



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학 석사학위논문

백서에서 감각이 기도, 장 및 방광의
평활근의 수축력에 미치는 영향

아주대학교대학원

의학과

임명수

백서에서 감각이 기도, 장 및 방광의
평활근의 수축력에 미치는 영향

지도교수 김 영 수

이 논문을 의학 석사학위 논문으로 제출함.


2000년 5월


아 주 대 학 교 대 학 원


의 학 과

임 명 수

임명수의 의학 석사학위 논문을 인준함.

심사위원장 김영 

심사위원 문창현 

심사위원 정도영 

아주대학교대학원

2000년 월 일

감사의 글

대학원 입학부터 어려움이 있을 때마다 걱정해주시고 어려움 속에서도 본 논문이 완성될 수 있도록 세심한 배려와 지도로 이끌어주신 김 영수 교수님께 먼저 진심으로 감사를 드리며, 논문 심사에 많은 가르침을 주신 문 창현 교수님, 정 도영 교수님께 감사드립니다.

실험이 가능하도록 많은 배려와 가르침을 주셨던 생리학 교실의 정 이숙 선생님께 감사드립니다. 실험 중 많은 도움을 주셨던 해부병리과 박광화 교수님과 김 장희 선생님 그리고 실험을 도와준 강 지훈, 이 준엽, 허 용선 선생님에게도 감사드립니다.

본 논문이 잘 마무리되기를 바라며 배려와 기원해 주었던 가족들에게 이 결실을 바칩니다.

2000. 5. .

백서에서 감각이 기도, 장 및 방광의 평활근의 수축력에 미치는 영향

목적: 간질성 방광염은 감소된 방광용적으로인한 통증, 급박뇨, 빈뇨로 특징되는 방광의 만성염증성 질환으로서 방광통증증후군(painful bladder syndrome) 중 가장 주가 되고 대표적인 질환이고 현재 많은 연구가 진행되고 있다. 현재 이질환의 발병기전으로는 자가면역질환에 의한 것과 방광점막상피의 손상에 의한 투과성상실에 의한 것이라는 이론이 가장 많은 지지를 받고 있다. 이에 저자는 감각된 백서 모델을 대상으로 방광, 기도, 장에서 자가면역반응으로 유발된 염증과 이로인한 각장기의 반응을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법: 백서를 크게 3군으로(1군:대조군, - 감각, 항원 주입 시행 안함, 2군 - 감각은 시행, 항원 주입은 시행 안함, 3군 - 감각, 항원 주입 모두 시행) 나누고 각각의 군을 수컷과 암컷에 따라 소군으로 나누었다. 감각은 복강내 ovalbumin (10mg/ml/kg)을 실험 시작 1, 3, 5일에 주입함으로써 시행하였고 마지막 주입 4주후 항원주입을 시행하였다. 항원 주입은 감각군에서는 방광내 ovalbumin을 1시간동안 유치하였으며 대조군에서는 생리식염수로 1시간동안 유치하였다. 1시간동안의 유치후 방광, 기도, 장의 각각의 절편을 얻어 physiography로 bethanechol, ovalbumin의 농도를 달리하여 수축력을 측정하였으며 수축력 측정후 각각의 조직을 조직학적 검사를 시행하여 비만세포의 수와 탈과립화를 측정하였다.

결과: Physiography를 통한 측정에서 암컷에서는 암컷-감각군의 방광에서만 유의하게 수축력의 증가가 관찰되었으며 ($p < 0.05$) 그밖에 기도나 장에서는 각군별로 유의한 차이를 보이지 않았다. 수컷에서는 각군과 장

기간에 유의한 수축력의 차이를 보이지 않았다. 암컷과 수컷의 비교에서는 암컷에서 수컷보다 평균적인 수축력의 증가는 관찰되었지만 통계학적인 유의성은 관찰되지 않았다.

조직학적 검사에서는 암컷, 수컷 모두에서 갑작-항원 주입군이 점막하층, 배노근층에서 비만세포의 수가 증가됨이 관찰되었으며 또한 암컷에서 수컷보다 유의하게 비만세포의 증가를 관찰할 수가 있었다. 배노근대 점막하층의 비만세포의 비율은 갑작-항원주입군에서 유의하게 높게 관찰되었다.

결론: 이상의 방법으로 저자는 방광에 다른 화학적, 물리적 손상을 주지 않고 면역학적 방법에 의해 백서에서 방광염을 유발할 수가 있었고 각장 기간에 항원 주입에 따른 반응의 차이를 관찰할 수가 있었다. 실험적으로 유발된 방광염은 점막하층과 배노근층에서 비만세포의 증가를 관찰할 수가 있었으며 이러한 결과는 백서에서 실험적으로 유발된 방광염이 인간에서의 간질성 방광염과 유사한 조직학적, 생리학적 특징을 나타냄을 알 수가 있었고 이는 방광내 배노근의 항원에대한 면역학적 반응에 의한 것이라고 생각된다. 또한 성별, 장기별로 항원에 대해 다른 반응을 보임을 관찰할 수가 있었다.

이상의 결과에서 백서의 방광에서 면역학적인 기전으로 방광염의 유도 와 이러한 방광염이 간질성 방광염과 유사한 소견을 나타내는 것을 볼 수가 있었으며 향후 더욱 많은 실험군을 대상으로한 실험으로 여성에서의 호발과 여러 장기중 방광에서의 발병 기전에 대한 연구가 필요하리라 생각된다

핵심되는 말: Ovalbumin, 평활근 수축력, 백서 방광, 기도, 장

차 례

논문인준서 -----	i
감사의 글 -----	ii
국문요약 -----	iii
차례 -----	v
그림차례 -----	vi
I. 서론 -----	1
II. 대상 및 방법 -----	3
A. 대상 -----	3
B. 방법 -----	3
1. 감작 및 항원 주입 방법 -----	4
2. 방광배뇨근, 기도 및 장의 평활근의 수축력 측정 -----	4
3. 조직학적 비만세포의 판별 -----	5
III. 결과 -----	7
A. 방광배뇨근, 기도 및 장의 평활근의 수축력 측정 -----	7
B. 조직학적 비만세포의 판별 -----	7
IV. 고찰 -----	13
V. 결론 -----	17
참고문헌 -----	19
영문요약 -----	22

그림 차례

Fig. 1. Contractility of bladder on injecting bethanechol between groups in female rat. Statistical analysis by oneway ANOVA. (*: $p < 0.05$, other concentrations $p > 0.05$) ----- 9

Fig. 2. Contractility of bladder on injecting bethanechol between groups in male rat. Statistical analysis by oneway ANOVA. ($p > 0.05$) ----- 10

Fig. 3. Contractility of bladder on injecting bethanechol in group3 male and female rat. Statistical analysis by independent t-test. ($p > 0.05$) ----- 11

Fig. 4. Microscopic finding.

A. The microscopic appearance of sensitized female rat bladder showed submucosal vascular prominence and infiltration of mast cells (H & E, $\times 100$).

B. Toluidine blue stain reveals mast cells in sensitized-ovalbumin group (Toluidine blue, $\times 200$). ----- 12

I. 서 론

간질성방광염은 급뇨, 빈뇨, 절박뇨 및 치골상부동통을 특징으로 하며 병인론으로 많은 이론이 제시되었지만 병의 상대적인 회귀성, 확립되지 못한 진단적 기준 및 자연적 혹은 실험적으로 유발된 동물모델의 부족으로 현재 활발한 연구가 진행되지 못하고 있는 실정이다.

최근까지도 발병기전이 명확히 밝혀져 있지 않으나 현재 가장 많이 받아들여지고 있는 이론은 자가면역 기전에 의한 것이라는 가설¹과 방광점막의 투과성이 증가되어 요의 자극성 물질의 투과로 배뇨근과 배뇨근 신경세포의 손상에기인한다는 것이²⁻⁶ 지지를 받고 있다.

간질성 방광염의 병인으로서 자가면역기전에의한 것이라는 가설은 신 등⁷이 비자극성항원인 ovalbumin을 이용하여 면역학적 기전에 의해 간질성방광염과 유사한 임상증상과 조직학적 소견을 나타냄을 보여주었으며 요의 자극성 물질의 투과로인한 배뇨근과 배뇨근 신경세포의 손상에 기인한다는 가설을 뒷받침하는 연구들로 과거에는 산, 아세트, 폐색, 경색 혹은 방광의 팽창에 의한 요로상피의 화학적 혹은 물리적 손상을 유도하여 요중 물질의 방광벽 내로의 투과성 증가로 간질성방광염을 일으킬 수 있었다.

남녀비가 1:10 으로 여성에서 호발되는⁸ 것으로 보아 여성호르몬이 간질성방광

염의 발생에 또한 남성호르몬이 발생을 억제하는 것이 아닌가 하는 추정을 할 수 있겠다. 성호르몬의 유무에 따른 방광의 변화에 대해서는 일부 보고가 있으나 감각된 방광, 즉 간질성방광염에 대한 보고는 거의 없는 상태이다.

이에 저자들은 ovalbumin으로 감각된 동물실험모델을 이용하여 성별에 따른 방광, 기도 및 장의 수축력에 미치는 영향을 조사하고 각 장기 평활근의 수축력을 비교함으로써 간질성방광염의 진단 및 치료에 이용될 수 있는 기초 자료를 제공하고자 이 연구를 진행하게 되었다.

II. 대상 및 방법

A. 대상

실험 동물은 아주대학교 의과대학 동물사육장에서 동일조건하에서 사육된 성적 성숙된 생후 3개월 Sprague-Dawley 종 백서 30마리 (수컷, 암컷 각각 15마리)를 대상으로 하였다.

B. 방법

백서를 크게 아래와 같이 3군으로 나누었다.

1군) 대조군 10마리

1-1군) 수컷 대조군 5마리

1-2군) 암컷 대조군 5마리

2군) 감작만 시행한군 10마리

2-1군) 수컷 감작군 5마리

2-2군) 암컷 감작군 5마리

3군) 방광의 감작 및 항원주입 (antigen challenge)군 10마리

3-1군) 수컷 감작군 5마리

3-2군) 암컷 감작군 5마리

1. 감각 및 antigen challenge방법

대조군인 1군에서는 실험시작 1,3,5일에 각각 생리식염수 1ml 복강내에 주입한 후 4주째에 방광내에 생리식염수 1 ml을 주입하여 1시간 동안 유지시킨다. 2군과 3군에서는 실험 시작 1,3,5일에 각각 등장액에 용해시킨 비자극성 항원인 ovalbumin (10mg/ml/kg, Sigma) 1ml를 복강내에 주입한 뒤 4주째에 2군에서는 방광내에 생리식염수 1ml을 주입하여 1시간동안 유지시키고 3군에서는 4주째에 방광내에 용해시킨 ovalbumin 1ml(10gm/ml)을 1시간동안 유지시켜 감각 및 antigen challenge를 시행하였다.^{7,9,10}

방광내 생리식염수 및 항원주입은 각 대상 쥐를 pentothal sodium(4mg/100mg B.W.)으로 경복막 마취후 PE-10 tube (ID:0.28mm, OD; 0.6mm)를 암컷은 요도를 통해 방광으로 삽입한후 요배출후 식염수 및 항원을 주입하였고 수컷은 Pfannenstiel 절개후 방광을 노출시킨 상태에서 tube를 방광에 삽입하고 주입하였다.

2. 방광배뇨근, 기도 및 장의 평활근의 수축력 측정.

1,2,3군 모두 1시간동안의 생리식염수 및 항원 주입후 치골 상부의 하복부부터 하악 이하까지의 중양 절개를 통하여 방광과 회장, 기도를 적출한후 각각 방광은 근위부 요도로부터 방광정부에 이르는 방광의 전부를 중양 절개하여 방광 내부를 노출시킨후 점막의 변화를 육안으로 관찰하였다.

적출된 방광경부상방에서 방광정부쪽으로 5×5mm 크기의 종근유절편을 만들고 기도와 회장은 lumen을 포함하는 5mm 길이의 절편을 만들어 Tyroide's buffer(NaCl-16g/l, KCl-0.4g/l, CaCl₂·2H₂O-0.53g/l, NaHCO₃-2.0g/l, NaH₂PO₄·2H₂O-0.12g/l, glucose-2.0g/l)이 든 organ bath에 넣은후 양쪽 끝에 4-0 silk를 연결하고 95%의 산소를 공급하여 37⁰C에서 30분간 배양하여 각 조직들을 안정화 시켰다.

30분간 배양후 양 끝에 묶은 silk를 physiograph에 연결하고 각 조직의 안정화가 이루어진 것을 확인한후 각각의 절편에 bethanechol을 3×10⁻⁷부터 10⁻⁴까지의 serial dilution을 통해 서로 다른 6개의 농도로 만든후 이를 organ bath에 투여하고 각농도에서의 조직의 최대 수축정도를 physiograph로 측정하였다.

Bethanechol의 방광, 기도 및 장의 수축정도 측정후 각각 새로운 절편을 organ bath에 넣은후 먼저와 같은 방법으로 30분간 배양후 ovalbumin으로 같은 방법으로 실험하여 수축정도를 상호 비교하였다.

3. 조직학적 비만세포의 판별

적출된 방광중 남은 부분을 10% 중성 포르말린에 고정한 후 파라핀 포매 과정을 거친후 3μ의 두께로 박절한다. 조직학적 방광염의 소견은 H&E stain을 통해 점막의 발적, 충혈 또는 부종의 유무를 관찰하였고 비만세포를 관찰하기위해 Toluidine blue로 염색한 표본을 Leitz 광학현미경의 200배 시야에서 점막하층과 배뇨근층에 침윤되어 있는 비만세포의 수 및 탈과립화를 측정한다. 각 200배 시

야가 서로 중첩되지 않게 7군데를 임의로 선정하여 비만세포의 수를 측정한 후 평균치를 산출하였다.⁷

위와 같이 얻어진 성적의 유의성은 independent t-test와 oneway ANOVA를 통하여 검정하였으며 p value가 0.05 이하일 때 유의한 것으로 판정하였다.

Ⅲ. 결 과

A. 방광배뇨근, 기도 및 장의 평활근의 수축력 측정.

수컷에서의 절편과 감각, 항원주입에 따른 각 장기의 평활근의 수축력은 bethanechol 농도에 따라 각 group간에 방광, 기도, 회장에서 유의한 차이를 보이지 않았으며($p>0.05$) 암컷에서는 각 농도에 따라 방광에서는 감각-항원주입군에서 평균적인 수축력의 증가가 농도가 증가할수록 유의한 차이를 보였다($p<0.05$) (Fig. 1,2).

그러나 암컷에서 기도나 회장에서의 수축력은 농도에 관계없이 각 group 간에 유의한 차이를 보이지 않았으며($p>0.05$) 수컷과 암컷의 감각-항원주입을 시행한 군간의 비교에서는 암컷에서 평균적인 수축력의 증가 소견은 보였지만 통계학적인 유의성은 보이지 않았다 ($p>0.05$) (independent t-test) (Fig. 3).

Ovalbumin을 이용한 수축력 측정에서는 수컷, 암컷 모두에서 각 군간에 유의한 수축을 발견할 수 없었다.

B. 조직학적 비만세포의 판별

적출방광을 조직학적으로 관찰한 결과 감각-항원주입을 시행한 수컷에서는 5마리중 4마리에서 간질성 방광염의 소견을 보였으며 감각-항원 주입을 시행한 암컷에서는 5마리 모두에서 방광염의 소견을 보였다(Fig. 4-A).

배뇨근층의 비만세포의 수는 감작-ovalbumin군 수컷에서 6.6 ± 2.3 개, 암컷에서 13.2 ± 5.0 개 이었고 비감작-saline군에서는 수컷에서 0.6 ± 0.9 개, 암컷 0.8 ± 0.4 개로 나타나 감작-ovalbumin군과 비감작-saline군간에 유의한 차이를 보였다 ($p=0.001$, $p=0.001$) (independent t-test).

점막하층의 비만세포의 수는 감작-ovalbumin군 수컷에서 3.6 ± 0.9 개 암컷에서 5.8 ± 1.3 개이었고 비감작-saline군에서는 수컷에서 1.6 ± 1.1 개, 암컷 1.2 ± 0.8 개로 나타나 역시 감작-ovalbumin군과 비감작-saline군간에 유의한 차이를 보였다 ($p=0.015$, $p<0.001$) (independent t-test) (Fig. 4-B).

감작-ovalbumin군에서 점막하층과 배뇨근층의 비만세포의 수는 수컷과 암컷간에 각각 p값이 0.014와 0.028로 암컷에서 모두 유의하게 비만세포의 수가 높았다 (independent t-test).

배뇨근대 점막하층의 비만세포분포의 비율(detrusor to submucosa mast cell ratio)은 감작-ovalbumin군과 비감작-saline군 수컷, 암컷에서 각각 p값이 0.015와 0.005로 감작-ovalbumin군이 유의하게 높았다 (independent t-test).

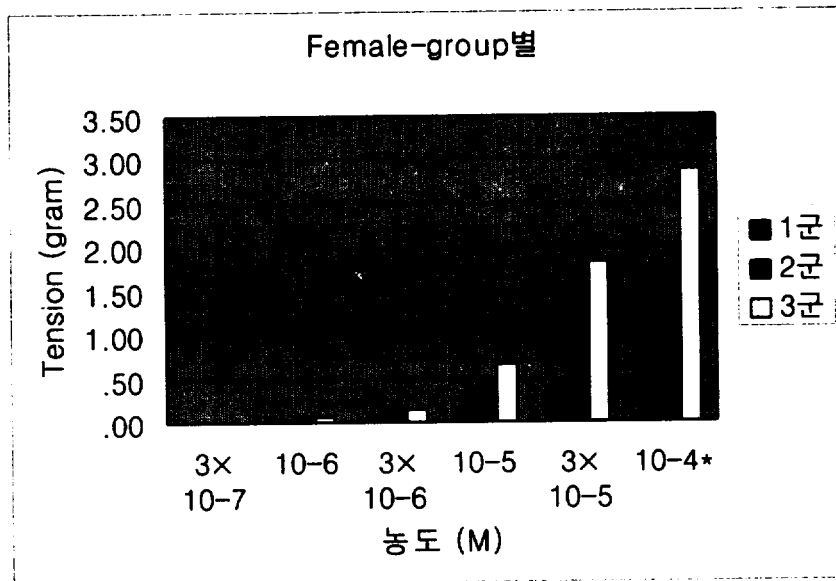


Fig. 1. Contractility of bladder on injecting bethanechol between groups in female rat.

Statistical analysis by oneway ANOVA. (*: $p < 0.05$, other concentrations $p > 0.05$)

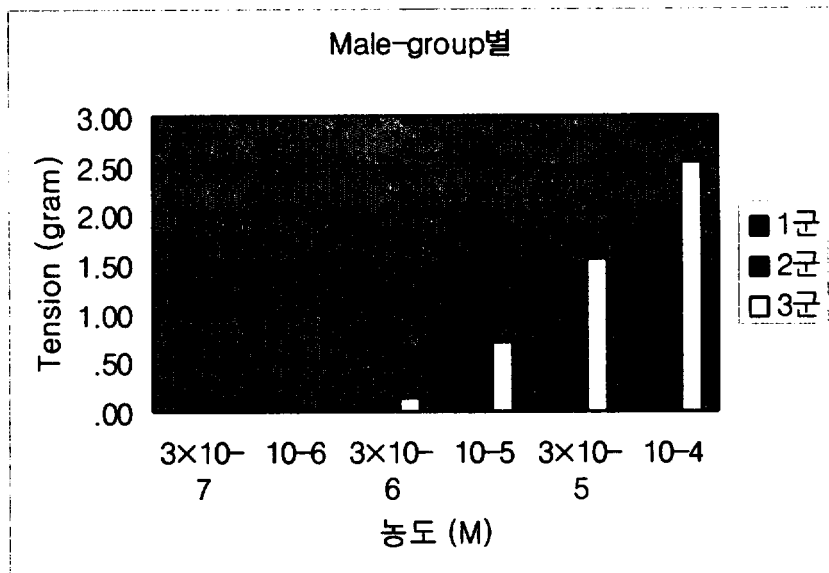


Fig. 2. Contractility of bladder on injecting bethanechol between groups in male rat.

Statistical analysis by oneway ANOVA. ($p > 0.05$)

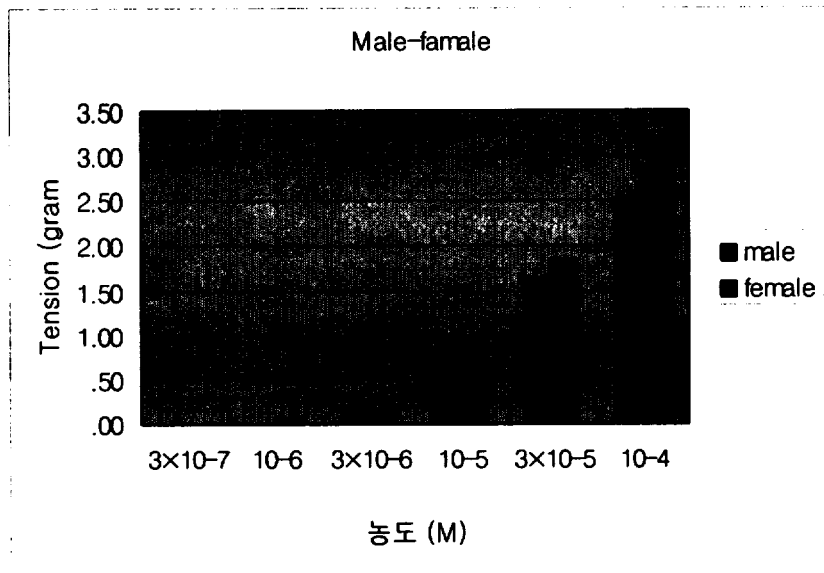


Fig. 3. Contractility of bladder on injecting bethanechol in group3 male and female rat.

Statistical analysis by independent t-test. ($p > 0.05$)



Fig. 4. Microscopic finding.

A. The microscopic appearance of sensitized female rat bladder showed submucosal vascular prominence and infiltration of mast cells (H & E, $\times 100$).

B. Toluidine blue stain reveals mast cells in sensitized-ovalbumin group (Toluidine blue, $\times 200$).

IV. 고찰

1907년 Nitze에 의해 처음으로 기술된 간질성 방광염은 현재까지 정확한 진단 기준은 없으나 주로 다른 질환의 배제에 의해 진단이되며 임상적으로 동통, 빈뇨, 급뇨 같은 방광자극 증상, 방광경 소견 및 요류역동학적 검사 등으로 진단이된다.

이질환의 원인은 정확히 규명되지 않았으며, 병인으로는 감염, 염증, 혈관 혹은 임파선 폐색, 신경인성방광, 내분비학적 질환, 자가면역 그리고 방광점막 상피의 손상등 많은 이론이 제시되었지만 병의 상대적 희귀성과 확립되지 못한 진단적 기준 그리고 자연적으로 혹은 실험적으로 유발된 동물 모델의 부족 때문에 연구는 진전되지 못했다.²

최근 간질성 방광염의 원인으로서 지지를 받고 있는 이론들은 뇨 혹은 방광의 동형항체 혹은 뇨의 이형항체에 대한 면역기전에 의해 유발되는 염증반응이라는 설과 방광 점막상피의 손상과 그에 따른 투과성의 변화로 인해 배뇨근과 배뇨근 신경세포의 손상에 기인한다는 설이 가장 많은 지지를 받고 있다¹.

저자들은 조절된 동물모델로서 백서를 대상으로 비자극성 항원에 의한 면역학적 반응을 이용하여 방광평활근 수축력의 비교, 방광의 조직학적 변화를 관찰함으로써 백서에서 간질성 방광염과 유사한 질환을 유발시킬 수 있는 지를 규명하

고 그 자료를 얻어 간질성 방광염의 연구에 도움이 되고자 본연구를 계획하게 되었다.

본 연구에서는 간질성 방광염의 연구에 대한 새로운 동물모델로서 1990년 Christensen등¹¹⁾에 의해 보고된 guinea pig의 방광내에 ovalbumin을 주입함으로써 유도된 실험적 동물방광염 모델을 백서에 적용시켜 보았으며 방광에 화학적 혹은 물리적 손상을 주지않고 비자극성 항원을 사용함으로써 알러지 반응에 의한 방광점막의 투과성의 변화와 이에따른 방광 평활근의 수축력 변화 및 방광의 조직학적 변화를 관찰하였다. 본 연구에서는 감작군 중 방광내 ovalbumin을 주입한 군, 즉 면역학적으로 유도된 방광염 모델에서만 방광의 점막 투과성이 증가됨을 기대하여 간질성 방광염의 원인에 대한 가설중 백서에서 면역기전으로 유도된 방광염이 방광조직과 그의 투과성에 미치는 영향의 하나인, 점막상피의 손상과 그에 따른 투과도의 증가에 의해 발생한다는 설과의 일치여부를 실험적으로 확인하고자 하였으며 그결과 수컷에서는 감작, 비감작군과 방광내 항원 주입군간에 유의한 차이를 보이지 않았고 암컷에서는 감작, 비감작군과 방광내 항원 주입군간의 비교에서 방광에서는 각 군간에 유의한 차이를 보였지만 그밖의 기도나 회장에서의 차이는 볼 수가 없었다. 이는 간질성방광염이 여성에서 호발하는 사실과 간질성방광염 환자에서 방광 이외의 다른 전신적인 증상은 별 차이가 없으며 병인론으로서 자가면역질환 이외에 여러 요소가 복합적으로 작용하기 때문이라고 생각된다.

또한 항원 감작시에 항원의 재주입으로 방광이나 기도, 회장등에서의 수축유발

과 이로 인한 각조직간의 수축력차이, 성별간의 차이 여부유무를 관찰하고자 하였으나 이번 실험에서는 ovalbumin 주입시에 각조직에서 유의한 수축이 유발되지 않았으며 이는 비특이항원이 항원자체로는 수축을 유발하지는 않으며 감작과 항원 challenge에만 관여하는 것으로 생각된다.

간질성 방광염 환자의 방광벽에서 비만세포의 수가 증가한다는 여러 보고가 1960년대 이후 있어 왔으나¹², 이들 보고들은 대상군의 절대수가 부족하거나 대조군의 설정이 미흡하였다. 최근에는 간질성 방광염 환자와 대조군 사이에 배뇨근에서의 비만세포의 수가 현격히 차이가 나타나고 탈과립화를 동반하게 된다는 보고가 증가하고 있고, 또 간질성 방광염에서 비만세포의 역할에 대한 연구로서 방광조직내의 탈과립화된 비만세포 과립에서 분비되는 histamine, leukotriene, prostaglandin 등에 대한 생화학적 연구에 대한 보고도 발표되고 있다¹³⁻¹⁵.

방광 배뇨근 혹은 점막하층에서 비만세포가 증가되고, 그 비만세포에서 탈과립화가 나타나는 조직학적 소견이 간질성 방광염의 특이한 조직학적 소견이라고 특정지을 수는 아직 없지만 상당히 의미있는 소견으로 여겨진다.

본 실험에서는 방광 배뇨근에서의 비만세포의 수는 평균적으로 방광내에 항원을 노출시킨고 감작을 시행한 군에서 증가됨이 관찰되었으며 통계학적인 유의성도 관찰이 되었고 이는 수컷에서도 감작-항원주입군에서 유의하게 증가되어 있음이 관찰되었다. 방광 점막하층에서의 비만세포의 수 또한 암컷-감작-항원주입군에서 평균적인 증가와 유의한 차이가 보였다.

이상의 결과와 같이 비만세포의 수는 암컷, 수컷에서 모두 유의한 증가 소견을

보였지만 수컷에서의 수축력에서 유의한 차이가 관찰되지 않은 점은 간질성방광염이 여성에서 호발함과 병인론으로서 여성호르몬 등의 다른 요소가 관여함을 시사한다 할 수 있겠다.

또한 배뇨근-점막하층의 비만세포비에 있어서도 각 군간에 통계적인 유의성이 관찰되었는데 이는 간질성방광염 환자에 있어서 배뇨근-점막하층의 비만세포비가 진단에 의미를 가질 수 있을 것으로 생각된다.

이상의 결과로서 저자들은 백서에서도 알리지반응에 의한 방광염의 유발과 배뇨근층에서 비만세포의 증가 및 탈과립화를 관찰할 수 있었으며 간질성방광염의 병인론에 여러 복합적인 요소가 관여하리라고 생각된다.

V. 결 론

간질성 방광염은 그 원인이 정확히 규명되지 않은 염증성 질환으로 병인으로 많은 이론이 제시되었지만 병의 상대적인 회귀성, 확립되지 못한 진단적 기준, 자연적 혹은 실험적으로 유발된 동물모델의 부족때문에 연구는 진전되지 못했다. 간질성 방광염의 원인에 대해 최근 지지를 받고 있는 한가지 이론은, 이질환이 뇨 혹은 방광의 동형항체 혹은 뇨의 이형항체에 대한 면역기전에 의해 유발되는 염증반응이라는 것이다.

이에 저자들은 비자극성 항원을 사용하여 알러지반응에 의한 면역학적 방법을 이용하여 방광의 조직학적 변화와 배뇨근의 수축력을 측정하여 백서에서 간질성 방광염과 유사한 질환을 유발시킬 수 있는지를 알아보고 이러한 알러지반응이 방광 이외에 다른 조직의 평활근에 작용하는 영향을 연구하여 임상적으로 간질성 방광염의 기초 자료를 만들고자 본 연구를 시행하였다.

SpragueDawley종 백서 30마리를 대상으로 하여 1,3,5일째에 ovalbumin 1ml(등장액에 용해)를 복강내 주입한 감작군(n=20)과 saline을 주입한 비감작군(n=10)으로 분류하였으며, 마지막 주입후 4주째 각군의 방광내에 saline 혹은 ovalbumin 1ml를 1시간 동안 유치한 후 배출시킨 소균으로 각각 분류하고 방광과 기도, 회장 간에 cholinergics와 ovalbumin에 대한 수축력 차이를 비교한 결

과 감각, 비감작군과 각 장기별, 방광내 항원 주입 농도에 따라 수컷과 암컷의 기도와 회장에서는 유의한 차이를 보이지 않았으나 암컷의 방광에서는 항원주입-감작군에서 수축력의 유의한 증가를 볼 수가 있었으며 ovalbumin 주입시에는 유의한 수축이 유발되지 않았다.

조직학적으로는 감작군에서 방광염의 소견과 비만세포의 수, 배뇨근대 점막하층의 비만세포의 비율이 더 증가됨이 관찰되었으며 유의성 또한 관찰되었다.

이상의 결과에서 백서의 방광에서 면역학적인 기전으로 방광염의 유도과 이러한 방광염이 간질성 방광염과 유사한 소견을 나타내는 것을 볼 수가 있었으며 향후 더욱 많은 실험군을 대상으로한 실험으로 여성에서의 호발과 여러 장기중 방광에서의 발병 기전에 대한 연구가 필요하리라 생각된다.

이러한 백서 실험모델을 토대로 면역학적으로 유발된 방광염에서 배뇨근 수축과 비만세포의 작용에 영향을 미치는 처치를 연구 개발하여 이 동물모델의 간질성 방광염과의 치료에 대한 연구가 더 긴요할 것으로 사료 된다.

참고문헌

1. Lilly JD, Parson CL: Bladder surface glycosaminoglycas is a hum an epithelial permeability barrier. Surg Gynecol Obstet 171:493-496, 1990
2. Bullock AD, Becich MJ, Klute CG, Ratliff TL: Experimental autoimmune cystitis: a potential murine model for ulcerative interstitial cystitis. J Urol 148:1951-1956, 1992.
3. Weaver RG, Dougherty TF, Natoli C: Recent concepts of interstitial cystitis. J Urol 89:377-383, 1963.
4. Gordon HL, Rosen RD, Hersh EH, Yium JJ: Immunologic aspects of interstitial cystitis. J Urol 109:228-233, 1970.
5. Silk MR: Bladder antibodies in interstitial cystitis. J Urol 103:307-309, 1970.

6. Holm-Bentzen M, Lose G: Pathology and pathogenesis of interstitial cystitis. *Urology* 29:8-13, 1987.

7. 신현철, 김영수, 김동석: 백서에서 면역기전으로 유도된 방광염이 방광조직과 그의 투과성에 미치는 영향. *대한비뇨회지* 35:451-457, 1994.

8. Jones CA, Nyberg L: Epidemiology of interstitial cystitis. *Urology* 2-9, 1997.

9. Kim YS, Longhurst PA, Wein AJ, Levin RM: Effects of sensitization on female guinea pig urinary bladder function: In vivo and in vitro studies. *J Urol* 146:454-457, 1991.

10. 서무영, 김영수: Ovalbumin으로 유도된 백서의 알러지성 방광염의 요류역 동학적 검사소견. *대한비뇨회지*. 35:937-943, 1994.

11. Christensen MM, Keith IM, Rhodes PR, Graziano FM, Madsen PO, Bruskewitz RC, et al.: A guinea pig model for study of bladder mast cell function: Histamine release and smooth muscle contraction. *J Urol* 114:1293-1300, 1990.

12. Bohne AW, Hodson JM, Rebeck JW, Reinhard RE: An abnormal leukocyte response in interstitial cystitis. *J Urol* 88:387-390, 1962.

13. Kastrup J, Hald T, Larsen S, Nielsen VG: Histamine content and mast cell count of detrusor muscle in patients with interstitial cystitis and other types of chronic cystitis. *Br J Urol* 55:495-500, 1983.

14. Larson S, Thompson SA, Hald T, Barnard RJ, Gilpin CJ, Dixon JS, et al: Mast cells in interstitial cystitis. *Br J Urol* 54:283-286, 1982.

15. Fetis JT, Prez-Marrero R, Emerson LE. Increased mast cells of the bladder in suspected cases of interstitial cystitis: A possible disease marker. *J Urol* 138:42-43, 1982.

- Abstract-

The Effect of Sensitization on the Contractility of Trachea,
Intestine and Urinary Bladder in the Rats.

Myung Soo Lim

Department of Medicine

The Graduate School, Ajou University

(Directed by Professor Young Soo Kim)

Purpose: Interstitial cystitis is a chronic inflammatory disease of the bladder characterized symptomatically by pain, urgency and frequent urination due to a small capacity bladder. The etiology of interstitial cystitis is still unknown. Currently, popular theories are that autoimmune response to barrier associated antigen and there are a defective bladder epithelium with loss of the "blood-urine" barrier. We have used the sensitized rat model to study the effect of the inflammation evoked by autoimmune response on bladder, trachea and intestinal function using physiography and histology.

Materials and Methods: We divided rats into 3 groups (Group1: control - not-sensitized, no antigen challenge, group2: sensitized, no antigen challenge, group3: sensitized, antigen challenge). Each group was divided into subgroup by male and female rat group. Rats were sensitized by intraperitoneal injection of ovalbumin (10mg/ml/kg) given on days 1, 3 and 5. The experiments were performed 4 weeks after last injection. Sensitized rats were treated with intravesical ovalbumin instillation for 1 hour(antigen challenge) and controls runned simultaneously with the unsensitized rats by normal saline.

Results: In physiographic investigation, female-sensitized group showed significant increased contractility on bladder ($p < 0.05$) but no significant difference on trachea and intestine between groups. In male rats there were no significant differences between groups and organs (oneway ANOVA). In male and female groups, there were increased contractility in female rats than male but showed no significant difference between sexes (independent t-test).

In histologic study, sensitized-ovalbumin group showed more mast cell on detrusor muscle and submucosa than non-sensitized-saline group in both male and female rats. Also there were significant differences in female rats than male rats. Detrusor to submucosa mast cell ratio was significantly

higher in sensitized-ovalbumin group (independent t-test).

Conclusions: With the method employed in this study, we could successfully induce cystitis in rats, without any chemical or mechanical damage to the bladder, by immunologic methods that depends on an allergic response of bladder mucosa and we observed organ differences in response to antigen challenge. This experimental cystitis showed increased mast cell numbers in the detrusor muscle and submucosa. These results indicate that this experimental cystitis express bladder function and histological feature similar to interstitial cystitis of human, which may be resulted from the immunologic response to antigen and degeneration of urothelium and detrusor muscle in bladder.

We concluded that there were some other factors that made differences in response to antigen challenge between sexes and organs and responses to antigen were difference between organs.

Key Words: Ovalbumin, smooth muscle contractility, rat bladder, trachea, intestine