

## Streptozotocin과 Alloxan으로 유도된 당뇨병 Mouse 신사구체에 미치는 조직학적 변화\*

나 현 주\*\*

- Abstract -

Key Concept : streptozotocin and alloxan, Mouse, Glomerulus

### Histological changes on the renal glomeruli by the Streptozotocin and Alloxan-induced diabetic mouse

Na, Hyun-Ju.\*

The author was used for the ICR mouse and induced diabetes with the streptozotocin(50mg/kg)and alloxan(40mg/kg). After the testing and the identifying the diabetes, the histological changes of the glomerulus, blood test for the values of blood sugar, and urine test for the values of urine protein were investigated.

The results are as follows :

1. The values of high blood sugar appeared from the 2 group were about 378 mg/dl ~ 709mg/dl, in the treated groups with the streptozotocin and alloxan. The glycosuria were obviously continued from the 2 weeks to the 12 weeks of the streptozotocin and the alloxan treated groups and the proteinuria was  $\pm \sim +$  in the 4 weeks and 8 weeks of streptozotocin treated group and were + in all the 12 weeks. The ketonuria were generally negative.
2. In the view of the light microscope, there was no significant histological changes until the 8 weeks. However, in the 12 weeks group treated with the streptozotocin, the mesangial matrix of glomerulus increased Bowman's capsules adhered to each other and changed them to the crescence shapes because of increasing the exothelial cells.

\* chosun university, Master of Science

\*\* Dongkang college, Associated Professor

## I. 서론

당뇨병은 병인과 증상이 매우 다양하게 알려진 질환으로서 그 병인은 유전적 원인도 되지만 일반적으로 insulin의 상대적 또는 절대적 결핍으로 인하여 체내의 당질, 지질, 단백질, 수분 및 전해질 등의 대사과정에 이상이 초래된다고 한다. 이로 인해 수반되는 증후는 심한 갈증, 체중감소 및 무기력 등 일반적인 증상 이외에도 케토산증(ketoacidosis), 고삼투압성 비케톤성 혼수(hyperosmolar nonketotic coma), 유산 산증(lactic acidosis) 및 저혈당(hypoglycemia) 등의 급성대사 합병증을 유발시키며, 국소적으로 세동맥에 심한 변화를 일으킴으로써 순환계, 췌장 내분비부 및 신장 등에 장애를 일으키는 만성합병증의 주요 원인이 되고 있다(Skyler, 1979; Mauer et al., 1981; Foster and McGarry, 1983; 최 등, 1988, 1989).

Streptozotocin( $C_8H_{15}N_3O_7$ )은 1969년 *Streptomyces achromogenes*에서 처음 분리된 2-deoxy-D-glucose의 2번 탄소에 N-nitrosomethylurea 축쇄를 가진 항생물질로써 항균 작용 뿐만 아니라 항암 작용도 나타내는데(Stolinsky et al., 1972) streptozotocin을 투여하면 췌장  $\beta$  세포에 세포독성 작용이 매우 큰 nitrourea의 축적에 의해 nicotinamide adenine dinucleotide(NAD) 농도가 감소되어 세포 손상이 초래되고 인슐린 의존형 당뇨병이 유발된다(Gunnarson et al., 1974; Like and Rossini, 1976).

흰쥐에 streptozotocin을 주사한 결과 glucagon 분비량이 증가하며 췌장 내분비부의 기능과 내분비부의 형태적 변화를 야기하였다(Buchanan and Mawhinney, 1973; Weir, 1976).

Alloxan( $C_4H_2O_4N_2$ )은 췌장 Langerhans섬의  $\beta$  세포를 선택적으로 파괴하여 당뇨병을 일으키는 것으로 알려졌고, 신장, 간 등을 비롯하여 각종 장기에 영향을 미친다(Goodman and Gilman, 1970).

흰쥐에 streptozotocin과 alloxan을 투여하여 당뇨병을 유발시킨 후 췌장의 somatostatin과

pancreatic polypeptide의 양을 생화학적으로 측정하였던 바 이들 분비량은 물론 분비세포의 수도 증가하였다고 보고하였다(Patel and Weir, 1976; Like and Rossini, 1976; Sundler et al., 1977).

신병변은 당뇨병의 주요 합병증 중 하나로 보고자에 따라 발병 후 10~16년내에 임상적으로 진행되어 나타나며, 신병변의 경중은 당뇨병의 발병기간 및 경중도, 임상 및 검사소견과도 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다(Ainsworth et al., 1982). Kimmelstiel과 Wilson(1936)이 진행된 당뇨병의 신병변에서 결절성 사구체경화증을 처음 기술한 이래 많은 연구가 진행되어 삼출성 사구체병변 등이 기술되었고, 이외에도 동맥경화증, 신우신염, 세노관 상피의 당원침윤 및 지방변화 등이 있음이 보고되었다(Robbins and Cotran, 1979).

한편 실험동물에서 당뇨병을 유발하여 신비후가 일어난 것을 보고한데 이어(Ross and Goldman, 1971), 맥관막증식을 보고하여 당뇨병 발생의 조기 변화라고 보고한 것도 있으나(Weil et al., 1976), 맥관세포의 수는 정상이면서 맥관막 기질만 증가되었다는 보고(Østerby, 1972)와 사구체 내에서 기저막 비후가 어떤 특성의 세포와 인접되어 일어난다면 그 세포가 기저막 비후에 관여한다(Østerby, 1975). 그러나 당뇨병으로 인한 여러 생화학적, 면역학적 변화로 인해 사구체를 구성하는 여러 세포들이 손상을 받아 복합적으로 기저막과 맥관막의 형태학적 변화를 일으키리라 생각되어 본 연구에서는 mouse 췌장의  $\beta$  세포를 선택적으로 파괴하며 사구체의 병변을 유발할 수 있는 streptozotocin 및 alloxan을 투여하여 실험적 당뇨병을 유발시킨 후 혈당 및 당뇨, 단백질, 케톤뇨를 측정, 이를 분석하고 신사구체의 조직학적 조기 변화와 이에 관련되는 기전을 알아보고자 본 연구를 실시하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 실험재료

본 실험에 사용한 실험동물은 체중이 약 20~

25g의 ICR계통의 건강한 웅성 mouse을 사용하였으며, 동일한 조건 하에서 실험동물 사료(제일사료)와 물은 자유로이 섭취할 수 있도록 제한 없이 공급하였다. 당뇨병 유발 약품으로는 Streptozotocin(sigma)과 Alloxan(sigma)을 사용하였다.

## 2. 실험방법

### 1) 실험 동물군의 분류

대조군, Streptozotocin 투여군, Alloxan 투여군으로 나누었으며 표 1과 같이 실험 동물을 배정하였다.

Table 1. Animal Distribution

Group weeks		2	4	8	12	Total
Control group						
		1	1	1	2	5
Experimental group	streptozotocin	3	3	4	4	14
	Alloxan	3	3	3	4	13
Total		7	7	8	10	32

### 2) 투여 방법

#### (1) Streptozotocin 투여

당뇨병을 유발시키는 streptozotocin을 식염수에 10mg/ml의 농도가 되도록 용해시킨 후 즉시 0.05M citric acid를 넣어 pH 4.5로 만들어 50mg/kg을 1일 1회씩 매일 일정한 시간(오전 10시)에 5일간 연속 복강내에 주사하였다.

#### (2) Alloxan 투여

약물 자체의 독성으로 인한 신사구체 변화 유무와 당뇨병을 유발시키기 위해 alloxan을 식염수에 10mg/ml의 농도가 되도록 용해시킨 후 0.05M citric acid를 넣어 pH4.5로 만들어 40mg/kg을 1일 1회씩 매일 일정한 시간(오전 10)에 5일간 연속 복강내에 주사하였다.

### 3) 당뇨유발 확인

약물을 투여한 총 85 마리의 실험동물 중에서 streptozotocin투여군은 43마리 중 14마리, alloxan 투여군은 42마리 중 13마리 에서만 실험적 당뇨병이 유발되어 최종 실험에 사용하였으며, 잔여 대부분의 동물은 죽거나 당뇨가 유발하지 않았다.

Streptozotocin 및 alloxan 투여 2일 및 10일 후에 test strips(reagent strips)을 이용한 당뇨 검출법에 의거하여 color chart 강양성(dark)으로써 당뇨병 발생을 확인한 것만을 골라 당뇨병을 유발시킨 동물은 당뇨병 유발 후 2주, 4주, 8주 및 12주째에 각각 도살하였다.

### 4) 혈당농도 측정

대조군과 각 실험군을 ethyl ether로 마취하여 경부를 절개한 후 총경동맥에서 주사기로 0.8~1 ml의 혈액을 채혈하여 microcentrifuge tube에 수집하였다.

수집한 혈액은 3,000rpm으로 15분간 원심분리하여 얻은 혈청을 glucose analyzer 23A(YSI)로 혈중 glucose 농도 측정에 사용하였다.

### 5) 광학현미경 관찰

대조군과 각 실험군을 ethyl ether로 마취 후 개복하여 신장을 적출, 10% formalin에 고정한다음, 일상적인 방법에 따라 paraffin에 포매하여 6 $\mu$ m 두께로 절편을 만들어, 일반적인 신장 조직의 변화를 관찰하기 위하여 hematoxylin-eosin 염색을 하였고, 세포질 내의 glycogen 변화를 관찰하기 위해 PAS(periodic acid-schiff) 반응 염색을 하였으며, 신장조직 내 교원섬유의 증가 등의 섬유성 변화를 관찰하기 위해 Masson's trichrome 염색을 시행하여 각각 광학현미경으로 관찰하였다.

## III. 결 과

### 1. 혈당, 당뇨, 단백뇨 및 케톤뇨 측정

혈당치는 대조군에서 75mg/dl~102mg/dl이었으

며, streptozotocin 투여군은 2주군에서부터 현저히 상승하여 439mg/dl~620mg/dl로써, 이 고혈당치는 12주군까지 지속되었다. Alloxan 투여군에서도 streptozotocin 투여군에서와 유사하게 2주군부터 현저히 상승하여 402mg/dl~500mg/dl로써 이 고혈당치는 12주군까지 지속되었다.

Streptozotocin 및 alloxan 투여 2주군부터 12주군까지 ++~++++의 당뇨를 보였으나 단백뇨는 streptozotocin 투여 4주군 및 8주군에서는 ±~+

였으며, 12주군에서는 모두 +였다.

케톤뇨는 alloxan 투여 2주군에서 한 개체만 양성하였고, streptozotocin 투여군을 포함하여 나머지는 모두 음성이었다(Table 2).

## 2. 신사구체의 조직학적 소견

### 1) 대조군

H-E 염색으로는 핵은 청색, 세포질은 분홍빛

Table 2. Blood sugar and urine findings

Group	week	Mouse number	Blood sugar(mg/dl)	Glycosuria	Proteinuria	Ketonuria
C		1	102	-	-	-
		2	90	-	-	-
		3	89	-	-	-
		4	92	-	-	-
		5	75	-	-	-
S	2	1	602	++++	-	-
		2	481	++++	±	-
		3	439	++++	-	-
	4	1	458	++++	+	-
		2	657	++++	±	-
		3	500	++++	±	-
	8	1	645	++++	±	-
		2	414	++++	±	-
		3	709	++++	±	-
		4	545	++++	±	-
	12	1	486	++++	+	-
		2	420	++++	+	-
3		408	++++	+	-	
4		582	++++	+	-	
A	2	1	402	++++	-	-
		2	500	++++	±	-
		3	472	++++	-	+
	4	1	500	++++	-	-
		2	512	++++	±	-
		3	378	±	-	-
	8	1	489	++++	-	-
		2	516	++++	±	-
		3	387	++	±	-
		4	658	++++	-	-
	12	1	672	++++	-	-
		2	580	++++	-	-
		3	580	++++	-	-
		4	379	++++	-	-

C : control

S : treated with streptozotocin.

A : teated with alloxan.

으로 염색되었으며(Fig. 1, 4) PAS 반응에서는 사구체 기저막과 맥관막에는 변화가 없었으며 소량의 맥관막 기질을 보였고, 또 사구체에 따라 염색 반응도 여러 가지 차이를 보였다(Fig. 2, 5). Masson's trichrome 염색에서는 결합조직의 교원섬유들이 밝은 적색으로 염색되었으며 사구체 기저막은 얇고 균일한 두께를 나타냈다(Fig. 3, 6).

### 2) Streptozotocin 투여군

Streptozotocin 투여 당뇨병에서 관찰할 수 있었던 조직학적 변화는 사구체 기저막은 streptozotocin 투여 2주, 4주, 8주군에서 H-E, PAS 및 Masson's trichrome 염색상으로 대조군과 비교 관찰시 의의 있는 차이가 없었으며, 12주군에서만 국소적인 기저막 비후가 나타났었고, Bowman's capsule과 외피세포가 증식되어 반월형성(crescent formation)을 이루었다(Fig. 21).

사구체 맥관막은 streptozocin 투여 2주, 4주, 8주군에서는 대조군과 의의있는 차이가 없었으나 12주군에서 국소적인 맥관막 확장 및 PAS 양성의 맥관막 기질의 증가를 보였고, 사구체의 섬유화와 단핵세포 침윤 등으로 소동맥 경화 소견이 관찰되었다(Fig. 15).

### 3) Alloxan 투여군

Alloxan 당뇨병에서 관찰할 수 있었던 조직학적 변화는 alloxan 투여 4주군에서 사구체의 모세관총이 다소 호트러지며, PAS 양성의 사구체 주위 섬유화가 나타났다(Fig. 16).

4주 이후에는 사구체의 섬유화는 좀더 심해지고 국소적인 맥관막 확장 및 사구체 소엽에 PAS 양성인 초자성 응어리가 침착되어 보이며, 맥관막 기질의 증가가 관찰되었다(Fig. 18).

Masson's trichrome 염색상 12주군에서는 국소적인 기저막 비후가 관찰되었으며 실험 기간이 길어짐에 따라 사구체의 윤곽이 불규칙해지고 사구체 소엽의 위축이 더 심하였다(Fig. 24).

## IV. 고 찰

당뇨병의 유발약물로 streptozotocin과 alloxan이 흔히 사용되는데, streptozotocin은 glucosamine과 1-methyl-1-nitrosourea(MNU)가 결합되어 있는 구조를 가지며(Schein, 1969), 항생제, insulin 분비 세포의 선택적 파괴제로서 각종 실험에 널리 이용되어 왔다.(Agarwal, 1980 ; Wilson et al., 1984 ; Tarui, 1985 ; Beppu et al., 1987). 이 약물은  $\beta$ 세포의 당대사에 주요한 과정인 pentose phosphate shunt 및 NADP치에 작용해서 핵산 및 단백질 합성을 방해하는 것으로 알려져 있다.(Lazarus and Shapiro, 1973).

Alloxan(mesoxalyI urea)은 췌장의  $\beta$ 세포를 파괴시켜 당뇨를 유발시키며 신병변과도 관련이 있는 것으로 생각되고 있고(Marble et al., 1971 ; Lazarus and Shapiro, 1973), 단백질 합성이 저해된다(Reaven et al., 1973). 또한 streptozotocin과 달리  $\beta$ 세포의 세포막에 존재하는 insulin receptor에 대한 common receptor를 가진다(Gilman et al., 1980).

Like와 Rossini(1976)은 mouse에 streptozotocin을 매일 1회(50mg/kg)씩 5회 반복 투여 후 혈당농도의 변화를 관찰하였던 바 1주군에 과혈당이 유발되었으며 홍 과 손(1990)은 streptozotocin으로 당뇨병을 유발시킨지 1주군의 혈당이  $409.2 \pm 51.1$  mg/dl로 유의하게 높았는데, 본 연구에서는 2주군에서부터 현저히 혈당이 상승하여 439~620mg/dl로써, 이 과혈당치는 12주군까지 지속되었다(Table 2).

박 등(1991)에 의하면 해당효소 및 당신생효소 활성도에 미치는 영향을 보기위해 streptozotocin 유발성 당뇨 백서에 백일해 백신을 투여한 결과 혈중 glucose 농도는 주사후 1주부터 289.5mg/dl로 과혈당이 지속되었으며, 최 등(1988)에 의해 streptozotocin으로 당뇨가 유발된 ICR mouse에서도 1일부터 119~319mg/dl로 증가되기 시작하여 4주군에서는 485~557mg/dl의 과혈당 증상을 보였다.

본 실험에서도 streptozotocin 투여 2주부터 602mg/dl로 과혈당을 나타내어 박 등(1991)과 최 등(1988)의 보고와 일치되는 결과를 보였다.

박 등(1984)은 음성백서에 streptozotocin과 alloxan을 투여하여 2주군부터 2+에서 4+의 당뇨를 보인다고 하였고 단백뇨는 streptozotocin 투여 3개월군에서 모두 1+를 나타내었다고 보고하였다.

본 실험에서는 streptozotocin과 alloxan 투여 모두에서 2주군부터 ++++의 당뇨를 나타내 거의 일치된 결과를 보였고, 단백뇨는 streptozotocin 투여 12주군에서 모두 + alloxan 투여 12주군에서 모두 -를 나타내 박 등(1984)의 결과와 일치하는 양상을 보였다.

단백뇨와 기저막 비후와의 관계는 기저막 변화 자체나 Pedicle의 장애와 단백뇨가 관련이 있다 (Carrie and Myers, 1980)는 주장과 내피세포의 장애(Williamson and kilo, 1983), 맥관막에 많은 부담을 주어 순환되는 고분자를 미처 처리하지 못하기 때문에 단백뇨가 생긴다는 주장도 있다 (Mauer et al., 1972).

권 등(1974)에 의하면 alloxan 당뇨병 마우스의 사구체는 PAS 반응에서 1일 이후 사구체의 모세관총(Capillary tuft)이 다소 흐트러졌다고 하였으며, 3일 이후에는 사구체 소엽에 PAS 양성인 초자성 응어리가 침착되어 선상으로 초자성 비후를 나타내었다고 하였고 실험 기간이 길어짐에 따라 사구체 소엽의 위축이 심하였다고 보고하였다.

본 실험에서는 H-E 염색상 대조군에서 핵은 청색, 세포질은 분홍빛으로 염색되고 PAS 반응에서 streptozotocin 투여군 12주군에서만 PAS 양성인 맥관막기질의 증가와 사구체 섬유화 및 단핵세포 침윤 등을 보였고 alloxan 투여군에서는 투여 4주군부터 사구체의 모세관총이 흐트러졌으며 PAS 양성인 사구체 주위 섬유화가 나타나 권 등(1974)의 보고와 약간의 차이를 보였다.

Masson's trichrome 염색에서도 streptozotocin 투여 12주군과 alloxan 투여 12주군에서 양성 반응을 나타내 사구체 윤곽이 뚜렷해지고 사구체

소엽의 위축이 심하여 권 등(1974)의 보고와 약간의 차이를 나타냈다.

사구체 기저막의 비후는 당뇨병 발병시에 나타난다고 하였으나(Rosenbaum et al., 1963),  $\phi$ sterby(1975)는 기저막 비후는 당뇨병 발생 후 1년반 후에야 관찰할 수 있으며, 시간이 지남에 따라 정도가 더 심해진다고 하였다.

Weil 등(1976)은 streptozotocin 투여로 당뇨병을 유발시킨 흰쥐에서 기저막의 비후를 9개월 이후 관찰할 수 있다고 하였다. 또한 박 등(1984)은 맥관막에 인접한 부위의 기저막이 맥관막에서 보다 먼 부위의 기저막에 비해 비후되는 경향을 보였다. 본 실험에서는 streptozotocin과 alloxan 투여 12주군부터 국소적으로 기저막의 비후가 나타나 weil 등의 결과와 약간의 차이를 보였다(Fig. 21, 24).

사구체 맥관막 기질의 증가는 흰쥐에서 streptozotocin 투여 3개월 후에 관찰이 가능하다 (Weil et al., 1976)고 하였는데, 본 연구에서도 streptozotocin 투여 12주군에서 국소적인 맥관막 확장파 PAS 양성인 맥관막 기질의 증가를 보였고(Fig. 15), alloxan을 투여한 경우는 4주군 이후부터 국소적인 맥관막 확장 및 사구체 소엽에 PAS 양성인 방울과 맥관막 기질의 증가가 관찰되었다(Fig. 18). 이때 streptozotocin 투여군이 alloxan 투여군보다 늦게 변화가 나타난 것은 투여량의 차이보다는 약물의 작용기전이 서로 다르기 때문인 것으로 사료된다.

사구체의 섬유화는 alloxan 투여 후 20일이 지나면 부분적으로 사구체의 섬유화, Bowman's capsule의 유착 및 반월형성이 보였으며, 30일 이후에는 사구체 주위 섬유화도 나타났다고(고와 이, 1973). 이들의 결과와 비슷하게 본 연구에서도 4주군에서 모세혈관총이 다소 흐트러지며 PAS 양성인 사구체 주위 섬유화가 나타났고(Fig. 16), 4주군 이후에는 사구체의 섬유화가 좀더 심해졌다(Fig. 18). 이러한 변화는 alloxan 이 특정 세포나 조직에 선택적인 영향을 미친다기 보다는 alloxan 당뇨병으로 오는 체내의 당질, 지질 및 단백질 합

성에 필요한 아미노산과 수분 및 전해질 상실에 따른 영향의 결과라고 사료된다.

이상의 결과를 보면 당뇨병으로 인한 신장병변의 조직학적 변화는 기저막비후 및 맥관막 기질의 증가를 나타냈는데 사구체를 구성하는 여러 세포들이 동시에 손상받을 것이라 생각되어 각 세포 소기관들의 미세구조 변화를 밝히는 것이 중요하다고 본다.

## V. 결론

Streptozotocin(50mg/kg) 및 alloxan(40kg/kg)을 ICR 계 흰쥐의 복강 내에 1일 1회씩 5일간 일정한 시간에 투여하여 실험적 당뇨병을 유발한 후 혈액 및 뇨검사를 시행하고 신장의 사구체 병변의 조직학적 변화를 관찰하였다.

1. Streptozotocin과 alloxan 투여군에서는 2주군부터 모두 378mg/dl~709mg/dl범위의 고혈당을 나타냈다. 당뇨는 streptozotocin 투여군과 alloxan 투여군의 2주군부터 현저하게 증가하여 12주군까지 지속되었고, 단백뇨는 streptozotocin 투여 4주군과 8주군에서는 ±~+였으며, 12주군에서는 모두 +였고, 케톤뇨는 대부분 음성이었다.
2. 사구체 기저막은 streptozotocin과 alloxan 투여 12주군에서는 국소적으로 기저막이 비후되었다. 맥관막은 streptozotocin 투여군에서는 변화가 없었으나 12주군에서 PAS 양성의 맥관막 기질이 증가되었고, Bowman's Capsule 이 유착되고 외피세포의 증가로 반월체를 형성하였다. Alloxan 투여 4주군부터는 사구체 주위 섬유화 및 맥관막 기질이 증가되었으며 사구체 윤곽이 불규칙해지고 사구체 소엽의 위축이 관찰되었다.

이상의 결과로 보아 당뇨병은 신장의 기저막비후 와 외피세포 증가 및 맥관막 기질의 변화를

유발한다고 사료된다.

## 참고문헌

- 고용복, 이용각 : Alloxan Diabetic Nephropathy 흰쥐에서의 Iso-renal Graft, 카톨릭대학 의학부 논문집, 제 25집 : 51-67, 1973.
- 권영호, 권홍식 : Alloxan 당뇨병 마우스 Jaxtag-lomerular Cell의 형태학적 변화와 Insulin의 효과, 카톨릭 대학 의학부 논문집, 제27집 : 637-650, 1974.
- 박상기, 문경래, 박춘호, 김갑승, 박영봉, 이병래, 양남용 : 백일해 백신이 Streptozotocin 유발성 당뇨병에서의 당대사에 미치는 영향, 조대의대 논문집, 16(1) : 1-13, 1991.
- 박상학, 정현주, 이광길, 최인준 : 백서의 실험적 당뇨병에서 신사구체 변화와 그 기전에 관한 연구, 연세의대 논문집, 17(1) : 89-108, 1984.
- 최월봉, 최창도, 원무호, 김남중, 오양석 : 유전성 및 실험적 당뇨병이 췌장 내분비세포에 미치는 영향에 관한 면역세포화학적 연구, I. 광학현미경적 관찰. 대한해부학회지, 22(2) : 246-260, 1988.
- 최월봉, 최창도, 원무호, 김남중 : 유전성 및 실험적 당뇨병이 췌장 내분비세포에 미치는 영향에 관한 면역세포화학적 연구II. 미세구조, 대한해부학회지, 22(1) : 14-30, 1989.
- 홍관수, 손호영 : 간문정맥내 체도이식이 스트렙토조토신 유발성 당뇨병 흰쥐의 인슐린저항성에 미치는 영향, 카톨릭대학 의학부 논문집, 43(4) : 1177-1189. 1990.
- Agarwal, M. k. : Streptozotocin : mechanisms of action. FEBS Lett. 120 : 1-3, 1980.
- Ainsworth, S. K., Hirsch, H. Z., Brackett, N, C. Jr., Brissie, R.M., Williams Jr. A. V. and Hennigar G.R : Diabetic glomerulopathy. Histopathologic, immunofluorescent and ultrastructural studies of 16 cases. Hum

- Pathol. 13 : 470, 1982.
- Beppu, H., Maruta, K., Kurner, T. and Klob, H : Diabetogenic action of streptozotocin : essential role of membrane permeability. Acta Endocrinol(Copenh). 114 : 90-95, 1987.
- Buchanan, K. D. and Mawhinney, W. A. A. : Glucagon release from isolated pancreas in streptozotocin-treated rats. Diabetes 22 : 797-800, 1973.
- Carrie B. J. and Myers B. D. : Proteinuria and functional characteristics of the glomerular barrier in diabetic nephropathy. Kid. Int. 17 : 669, 1980.
- Foster, D. W. and McGarry, J. D. : The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. N. Engl. J. Med. 309 : 159-169, 1983.
- Gilman, A. G., Goodman, L. S. and Gilman, A. : The pharmacological basis of therapeutics. 6th ed. Macmillan Publishing co. New York, 1501, 1980.
- Goodman, L. S. and Gilman, A. : The pharmacological basis of therapeutics. 4th ed., London, The McMillan Co. 1970.
- Gunnarson, R., Berne, C. and Hellerstroem, C. : Cytotoxic effects of streptozotocin and N-nitrosomethylurea on the pancreatic  $\beta$  cell with special regard to the role of nicotinamideadenine dinucleotide. Biochem. J. 140 : 487-494, 1974.
- Kimmelstil, P., Wilson, C. : Intercapillary lesions in glomeruli of kidney, Am. J. Pathol. 12 : 83, 1936.
- Lazarus, S. S. and Shapiro, S. H. : Comparison of morphologic changes in nuclei of rabbit pancreatic islet  $\beta$ -cells induced by streptozotocin, alloxan and in vitro necrosis. Lab Invest. 29 : 90, 1973.
- Like, A. A. and Rossini, A. A. : Streptozotocin-induced pancreatic insulinitis : new model of diabetes mellitus. Science 193 : 415-417, 1976.
- Marble, A., white, P., Bradley, R. F. and krall, L. P. : Joslin's Diabetes Mellitus, 12th Ed., Philadelphia, Lea and Febiger. 1971.
- Mauer, S. M., Michael, A. F., Fish, A. J., Brown, D. M. : Spontaneous neous immunoglobulin and complement deposition in glomeruli of diabetic rats, Lab. Invest. 27 : 488, 1972.
- Mauer, S. M., steffes, M. W. and Brown, D. M. : The kidneys in diabetes. Am. J. Med. 70 : 603-612, 1981.
- Patel, Y. C. and Weir, G. C. : Increased somatostatin content of islets from streptozotocin-diabetic rats. Clin. Endocrinol 5 : 191-194, 1976.
- Reaven, E. P., Peterson, D. T. and Reaven, G. M. : The effect of experimental diabetes mellitus and insulin replcement on hepatic ultrastructure and protein syntheses. J. Clin. invest. 52, 248-262, 1973.
- Robbins, S. L. and Cotran R. S. : Pathologic basis of disease. 2nd ed. WB Saunders Co., Philadelphia, 335-343, 1979.
- Rosenbaum, P., kattine, A. A., Gottsenger, W. L. : Diabetic and prediabetic nephropathy in childhood, Am. J. Dis. Child. 106 : 83, 1963.
- Ross, J. and Goldman, J. K. : Effect of streptozotocin-induced diabetes an kidney weight and compensatory hypertrophy in the rat. Endocrinology 88 : 1079. 1971.
- Schein, P. S. : 1-methyl-nitrosourea and dialkyl-nitrosamine depression of nicotinamide adenine dinucleotide. Cancer Res. 29 : 1226, 1969.
- Skyler, J. S. : Complications of diabetes mellitu



- s : relationship to metabolic dysfunction. Diabetes Care 2 : 499-509, 1979.
- Stolinsky, D. C., Sadoff, L., Braunwald, J. and Bateman, J. R. : Streptozotocin in the treatment of cancer : Phase II study. Cancer 30 : 61-67, 1972.
- Sundler, F., Hakanson, R., Lundquist, I. and Larsson, L. L. : Effect of alloxan on rat pancreatic polypeptide(pp) cells. Cell Tiss. Res. 178 : 307-312, 1977.
- Tarui, S. : Animal models of type I (insulinitis associated) diabetes. Korean J. Lab. Ani. Sci. 1(1) : 1-6, 1985.
- Weil, R., Nozawa, M., Koss, M., Weber, C., Reemtsma, K. and McIntosh, R. : The kidney in streptozotocin diabetic rats. Morphol. ultrastructural and functional studies. Arch. Pathol. Lab. Med. 100 : 37, 1976.
- Weir, G. C., Knowlton, S. D., Atkins, R. F., Mckennan, K. X. and Martin, D. B. : Glucagon streptozotocin-treated rats. Diabetes 25(4) : 275-282, 1976.
- Williamson, J. R., Kilo, C. : Capillary basement membranes in diabetes, Diabetes 32(supple 2) : 96, 1983.
- Wilson, G. L., Patton, N. J., McCord, J. M., Mullins, D. W. and Mossman, B. T. : Mechanisms of streptozotocin and alloxan induced damage in rat  $\beta$  cells. Diabetologia 27 : 587-591, 1984.
- Østerby, R. : Early phases in the development of diabetic glomerulopathy. A quantitative electron microscopic study. Acta Med. Scand. 574 : S1, 1975.
- Østerby, R. : The number of glomerular cells and substructures in early juvenile diabetes. A quantitative electron microscopic study. Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. A 80 : 785, 1972.

- LIST OF FIGURES -

Fig. 1. H-E stain of glomerulus on the normal group ( $\times 200$ )

Fig. 2. PAS stain of glomerulus on the normal group ( $\times 200$ )

Fig. 3. Masson's trichrome stain of glomerulus on the normal group ( $\times 200$ )

Fig. 4. H-E stain of glomerulus on the normal group ( $\times 400$ )

Fig. 5. PAS stain of glomerulus on the normal group ( $\times 400$ )

Fig. 6. Masson's trichrome stain of glomerulus on the normal group ( $\times 400$ )

Fig. 7. H-E stain of glomerulus on the 4 weeks group of streptozotocin ( $\times 400$ )

Fig. 8. H-E stain of glomerulus on the 8 weeks group of streptozotocin ( $\times 400$ )

Fig. 9. H-E stain of glomerulus on the 12 weeks group of streptozotocin ( $\times 400$ )

Fig. 10. H-E stain of glomerulus on the 4 weeks group of treated with alloxan ( $\times 400$ )

Fig. 11. H-E stain of glomerulus on the 8 weeks group of treated with alloxan ( $\times 400$ )

Fig. 12. H-E stain of glomerulus on the 12 weeks group of treated with alloxan ( $\times 400$ )

Fig. 13. PAS stain of glomerulus on the 4 weeks group of treated with streptozotocin ( $\times 400$ )

Fig. 14. PAS stain of glomerulus on the 8 weeks group of treated with streptozotocin ( $\times 400$ )

Fig. 15. PAS stain of glomerulus on the 12 weeks group of treated with streptozotocin ( $\times 400$ )

The mesangial matrix is increased.

Fig. 16. PAS stain of glomerulus on the 4 weeks group of treated with alloxan ( $\times 400$ )

The fibrosis around the glomerulus is appeared.

Fig. 17. PAS stain of glomerulus on the 8 weeks group of treated with alloxan ( $\times 400$ )

Fig. 18. PAS stain of glomerulus on the 12 weeks group of treated with alloxan ( $\times 400$ )

The mesangial matrix is increased.

Fig. 19. Masson's trichrome stain of stain of glomerulus on the 4 weeks group of streptozotocin ( $\times 400$ )

Fig. 20. Masson's trichrome stain of stain of glomerulus on the 8 weeks group of streptozotocin ( $\times 400$ )

Fig. 21. Masson's trichrome stain of glomerulus on the 12 weeks group of streptozotocin ( $\times 400$ )

The basement membrane of glomerulus is locally thickening and Bowman's capsule adhesion and exothelial cell increased becomes crescent formation.

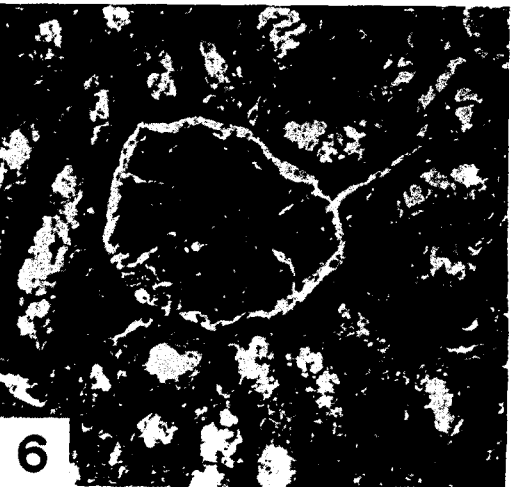
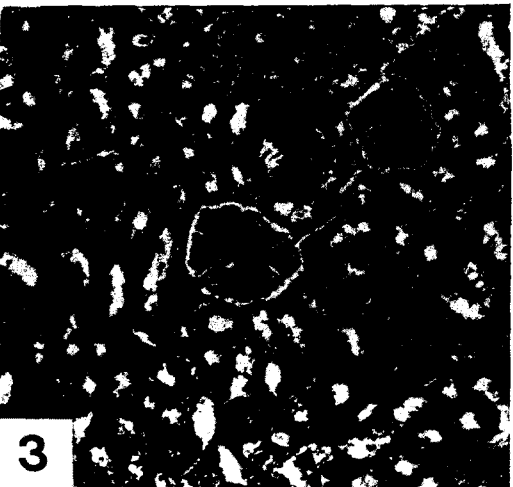
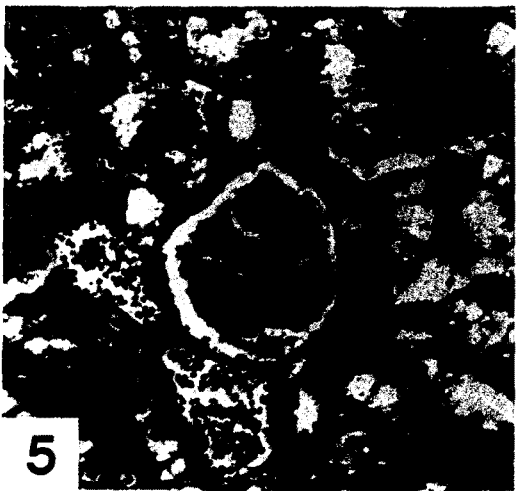
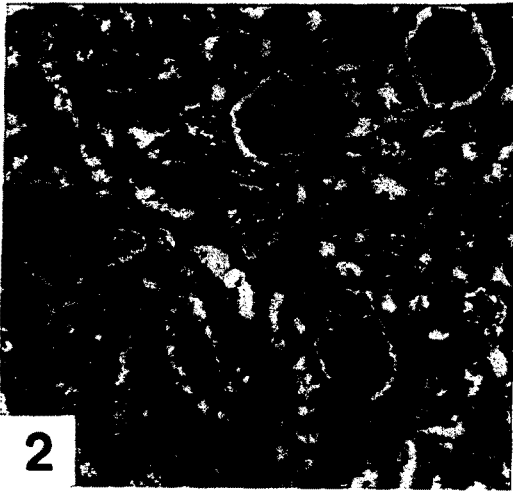
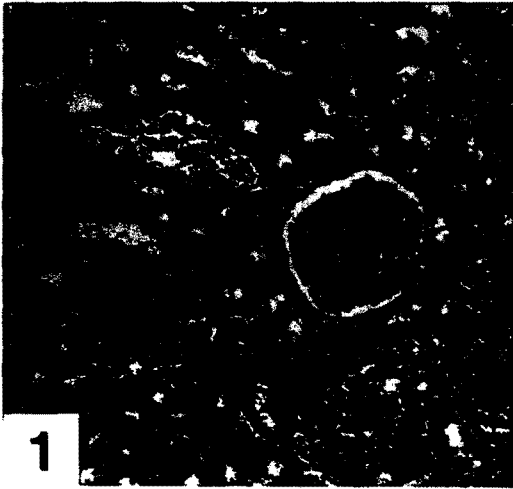
Fig. 22. Masson's trichrome stain of glomerulus on the 4 weeks group of alloxan ( $\times 400$ )

Fig. 23. Masson's trichrome stain of glomerulus on the 8 weeks group of alloxan ( $\times 400$ )

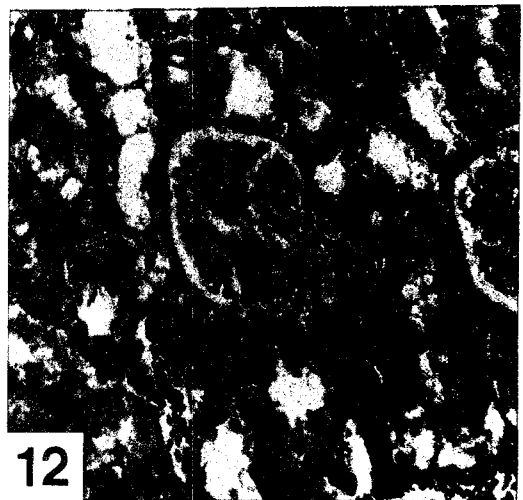
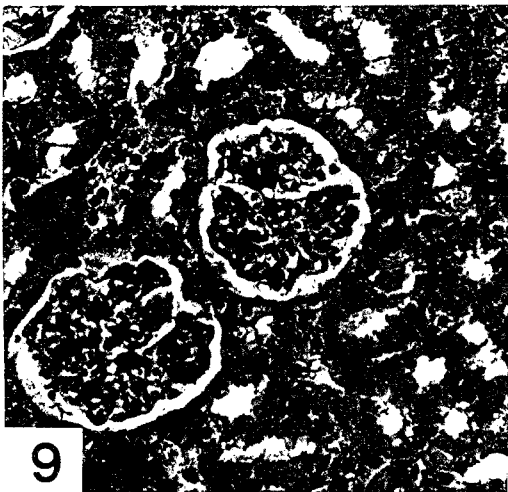
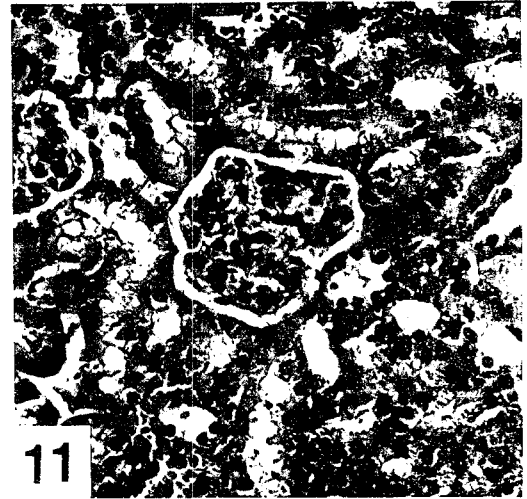
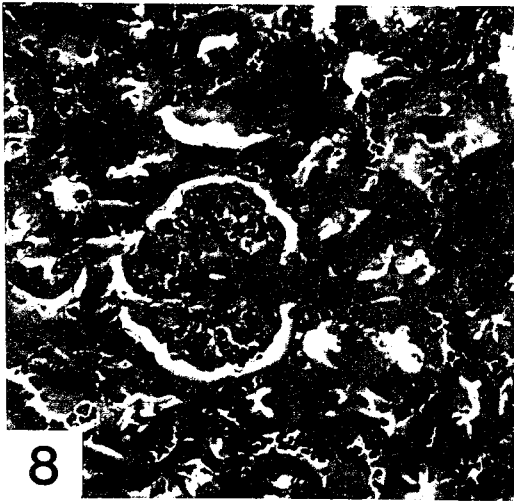
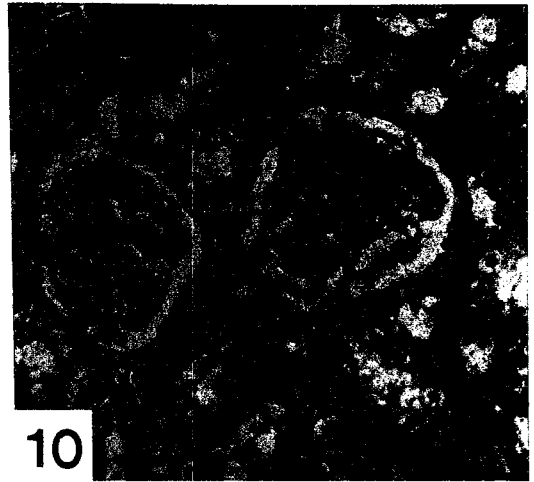
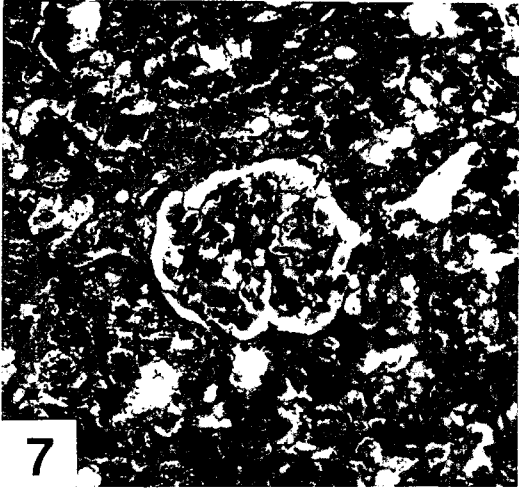
Fig. 24. Masson's trichrome stain of glomerulus becomes on the 12 weeks group of alloxan ( $\times 400$ )

The local basement membrane thickening and the outline of glomerulus becomes irregular and the atrophy of glomerulus becomes lobule.

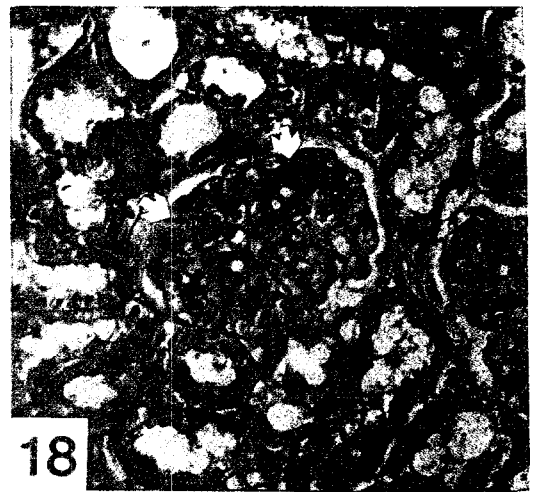
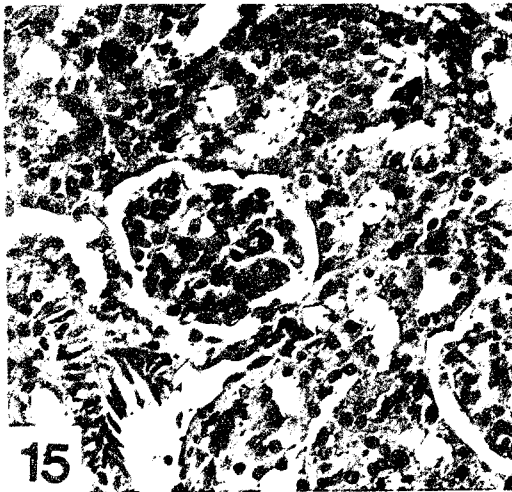
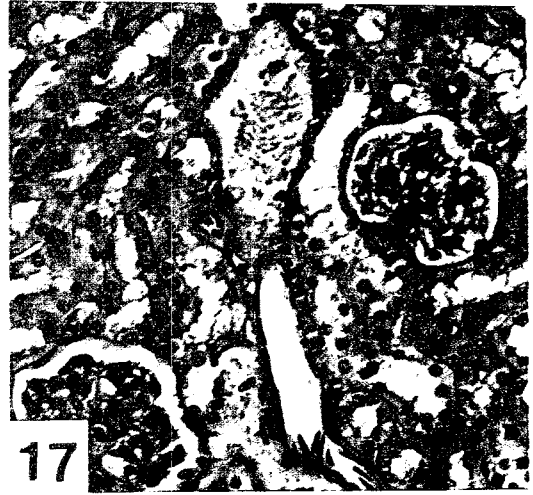
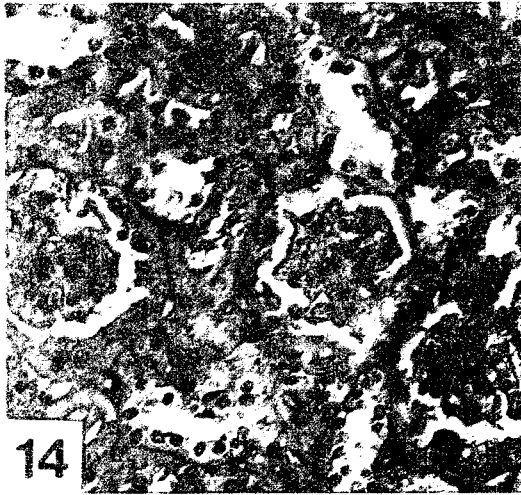
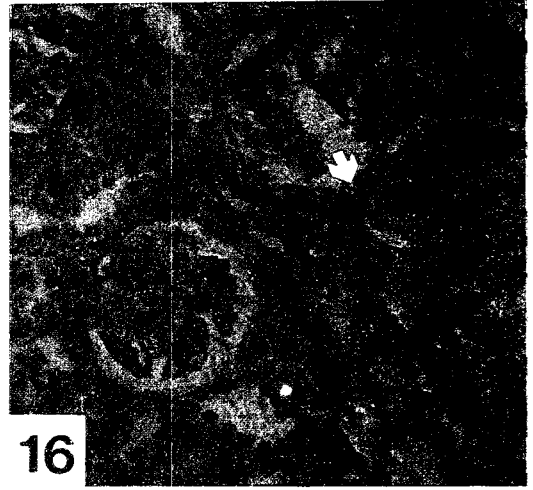
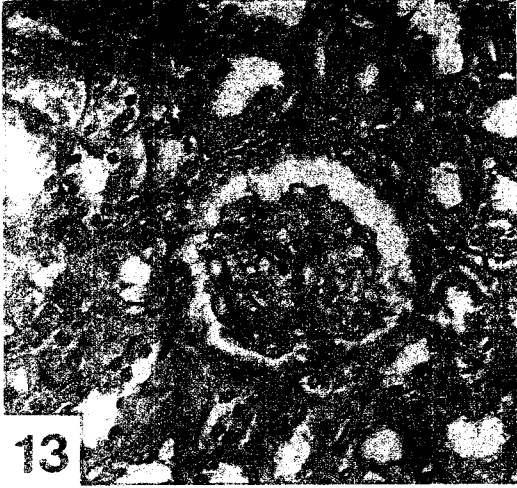
사 진 부 도(I)



사진부도(II)



사 진 부 도(Ⅲ)



사진부도(Ⅳ)

