

면역기전으로 유도된 백서의 방광염에서 방광근 수축력에 대한 여성호르몬의 영향

Effects of Estrogen on Detrusor Contractility of Bladder In Rats with Immune-induced Cystitis

Young Bu Kim, Hyun Soo Ahn

From the Department of Urology, Ajou University College of
Medicine, Suwon, Korea

Purpose: We have used the sensitized rat model to study the effects of ovariectomy and estradiol replacement on contractile response of bladder muscle strips.

Materials and Methods: Sprague-Dawley rats were ovariectomized or sham operated, treated with oil or β -estradiol, and sensitized by intraperitoneal injection of ovalbumin. The experiments were performed 3 weeks after last injection. Sensitized rats were treated with intravesical ovalbumin (antigen challenge) and controls with normal saline. The bladders were removed for the bladder muscle strip studies and measuring mast cell density in the submucosa and detrusor muscle layer.

Results: In the control group, ovariectomy caused decreases in contractile responsiveness to bethanechol, but increases in contractile responsiveness to field stimulation. Estradiol treatment had no effect on responsiveness to bethanechol, but decreased contractile responsiveness to field stimulation. In the sensitized group, ovariectomy caused decreases in contractile responsiveness to bethanechol, but had no effect on responsiveness to field stimulation. Estradiol treatment caused increased responsiveness to bethanechol, but had no effect on responsiveness to field stimulation. The contractile responsiveness to bethanechol was lower in both sham operated and ovariectomized rats of the sensitized group than in those of the control group. The contractile responsiveness to field stimulation was higher in sham operated rats of the sensitized group than in those of the control group. There was no statistical difference in submucosal mast cell densities among the groups. There was a significant difference in detrusor mast cell density in the control groups treated with estradiol. In the sensitized group, there was a slight increase in detrusor mast cell density compared to the control group.

Conclusions: We were able to successfully induce cystitis in rats by immunologic methods that depended on an allergic response to the bladder mucosa. This experimental cystitis expressed histologic features similar to interstitial cystitis of humans. The ovariectomy and estradiol treatment affected contractile responsiveness of bladder muscle strips to bethanechol and field stimulation. Our results suggest that ovariectomy and estradiol treatment may affect sensitization to ovalbumin but further studies are required.

(Korean J Urol 2000; 41: 975~82)

Key Words: Urinary bladder, Sensitization, Ovalbumin, Estradiol, Interstitial cystitis

대한비뇨기과학회지
제41권 제8호 2000년

아주대학교 의과대학
비뇨기과학교실

김영부·안현수

접수일자 : 2000년 5월 8일
체택일자 : 2000년 7월 6일

교신처자 : 안현수
아주대병원 비뇨기과
수원시 팔달구 원천동
산 5번지 ☎ 442-749
전화 : 031) 219-5275
e-mail : a00190
@madang.
ajou.ac.kr

서 론

1907년 Nitze에 의해 처음으로 기술된 간질성 방광염은 방광통증증후군 (painful bladder syndrome) 중 대표적인 질환으로서 현재 많은 연구가 진행되고 있다. 이 질환은 주로 30-50대 백인 여성에서 호발하는 질환으로 알려져 있으나 실제로는 국내에서도 이 질환에 대한 관심이 고조되면서 최근에 많이 발견되고 있다. 간질성 방광염의 전단은 통증, 빈뇨, 급뇨와 같은 방광 자극 증상과 마취하에서 방광내벽의 특징적인 상피의 구상화 (glomerulation) 혹은 Hunner 궤양 등이 지표가 되며, 진단을 위해서는 많은 조건들의 제외 (exclusion)를 요하는 "exclusion diagnosis"라 할 수 있다.¹

간질성 방광염은 병리조직학적으로 방광점막 점액 다당질층의 결손, 배뇨근총의 비만세포 (mast cell)의 증가 및 염증성 단핵세포 출현, 면역인자에 의한 상피세포의 손상 및 배뇨근의 전반적 섬유화 등을 관찰할 수 있다.^{2,3} 이 질환의 기전으로는 자가면역, 감염, 임파절관성 율혈, 정신적 압박, 방광점막 GAG (glycosaminoglycan)층의 결여, 방광 비만세포 및 요증 자극성 물질의 방광점막 투과 등 많은 인자들이 주장되고 있으나, 방광점막의 투과성 증가로 인한 요증 자극성 물질의 방광점막내 투과로 방광근의 손상 및 방광근 감각 신경세포의 변성이 야기되어 발생할 것이라는 설과 면역기전에 의한 만성 염증 반응에 기인할 것이라는 설이 가장 많이 대두되고 있다.^{4,5} 이렇게 발병기전이 명확히 규명되지 않은 원인은 이 질환의 확립되지 않은 진단 기준 및 화귀성 그리고 자연적으로 유발된 실험 동물 모델의 부족 등에서 기인하는 것으로 생각된다.

간질성 방광염은 남녀비가 1:10으로 여성에서 호발되는⁶ 것으로 보아 성호르몬이 발생기전에 어떤 역할을 할 것으로 추정되고 있다. 여성호르몬의 방광근에 대한 역할에 대한 연구는 일부 보고에서 난소제출술 후 방광근 수축력이 감소하고 여성호르몬 투여 후 수축력이 다시 회복되는 결과를 보고하였으나,^{7,8} 간질성 방광염에 대한 여성호르몬의 영향에 대한 보고는 거의 없는 상태이다.

저자들은 간질성 방광염이 면역기전에 의해 발생한다는 가설 하에 외부 항원을 이용해 인위적으로 감작된 방광을 유발시킨 후 여성호르몬이 방광근 수축력에 미치는 영향을 알아보았다.

대상 및 방법

1. 실험 동물과 분류

실험 동물은 동일 환경에서 실험 동물용 사료로 사육한 36마리의 백서 (Sprague-Dawley, 암컷, 체중 210-240gm)를 사용하였다. 실험 동물은 전차치와 난황알부민 감작에 따라 다음과 같이 분류하였다.

- 1군: sham 수술을 시행한 대조군
- 2군: 난소절제술을 시행한 대조군
- 3군: 난소절제술 후 여성호르몬을 투여한 대조군
- 4군: sham 수술을 시행한 감작군
- 5군: 난소절제술을 시행한 감작군
- 6군: 난소절제술 후 여성호르몬을 투여한 감작군

2. 난소절제술 및 여성호르몬 투여

모든 군에서 백서 복강내에 pentothal (10mg/100gm)을 주입하여 마취한 후에 배복측 (lumbar) 부분절개 하에서 1, 4군에서는 sham 수술을, 2, 3, 5, 6군에서는 양측 난소절제술을 시행하였다. 수술 부위의 감염방지를 위하여 수술 후 1주일간 매일 2회씩 베타딘 용액을 수술 부위에 도포하였으며, 항생제는 사용하지 않았다. 수술 5일 후부터 3, 6군에서는 참기름 (sesame oil)에 β -estradiol (Sigma chemical co. St. Louis, Mo, e-8875, 10 μ g/개 채)을 용해하여 0.1ml씩, 다른 군에서는 참기름을 0.1ml씩 실험 종결 시까지 매일 피하 주사하였다.

3. 감작 및 항원 주입

수술 7일 후부터 난황알부민을 이용하여 감작을 시작하였다. 난황알부민은 당당백질의 일종으로 방광에 화학적 혹은 물리적 손상을 주지 않는 비자극성 항원으로 정상 방광에 주입 시 변화를 가져오지 않았으나 미리 난황알부민을 복강내 주입하여 감작시킨 후 일정 시간이 지난 후 방광내 주입하면 간질성 방광염과 유사한 소견을 보인다.¹²⁻¹⁴ 1, 2, 3군에서는 감작 시작 1, 3, 5일에 각각 생리식염수 1ml를 복강내 주입한 후 4주째 pentothal (10mg/100gm)을 복강내에 주입하여 마취한 후에 방광내에 생리식염수 1ml를 1시간 동안 유치한 뒤 퇴생시켰다. 4, 5, 6군에서는 감작 시작 1, 3, 5일에 각각 등장액에 용해시킨 비자극성 항원인 난황알부민 (Sigma chemical co. St. Louis, Mo, a-2512, 10mg/ml) 1ml를 복강내 주입한 후 마지막 주입 3주 후에 pentothal (10mg/100gm)을 복강내에 주입하여 마취한 후 등장액에 용해시킨 난황알부민 (10mg/ml) 1ml를 방광내에 1시간 동안 유치한 뒤 퇴생시켰다 (Table 1).^{3,12,13}

Table 1. The grouping of the experimental rat model

	Control group			Sensitized group		
	Group 1 (n=6)	Group 2 (n=6)	Group 3 (n=6)	Group 4 (n=6)	Group 5 (n=6)	Group 6 (n=6)
Body weight (gm)	286±17	342±36*	285±18	275±24	315±51	278±22
Bladder weight (mg)	11.1±2.7	12.6±2.8	12.4±0.7	10.0±1.9	9.9±1.0	12.7±1.8*

Values are presented as mean±S.D. * indicates significant difference compared with other two groups ($p<0.05$).

Group 1: sham operation, Group 2: Ovariectomy, Group 3: Ovariectomy + Estradiol, Group 4: Sham operation + Ovalbumin, Group 5: Ovariectomy + Ovalbumin, Group 6: Ovariectomy + Estradiol + Ovalbumin

Table 2. The number of mast cell in submucosa and detrusor muscle

	Control group			Sensitized group		
	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5	Group 6
Mast cell (submucosa) (No./lpf)	3.0±0.9	3.0±1.7	3.5±1.6	2.5±1.2	2.9±1.2	2.9±1.4
Mast cell (detrusor) (No./lpf)	0.9±0.3	1.1±0.3	2.6±0.8*	1.6±0.9	1.4±1.4	3.4±2.8

Mast cells were counted in low power field (x200). Values are presented as mean±S.D. of mast cell count/0.785mm².

* indicates significant difference compared with other two groups ($p<0.05$). Group 1: sham operation, Group 2: Ovariectomy, Group 3: Ovariectomy + Estradiol, Group 4: Sham operation + Ovalbumin, Group 5: Ovariectomy + Ovalbumin, Group 6: Ovariectomy + Estradiol + Ovalbumin

4. 방광근의 수축력 측정

마취 후 방광내 생리식염수 및 난황알부민을 1시간 동안 유치하고 치골 상부의 하복부를 중앙 절개하여 근위부 요도를 포함한 방광을 적출하였다. 근위부 요도로부터 방광정부에 이르는 방광의 전부(복부)의 중앙부를 절개하여 방광내부를 노출시킨 후 점막의 변화를 육안적으로 관찰하였다. 적출된 방광의 경부 상방에서 방광정부 쪽으로 5x10mm 크기의 근육절편을 2개 만들어 Tyrode 용액 (NaCl 136.9mM, KCl 2.68mM, CaCl₂ 1.80mM, NaHCO₃ 11.90mM, NaHPO₄ 0.40mM, glucose 5.55mM)이 든 patri dish에 넣었다. 근육절편의 양쪽 끝에 스텀클립 (stainless steel clip)을 이용하여 아랫쪽은 37°C의 Tyrode 용액이 5ml 담긴 organ bath의 바닥에 고정하고 윗쪽은 physiograph (Model 7400 Grass co. West Worwick, RI)에 연결하여 95%의 산소를 공급하여 37°C에서 30분간 배양하였다. 최대 장력이 2.0gm을 넘지 않는 범위 내에서 0.2㎐ 장력을 증가시키며 기초 장력이 1.0gm이 되도록 한 후 평형 상태를 유지시켰으며, 이 시기에 15분 간격으로 Tyrode 용액을 교환하였다. 하나의 근육절편에 1Hz에서 100Hz의 전기 자극 (Field Stimulation: FS)을 가해 그 각각의 주파수에 따른 수축 정도를 physiograph로 측정하였다.^{14,15} 다른 하나의 근육절편에 1.0gm으로 평형 유지 후 bethanechol을 배양액 내 최종 농도가 3x 10⁻⁷M에서 10⁻⁴M까지 되도록 투여하여 수축력을 측정

하였다.

5. 조직학적 비만세포 판별

적출된 방광 중 남은 부분을 10% 중성 포르말린에 고정하여 파라핀 포매 과정을 거친 후 4μm의 두께로 박절하였다. 비만세포를 관찰하기 위하여 Toluidine Blue로 염색한 표본을 광학현미경 200배 시야에서 점막하층과 방광근층에 침윤되어 있는 비만세포의 수를 측정하였다. 각 200배 시야가 서로 중복되지 않게 7군데를 임의로 선정하여 비만세포의 수를 측정한 후 평균치를 산출하였다.³

6. 통계 처리 방법

자료는 평균±표준편차로 표기하였고 얻어진 결과의 유의성은 unpaired t-test를 이용하여 검정하였으며 p값이 0.05 미만일 때 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 백서 체중 및 방광의 무게

실험군과 대조군의 구성은 Table 1과 같았으며, 대조군 중 난소절제술을 시행한 2군에서 1, 3군에 비하여 실험 기간 중 체중이 더 많이 증가하였으나, 방광 무게에는 차이가 없었다. 감작군에서는 4, 5, 6군간에 체중에는 차이가 없었으나, 난소절제술 후 여성호르

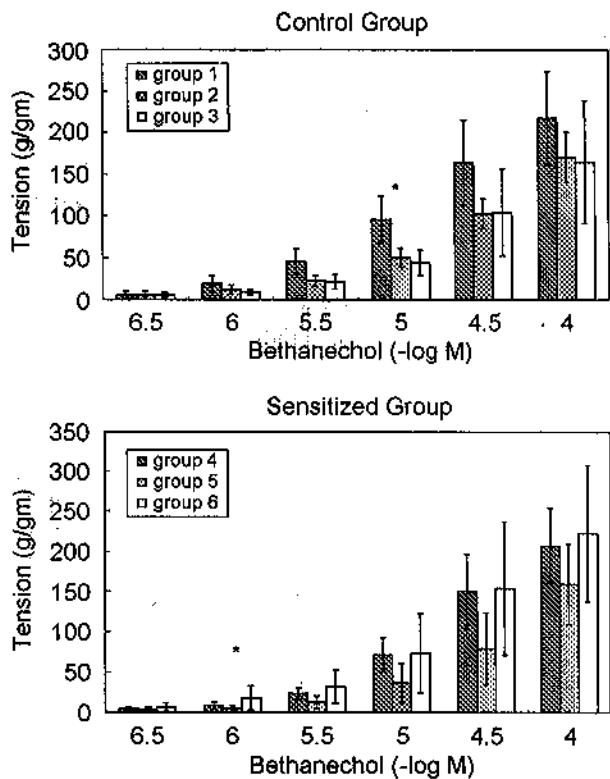


Fig. 1. Contractile response of bladder muscle strips to Bethanechol in control and sensitized group. Values are presented as mean \pm S.D. Group 1 and 5 show significant difference compared with another group. *; statistically significant ($p < 0.05$)

본을 투여한 6군에서 4, 5군에 비하여 방광 무게가 더 무거웠다.

2. 방광근 수축력

1) Bethanechol에 의한 수축력의 차이

Bethanechol을 배양액 내 최종 농도가 3×10^{-7} M에서 10^{-4} M까지 되도록 투여하여 수축력을 측정하였다. 대조군에서 Bethanechol에 의한 반응은 sham 수술을 시행한 1군에서 2, 3군에 비하여 수축력이 더 큰 것으로 관찰되며, 10^{-6} M 농도에서는 유의하였다. 감작군에서는 난소절제군인 5군에서 4, 6군에 비하여 수축력이 더 작은 것으로 관찰되며 10^{-6} M 농도에서 유의하였다 (Fig. 1).

Sham 수술군과 난소절제군에서는 일부 유의하게 대조군에서 감작군에 비해 수축력이 더 큰 소견을 보이며, 난소절제술 후 여성호르몬 투여군에서는 감작군에서 수축력이 더 큰 경향이 관찰되었다 (Fig. 2).

2) 전기 자극 (Field Stimulation: FS)에 의한 수축력의 차이

전기 자극을 1, 10, 30, 50, 100Hz로 변화하여 수축력을 측정한 결과, 대조군에서 sham 수술을 시행한 1군

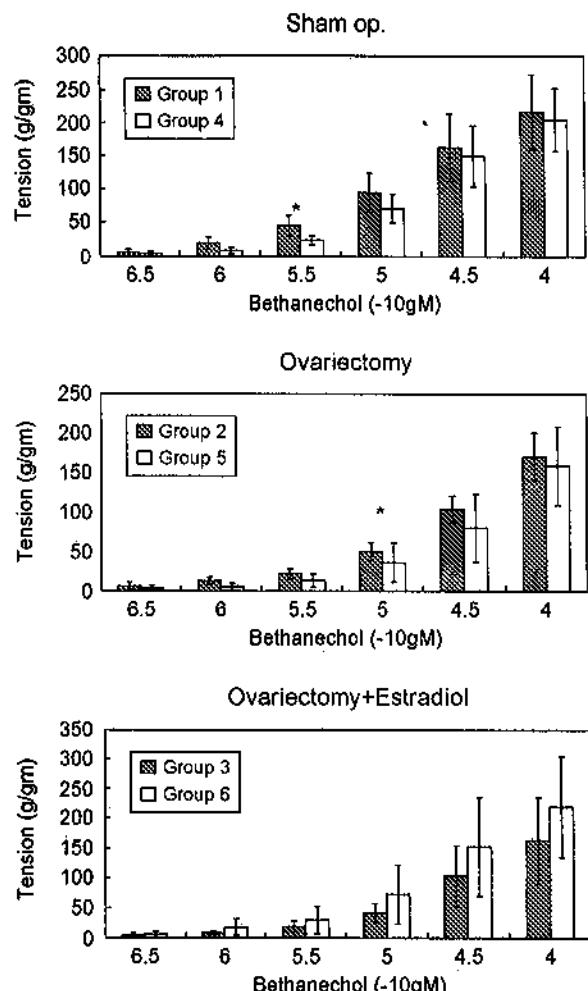


Fig. 2. Comparison between control group and sensitized group in contractile response of bladder muscle strips to Bethanechol. Group 1, 4 and 6 show more contractility than the other group. *; statistically significant ($p < 0.05$)

과 비교하여 난소절제술을 시행한 2군에서 수축력이 증가하며, 난소절제술 후 여성호르몬을 투여한 3군에서는 어느 정도 다시 감소되는 양상을 보이며 1Hz 자극에서 유의하였다. 감작군에서는 4, 5, 6군에서 수축력에 유의한 차이를 보이지 않아 감작군에서는 여성호르몬 유무에 따른 차이는 보이지 않았다 (Fig. 3).

Sham 수술군에서는 감작군이 대조군에 비해 수축력이 더 큰 양상을 보이며 1Hz 자극에서 유의하였다. 난소절제군 및 난소절제술 후 여성호르몬 투여군에서는 전반적으로 대조군에서 수축력이 더 큰 경향을 나타내었다 (Fig. 4).

3. 방광벽 비만세포의 수

방광근총의 비만세포 수는 대조군에서 난소절제술 후 여성호르몬을 투여한 3군에서 1, 2군에 비하여 의

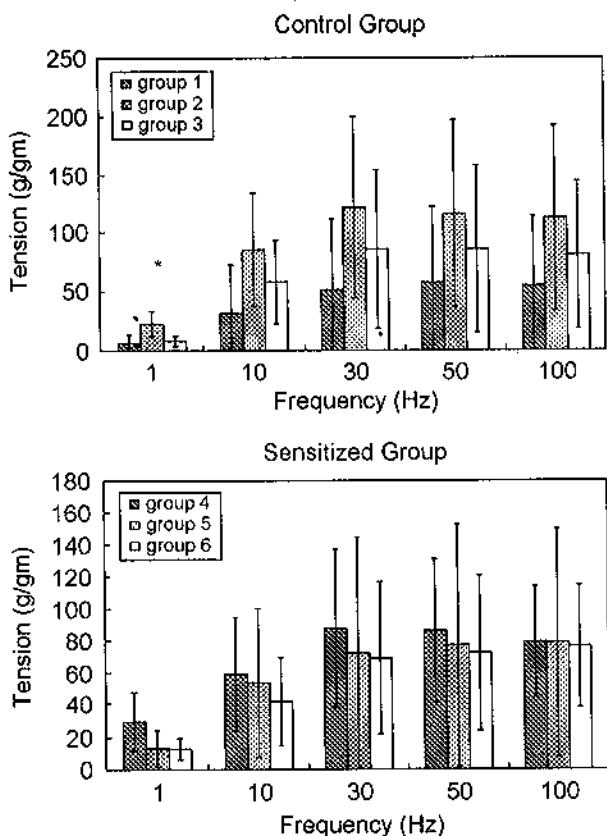


Fig. 3. Contractile response of bladder muscle strips to field stimulation in control and sensitized group. Group 2 has increased contractility compared with another group. No difference of contractility was found in sensitized group.
*: statistically significant ($p < 0.05$)

미있게 높았으며, 감작군에서는 6군에서 4, 5군에 비하여 높았으나 유의하지는 않았다. 감작군에서 여성호르몬 전처치에 따라 대조군에 비하여 방광근총비만세포 수가 높은 양상을 보이나 통계적 유의성은 없었다. 점막하층에서 비만세포 수는 모든 군에서 차이를 보이지 않았다 (Table 2).

고 찰

Christensen 등¹⁶에 의해 보고된 동물 방광염 모델은 Kim 등^{13,14}에 의하여 요역동학검사 소견 및 방광점막 소견이 간질성 방광염과 유사하며 백서에서 동일한 과정을 이용한 방광염 모델에서도 방광조직 소견과 그 투과도,³ 요역동학검사 소견¹²에서 같은 소견이 관찰되어 동물의 감작된 방광염 모델이 간질성 방광염과 비슷한 양상을 나타낸다.

간질성 방광염의 발생 빈도는 남녀비가 1:10으로 여성에서 호발되는¹⁰ 것으로 보아 성호르몬이 발생기전

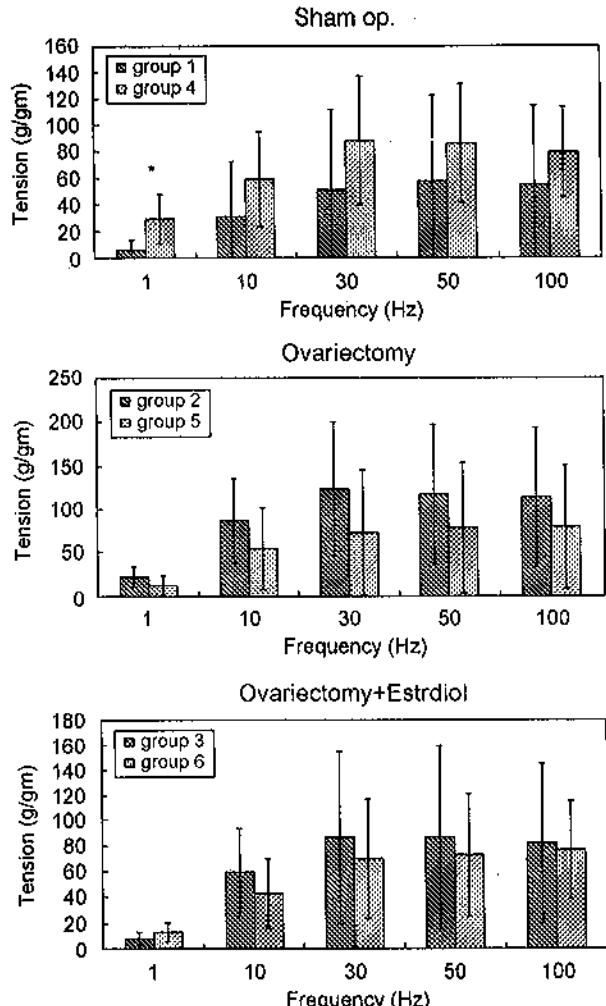


Fig. 4. Comparison between control group and sensitized group in contractile response of bladder muscle strips to field stimulation. Group 2, 3 and 4 show significant difference compared with the other group. *: statistically significant ($p < 0.05$)

에 어떤 역할을 할 것으로 추정되고 있다. 여성호르몬의 방광에 대한 작용은 Liu 등¹⁷이 출혈성 방광염에서 치료에 이용하며 방광점막 미세혈관의 안정성을 높여준다는 것을 보고하였고, Pang 등¹⁸은 간질성 방광염 환자에서 대조군에 비해 여성호르몬 수용체의 수가 많음을 보고하였다. 방광근에 대한 여성호르몬의 영향은 백서 실험에서 난소절제술 후 방광근 수축력이 감소하고 여성호르몬 투여 후 수축력이 다시 회복되는 결과가 보고되었다.¹¹ 토끼를 이용한 다른 연구에서는 미성숙 토끼에 여성호르몬 투여 후 방광근의 수축 반응이 증가하였다.¹⁹

난소절제술 후 방광근의 수축력이 감소하는 기전은 estradiol이 자궁에 마치는 기전과 유사할 것으로 생각되지만 아직 명확치는 않다. 난소절제술 후 여성호르

몬을 투여한 동물 실험에서 자궁활성도 및 수축력이 증가하는 것이 관찰되는데 이는 칼슘과 관계되는 것으로 생각되고 있다.^{20,21} 최근 Ratz 등²²이 토끼의 배뇨 근에서 여러 성호르몬이 칼슘 채널에 영향을 미쳐 방광의 파반사를 억제할 수 있음을 보고하기도 하였다. 본 연구에서 여성호르몬은 betanechol에 대하여 수축력을 증가시키는 결과를 나타냈으며 전기 자극에 대해서는 수축력을 증가시키지 못하였다. 여성호르몬이 간질성 방광염의 발생에 미치는 영향은 확실치 않으나 방광 수축력에 있어서는 회복시키는 소견을 보인다고 생각된다.

Eika 등²³의 연구에서 암컷 백서에서 난소절제술 후 백서의 체중 증가 및 방광 무게가 증가된 것으로 보고하였는데 본 실험에서도 대조군에서 난소절제술 후 체중의 증가가 나타났으며, 방광의 무게도 통계학적으로 유의하지는 않았으나 증가된 양상을 보이고 여성호르몬 투여 후의 체중은 sham 수술을 한 군과 유사한 소견을 보였다.

Longhurst 등¹¹의 보고에서는 여성호르몬 투여 후 수축력이 sham 수술군보다도 더 높게 나타났으며, 본 연구에서는 난소절제술 후 여성호르몬 투여군에서는 난소절제술군과 비슷하게 수축력이 감소된 상태로 관찰되었으며, 이 차이는 여성호르몬 투여 방법의 차이 때문인 것으로 생각된다.

전기 자극에 의한 수축력의 차이를 본 연구^{11,23}에서는 난소절제술 후 수축력이 감소하였으며, 여성호르몬 투여 후에는 회복되는 것으로 보고하였다.¹¹ 이들은 betanechol, 전기 자극, ATP, KCl에 대하여 비슷한 결과를 보고하였다.^{11,23} 본 연구에서 전기 자극에 대하여 수축력의 변화가 다르게 나왔는데, Eika 등²³의 보고에서도 전기 자극과 betanechol에 의한 수축력의 변화는 정도의 차이를 보였다. 감작군에서 전기 자극에 의한 수축 반응을 비교하여 보면 4, 5, 6군에서 유의한 차이를 보이지 않아 감작군에서는 여성호르몬 유무에 따른 수축력이 변화하지 않았는데 이 결과만으로 감작군에서는 여성호르몬의 유무가 전기 자극에 대한 수축력에 영향이 없는 것으로 단정하기는 어려우나, betanechol과 전기 자극에 의한 방광배뇨근 절편의 수축력은 다른 양상을 나타낼 수 알 수 있었다. Wu 등²⁴은 ATP와 carbachol에 의한 방광배뇨근 세포 수축 시 세포내 칼슘을 측정하여 수축 반응은 유사하나 칼슘의 이동은 차이가 있음을 보고하였다. 이와 같은 차이가 betanechol과 전기 자극에 대한 반응의 차이를 나타낼 수도 있을 것으로 생각된다. 전기 자극에 대하여 sham 수술군에서 감작군에서 대조군에 비하여 일부 유의하게 수축력이 더 큰 양상을 보이는데 이는 guinea pig을 이용한 다른 연구^{14,16}와 유사한 결과였으며, 같은 알러지성 방광염을 유발한 백

서 모델에서 방광에서 요류역동학검사 소견에서 감작 시 방광기저내압의 증가, 배뇨 직전의 방광내압 증가¹² 를 설명할 수 있는 소견으로 생각된다. 난소절제군 및 난소절제술 후 여성호르몬 투여군에서는 유의하지는 않으나 전반적으로 대조군에서 수축력이 더 큰 것으로 관찰되었고 이는 여성호르몬이 정상적으로 있을 때 감작에 대한 효과가 있는 것으로 추정할 수 있다.

간질성 방광염 환자의 방광벽에서 비만세포의 수가 증가한다는 여러 보고가 1960년대 이후 있어 왔으나, 이 보고들은 대상군의 절대수가 부족하거나 대조군의 설정이 미흡하였다. 최근에는 간질성 방광염 환자와 대조군 사이에 비만세포의 수가 현저한 차이가 있다는 보고가 증가^{25,26}하고 있고, 비만세포가 증가된 소견이 간질성 방광염의 특이한 소견이라고 특정지울 수는 없지만, 상당히 의미있는 소견으로 여겨진다.^{9,27} 본 실험에서도 방광근 비만세포 수는 감작군에서 여성호르몬 투여군에 따라 대조군에 비해 높은 양상을 보이나 통계학적으로 유의하지는 않았다. 그러나 같은 백서 모델의 다른 연구¹²에서는 감작군에서 배뇨근 비만세포 수가 현저히 증가한 결과를 보고하였다. Spinos 등²⁸은 백서의 방광절편에서 여성호르몬 투여 후 Cabachol에 의한 비만세포 분비물의 양이 증가함을 보였으며 본 연구에서도 여성호르몬 투여 후 비만세포의 증가를 관찰할 수 있었다. 이 결과로 비자극성 항원을 이용한 면역학적 백서 방광염 모델과 간질성 방광염이 관계가 있을 것으로 추정되나, 여성호르몬의 감작에 대한 영향은 더 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결 론

백서를 대상으로 하여 sham 수술, 난소절제술, 난소절제술 후 여성호르몬 투여의 세가지 전처치를 한 후, 방광에 화학적, 물리적 손상을 주지 않는 비자극성 항원인 난황알부민으로 감작된 방광염을 유발하여 여성호르몬이 방광근육 수축력에 미치는 영향을 알아보고, 여성호르몬이 알러지성 방광염 동물 모델에서 어떠한 작용을 하는지 확인하여, 간질성 방광염의 발생에 여성호르몬의 역할을 규명하고자 연구를 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다. 백서의 방광에서도 면역학적 기전으로 방광염을 유도할 수 있었으며, 이는 간질성 방광염과 유사한 소견을 나타내며, 감작된 방광에서는 여성호르몬 투여가 수축력을 회복시킬 수 있음을 알았다. 또한, 여성호르몬의 유무가 알러지성 방광염 유발에도 영향을 미쳤다. 이는 정상적인 여성호르몬의 존재가 간질성 방광염 발생을 유도한 것으로 추정할 수 있다. 감작에 대한 여성호르

몬의 역할을 이 실험만으로 규명하기는 어려웠다. 향후 여성호르몬의 투여 방법 및 용량의 차이에 따른 변화에 대한 실험 및 투여 기간에 차이에 대한 영향, 그리고 감작시킨 후 여성호르몬 상태의 변화를 유발하여 감작 후의 영향에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Hanno P. Interstitial cystitis and related disease. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ, editors. *Campbell's Urology*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 1998; 631-5.
- Ochs RL, Stein TW Jr, Peebles CL, Gittes RF, Tan EM. Autoantibodies in interstitial cystitis. *J Urol* 1994; 151: 587-91.
- 신현철, 김영수, 김동석. 백서에서 면역기전으로 유도된 방광염이 방광조직과 그의 투과성에 미치는 영향. *대한비뇨회지* 1994; 35: 451-7.
- Gorden HL, Rosen RD, Hersh EH, Yium JJ. Immunologic aspects of interstitial cystitis. *J Urol* 1973; 109: 228-33.
- Hanash KA, Pool TH. Interstitial and hemorrhagic cystitis: viral, bacterial and fungal studies. *J Urol* 1970; 104: 705-6.
- Silk MR. Bladder antibodies in interstitial cystitis. *J Urol* 1970; 103: 307-9.
- Holm-Bentzen M, Lose G. Pathology and pathogenesis of interstitial cystitis. *Urology* 1987; 29(suppl 4): 8-13.
- Weaver RG, Dougherty TF, Natoli C. Recent concepts of interstitial cystitis. *J Urol* 1963; 89: 377-83.
- Bullock AD, Becich MJ, Klutke CG, Ratliff TL. Experimental autoimmune cystitis: potential murine model for ulcerative interstitial cystitis. *J Urol* 1992; 148: 1951-6.
- Camille AJ, Leroy N. Epidemiology of interstitial cystitis. *Urology* 1997; 49(suppl 5A): 2-9.
- Longhurst PA, Kauer J, Leggett RE, Levin RM. The influence of ovariectomy and estradiol replacement on urinary bladder function in rats. *J Urol* 1992; 148: 915-9.
- 서무영, 김영수. Ovalbumin으로 유도된 백서의 알러지 성 방광염의 요류역동학적 검사 소견. *대한비뇨회지* 1994; 35: 937-43.
- 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* 1991; 146: 454-7.
- Kim YS, Levin RM, Wein AJ, Longhurst PA. Effects of sensitization on the permeability of urothelium in guinea pig urinary bladder. *J Urol* 1992; 147: 270-3.
- 윤철용, 이동수, 이정구. 평활근에 대한 Tiopronamide 및 Propiverine HCl (BUP-4)의 수축 억제 효과: 흰쥐의 방광근육절편을 이용한 실험. *대한비뇨회지* 1997; 38: 455-62.
- Christensen MM, Keith I, Rhodes PR, Grazian FM, Madsen PO, Bruskewitz RC, et al. A guinea pig model of bladder mast cell function: Histamine release and smooth muscle contraction. *J Urol* 1990; 144: 1293-300.
- Liu YK, Harty JI, Steinbock GS, Holt HA Jr, Goldstein DH, Amin M. Treatment of radiation or cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis using conjugated estrogen. *J Urol* 1990; 144: 41-3.
- Pang X, Cotreau-Bibbo MM, Sant GR, Theoharides TC. Bladder mast cell expression of high affinity oestrogen receptors in patients with interstitial cystitis. *Br J Urol* 1995; 75: 154-61.
- Levin RM, Shofer FS, Wein AJ. Estrogen-induced alterations in the autonomic responses of the rabbit urinary bladder. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 215: 614-8.
- Barta S. Effects of estrogen and progesterone treatment on calcium uptake by the myometrium and smooth muscle of the lower urinary tract. *Eur J Pharmacol* 1986; 127: 37-42.
- Barta S. Increased by oestrogen of calcium entry and calcium channel density in uterine smooth muscle. *Br J Pharmacol* 1987; 92: 389-92.
- Ratz PH, McCarmon KA, Altstatt D, Blackmore PF, Schnfeld OZ, Schlossberg ST. Differential effects of sex hormones and phytoestrogens on peak and steady state contractions in isolated rabbit detrusor. *J Urol* 1999; 162: 1821-8.
- Eika B, Levin RM, Longhurst PA. Modulation of urinary bladder function by sex hormones in streptozocin-diabetic rats. *J Urol* 1994; 152: 537-43.
- Wu C, Bayliss M, Newgreen D, Mundy AR, Fry CH. A comparison of the ATP and carbachol on isolated human detrusor smooth muscle. *J Urol* 1999; 162: 1840-7.
- Larsen S, Thompson SA, Hald T, Barnard RJ, Gilpin CJ, Dixon JS, et al. Mast cells in interstitial cystitis. *Br J Urol* 1982; 54: 283-6.
- 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* 1983; 55: 495-500.
- Feltis JT, Perez-Marrero R, Emerson LE. Increased

- mast cells of the bladder in suspected cases of interstitial cystitis: a possible disease marker. *J Urol* 1987; 138: 42-3.
28. Letourneau R, Pand X, Sant GR, Theoharides TC. Intrgranular activation of bladder mast cells and their association with nerve processes in interstitial cystitis. *Br J Urol* 1996; 77: 41-54.
29. Spanos C, el-Mansouri M, Letourneau R, Minogiannis P, Greenwood J, Siri P, et al. Carbachol-induced bladder mast cell activation: augmentation by estradiol and implications for interstitial cystitis. *Urology* 1996; 48: 809-16.