

Steroid Hormone 투여에 의하여 유기된 낭성신병변의 초미세구조학적 특성에 관한 실험적 연구

Ultrastructural Observations of Steroid Hormone-Induced Cystic Disease of the Kidney in Newborn Rabbits

서울大學校 醫科大學 泌尿器科學教室

金 爽 熙 · 金 英 均

머 리 말

신의 낭성질환(Cystic disease of the kidney)은 전 인체 신 부전증의 5~10%를 차지하며, 해를 거듭함에 따라 이에 대한 임상적 진단률도 높아가고 있는 하나의 이질적인 질병군이다(Evan 등, 1976). 이 낭성 신질환을 구성하는 개개의 질병들은 그 기원과 발생기전이 서로 상이함에도 불구하고 형태학적으로는 매우 유사하게 보이며 따라서 그 분류도 병리학적, 방사선학적 또는 기능적 측면에서 여러가지로 제창되어 왔으나, 낭종형성의 시기별로 인체의 낭성 신병변을 얻는데 어려움이 따름으로써 이 질병군의 체계적인 발생기전 이해에 많은 제한이 있다. 그러나 이들 낭성 신병변의 대부분은 유전적, 발생학적 및 후천성인 질환이 복합되어 있으며, 오늘날 (1)이형성 낭종(dysplastic cyst), (2) 다낭성 신증(polycystic disease) (3) 대사성 손상에 기인한 유전성 선천성 기형 증후군 (4) 원인불명의 단발성 피질낭종(solitary cortical cyst) (5) 신수질 낭종(medullary cyst) (6) 후천성 신실질 낭종 (7) 신실질의 낭종 등 7가지 군으로 크게 구분되고 있다(Bernstein, 1976). 더욱이 동일병변에 대한 상이한 용어의 사용은 이 분야 연구의 큰 장애요소로 작용하여 왔으며, 따라서 발생기전이나 예후관정 내지 치료원칙 설정에 적지않은 혼선을 초래해온 것도 사실이다.

이러한 신의 낭성구조는 신 nephron 및 결합계의 어느 부위에서나 발생할 수 있으며, 특히 Henle 제나 집합세뇨관에서 호발하는 경향을 보이고 있으나(Fetterman, Ravitch, Sherman, 1974; Potter, 1972), 일부 낭성 병변에서는 특정한 침범 양상을 보이고 있다. 예컨

대 열성 체성 유전형의 다낭성 신병변에서는 낭성구조가 특징적으로 결합세뇨관에 위치하고 있는 것 등이다(Potter 1972; Hoggoe, Natvig, 1965).

이러한 각종 낭성 신질환의 발생기전 내지 생성원인을 이해하기 위하여 그동안 여러가지 실험적 모델이 개발되었으며, 신 세뇨관 배엽세포에 대한 직접적인 독성반응에 기인하는 경우(Darmady 등, 1970), 세포간 연결구조와 기저막을 차단시키거나(Crocker 등, 1974; Carone 등, 1974) 또는 세뇨관 배엽세포의 증식과 속발성인 확장에 의한 경우(Woodhouse 등, 1965; Baxter, 1960) 등 각종 화학적 손상에 의한 낭성 변화가 보고되고 있다. 현재까지 알려진 약물로는 diphenylamine (Thomas 등 1957; Kim 등, 1962; Thomas 등, 1967; Darmady 등, 1970; Safouh 등, 1970; Crocker 등, 1972), Polychlorinated biphenyl(McCune 등, 1962; deVos 등, 1970), 2-amino-4, 5-diphenylthiazole(Carone 등, 1974), Nordihydroguareitic acid(Goodman 등, 1970), 5, 6, 7, 8-tetrahydrocarbazole-3-acetic acid(McGoech 등, 1972; McGoech 등, 1973), santoquin(Wilson 등, 1959), alloxan(Vargas 등, 1970), streptozotocin(Lee 등, 1974) lithium chloride(Radomski 등, 1950), lead acetate(Boyland 등, 1962), sedormid(Boyland 등, 1962), 2, 4, 5-trichlorophenoxyacetic acid(Courtney 등, 1970), Bacitracin(Bricker, 1963)과 adrenocorticosteroids 등이 있다.

특히 stilbestrol의 장기투여에 의해서 노 K소실, 다노 및 신피질에 걸친 낭성 세뇨관확장이 관찰되고(Chesterman, 1956), adrenocorticosteroid hormone의 투여에 의한 실험적 신낭성 병변에 대한 연구가 Baxter(1960)의 보고를 계기로 매우 활발해지면서 그 형태학적 특성과 그 기전에 대한 다각적인 검토가 이루어져 왔으나 아직도 구체적으로 밝혀져 있지 않다. Baxter(1960)는

† 1984년 7월 14일 접수

토끼에게 cortisone과 저potassium식을 동시에 투여하였을때 신의 남성질환을 유발시킨다고 기술하였고 microdissection에 의해서 종대된 사구체와 Bowman피막을 보일뿐 아니라 근위 세뇨관, Henle제 및 집합세뇨관의 불규칙적인 확장과 남성구조를 관찰하였으며 nephron의 광범위한 확장을 초래하였다. 이때 나타난 세뇨관변화는 potassium 결핍에서 보이는 변화와 비슷하다고 하여 일단 cortisone의 작용기전으로 해석하였으나 혈중 potassium 또는 뇨 potassium 배설량을 측정하지는 않았다. 한편 Perey등(1967)은 신생가토에게 각종 장기 지속성 adrenocorticosteroids를 사용하여 남성변화를 유지시켰으며 9-fluoroprednisolone이 가장 심한 변화를 일으킨다고 하였고 또한, 일부 동물에 시행된 microdissection검색으로 결합세뇨관의 맹관성확장(blind-ending dilation)을 관찰하였으나 발육중의 nephron과의 연속성을 찾지 못하였다. 이들 동물에서는 저potassium혈증이 존재하였고, potassium chloride를 주사함으로써 남성변화 형성을 거의 완전히 예방할 수 있었다고 이들은 보고하였다. 따라서 발달도중의 nephron에서는 성숙한 nephron에서 보는 변화와 다른 저potassium효과를 나타내는 것이라고 추정하였다. 또한 같은 모델을 사용하여 주사후 10~16일까지는 비슷한 변화를 보이나 30일에 가서 모든 남성변화가 소실된다는 보고도 있으며 (Vlachos, 1972), 신생가토에게 methylprednisolone을 주사하여 집합세뇨관의 낭종뿐 아니라 사구체 낭종(glomerular cyst)도 보고되고 있다 (Ojeda등, 1972). 환인해서 steroid hormone 투여에 의하여 유지되는 다낭신의 조직상을 분석해보면 (1) Osathanondh-Potter 제 1형 다낭신에 닳은 세뇨관성 낭종(tubular cyst)으로 신피질의 피막하부위에 있는 확장된 결합세뇨관인 경우와 (2) Osathanondh-Potter 제 3형 다낭신에 닳은 사구체성 낭종(glomerular cyst)으로 사구체의 Bowman강의 확장에 의한 경우가 있다. 그러나 이러한 남성구조의 발생기전이 신조직의 형성

기전(morphogenesis)과 어떤 관계를 가지고 있는지를 steroid hormone 투여에 의한 신낭성 병변과 신의 피막하 metanephrogenic zone의 변조와의 상관관계에 대해서 아는바가 거의 없으며 특히 이들의 미세구조에 대해서는 분명히 밝혀져 있지 않다.

따라서 본 실험의 목적은 steroid hormone 투여에 의하여 신생가토에서 남성신병변을 유지시키고 이들의 형태학적 소장을 광학 및 전자현미경적으로 조사함으로써 남성 구조의 발현기전을 밝히고자 하는데 있다.

실험재료 및 연구방법

가. 실험동물

본 실험에 사용한 동물은 신생 및 성숙 임신 백색가토로서 신생가토의 체중은 40~45gm이었다. 즉 가토를 임신시킨후 한마리씩 동물장에 넣고 대한사료 주사회사제 고형사료와 비지 및 물을 자유롭게 먹게 하였다.

나. 실험군

위의 동물을 제 1표와 같이 6개 군으로 나누어 실험하였다.

다. 약물 주사방법

각군마다 상술한 약물을 일정농도로 saline에 희석하여 토끼의 뒷다리에 1회 근육 주사하였다. 신생가토인 경우에는 분만 24시간 이내에 한마리씩 주사하고는 곧 어히 토끼에게 돌려보냈으며, 임신가토인 경우에는 분만 7일전에 같은 방법으로 뒷다리에 1회 근육 주사하였다. 10마리의 대조군에 대해서는 동량의 saline을 주사하였다.

라. 부검 및 광학현미경적 검색

제 1표와 같은 실험계획표에 따라 약물을 주사한지 2~4주후에 사혈 폐사 시켜서 부검하였다. 전신 작강기를 일상 부검술식에 따라 면밀히 육안적으로 검색하고 대표적인 절편을 formalin에 고정하였다. 특히 양측 신은 적출 즉시 피막을 벗기고 피질면을 돋보기(8

Table 1. Experimental groups

Group	Animal	No.	Treatment	Survival Period(Week)
I	newborn rabbit	10	prednisolone crystalline 50mg/kg	2
II	newborn rabbit	10	cortisone acetate 200mg/kg	2
III	newborn rabbit	10	dexamethasone 40mg/kg	2
IV	newborn rabbit	35	methylprednisolone acetate 20mg/kg	2-4
V	pregnant rabbit	12	methylprednisolone 20mg/kg	
VI	newborn rabbit	10	saline solution	2-4

배)로 검사한후 장축을 따라 전후면으로 절단면을 내어서 10% 중성 formalin용액에 72시간 정도 고정하였다. 이들 조직은 일상 탈수과정을 거쳐 paraffin 포매하고 4~5 μ 두께로 박절한 후 hematoxylin-eosin 염색과 periodic acid Schiff염색을 시행하여 광학현미경적으로 관찰하였다.

광학현미경적 판독기준은 -, ±, +, ++, +++로 구분 표시하였으되, (-)는 음성, (±)는 경미하고 초점성인 경우, (+)는 경미하나 미만성인 경우, (++)는 중등도 내지 다발성이며 미만성인 경우, 그리고 (+++)는 심한 정도내지 무수히 많으면서 미만성인 경우로 나누었다.

마. 전자현미경적 검색

도살 즉시 토끼의 양측 신의 전후 피질부에서 1mm³ 크기로 세절한 조직을 4개씩 택하여 2.5% glutaraldehyde용액에 즉시 고정한 다음 osmium tetroxide로 중독 고정하였다. 무수 알콜로 탈수한 후 propylene oxide를 침투시킨다음 Epon 812에 포매하였다. 이 epon block을 1 μ 두께의 semithin section이 되도록 박절하여 toluidine blue로 염색한 후 광학현미경 밑에서 관찰대상인 남성 병변 출현예상부의 존재를 확인한 후 LKB ultramicrotome을 이용하여 500Å두께로 초박절표본을 만들어 uranyl acetate-lead citrate 중독염색을 시행하고 Hitachi H-500 투과형 전자현미경으로 관찰하였다.

실험결과

가. 광학 현미경적 소견

각 실험군별로 신에서 관찰된 병리조직학적 소견을 요약하면 제 2표와 같다. 대조군에서는 피막하 metanephrogenic zone에서 nephrogenic vesicle, S자형 소체, 미숙 사구체등이 생후 1주일까지 보이다가 10일 이후에서는 전혀 보이지 않았다. 남성구조는 세뇨관이나 사구체 어디에서도 관찰되지 않았다.

1. 사구체

신생 가토에게 각종 steroid hormone을 투여한 후 2~4주 동안 관찰하였기 때문에 대부분의 사구체는 유소기 사구체의 구조를 보이고 있었다. 즉 이들의 크기는 대개 정상범위내에 있었고 Bowman강도 산발적으로 넓어진 사구체를 제외하고 특별히 확장된 근거가 없었다. 사구체의 모세혈관도 잘 확장되어 있었고 기저막도 비후되어 있지 않았다. 다만 상피세포가 편평화되지 않고, 입방상이며 구두침처럼 보였다. 간혹 일부 사구체의 Bowman강이 약간 넓어지고 사구체 tuft가 압피된 것 같이 보이는 경우가 있었으며, 사구체성 낭종으

로 구분되었다. 피막하 nephrogenic zone은 거의 전례에서 소실 되었으나 소수례에서만 초점성으로 잔존해 있었으며 nephrogenic vesicle이나 S자형 소체등이 흔히 보였다. 사구체경화 또는 피사등의 소견은 어느 실험군에서도 나타나지 않았다. 일부 확장된 사구체의 Bowman강과 낭성확장을 보인 세뇨관과는 직접 연결되어 있었다.

2. 세뇨관

세뇨관의 확장은 원칙적으로 피질안에서 주로 관찰되었으나 수질부에서도 간혹 존재하고 있었다. 이들의 주된 분포는 피막하 집합세포관 또는 근위 세뇨관의 Henle계 이었고 숫자가 극히 작은 경우에는 산재성으로 관찰 되었으나 점차 늘어나면서 clustering하는 경향을 보여서 낭성확장 세뇨관만이 서로 뭉쳐서 관찰되기 시작하였으며 수질선조(medullary ray)를 따라서 종행하는 것도 흔히 관찰되었다. 이들의 크기는 대부분 현미경적인 범위내에 있었으나 심한 경우에는 육안적으로 관찰이 가능한 정도(0.2cm)에 이르렀으며, 일부 중배에서는 그 수가 많아서 육안적으로 해면처럼 보였다. 이들 무수한 남성 병변은 피막하 피질을 중심으로 침범하였으나(Fig. 1), 그 수가 증가됨에 따라 방수질부의 낭성변화가 동시에 관찰되었고 수질부에서는 극히 일부에서만 관찰되었으며, (Fig. 2), 숫적 연관은 없었다.

이들 남성구조는 원칙적으로 그 크기에 관계없이 입방형 상피세포로 배열되어 있었으나, 일부에서는 편평화 되었고(Fig. 4) 내피세포에 닮을 정도로 얇아진 경우도 있었다. 내강은 대개 비어있었으나 일부에서는 소량의 단백질성 물질을 함유하고 있었다(Fig. 1, 3). 이들 낭종의 모양은 대개 불규칙하였으나 난원형 또는 원형인 경우가 많았고(Fig. 1) 그 수가 많아짐에 따라 신피질에 걸치는 긴 saccular cyst를 만들기도 하였다(Fig. 2). 이들은 각각 독립된 낭성벽을 가지고 있으나 드물게 두개의 낭성구조가 동일벽을 나누면서 원경부에서 융합하는 경우도 있었다(Fig. 2).

낭성구조는 대개 주위 조직과는 잘 구별되었고 특별한 구획성을 가지고 있지 않았으나, 낭구조의 크기가 커짐에 따라서 낭주위 부종 및 섬유화(pericyclic fibrosis)가 나타나고 있었다(Fig. 1). 이들 낭성변화 사이 사이에는 정상 또는 극히 정상에 가까운 신질질 구조가 혼재하고 있으며(Fig. 1), 큰 낭성 구조주위에서는 일부 세뇨관이 압박현상을 보이고 있었다(Fig. 1). 특히 신피막 직하부 근위 세뇨관의 일부에서는 산재성 또는 집단적으로 수성변성(hydropic degeneration)을 나타내고 있으며(Fig. 4), 이들중 일부 세포에서는 세포질의

과열상도 보였으나 그 정도는 미약하였고 발현 빈도도 낮았다.

기타 비낭종성 세뇨관 자체에는 특기할 소견이 없었다.

3. 간질

피질 및 수질부의 간질은 특이성 반응을 보이지 않았으나 경도 내지 중등도의 간질성 부종 특히 수질부 부종을 동반하면서 세뇨관간의 거리가 넓어지고 있었다. 그러나 염증세포의 침윤이나, 석회화, 섬유화 등은 전혀 없었다.

4. 각 실험군간 남성구조 형성의 빈도와 조직상

제 2포에 요약된 바와 같이 제 1군(prednisolone crystalline 주사군)이나 제 2군(cortisone acetate 주사군)에서는 전혀 남성변화가 나타나지 않았고, 간혹 간질성 부종이 보인 이외에는 뚜렷한 변화를 보이지 않았다. 제 3군(dexamethasone 주사군)에서는 극히 일부 세뇨관의 남성확장을 보였을 뿐이고 그 정도도 미약하였다.

한편 제 4군(methylprednisolone acetate 주사군)에서는 평균 77.14%에서 남성변화가 나타났으며 기간 별로는 2주 군에서 100%, 3주 군에서 90%, 그리고 4주 군에서 42%이었던바, 제 4주부터 남성병변은 급격히 소실되는 경향을 보였다. 이들 남성 확장은 거의 집중적으로 신피질에 출현하고 있으며 방수질 쪽으로 향하면서 그 발현빈도도 다소 낮아질뿐 아니라 그 숫자는

매우 감소하고 있었다. 반면 수질부에서의 남성변화는 그 빈도도 8.3~15.4%로 떨어져지고 있었다.

동시에 남성 주위 섬유화나 간질성 부종도 비록 그 빈도는 낮으나 거의 집중적으로 제 4군에 출현하고 있으며 부종은 시간의 경과에 따라 감소하는 반면 낭주위 섬유화는 점차 증가하는 경향을 보이고 있다. 동시에 Bowman강의 확장도 극히 미약한 상태에서 38%~100%까지 보이고 있으며 사구체성 낭종에 해당하는 병변은 극히 드문 조직상이었다. 이에 수반하여 nephrogenic activity의 출현도는 제 4군을 제외하고는 잔존해 있지 않은데 비하여 제 4군에서는 25.7%에서 뚜렷한 미숙 사구체 내지 불완전 nephron의 구조를 보였다.

이들 제 4군의 각 동물별 조직상을 구체적으로 제시하면 제 3, 4포와 같다. 즉 시기의 경과에 따라 사구체 낭종의 선구병변이 되는 Bowman강의 확장이 눈에 띄기 시작하고 그 정도도 강화되었다가 제 4주부터는 다시 감소하였다. 뿐만 아니라 Bowman피막이 완전히 사구체를 둘러싸지 않고 세뇨관낭과의 사이에는 큰 개구를 보이는 경우도 있었다(Fig. 5). 또한 Bowman피막 내부는 장축 상피세포(visceral cell)인 입방형 상피세포로 배열되고 있었다. 세뇨관성 남성구조의 출현정도 역시 3주군이 2주군보다 많았으나 제 4주군은 2, 3주군보다 오히려 줄어들고 또 그 크기가 훨씬 감소되었다. 간질 부종의 빈도는 줄어들고 남성병변 주위 섬유화는

Table 2. Summary of histological findings of kidneys after intramuscular injection of steroid hormones in newborn rabbits

Finding	Group No. of Animal	I 10	II 10	III 10	IV			V 12	VI 10
					2W 13	3W 10	4W 12		
Glomerulus									
Widening of Bowman's space		0	0	0	2	3	5	0	0
Nephrogenic activity		0	0	0	6	2	1	0	0
Cyst formation									
Cortex		0	0	2	13	9	5	0	0
Juxtamedullary area		0	0	1	12	8	3	0	0
Medulla		0	0	0	2	1	1	0	0
Associated changes									
Pericystic fibrosis		0	0	1	4	6	9	0	0
Interstitial edema		1	2	0	8	3	2	0	0

Group I : prednisolone crystalline

Group II : cortisone acetate

Group III : dexamethasone

Group IV : methylprednisolone acetate

Group V : adult pregnant rabbit with methylprednisolone acetate

Group VI : control (saline)

Table 3. Histopathologic details of kidneys 2 weeks after intramuscular injection of methylprednisolone acetate in newborn rabbits

Finding	Animal No.	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160	161	162	163
Glomerulus														
Widening of Bowman's space		-	±	+	-	±	-	+	±	-	-	-	-	-
Nephrogenic activity		-	+	+	+	+	-	±	+	±	±	+	-	-
Cystic dilatation														
Cortex		+	+	卅	卅	卅	+	+	+	+	+	卅	+	+
Juxtamedullary area		+	+	+	+	+	+	±	卅	+	+	+	+	+
Medulla		±	±	-	-	+	-	-	±	±	+	-	-	±
Associated changes														
Pericycstic fibrosis		-	+	±	-	-	-	-	±	-	±	-	-	-
Calification		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Inflammatory cell infiltration		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dysplastic change		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Interstitial edema		+	+	+	+	卅	±	-	-	-	±			±

Table 4. Histopathologic details of kidneys 3 weeks after intramuscular injection of methylprednisolone acetate in newborn rabbits

Finding	Animal No.	211	212	213	214	215	216	217	218	219	220
Glomerulus											
Widening of Bowman's space		±	±	±	±	+	+	+	±	±	±
Nephrogenic activity		±	+	±	±	±	+	±	±	±	±
Cystic dilatation											
Cortex		+	卅	+	±	卅	卅	+	+	卅	卅
Juxtamedullary area		+	+	+	+	±	卅	卅	+	+	±
Medulla		+	±	±	-	±	±	±	±	-	±
Associated change											
Pericycstic frosis		-	±	-	-	卅	+	±	±	±	-
Calcification		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Inflammatory cell infiltration		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dysplastic change		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Interstitial edema		卅	卅	卅	-	-	-	-	-	-	-

한층 강화되었으나 그 정도는 경하였다.

제 5 군 즉 임신가토에게 분만 1주일전에 methylprednisolone acetate를 20mg/kg 근육주사하여 신생가토의 신에 남성병변을 유도 시키고져 시도하였으나, 전예에서 사산 및 유산됨으로서 실패하였다.

나. 전자 현미경적 소견

대부분의 세뇨관성 남성구조는 근위 세뇨관 및 결합 세뇨관 기원이었다. 따라서 이들의 미세구조학적 변화는 정상 가토 세뇨관의 미세구조 변화에 그 바탕을 두

고 검경하였다.

1. 근위세뇨관(proximal tubule) 및 남성구조

근위 세뇨관 기원 남성구조를 이룬 표본에서 세뇨관 내강은 매우 넓어지고 배열세포는 매우 단순화되고 납작해진 상피세포로 배열되어 있으며 미세융모(microvilli)의 발달은 대조군에 비해 매우 불량하여 일부 세포막면에서만 보이고 그 키도 매우 낮았다(제7, 8도). 배열세포 내에서는 미세구조의 숫적 감소가 분명하였으며 사립체(mitochondria)의 숫적감소는 물론 그 크

기가 작아져 있으면서 radial arrangement의 소실을 동반하거나 내면에 병행하여 누어 있었다. Myelin figure는 간혹 보이고 있으며 지방소적이 증가되어 있었고, 용해소체(lysosome)의 감소가 분명하였다. 그러나 조면 내형질망(rough endoplasmic reticulum)은 비교적 잘 유지되고 있으나 숫적으로 적었으며 polysome은 비교적 풍부하였다(Fig. 8, 9). 그러나 basolateral infoldings 특히 basal infolding의 발육은 매우 불량하였고 기저부 또는 세포간 간격을 따라 그 미세구조를 증명하기 어려웠다(Fig. 8). 한편 세뇨관 기저막은 불규칙적으로 두꺼워지거나 다층화(lamellation)되고 일부 구조는 소실(rarefaction)되거나 fraying되고 있었다(Fig. 8, 9). 또 1개의 확장된 세뇨관에서는 진한 전자고밀도성 band가 기저막을 따라 관찰되었다(Fig. 10).

2. 원위곡세뇨관(distal convoluted tubule)

이들 역시 내강은 확장되고 배설세포는 단순화 되면서 편평화되었다(Fig. 11, 12). 미세용도의 발달은 근위 세뇨관에 비해 덜 발달되어 있으나 대조군에 비해 소실되거나 그 키가 줄어들었고, 사립체수 및 크기도 감소되어 있었다. Myelin figures가 간혹 출현하고 있었고 용해 소체도 산재되어 나타났다. 기타 미세구조도 숫적으로 감소되는 경향을 보였다. 세뇨관주위 기저막은 불규칙하게 비후된 것처럼 보였으나 실제 증상화와 부종성 분리 및 구조변형에 기인하였다.

3. 집합세뇨관

집합세뇨관의 대부분은 잘 유지되어 있었으나 명·암세포 모두가 납작해지고 세포질내 구조의 감소를 동반하였으며 부종성 기저막기질로 둘러 싸여 있었다.

4. 사구체

대부분의 사구체에서는 특기소견을 보이지 않았으나 극히 일부에서 관찰된 사구체성 낭종의 배설세포는 단순한 벽측 상피세포(parietal epithelial cell)로 되어 있지 않고 장축 상피세포(visceral epithelial cell)로 구성되어 있었으며, foot process로 피복되어 있었다.

고 안

이상의 실험적 다낭성 신병변의 생성은 신피질부 특히 근위 세뇨관 및 집합세뇨관의 낭성확장을 바탕으로 하고 있으며, 각종 steroid hormone 투여군 중에서도 methylprednisolone acetate 및 dexamethasone의 순위로 나타내고 있고 prednisolone crystalline이나 cortisone acetate 투여군에서는 전혀 생기지 않고 있다. 또한 이들 낭성병변은 생후 2주에 이미 생기고 있으며 기간의 경과에 따라 숫적 증가와 더불어 그 크기가 커지다

가 제 4 주부터 다시 감소하고 있다. 이상의 성적은 기왕의 실험보고와 더불어 인체 다낭성 신병변의 발생기전을 해석하기 위해서 신생가토에 methylprednisolone acetate를 단일회 주사함으로써 단기간에 높은 재현율을 보이는 실험모델로 적절함을 시사하고 있다.

한편 이러한 낭성병변의 발생부위는 실험동물의 종류와 투약된 약물 및 실험기간에 따라서 상이하나, steroid hormone 투여에 의한 낭성변은 원칙적으로 신피질에 발생하고 있으며, 지금까지 보고된 광학현미경적 소견과는 큰 차이가 없다. 다만, 본 실험은 이러한 낭성변화가 어떤 기전을 거쳐서 발생하며, 인체 낭성 신병변과는 어떤 관련을 가진 것인가에 대한 해답을 얻기 위하여 전자현미경적 소견을 바탕으로 광학현미경적 조직상을 해석하고 재구축하는데 있다. 지금까지의 steroid hormone에 의한 다낭성신증(polycystosis)의 발생기전은 주로 potassium 소실과 관련해서 연구되어 있다. 즉 Perey등(1967)은 New Zealand 백색 신생가토에게 steroid hormone을 투여하고 또 다른 군에게는 9-fluoroprednisolone을 1회 주사함과 아울러 14일간 계속해서 potassium chloride를 복강내에 주사하였다니 전자에서는 신실질 특히 신피질에 다수의 낭성병변이 생기나 KCl을 투여한 군에서는 낭성병변이 거의 생기지 않았으며, 생긴 경우에도 방수질 경계부에서 소수 관찰되었을 뿐이었다. 즉 steroid 투여에 의한 저칼륨혈증(hypokalemia)이 KCl의 투여로 예방되었으며, 신의 낭성변의 낮은 발생도 이에 관련된 것이라고 해석하였다. 그러나 저칼륨혈증에서 관찰되는 수성변성(hydronic degeneration)은 전혀 다른 실험에서도 언급되어 있지 않을 뿐 아니라(Vlachos, 1972; Ojeda등 1972; Crocker, 1976), 본 실험에서도 극히 일부분의 실험군에서만 공포성 세뇨관 변성(vacuolar or osmolar nephropathy)이 관찰되었을 뿐이었다(Fig. 8 참조). 더욱이 이러한 수성변성의 출현과 낭성병변의 출현과는 전혀 무관하였다.

최근 연구(Rector등, 1962; Diezi등 1971)에 의하면 집합세뇨관에 대한 chloride ion의 active transport의 가능성이 제시되었고 이러한 부위가 곧 steroid 투여에 의한 낭성병변 발생 장소가 된다는 뒷받침이 되고 있다고 한다. 그러나 steroid 투여에 기인한 신의 낭성병변은 potassium 또는 chloride ion의 이동과 관련되기는 하나 일차적인 원인으로 해석하는에는 아직도 많은 연구가 수반되어야 한다(Carone등, 1974). 근위 곡세뇨관의 낭성변화와 함께 비록 그 빈도는 낮지만 원위 곡세뇨관의 낭종도 9-fluoroprednisolone을 투여한 신생 hamster에서 유지시킬 수 있는 바(Filmer등 1973),

microdissection으로 이들 낭종은 nephron과 항상 연결되어 있었으며, 세뇨관의 분절성 확장으로 확인되었고 단독 또는 맹관성 세뇨관은 관찰되지 않았다. 혈중 potassium과 골격근내 potassium치는 떨어졌지만 신내 potassium치에는 큰 차이가 없었다. 따라서 이들은 potassium의 감퇴자체만으로는 남성변화를 일으키지 않으며 또한 남성구조의 위치와 현미경적 변화는 실험동물이나 인체에 있어서의 저 potassium 혈증성 신병변(hypokalemic nephropathy)과는 뚜렷이 구별이 된다고 결론지을 수 있다.

여기서 언급해 둘 것은 가토, 특히 신생가토는 steroid hormone에 의해 남성변화를 초래하는데 있어 가장 민감한 동물이며, 또 백서에 비하여 potassium 요구량이 높다는 사실이다(Baxter, 1960). 따라서 지금까지의 potassium의 역할에 대해서는 좀더 구체적인 자료가 제출될 때까지 보류해 둘 수 밖에 없다.

본 실험에서 관찰된 바와 같이 대부분의 남성변화는 미만성이며 주로 근위극세뇨관을 침범하고 있으면서 세뇨관 폐쇄 또는 간질성 섬유화의 근거는 없었다. 신세뇨관의 직경은 세뇨관 내압과 세뇨관 기저막의 탄력성간의 평형의 결과로 해석되고 있으며(Welling등, 1972), 따라서 세뇨관의 확장과 남성변화는 (1) 세뇨관내 압력의 증가 (2) 세뇨관 기저막 탄력성의 소실, 또는 (3) 위 두가지의 복합적 요인 등 3가지 기전에 의해 일어날 수 있겠다. 세뇨관폐쇄의 근거가 없는 상태에서 세뇨관 내압의 증가를 지적할 근거가 없다고 하나(Filmer등, 1973), 저자들의 관찰에 의하면 nephrogenic zone의 잔존과 이에 의한 부분적 압박에 의한 남성변화를 부정하기 어렵다. 즉 남성변화가 심할수록 낭구조 주변에서 nephrogenic tubule이 자주 관찰되고 있으며 그 주변에서 확장된 세뇨관의 내강이 좁아져 있다. 즉 신생기 nephrogenic activity가 왕성할때 특정약물에 피폭됨으로서 남성병변이 쉽게 발생할 수 있는 점이다. 즉 nephrogenic zone이 완전히 생성되고 난 후인 성숙가토나 백서에게 steroid hormone을 투여하였을 경우 이러한 남성병변이 극히 드물게 생기거나 또 생기더라도 그 정도가 미약하다는 실험적 근거가 있다(Vlachos, 1972). 더우기 nephrogenic activity가 steroid투여에 의해 저연된다면 그 가능성은 더욱 높을 것으로 예상된다. 대조군 및 저자들의 계속적인 연구(김등, 1984)에 의해서 지적된 바와 같이 신생 가토에 있어서의 nephrogenic activity는 생후 10일까지 지속되다가 없어지나 steroid 투여군에서는 nephrogenic zone이 잔존하거나 그 미숙도도 강한 점이다. 즉 생후 15일이나 21일군에서 산발적으로 S자형 소체등이 관찰되고

이들이 출현한 동물에서 더욱 현저한 남성변화가 관찰되었던 것이 이를 뒷받침을 하고 있다. 이러한 관찰은 Perey등, (1967)에 의해서도 보고되고 있으며 빠르게는 주사후 제 3일부터 늦게는 15일 이후까지 관찰된다고 하였다. 이들은 성숙과정에 있는 nephron이 하부 세뇨관과의 결합과정에서의 장애로 인한 세뇨관의 cul-de-sac와 같은 확장을 의심하기도 하였다. 주사후 제 3일에 저자가 관찰한 신에서 집합성 세뇨관의 말단부 ampulla 부가 피막밑에서 확장되어 있으며 장차 남성병변으로 이행되는 것으로 해석되었다.

전자 현미경적으로 남성병변을 보이는 근위극 세뇨관은 비특이성 손상과 성숙화 경지(maturation arrest)를 보였다. 즉 제 2주 실험군에서 세포들은 얇아지고 대조군에 비해 미세구조의 숫적 감소내지 결여를 보이고 있었다. 남성부나 정상으로 보이는 근위세뇨관의 대부분 배열세포들은 짧고 극소수의 brush border를 가지고 있으며, 핵-세포질비는 증가되고, 핵질은 균질성으로 보이며 퍼져 있었다. 사립체는 숫적으로 감소되고 대조군에 비해서 균일한 방향으로 배열되어 있지 않았다. 기저부의 세포질성 굴곡부(basal infolding)는 정상보다 짧고 또 숫적으로 감소되어 있었다. 남성 확장부의 약 25%세포는 내형질망의 확장을 보이고 또한 Golgi 장치도 확장되어 있었다. 일부세포는 지방변성등 심한 퇴행성 변화를 보이고 brush border의 극소성 소실과 사립체의 종대 및 내형질망의 확장 그리고 cytosome의 다수 출현을 보였다.

이상의 소견은 광학조건과 더불어 남성구조를 형성하는 근위세뇨관 및 집합성세뇨관 배열세포가 남성변화에 의한 위축성 변화이기 보다는 미숙세포로 기원되어 있는 일종의 성숙정지 현상을 대변하고 있다.

두번째 가능성으로서는 남성변화가 세뇨관 기저막의 탄력성의 소실에 기인한 것이며, 특히 성숙 nephron의 근위극세뇨관을 침범함으로써 생긴다고 가정할 수 있다. 약물의 작용기전은 분명치 않으나 세뇨관 기저막 물질의 합성, 분해 또는 분자배열등에 변조를 초래함으로써 약화시킬 수 있을 것으로 해석할 수도 있다. 화학적 분석에 의하면 이들 기저막물질이 교원물질에 유사하며(Kefalides, 1969) steroid hormone에 의한 이들 물질의 생성저해(Balogh등, 1971)로 기저막의 탄력성을 감소시키고 이차적으로 세뇨관 확장 및 남성변화를 초래하는 것으로 추정된다. 실제로 세뇨관 기저막의 탄력성이 감소될 때에는 정상 세뇨관 경우 압력(transubular pressure)으로도 세뇨관 내강의 확장이나 낭종을 유지시킬 수 있는 것으로 알려져 있다(Falchuk등, 1971). 이러한 사실은 2-amino-4, 5-diphenyl thiazole

을 백서에게 투여해서도 세뇨관의 폐쇄는 관찰되지 않았고(오히려 기저막의 결손과 세뇨관탄력성의 소실에 기인할 것으로 추정되며), 집합세뇨관의 *adenylate cyclase*의 활성도 감소가 뇨의 농축기능 장애를 나타내고 있음이 알려져(Dousa 등, 1973)있으며, 또한 남성변화가 심할수록 효소의 활성도가 낮다는 사실로 미루어 남성 변화부 세뇨관 자체의 변화에 기인한 것일 수 밖에 없다.

이상 두가지 가능성을 종합적으로 이해한다면, 즉 성숙 정지된 세뇨관의 확장은 이들의 기저막 탄력성 소실에도 영향을 주어 신의 남성변화를 촉진시키나, 제 4 주부터 점차 소실되어가고, 계속해서 steroid hormone을 투여할 경우 남성병변은 영속되는 점(김 등, 1984) 등으로 미루어 보아 steroid hormone 특히 methylprednisolone acetate에 의한 신의 남성병변의 추이는 nephrogenic activity 기간중에 일어나는 성숙정지 세뇨관의 경과와 밀접한 관계가 있음을 시사하고 있다.

본 실험에서 드물게 관찰된 사구체성 낭종(glomerular cyst)의 배열세포가 벽측 상피세포로 구성되지 않고 장측 상피세포로 되어 있었던 바, 이는 Ojeda 등(1982)에 의해 밝혀진 바와 같이 장측 상피세포의 이동이라기 보다는 벽측 상피세포의 화생성 변화로 해석되고 있으며, 이들 벽측 상피세포의 pluripotency로 이해하고 있고, 저자가 nephrogenic activity와의 관계에서 시사한 바와 같이 steroid hormone 투여에 의한 세포성숙화 정지와도 밀접 상통하는 미세구조적 변화로 해석할 수 있다. 다만 사구체성 낭종 형성이 뚜렷하지 않았던 것은 이들이 주사후 40~68일에 주로 생기고 있다는 보고(Ojeda 등, 1972)로 뒷받침되고 있다.

결 론

Steroid hormone 유발성 남성 신병변의 형태학적 특성과 이에 관련된 발생 기전을 구명하기 위하여 생후 24시간 미만의 신생 백색 가토에게 prednisolone crystalline(50mg/kg), cortisone acetate (200mg/kg), dexamethasone(40mg/kg) 및 methylprednisolone acetate(20mg/kg)를 단일회 근육주사하고 2~4주 동안 사육한 후 신에 나타나는 남성변화를 광학 및 전자현미경적으로 관찰하였다.

1. Steroid hormone 투여에 의한 남성 신병변은 methylprednisolone acetate와 dexamethasone에 의해서만 발생하였으며, prednisolone crystalline이나 cortisone acetate 주사군에서는 전혀 출현하지 않았다. 임신가토에 methylprednisolone acetate를 투여하였으나 전부 유산되었다.

2. 남성 신병변은 주로신피질에서 발생하였으며 근위세뇨관 및 집합 세뇨관의 남성 확장에 기인한 세뇨관성 낭종과 사구체 Bowman강 확장에 의한 사구체성 낭종의 두가지로 대별 되었다.

3. 세뇨관성 남성 병변은 제 3주에 가장 심하다가 점차 쇠퇴되어 갔으나 사구체 낭종은 4주부터 강화되는 경향을 보였다.

4. 신피질의 nephrogenic activity의 소실이 지연된 동물에서 세뇨관의 남성확장이 더욱 뚜렷하였고 nephrogenic vesicle이나 S자형 소체등과의 연속성 및 인접생성이 관찰되었다.

5. 전자현미경적으로 근위 세뇨관 미세융모의 발육 장애와 더불어 근위 및 집합세뇨관 세포질내 미세구조의 숫적 감소와 불규칙성 그리고 기저부 세포막 굴곡의 발육 부전이 관찰되었고, 이들 남성 세뇨관의 기저막 물질의 불규칙성 비후와 층상화 및 부분 소실을 동반하였다.

이상의 소견으로 미루어 steroid hormone 특히 methylprednisolone acetate 투여에 의하여 nephrogenic activity의 성숙정지를 유지시키고, 세뇨관의 확장성 낭종의 발생 추이는 nephrogenic activity의 기간중에 일어나는 성숙정지, 세뇨관 및 기저막변화의 경과와도 관계가 있음을 시사하고 있다.

본 연구를 위한 서울대학교 의과대학 병리학교실 김용일 교수의 직접지도에 깊은 감사를 드립니다.

-ABSTRACT-

Ultrastructural Observations of Steroid Hormone-Induced Cystic Disease of the Kidney in Newborn Rabbits

Suk Hee Kim and Young Kyoon Kim

Department of Urology, College of Medicine Seoul National University

Cystic disease of the kidney was induced in the newborn white rabbits by a single intramuscular injection of prednisolone crystalline (50mg/kg), cortisone acetate (200mg/kg), dexamethasone (40mg/kg), methylprednisolone acetate (20mg/kg), and their conventional light microscopic and ultrastructural changes were constructed to understand the morphogenesis and the sequential evolution of cystic lesions.

1. Cystic lesions were induced only in the perinatal

rabbits by injection of methylprednisolone acetate (MPA) and dexamethasone, and not by prednisolone crystalline or cortisone acetate. All pregnant animals with MPA injection resulted in total failure by abortion.

2. Cystic lesions were predominantly located in the renal cortex, and consisted of 2 major types; the tubular cyst of proximal and collecting tubular origin in the early phase, and the glomerular cyst of dilatation of Bowman's urinary space in the later phase.

3. Tubular dilatation was most profound at the 3rd week after injection and showed a tendency of reduction thereafter. On the contrary, the glomerular cysts developed with increasing tendency from the 4th week.

4. Cystic dilatation of the proximal and collecting tubules was more prominent in rabbits with prolongation of perinatal period of nephrogenic activity in the renal cortex; there were also morphological evidences of interlesional continuity between the nephrogenic vesicle or S-shaped bodies and cystic structures.

5. Ultrastructurally poor development of microvilli of proximal tubules, numerical decrease and irregularity of intracytoplasmic organelles, and delayed development of baso-lateral infoldings were all indicative of maturation arrest, and also were associated with uneven thickening of tubular basement membrane together with lamellation, fraying and rarefaction.

With the above findings it is the author's assumption that steroid hormone, especially MPA may result in maturation arrest of nephrogenic activity in the perinatal renal cortex, and its cystic evolution is closely correlated with alteration of tubular basement membrane during the period of nephrogenic activity.

REFERENCES

- Balogh, K. Jr., Kunin, AS: *The effect of cortisone on the metabolism of epiphyseal cartilage: A histochemical study. Clin. Orthop.*, 80:209-215, 1971.
- Baxter, T. J.: *Cortisone-induced renal changes in the rabbit: A microdissection study. Brit. J. Exp., Path* 41:140-149, 1960.
- Bernstein, J: *A classification of renal cyst. In Gardner KD Jr(ed): Cystic Disease of the Kidney. John Wiley & Sons, 1976. New York, pp.7-30.*
- Boydland, E., Dukes, C.E., Grover, P.L, Mitchley, B.C. V.: *The induction of renal tumors by feeding lead acetate of rats. Brit. J. Cancer.*, 16:283-287, 1962.
- Bricker N.S., Patton J.F.: *Cystic disease of the kidneys: A study of dynamics and chemical composition of cyst fluid. Amer. J. Med.* 18:207-219, 1955.
- Carone, F.A., Rowland, R.C., Perlman, S.G., Canote, C.E.: *The pathogenesis of drug-induced renal cystic disease. Kidney Int.* 5:411-421, 1974.
- Crocker, J.F.S., Easterbrook, K.: *Differentiation of the human glomerulus. Proceedings of the Fifth International Congress of Nephrology, Mexico City, 1972. Basel, S. Karger, 1974, pp.5-15.*
- Crocker, J.F.S., Stewart, A.G., Sparling, J.M. and Bruneau, ME: *Steroid-induced polycystic kidneys in the newborn rat. The electrolyte and chemical requirements. Amer. J. Path.* 82:373-380, 1976.
- Chesterman, F.C., Franks, L.M., Knudsen, E.T., Williams, P.C.: *Possible aldosteronism in stilbestrol-treated guinea pigs. Lancet* 2:1192-1195, 1956.
- Darmady, E.M., Offer, J., Woodhouse, M.A.: *Toxic metabolic defect in polycystic disease of kidney: Evidence from microscopic studies. Lancet* 1:547-550, 1970.
- deLemos, R.A., McLaughlin, G.W.: *Induction of the pulmonary surfactant in the fetal primate by the intrauterine administration of corticosteroids. Pediatr. Res.* 7:425, 1973. (abstract).
- deVos, J.G., Koeman, J.H.: *Comparative toxicological study with polychlorinated biphenyl in chickens with special reference to porphyria, edema formation, liver necrosis and tissue residues. Toxicol. Appl. Pharmacol.* 17:656-664, 1970.
- Dousa, T.P., Rowland, R.G., Carone F.A.: *Renal medullary adenylate cyclase in drug-induced nephrogenic diabetes insipidus. Proc. Soc. Exp. Bio. Med.* 142:720-725, 1973.
- Evan, A.P., Gardner, K.D. Jr.: *Comparison of human polycystic and medullary cystic kidney disease with diphenylamineinduced cystic disease. Lab. Invest.* 35:93-101, 1976.
- Falchuk, K.H., Berliner, R.W.: *Hydrostatic pressures in peritubular capillaries and tubules in the right kidney. Amer. J. Physiol.* 220:1422-1429, 1971.
- Fetterman, G.H., Ravitch, M.M., Shorman, F.E.: *Cystic changes in fetal kidneys following ureteral*

- ligation: studies by microdissection. *Kidney Int.*, 5: 111-118, 1974.
- Filmer, R.B., Carone, F.A., Rowland, R.G., Babcock, J.R.: Adrenal corticosteroid-induced renal cystic disease in the newborn hamster. *Amer. J. Pathol.*, 72:461-472, 1973.
- Goodman, T. Grice, H.C., Becking, G.C., Salem, F.A.: A cystic nephropathy induced by nordihydroguaiaretic acid in the rat. *Lab. Invest.*, 23:93-104, 1970.
- Heggøe, O., Natvig, J.B.: Cystic disease of the kidneys: a microdissection study. *Acta Pathol Microbiol Scand* 63:500, 1965.
- Kefalides, N.A.: The chemistry and structure of basement membranes. *Arthritis Rheum.* 12:427, 1969.
- Kim, Y.I., Kim, S.H., Shin, H.S.: Persistence of nephrogenic activity after methylprednisolone acetate injection in the newborn rabbit (unpublished).
- Lee, C.S., Mauer, S.M., Brown, D.M., Sutherland, D.E.R., Michael, A.F., Najarian, J.S.: Renal transplantation in diabetes mellitus in rats. *J. Exp. Med.* 139:793-799, 1974.
- Maunsbach, A.B.: Ultrastructure of proximal tubule, In Orloff J, Berliner RW(eds): Handbook of physiology, Renal physiology. Amer. Physiol. Soc., Washington DC, 1973, p. 31.
- Maunsbach, A.B.: The tubule. In Johannessen, J.V. (ed): *Electron Microscopy in Human Medicine, Vol. 9, urogenital system and breast.* McGraw-Hill International Book Co., 1979, pp. 143-165.
- McCune, E.L., Savage, J.E., O'Dell, B.L.: Hydropericardium and ascites in chicks fed a chlorinated hydrocarbon. *Poultry Sci.* 41:295, 1962.
- McGoech, J.E.M., Woodhouse, M.A., Darmody, E.M.: Experimental infantile polycystic kidney in rats. The influence of age and sex. *Brit. J. Exp. Pathol.* 53:322, 1972.
- McGoech, J.E.M., Darmody, E.M.: Enzyme changes in experimental renal microcystic disease. *Brit. J. Exp. Pathol.* 54:555, 1973.
- Myers, C.E., Bulger, R.E., Tischer, C.C., Trump, B.F. Human renal ultrastructure. IV. Collecting ducts of healthy individuals. *Lab. Invest.*, 15:12-20, 1966.
- Newberne, P.M.: Cardiorenal lesions of potassium depletion of steroid therapy in the rat. *Amer. J. Vet. Res.* 25:1256, 1964.
- Ojeda, J.L., Barbosa, E., Gomez-Bosque, P.: Morphological analysis of renal polycytosis induced by corticoids. *J. Anat.* 113:399-513, 1972.
- Ojeda, J.L., Garcia-Porrero, J.A.: Structure and development of parietal podocytes in renal glomerular cysts induced in rabbits with methyl-prednisolone acetate. *Lab. Invest.*, 47:167-167, 1982.
- Osvaldo-Decima, L.: Ultrastructure of the lower nephron. In Orloff J. and Berliner RW(eds): *Handbook of Physiology, Renal Physiology.* Amer. Physiol. Soc., Washington DC 1973, p. 81.
- Perey, D.Y.E., Herdman, R.C., Good, R.A.: Polycystic renal disease: A new experimental model. *Science* 158:494-496, 1958.
- Potter, E.L.: *Normal and Abnormal Development of the Kidney.* Chicago. Year Book Medical Publishers, 1972, p. 271.
- Radomski, J.L., Fuyat, H.N., Nelson, A.A., Smith, P.K.: The toxic effects, excretion and distribution of lithium chloride. *J. Pharm. Exp. Ther.* 100: 429, 1950.
- Thomas, J.O., Cox, A.J., DeEds, F.: Kidney cysts produced by diphenylamine. *Stanford Med. Bull.* 15:90, 1957.
- Tischer, C.C., Bulger, R.E., Trump, B.F.: Human renal renal ultrastructure. I. Proximal tubule of healthy individuals. *Lab. Invest.* 15:8-15, 1966.
- Tischer, C.C., Bulger, R.E., Trump, B.F.: Human ultrastructure. III. The distal tubule in healthy individuals. *Lab. Invest.*, 18:6-14, 1968.
- Vargas, L., Friederici, H.R., Maibenco, H.C.: Cortical sponge kidneys induced in rats by alloxan. *Diabetes* 19:33, 1970.
- Vlachos, J.D.: A new experimental model of polycystic kidneys. *Amer. J. Dis. Child.* 123:128, 1972.
- Welling, L.W., Grantham, J.J.: Physical properties of isolated perfused renal tubules and tubular basement membranes. *J. Clin. Invest.*, 51:1063-1072, 1972.
- Wilson, R.H., DeEds, F.: Toxicity studies on the antioxidant 6-ethoxy-1,2-dihydro-2,2,4-trimethylquinoline. *J. Age. Food. Chem.* 7:203-208, 1959.
- Woodhouse, M.A., Offer, J., Darmady, E.M.: Diphenylamine induced polycystic kidneys compared with human polycystic kidneys: Electron microscopic observation. *Nephron* 2:253-254, 1965.

LEGENDS FOR FIGURES

- Fig. 1.** (Methylprednisolone acetate group, 21 days after injection). Numerous cystic structures of varying size are located nearly predominantly in full thickness of the cortex. Normal glomeruli are intervened between the cysts. H-E, $\times 40$.
- Fig. 2.** (Methylprednisolone acetate group, 28 days after injection). Some of cysts are interconnected and share common lumen at the distal portion(*). H-E, $\times 100$.
- Fig. 3.** (Methylprednisolone acetate group, 15 days after injection). Several cysts are admixed with developing glomerular structures. The cyst wall is lined by a single layer of cuboidal epithelial cells, but the left one is lined in part with immature cells from the adjacent nephrogenic structure. H-E, $\times 200$.
- Fig. 4.** (Methylprednisolone acetate group, 15 days after injection). Just above the larger cyst are tubular epithelial cells undergoing vacuolar (hydropic) degeneration (arrow). In the left lower portion is a small tangentially cut immature glomerulus. H-E, $\times 200$.
- Fig. 5.** (Methylprednisolone acetate group, 21 days after injection). Right; the Bowman's space of glomeruli are slightly widened, and one cyst is directly connected with the glomerular urinary space (C). H-E, $\times 100$.
left; An immature glomerulus with prominent epithelial cells and cystic dilatation. H-E, $\times 200$.
- Fig. 6.** A full-blown glomerular cyst with collapsed tuft. The inner lining is made of plump parietal epithelial cells. H-E, $\times 200$.
- Fig. 7.** Ultrastructure of proximal tubular cyst. It is lined by flattened epithelial cells with poorly developed microvillous structures. Basement membrane (BM) is irregularly lamellated. $\times 4,900$.
- Fig. 8.** Close-up view of Fig. 13. Intracytoplasmic organelles are reduced, and fat droplets (Li) are seen. Basal infoldings are not developed, and basement membrane (BM) shows rarefaction and fraying. $\times 8,400$.
- Fig. 9.** Another segment of minimally dilated proximal tubule, showing similar features. Rough endoplasmic reticulum (RER) are well maintained but mitochondria are diminished. $\times 14,000$.
- Fig. 10.** Because of dilatation of lumen and immaturity, the lining cells become flattened with attenuated microvilli, and mitochondria are arranged parallel to the inner surface. Along the basement membrane is a dark osmiophilic band (arrow). $\times 5,600$.
- fig. 11.** A distal tubule with slight luminal dilatation, being also surrounded by irregularly disarrayed basement membrane with interfibrillar edema(*). $\times 2,100$.
- Fig. 12.** Another segment of distal tubule with unevenly woven basement membrane(*). $\times 2,800$.



