- 57) Thoma, K.H. and Goldman, H.M.; Oral Pathology, 5th ed. Mosby co. 1960.
- 58) Urist, M.R., and Mclean, F.C.; Calcification & Ossification. 1. Calcification in the Callus in Healing Fractures in Normal Rats. J.B.J.S., 23 : 1, 1941.
- 59) Vahling, H.L. et al; Dental Abnormalities in Rats after a Single Large Dose of Cyclophosphamide. Cancer Res. 35(8) : 2199-2202, 1975.
- 60) 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 : 109, 1969.

THE EXPERIMENTAL STUDY ON THE EFFECTS OF CYCLOPHOSPHAMIDE ON THE HEALING PROCESS OF THE FRAGURE IN THE MOUSE

Kim Yong Kack, D.D.S.

Dept of Oral Surgery, Graduate School, Seoul National University

(Directed by Prof. Choon Gun Rhee. D.D.S., and Ph.D)

»Abstract«

The purpose of this study is to determine the effects of Cyclophosphamide on the healing process of fractures of the mice.

Twenty-one young adult male mice were used. All of them were experimentally fractured in the left mandibular body areas, and Cyclophosphamide 0.1mg. per 30gr. body wt. was administrated intramuscularly to the experimental group.

The mice of both control and experimental groups were sacrificed 1, 3, 5, 7, 10, 14, and 21st day after operations and microscopic slides were made.

The author has observed the histopathological findings.

The results were as follows;

1. There were no specific difference between the experimental and control group in the early stage (1~5th day after operation) of the healing process of the mandibular fracture.
2. In the healing process of fractures 7-10th day after operation, the fibrous tissue formation and osteoblastic activity were poor in the experimental group compared with the control group.
3. In the healing process of fractures 14—21th day after operation, the connective tissue and new bone formation were very poor in the experimental group compared with the control group.
4. On the whole, cyclophosphamide affected the experimentally fractured wound to delay healing in the jaw bone of the mice.

保社部 第92號



韓進齒科技工所

代表 韓世鉉

경기도 안양시 안양 4동 676-65

전 화 0343-6324
90-6559

치통에



Saberon

鎮痛·消炎·解熱

單1錠으로 세가지 효과를 同時에 나타냅니다.

아래의 효능은 鎮痛作用뿐만 아니라 消炎·解熱作用까지 나타내어 11월 1일 1965년 3가지 시효효과를 同時에 나타냅니다.

모든 痛症에

사베론

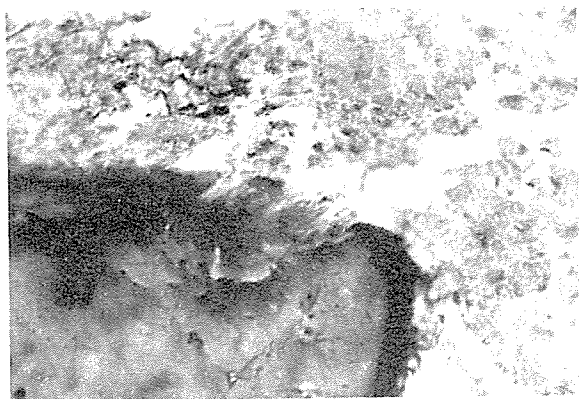
■포장 100錠, 50錠, 10錠, 5錠



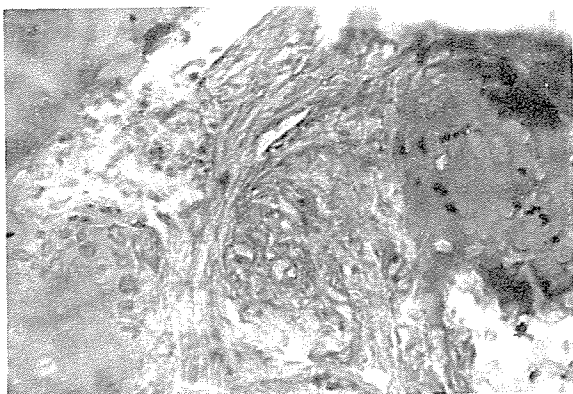
株式會社 三湖製藥

ILLUSTRATION OF PHOTOGRAPHS

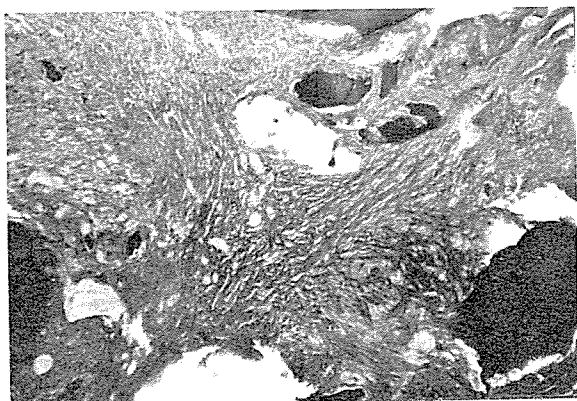
- Fig 1.** The photograph in the experimental group, 3rd day after operation, was showing the congestion and dilatation of blood vessels in periosteum around fracture site 1/2 sec. 400x. H-E Stainng.
- Fig 2.** The photograph in the experimental group, 5th day after operation, was showing the osteoclast and granulation tissue in fracture site 1/2sec. 400x H-E Staining.
- Fig 3.** The photograph in the experimental group, 7th day after operation, was showing slight fibrous tissue and osteoid bone formation in and near the fracture site 1/15sec. 100x. H-E Staining.
- Fig 4.** The photograph in experimental group, 7th day after operation, was showing osteoblast, osteoclast and mature fibroblast 1/4sec. 400x. H-E Staining.
- Fig 5.** The photograph in experimental group, 14th day after operation, was showing abundant fibrous tissue and slight osteoid bone in the fracture area. 1/15 sec. 100x. H-E Staining
- Fig 6.** The photograph in experimental group, 14th day after operation, was showing fibroblast and osteoblast around the fragment. 1/4sec. 400x. H-E Staining.



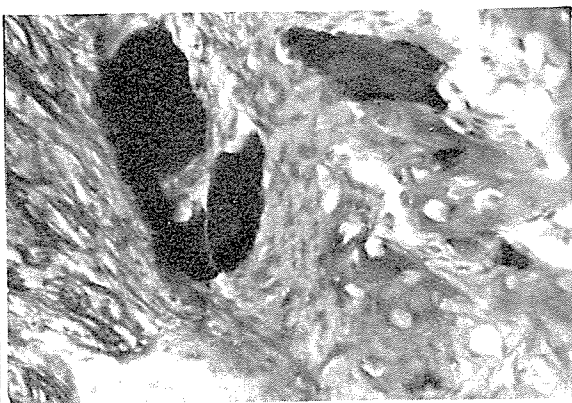
1



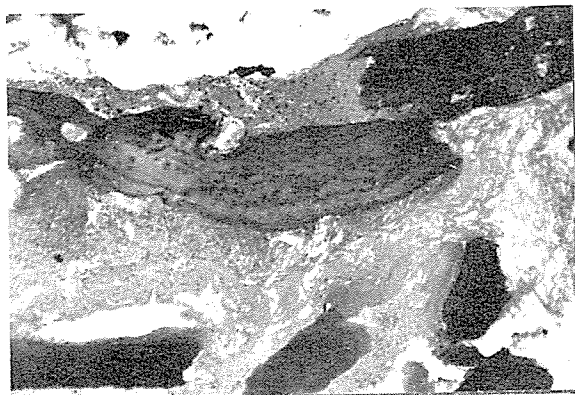
2



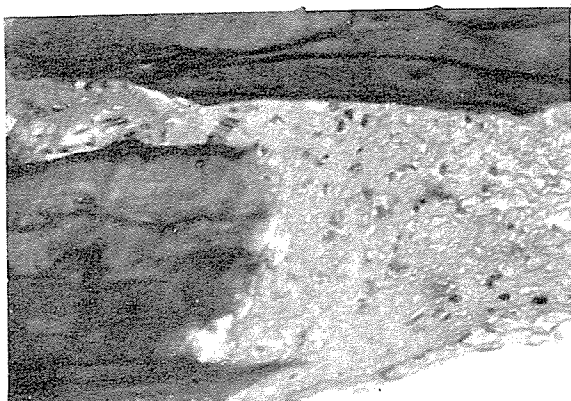
3



4



5



6