

## 만성신부전 백서에서 항고혈압제의 종류에 따른 신부전의 진행과 사구체의 형태학적 변화

국민건강보험공단 일산병원 소아과학교실, 건국대학교 의과대학 소아과학교실\*,  
관동대학교 의과대학 소아과학교실\*\*  
홍성진\*, 김교순\*, 김병길\*\*, 박경화, 김기혁

=Abstract=

### Effects of Antihypertensive Drugs on Renal Function and Glomerular Morphology in Chronic Renal Failure Rats

Sung Jin Hong, M.D.\*, Kyo Sun Kim, M.D.\*, Pyung-Kil Kim, M.D.\*\*,  
Kyung Hwa Park, M.D., Kee Hyuck Kim, M.D.

*Department of Pediatrics, NHIC Ilsan Hospital, Koyang, Korea*

*\*Department of Pediatrics, Konkuk University College of Medicine, Chungju, Korea*

*\*\*Department of Pediatrics, Kwandong University College of Medicine, Koyang, Korea*

**Purpose:** Hypertension accelerates the progression of chronic renal disease, whether it results from, or causes, the renal disease. Therefore, the control of hypertension is one of the important factors that retard the rate of renal deterioration. We compared the effects of different antihypertensive agents on renal function and glomerular morphology in subtotal nephrectomized rats.

**Materials and methods:** After induction of chronic renal failure with 5/6 nephrectomy, the rats were divided into three groups; control group (Group C), enalapril group (Group E), and nicardipine group (Group N). Systolic blood pressure was measured by tail cuff method every 4 weeks until 12 weeks after nephrectomy. At 12 weeks after nephrectomy, all rats were placed in metabolic cages for 24 hour urine collections to measure urinary protein and creatinine excretion. After urine collection and blood sampling for serum creatinine, all rats were sacrificed. The renal tissue was processed for morphometric study with light microscope and electron microscope.

**Results:** 1. The blood pressure of Group C increased progressively, but both enalapril and nicardipine prevented the development of hypertension, and the two drugs were equally

effective in maintaining normal blood pressure throughout the study.

2. Twenty-four hour urinary protein excretion was lower in Group E compared to Group C and Group N.

3. Mesangial expansion score in both treated groups were significantly lower than the control group. Mean glomerular volume in Group E was significantly reduced compared to Group C and Group N. There was no significant difference in mean glomerular volume between Group C and Group N.

4. There was no significant difference in podocyte structural changes, estimated by filtration slit length density, among control, enalapril and nicardipine treated groups.

**Conclusion:** Control of hypertension with enalapril or nicardipine afforded considerable protection from mesangial expansion in the rat remnant kidney model. But protein excretion and glomerular growth were significantly reduced in Group E compared to Group N. There was no significant difference in podocyte structural changes among the 3 groups. (J Korean Soc Pediatr Nephrol 2002 ; 10 : 169-77)

**Key Words:** Antihypertensive drugs, Chronic Renal failure, Rats

## 서 론

백서에서의 신절제술 모델은 사람에서의 진행성 신질환을 연구하는 모델로 흔히 사용된다. 백서에서 5/6 신절제 후 만성신부전으로 진행되는 과정은, 절제하고 남은 부위의 대상성 비후가 오며 고혈압, 단백뇨가 발생하고 점차 사구체 여과율이 감소한다. 동시에 국소성 사구체 경화에 이어 전 사구체 경화가 발생하며, 진행적으로 세뇨관과 신간질의 구체 모세혈관의 압력과 혈류가 증가하는데<sup>1</sup>, 손상이 와서 요독증이 진행하여 동물의 사망에 이르게 된다<sup>1-3</sup>. 혈류역동학적으로는 신사<sup>4</sup>,

저단백 식이의 투여<sup>1, 5</sup>나 항고혈압제의 투여<sup>6</sup>로 신손상이 지연되는 것으로 보아 신사구체 모세혈관의 압력과 혈류의 증가가 병태생리학적으로 신손상의 중요한 요인으로 사료된다.

실험동물에서의 만성신부전증에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으나<sup>1</sup> 아직 만성신부전증이 점진적으로 진행되어 말기신부전으로 변화되는 정확한 기전을 모르고 있다. 또한 다수의 연구자들은 신동맥의 분지를 묶어 만성신부전증을 만들었으나(ligation model)<sup>8, 9</sup> 이 model에서 만성신부전증이 생기는 기전은 사람에서 만성신부전증이 생기는 기전과는 상이하며, angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI)의 투여가 신부전의 진행을 지연시킬 수 있다고 보고하였으나<sup>6</sup> 다른 항고혈압제와의 비교는 거의 없는 실정이다<sup>10</sup>.

또한 현재까지 발표된 논문에서는, 신손상을 측정하는 지표로, 광학현미경을 사용하여 신사구체의 크기, 사구체 경화의 빈도와 정도 등을 측정하였고, 전자현미경을 이용한 연구

접수 : 2002년 9월 5일, 승인 : 2002년 10월 19일  
책임저자 : 김기혁. 경기도 고양시 일산구 백석동 1232. 국민건강보험공단 일산병원 소아과  
전화 : (031) 900-0265 FAX : (031) 900-0343  
E-mail : kkim@nhimc.or.kr

본 연구는 국민건강보험공단 일산병원 2000년도 임상연구비 지원으로 이루어 졌음.

는 전무한 상태이다. 특히 만성신부전증을 유발한 실험동물에서 사구체 상피세포의 변화에 대한 연구도 전무한 실정이다.

이에 본 연구자들은 백서에서 신절제술을 이용해 만성신부전을 유발하고, 이 실험동물들에 작용기전이 다른 항고혈압제인 ACEI와 calcium channel blocker (CCB)를 투여한 후 전자현미경과 광학현미경을 이용하여 신조직의 형태학적 연구를 시행하였다. 특히 사구체 상피세포의 형태학적 변화를 조사하여, 만성신부전에서의 상피세포의 변화를 관찰하고, 작용기전이 다른 항고혈압제를 투여하였을 때 이들이 사구체 상피세포의 형태학적 변화에 미치는 영향의 차이를 관찰하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 동물 실험

체중 200-250 gm의 수컷 Sprague-Dawley rat 21마리에서 한쪽 신장을 적출하고 반대쪽 신장의 2/3를 절제하는 부분 신절제를 시행하였다. 부분 신절제는 ether 마취 하에 복강을 중앙 절개하여 좌측 신장의 피막을 제거하고 신장의 상, 하극을 부분 절제하였다. 신절제 시 신동맥을 일시적으로 묶어 혈액 손실을 최소화하였으며 신동맥을 묶은 시간은 1분 이내였다. 부분 절제 후 thrombin을 절단면에 도포하고 손가락으로 눌러 지혈한 후 복강을 봉합하였다. 1주일 후 우측 옆구리를 절제한 후 신동맥을 묶고 우측 신장을 제거하였다. 수술 전, 후 단백질이 18.5% 포함된 정상 쥐 사료를 먹이로 하였으며 식수는 자유롭게 섭취하도록 하였다<sup>11)</sup>.

신절제 수술 1주일 후 만성신부전을 유발시킨 백서를 무작위로 대조군(C) 7마리, enalapril 투여군(E) 7마리, nifedipine 투여군(N) 7마리로 3군으로 나누어, enalapril 투여군은 enalapril (Renitec, 태진제약)을 쥐의 식수에

50 mg/liter의 농도로 섞어 섭취토록 하고 nifedipine (Perdipine, 동아제약)은 enalapril 투여군과 동일한 정도로 혈압이 떨어지도록 식수에 80 mg/liter의 농도로 섞어 희생 직전까지 투여하였다. 대조군은 아무 약물도 투여하지 않았다.

혈압은 신절제 2주 후부터 2주 간격으로 tail plethymography (rat tail manometertachometer system, KN-210, Natsume Seisakusho Co., Ltd., Japan)를 사용하여 tail-cuff method로 측정하였다<sup>12)</sup>.

신절제 후 12주에 metabolic cage를 이용하여 24시간 소변을 모은 후 24시간 요단백량과 creatinine 배설량을 spectrophotometer 4010 (Germany)과 Hitachi 7150 autochemistry analyzer (Japan)를 사용하여 측정하였다.

신절제 후 12주가 경과한 후 ether 마취 하에 백서를 희생하여 심장에서 혈액을 채취하여 혈청 creatinine을 측정하였다. 희생된 백서에서 남아있는 신장을 떼어내어 무게를 측정하고, 신조직을 광학현미경과 전자현미경으로 관찰하였다.

### 2. 형태 계측학적 연구

신생검 조직의 일부는 포르말린에 고정하여 파라핀에 포매한 후 3  $\mu$ m 두께로 박절하여 Hematoxylin and Eosin 염색 및 Periodic Acid-Schiffperiodic acid Schiff (PAS) 염색을 시행하여 광학현미경 표본으로 사용하였다. 조직의 다른 일부는 2.5% glutaraldehyde 용액에 고정하여 전자현미경 표본을 만들었다. Epon에 포매된 조직을 1  $\mu$ m 두께로 박절하여 toluidine blue로 염색 후 실험 동물 1마리 당 3개의 사구체를 찾아낸 후 75 nm로 초박절하여 uranyl acetate와 lead citrate로 염색한 후 JEM-1200 EX 전자현미경으로 관찰하였다. 각 사구체 단면을 전자현미경 시야에서 좌상방부터 무작위로 시작하여 체계적

으로(systematic random sampling)<sup>13)</sup> 일정한 간격으로 촬영을 하였다. 사구체 단면 전체에서 사구체 크기에 따라 10-20장의 전자현미경 사진을 촬영하여 사구체 단면의 약 20%에 해당하는 부분을 촬영하였다. 촬영 후 약 30,000배의 최종 배율로 현상, 인화하였으며 정확한 최종 배율은 전자현미경 사진 상의 1  $\mu\text{m}$  계측자의 길이를 측정하여 계산하였다.

1) 광학현미경을 이용한 검색

실험 동물 한 마리 당 최소 50개 이상의 사구체를 관찰하였다. Mesangial expansion score (MES)는 mesangium의 확장 정도에 따라 25%까지는 1, 25-50%까지는 2, 50-75%까지는 3, 75%이상은 4로 분류하여 등급을 매겨 그 합을 관찰한 사구체 수로 나누었다<sup>14)</sup>. 또한 Weibel-Gomez 방법을 사용하여 평균 사구체 용적을 측정하였다. Kramer XM 160 투사 광학현미경을 사용하여 150배의 배율에서 사구체 총맥(tuft)의 면적을 측정하였다. 각 환자의 표본에서 계측 가능한 모든 사구체 단면의 평균 면적(mean glomerular area: MGA)을 이용하여 다음의 공식에서 평균 사구체 용적(mean glomerular volume: MGV)을 계산하였다<sup>15)</sup>.  $MGV = MGA^{3/2} \times 1.38 / 1.01$  이 공식에서 1.38은 사구체가 구라고 추정할 때의 계수(shape coefficient)이고 1.01은 사구체 크기의 분포가 10% 내외라고 추정할 때의 계수(distribution coefficient)이다.

2) 전자현미경을 이용한 검색

사구체 상피세포 족돌기의 융합 정도를 측정하기 위하여, 최종 배율 30,000배의 전자현미경 사진 상에서 사구체 기저막의 표면적에 대한 사구체 여과세극의 길이밀도 (length density of the filtration slit to PGBM surface: Ls Filtration slit/PGBM)를 산정하였다. 전자현미경 사진 위에 투명한 acetate지에 그려진 실험격자(test grid)를 덧씌워 사용하였는데, 실험격자는 5cm 간격의 격자점과 1 cm 간격



**Fig. 1.** Electron microscopy photomicrography (x20,000) with superimposed test grid used for estimating surface density of the peripheral glomerular basement membrane (PGBM) and length density of the filtration slit to PGBM surface. The unbiased counting frame contains 6 grid points; forbidden lines are solid and inclusion lines are broken.

의 격자선으로 이루어져 있다. (Fig. 1).

사구체 기저막의 표면적에 대한 사구체 여과극의 길이밀도는 사구체 기저막의 단위 면적에 대한 여과세극의 길이를 표시하는 수학적 개념으로 격자선과 사구체 기저막과의 교차점(I)과 사구체 기저막 위에서 관찰되는 여과세극의 수(Qs)를 세어 다음의 공식에서 구하였다<sup>16)</sup>.  $Ls \text{ Filtration slit/PGBM} = (Qs \times \text{magnification}) / (I \times h) \mu\text{m}/\mu\text{m}^2$  위 공식에서 h는 격자선의 간격(본 실험에서는 10,000  $\mu\text{m}$ )이다. (Fig. 1)

3) 통계적 방법

각 군간의 자료 분석은 Student's t-test를 사용하였고, 사구체의 구조-기능적 상관관계는 최소자승법을 사용하여 변수들간의 상관성을 검증하였다. 결과는 평균과 정규 분포의

합(mean±SD)으로 표시하였으며,  $P<0.05$ 인 경우 통계적으로 유의하다고 간주하였다.

## 결 과

### 1. 동물실험 결과

신절제 후 실험동물들은 모든 군에서 비슷한 양의 사료와 식수를 섭취하였고, 실험 기간 중 지속적인 체중 증가를 보였다. 각 군간의 일일 사료 섭취량(12주, C군  $39.0 \pm 0.5$  g/일, E군  $39.6 \pm 0.3$  g/일, N군  $38.3 \pm 0.8$  g/일)과 식수 섭취량(12주, C군  $61.4 \pm 2.2$  mL/일, E군  $64.4 \pm 4.0$  mL/일, N군  $62.4 \pm 4.2$  mL/일)은 항고혈압제 투약과 관계없이 비슷하였다.

체중 증가는 항고혈압제 투여에 따른 각 군간의 차이가 없었다.

신절제 후 2주 간격으로 측정된 수축기 혈압은 대조군에서 지속적으로 증가하여 실험 8주 쯤부터 약물 투여군에 비하여 유의하게 높았으며, enalapril 투여군과 nicardipine 투여군에서는 실험 기간 중 정상 혈압이 유지되었다 (Fig. 2).

신절제 12주 후 측정된 creatinine clearance는 대조군에서  $0.9 \pm 0.1$  mL/min, E군에서  $1.4 \pm 0.1$  mL/min, N군에서  $1.3 \pm 0.2$  mL/min이었다. 대조군에서 E군과 N군에 비하여 creatinine 여과율이 감소되어 있었으며 3군 모두에서 시간이 경과함에 따라 서서히 만성 신부전으로 진행되었으며 말기신부전증으로 진행한 예는 없었다. (Table 1).

24시간 요단백량은 대조군에서  $74 \pm 16$  mg으로 E군에서의  $51 \pm 8$  mg 보다 유의하게 많았으나 N군에서의  $65 \pm 14$  mg과는 유의한 차이가 없었다. E군에서 N군에 비해 유의하게 요단백량이 감소되어 있었다. (Table 1).

### 2. 형태계측학적 소견

신절제 후 12주에 측정된 mesangial expan-

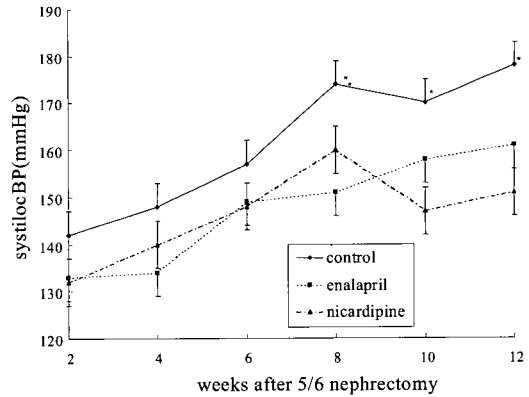


Fig. 2. The course of systolic blood pressure after final surgical procedure in 3 groups of rats. Blood pressure was measured by tail cuff method.

\*  $P<0.05$  versus enalapril group and nicardipine group.

Table 1. Renal functional data in rats at 12 weeks after surgery

	Creatinine clearance (ml/min)	Urinary protein (mg/24 hour)
Control	$0.9 \pm 0.1$	$74 \pm 16$
Enalapril	$1.4 \pm 0.1^*$	$51 \pm 8^*$
Nicardipine	$1.3 \pm 0.2^*$	$65 \pm 14$

\* $P<0.01$  vs. control

ension score는 대조군에서  $2.29 \pm 0.09$ 로 항고혈압제 투여군(E군  $1.96 \pm 0.04$ , N군  $1.96 \pm 0.01$ )에 비하여 유의하게 증가되었다. E군과 N군간의 차이는 없었다. (Table 2). 평균 사구체 용적은 E군에서 대조군에 비하여 유의하게 적었으나 N군과는 유의한 차이가 없었다. 대조군과 N군간에도 유의한 차이가 없었다. (Table 2). 사구체 기저막의 표면적에 대한 사구체 여과세극의 길이밀도는 대조군과 약물 투여군간의 차이가 없었으며, E군과 N군간에도 유의한 차이가 없었다. (Table 2).

**Table 2.** Renal morphometric data in rats at 12 weeks after surgery

	Mesangial matrix expansion score	Mean glomerular volume ( $\times 10^6 \mu m^3$ )	Filtration slit length/ PGBM area ( $\mu m / \mu m^2$ )
Control	2.29 $\pm$ 0.09	1.50 $\pm$ 0.11	3.31 $\pm$ 0.78
Enalapril	1.96 $\pm$ 0.04*	1.35 $\pm$ 0.08*	3.30 $\pm$ 0.63
Nicardipine	1.96 $\pm$ 0.01*	1.39 $\pm$ 0.15	3.27 $\pm$ 0.68

PGBM, peripheral glomerular basement membrane \* $P < 0.05$  vs. control

## 고 찰

본 실험에서 약물을 투여하지 않은 대조군에서 신질제 후 고혈압, 단백뇨, mesangium의 증식 등이 나타났으나 12주까지 말기신부전증은 보이지 않았다. 신질제 후 수축기 혈압은 대조군에서 지속적으로 증가하여 실험 8주째부터 약물 투여군에 비하여 유의하게 높았으나, E군과 N군에서는 실험 기간 중 정상 혈압이 유지되었다. E군에서 대조군이나 N군에 비하여 24시간 요단백량이 감소하였다. E군과 N군 모두에서 대조군에 비하여 mesangium의 증식은 감소하였으나 E군에서만 사구체 용적의 증가가 대조군에 비하여 유의하게 감소하였다. 사구체 기저막의 표면적에 대한 사구체 여과세극의 길이밀도로 측정된 상피세포 족돌기의 융합 정도는 3군 간의 차이가 없었다.

신질제술을 이용한 만성신부전 모델은 진행성 고혈압, 단백뇨를 유발하고 mesangium의 증식이 진행되어 국소성 분절성 사구체 경화를 유발하여, 사람에서의 만성 신질환의 진행과 유사한 경과를 위한다. Anderson 등<sup>6)</sup>은 신질제 모델에서 ACEI가 다른 항고혈압 치료에 비하여 진행성 사구체 경화의 방지에 우수한 효과가 있다고 하였다. 모든 항고혈압제가 혈압 강하에 효과가 있으나, ACEI 만이 사구체압을 낮추어 사구체 경화를 방지해서 신질환의 진행을 예방하며 사구체 경화가 진

행될수록 정상 nephron의 수가 줄어들어 남아있는 사구체의 혈류와 혈압이 증가하여 신손상을 악화시킨다고 하였다.

한편 Fogo 등<sup>17)</sup>은 같은 동물 모델에서 연속적인 micropuncture 실험을 통해 이러한 혈류동태학적 변화가 사구체 경화의 정도에 미치는 영향에 대하여 조사하였다. 이 실험에서 신단위 사구체 여과율, 사구체압 등의 혈류동태학적 변화가 사구체 경화의 정도와 유의한 상관관계가 없어 혈류동태학적 요인 이외의 인자가 작용할 것이라고 하였다.

세포 배양을 이용한 연구에서 angiotensin II가 mesangium 세포의 증식과 비후를 직접 유도하며 배양 조건에 따라 세포의 기질의 생산을 증가시킨다고 하였다<sup>18)</sup>. Ikoma 등<sup>19)</sup>은 ACEI를 혈압 조절 용량보다 대량으로 투여한 동물 실험에서 사구체 경화가 개선될 뿐 아니라 이미 형성된 사구체 경화가 호전되는 결과를 보였으며 angiotensin type 1 receptor antagonist (AIIRA)도 비슷한 효과를 보였다고 하며 puromycin을 사용한 동물 실험에서도 ACEI 또는 AIIRA 투여시 사구체 경화가 호전되었다는 보고가 있다<sup>20, 21)</sup>.

Yoshida 등<sup>3)</sup>은 요관을 복강 내로 diversion 시킨 모델에서 혈류동태학적 변화에도 불구하고 사구체 비후가 없으면 사구체 경화도 미약하므로 사구체 비후가 혈류동태학적 변화보다 사구체 경화에 중요한 역할을 한다고 하였다.

본 연구에서는 부분 신절제술을 이용한 동물실험에서 두가지 상이한 기전의 항고혈압제, 즉 ACEI (enalapril)와 CCB (nicardipine)을 투여하여 신부전의 진행에 미치는 영향을 조사하였다. 두 약물 투여군 모두에서 신절제후에도 정상 혈압이 유지되었으나 단백뇨와 형태학적 변화는 상이하여 혈압 조절 이외의 다른 약리 작용이 신장기능 및 병변에 작용하는 것으로 생각된다. Anderson 등<sup>6)</sup>은 ACEI 투여가 사구체압을 낮추어 신손상을 예방한다고 하였으나 Yoshida 등<sup>22)</sup>은 사구체 비후를 방지하여 신손상을 예방한다고 하였다. 본 연구에서는 ACEI 투여군에서 혈압 조절 효과와 함께 단백뇨와 사구체 비후도 대조군과 CCB 투여군에 비하여 유의하게 적었다.

Tolis와 Raij<sup>23)</sup>는 Dahl S rat에서 5/6 신손상을 만든 후 CCB TA3090와 enalapril을 투여한 결과 CCB 투여군에서 대조군이나 enalapril 투여군에 비하여 사구체 용적의 증가가 적었으며, 사구체 경화는 Enalapril 투여군에서는 경감되었으며 CCB 투여군에서는 초기에 신병변 진행이 지연되었으나 결국에는 신병변이 더욱 심하게 나타났다고 하였다. Dwor-kin 등<sup>10)</sup>은 ACEI와 CCB 투여군 모두에서 신병변이 감소하며 ACEI는 신사구체 모세혈관압을 감소시킴으로써, CCB는 신장의 대상성 비후를 감소시킴으로써 신병변을 예방한다고 하였다.

Amann 등<sup>24)</sup>은 부분 신절제를 시행한 쥐에서 사구체 상피세포의 비대와 족돌기의 융합이 나타나며, ACEI 투여군에서 CCB 투여군에 비하여 이러한 상피세포의 변화를 예방할 수 있었다고 하였으나 이 연구에서는 광학현미경을 사용하여 관찰했으며, 정량적 형태계측학적 방법이 아닌 정성적 관찰을 하여 실험 방법이 정확하지 않았다고 사료된다.

본 연구에서 Enalapril은 단백뇨, 사구체 비후, mesangium의 증식을 예방하였으며, nic-

ardipine은 단백뇨와 사구체 비후에는 영향이 없었으나 mesangium의 증식은 대조군에 비하여 유의하게 감소시켰다. 또한 대조군에서 항고혈압제 투여군에 비하여 심한 상피세포 족돌기의 변화는 없었으며, E군과 N군에서도 유의한 차이를 발견하지 못했다. 본 연구 결과가 다른 연구들과 차이가 보이는 점은 부분 신절제술을 이용한 동물 실험 모델에서 신조직을 제거하는 방법<sup>25)</sup>이나 실험동물의 성별이나 나이<sup>26)</sup>에 따라 신병변의 발생 정도나 걸리는 시간이 달라지며, 투여한 약제의 종류나 용량에 따라서도 상이한 효과를 보이기 때문으로 사료된다<sup>10, 11, 19-23)</sup>.

## 한 글 요 약

**목적** : 만성신부전은 신장에 병적 손상이 있어 지속적으로 신기능이 저하되어 말기신부전에 이르게 된다. 만성신부전의 진행을 지연시킬 수 있는 인자 중 혈압조절이 중요한 것으로 알려져 있다. 저자들은 부분 신절제를 이용하여 만성신부전을 유발시킨 후 항고혈압제로 enalapril과 nicardipine을 투여하여 만성신부전의 진행에 미치는 영향을 조사하였다.

**대상 및 방법** : 백서에서 5/6 신절제술로 만성신부전을 유발시킨 후 무작위로 대조군, enalapril 투여군(E군), nicardipine 투여군(N군)으로 나누어 4주 간격으로 꼬리 동맥압을 측정하고 12주째 24시간 소변 단백량과 creatinine배설량, 혈청 creatinine을 측정한 후 희생시켜 신조직을 광학현미경과 전자현미경으로 관찰하여 사구체의 형태학적 소견을 조사하였다.

**결과** : 1. 신절제 후 대조군은 지속적으로 혈압이 증가하였으나 E군과 N군에서는 정상 혈압이 유지되었다. 2. 12주째 E군에서 요단백량은 대조군과 N군에 비하여 유의하게 적었다. 3. 12주째 조사한 신장의 형태계측학적

검사에서 E군과 N군 모두에서 mesangium의 증식이 대조군에 비하여 유의하게 적었으나 사구체 용적은 E군에서만 대조군에 비하여 적었다. 4. 대조군, E군, N군간의 상피세포 죽돌기의 형태학적 변화의 차이는 없었다.

**결론** : 부분 신절제로 유발한 만성신부전 백서에서 enalapril, nifedipine 모두 고혈압을 예방하였으나 enalapril 투여군에서 단백뇨의 감소와 신병변 발생 예방 효과가 우수하였으며, 상피세포 죽돌기의 변화에는 차이가 없었다.

### 감사의 글

본 연구에 많은 도움을 주신 건국의대 전자현미경실 장병화 선생님과 늘푸른 소아과 조형구 원장님께 깊은 감사를 드립니다.

### 참고 문헌

1. Hostetter TH, Olson JL, Rennde HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981;241:F85-F93
2. Hayslett JP. Functional adaptation to reduction in renal mass. *Physiol Rev* 1979;59:137-64
3. Yoshida Y, Fogo A, Ichikawa I. Glomerular hemodynamic changes vs. hypertrophy in experimental glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1989;35:654-60
4. Deen WM, Maddox DA, Robertson CR, Brenner BM. dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. VII, Response to reduced renal mass *Am J Physiol* 1974;227:556-62
5. Nath KA, Kren SM, Hostetter TH. Dietary protein restriction in established renal injury in the rat. *J Clin Invest* 1986;78:1199-205
6. Anderson S, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM. Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 1986;76:612-19
7. Lee SK, Jin SY, Han DL, Hwang SD, Lee HB. Effects of delayed treatment with enalapril and/or lovastatin on the progression of glomerulosclerosis in 5/6 nephrectomized rats. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:1338-43
8. Purkerson ML, Hoffsten PE, Klahr S. Pathogenesis of the glomerulopathy associated with renal infarction in rats. *J Clin Invest* 1986;77:1993-2000
9. Meyer TW, Rennke HG. Progressive glomerular injury after limited renal infarction in the rat. *Am J Physiol* 1988;254:F856-F62
10. Dworkin JD, Benstein JA, Parker M, Tolbert E, Feiner HD. Calcium antagonists and converting enzyme inhibitors reduce renal injury by different mechanisms. *Kidney Int* 1993;43:808-14
11. Kim KS, Choi EJ, Yang WK, Kim SY, Kang YJ, Maeng WJ. Effects of anti-hypertensive treatment of angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker on the progression of chronic renal failure in 5/6 nephrectomized rats. *대한신장학회지* 1994;13:713-24
12. Zatz R. A low cost tail-cuff method for the estimation of an arterial pressure in conscious rats. *Lab Anim Sci* 1990;0:198-201



13. 김기혁. 사구체 질환의 형태계측학적 연구 방법. 소아과 1996;9:753-61
14. Raji L, Azar S, Keane W. Mesangial immune injury, hypertension, and progressive glomerular damage in Dahl rats. *Kidney Int* 1984;26:137-43
15. Kim Kee Hyuck, Kim Y, Gubler MC, Steffes MW, Lane PH, Kashtan CE, Crosson JT, Mauer SM. Structural-functional Relationships in Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:1659-68
16. 김기혁, 박동철, 조형구, 김교순, 김은미, 진소영. 미세 변화 신증후군(MCNS) 환자에서 사구체 상피 세포의 변화와 단백질 및 신기능과의 상관관계. 대한신장학회지 1996;15:478-84
17. Fogo A, Yoshida Y, Glick AD, Homma T, Ichikawa I. Serial micropuncture analysis of glomerular function in two rat models of glomerular sclerosis. *J Clin Invest* 1988;82:322-30
18. Harris RC, Haralson MA, Badr KF. Continuous stretch-relaxation in culture alters mesangial cell morphology, growth characteristics, and metabolic activity. *Lab Invest* 1992;66:548-54
19. Ikoma M, Kawamura T, Fogo A, Ichikawa I. Cause of variable therapeutic efficiency of angiotensin converting enzyme inhibitor on the glomerular mesangial lesions. *Kidney Int* 1991;40:195-202
20. Tanaka R, Kon V, Yoshioka T, Ichikawa I, Fogo A. Angiotensin converting enzyme inhibitor modulates glomerular function and structure by distinct mechanism. *Kidney Int* 1994;45:537-43
21. Marinides GN, Groggel GC, Cohen AN, Border WA. Enalapril and low protein reverse chronic puromycin aminonucleoside nephropathy. *Kidney Int* 1990;37:749-57
22. Yoshida Y, Kawamura T, Ikoma M, Fogo A, Ichikawa I. Effects of antihypertensive drugs on glomerular morphology. *Kidney Int* 1989;36:626-35
23. Tolins JP, Raji L. Comparison of converting enzyme inhibitor and calcium channel blocker in hypertensive glomerular injury. *Hypertension* 1990;16:452-61
24. Amann K, Nichols D, Tornig J, Schwarz U, Zeier M, Mall G, Ritz E. Effect ramipril, nifedipine, and moxonidine on glomerular morphology and podocyte structure in experimental renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1003-11
25. Griffin KA, Picken M, Bidani AK. Method of renal mass reduction is a critical modulator of subsequent hypertension and glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:2023-31
26. Waldherr R, Gretz N. Natural course of the development of histological lesions after 5/6 nephrectomy. *Cont Nephrol* 1988;60:64-72