

가토의 항사구체 기저막 항체에 의한 사구체 신염에서 반월형성의 연속적 변화에 관한 연구

한양대학교 의과대학 병리학교실, 서울을지병원 해부병리과* 및 한림대학교 의과대학 내과학교실**

안 혜 선* · 노 정 우** · 박 문 향

Sequential Studies of Glomerular Crescent Formation in Rabbits with Anti-Glomerular Basement Membrane(GBM) Antibody Induced Glomerulonephritis(GN)

Hye-Seon Ahn, M.D.*, Jung-Woo Noh, M.D.** and Moon-Hyang Park, M.D.

Department of Pathology, Hanyang University College of Medicine and Seoul Eulji Hospital*,
Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine**

To investigate the mechanism of crescent formation, sequential pathologic changes from the New Zealand White rabbits with anti-GBM antibody induced GN by administration of guinea pig anti-GBM IgG were studied by light (LM), immunofluorescent (IF) and electron (EM) microscopy. Although no glomerular changes were observed in LM, swelling of the endothelial cells and the epithelial cells were noted in EM by day 2. By day 7, early and cellular crescents were evident. Proteinaceous materials and fibrins were noted in the glomerular capillary lumina (GCL) and Bowman's space (BS) associated with segmental hypercellularity. The GBM damage became progressively severe, followed by focal detachment of the visceral epithelial cells from the GBM. At day 14, fibrin strands, mononuclear cells and collagen fibrils were present between the proliferating extracapillary cells. At day 31, fibrocellular crescents were predominated. Elongated spindle cells, morphologically resembling myofibroblasts, were noted near the Bowman's capsule (BC). A degree of tubular atrophy, interstitial fibrosis, and inflammatory infiltrates increased as it did with fibrous organization of crescent. Intense linear IF staining for IgG and C3 were seen throughout the experiments along the GBM. In conclusion, the progression of crescent from an early "proteinaceous" stage through cellular, fibrocellular and fibrous stages was well documented in this study. Inflammatory cells and coagulation mechanism may activate the initiation of the GBM damage at the early stage. Activated periglomerular mononuclear cells may also cause disruption of BC which facilitates entry of activated periglomerular cells and fibroblasts into BS leading to progressive fibrous crescent formation. (*Korean J Pathol* 1997; 31: 219~232)

Key Words: Anti-GBM antibody, Crescent, Glomerulonephritis, Rabbit. Histologic changes

접 수: 1996년 10월 16일, 게재승인: 1996년 12월 31일

주 소: 서울시 성동구 행당동 산 17, 우편번호 133-791

한양대학교 의과대학 병리학교실, 박문향

[†]이 연구에 소요된 경비의 일부는 1996년도 한국과학재단 연구비에 의하여 지원되었음.

서 론

반월성 사구체신염은 사구체내 반월 형성을 특징으로 하며, 여러 원인에 의하여 발병할 수 있고, 임상적으로 빠르게 진행하여 사구체의 경화와 간질의 섬유화에 의한 신기능의 부전을 가져오는 질환으로 잘 알려져 있다. 반월 형성시 병리조직학적 변화는 동물실험을 통하여 상당히 밝혀져 있으나 연구자에 따라 조금씩 다른 양상을 보이고 있다. 사구체 질환에서 사구체 모세혈관의 파괴와 함께 응고 기전이 관여하여 반월 형성이 진행된다는 근거가 사람의 신생검이나 실험적인 관찰을 통하여 알려져 왔다^{1,2}. 섬유소가 벽측상피세포의 증식과 유입되는 단핵세포의 침윤을 촉진시켜서 반월을 형성하게 된다. 동물실험에서 섬유소를 제거하면 반월 형성 수와 신부전의 정도가 감소되었다^{1,2}. 사구체 반월 형성에서 특히 항사구체 기저막 질환에서 단핵세포의 수가 유의하게 증가되는데 면역조직화학적 검사로 대식세포외에 T 림프구와 IL-2R+ 세포가 관여함을 관찰하여 상피세포 증식에 단핵세포의 역할을 강조하였다³⁻⁵. 신기능 부전으로 진행되는 과정에서 중요한 것은 사구체의 경화증에 의한 신원의 손상 및 간질의 섬유화인데 이에 대한 연구들에 의하면, 사구체 손상으로 보우만 피막(Bowman's capsule, 이하 BC로 약함)의 파열이 중요하다고 하였다⁶. 경화된 사구체에는 기저막 교원질(제 IV, V형)뿐 아니라 간질 교원질(제 I, III형)이 주로된 기질 단백질이 증가 된다⁶⁻⁸. 그러나 아직도 사구체 반월 형성의 병인에 대해서는 논란이 많다.

이에 저자들은 기니픽 항가토 사구체 기저막 항체와 Complete Freund's adjuvant를 혼합하여 미리 감각시킨 가토에 동일한 항체를 정맥주사한 항사구체 기저막 사구체신염의 모형에서 경시적으로 회생시켜 얻어진 신조직을 광학 현미경, 면역형광 현미경 및 전자 현미경을 이용하여 반월성 사구체신염의 발생과 진행과정을 관찰하여 그 병인적 기전을 연구하고자 하였다.

실험 재료 및 방법

1. 재 료

실험동물로는 체중 2.0~3.0 kg의 뉴질랜드 백색 가토(New Zealand White Rabbit)에 100 ug의 기니픽 IgG와 동량의 complete Freund's adjuvant(CFA)를 4군

데 피하에 주사하고 5일후 기니픽에서 만든 항가토 사구체기저막에 대한 항혈청 IgG(Guinea pig anti-rabbit GBM IgG)를 정맥 주사하였다. 대조군은 아무런 약물도 투여하지 않았다.

2. 방 법

실험동물들은 61마리로서 독립된 사육장 한칸에 한마리씩 배정하였으며 물과 정해진 사료로써 사육하였다. 대조군과 실험군을 나누고 실험군은 5마리에서 11마리까지로 당일(대조군만), 1, 2, 4, 7, 14, 21, 31일에 25~50 mg/kg의 sodium pentobarbital을 정맥투여로 전신 마취하에 좌측 복부 대동맥에 관을 삽입 고정하여 식염수로 관류시킨 후 신절제를 시행하였다. 절제된 신조직에서 광학현미경을 위한 절편은 Dubosq-Brazil용액에 고정하여 통상의 과정으로 파라핀 포매 후 2~4 μ m 두께로 박절한 후 H & E, PAS, Masson's trichrome, Jone's silver-methenamine 및 필요한 예에서 Landrum's fibrin 염색을 하였고, 조직학적 변화는 사구체, 세뇨관, 간질, 혈관등 각각의 변화에 대한 정도를 정상 신과 비교하여 음성, +, ++, +++ , ++++ 까지 정량분석으로 정하였다. 광학현미경(light microscopy, 이하 LM으로 약함)에서는 각각의 가토에서 평균 100개 이상의 사구체를 검색하였으며 반월성 사구체의 백분율을 기록하였다. 면역형광(immunofluorescence, 이하 IF로 약함) 염색은 신선한 피질을 급냉동하여 -70°C에 보관한 후 cryostat으로 4 μ m로 동결절편하여 직접 면역형광염색방법으로는 형광색소표지체가 부착된 monospecific goat anti-rabbit IgG와 C3(Cappel)를 1:50으로 희석하여 시행하였고, 간접 면역형광 염색은 1차 항체로는 sheep anti-rabbit platelet 항체와 이차 항체로 rodamine(RPE) conjugated rabbit anti-sheep IgG를 사용하여 시행하였다.

전자현미경적 검사는 신피질 부위를 1 mm크기로 자른 후 4°C에 보관된 2.5% glutaraldehyde에 고정한 다음 통상의 방법으로 Epon에 포매 후 1 μ m 절편에서 병변을 보이는 사구체를 선택하여 초박절편하고, 각 예에서 최소한 5개 이상의 사구체를 선택하여 사구체 기저막의 두께와 손상정도, 내피세포 종창, 사구체 모세혈관 강 내외의 염증세포 침윤 및 섬유소, 혈관간 기질의 증가, 반월내의 교원질, 보우만 피막과 사구체 주변 염증세포 침윤 정도등의 초미세구조 변화를 정상신과 비교하여 역시 음성, +, ++, +++ , ++++ 까지 정량적 분석으로 Hitachi 600 투과 현미경으로 75KV에서 관찰하였다.

Table 1. Semiquantitative evaluation of prevalence of selected glomerular light microscopic changes in rabbit anti-glomerular basement membrane(GBM) glomerulonephritis

Exp. day	%Glo with cres	Fresh cres	Cellular cres	Fibro-cellular cres	Hypercellularity	Fibrin in GCL	Protein /fibrin in BS	Tuft adhesion	% of GS	No. of animals studied
0	0	-	-	-	-	-	-	-	0	5
1	0	-	-	-	-	-	-	-	0	5
2	0	-	-	-	-	-	-	-	0	5
4	0	-	-	-	-	+	-	-	0	5
7	15(5-30)	+	++	+	++	+	+++	+	0	10
14	20(5-70)	+	++	+	+	+	+	+	2	10
21	50(45-55)	+	++	+	++	+	-	-	0	5
31	27(5-70)	+/-	++	+++	++	+	+	+	<5	11

Exp.: experimental, glo: glomeruli, cres: crescent, GCL: glomerular capillary lumen, BS: Bowman's space, GS: global sclerosis, Results were scored on none(-), +, ++, +++, +++++ scale

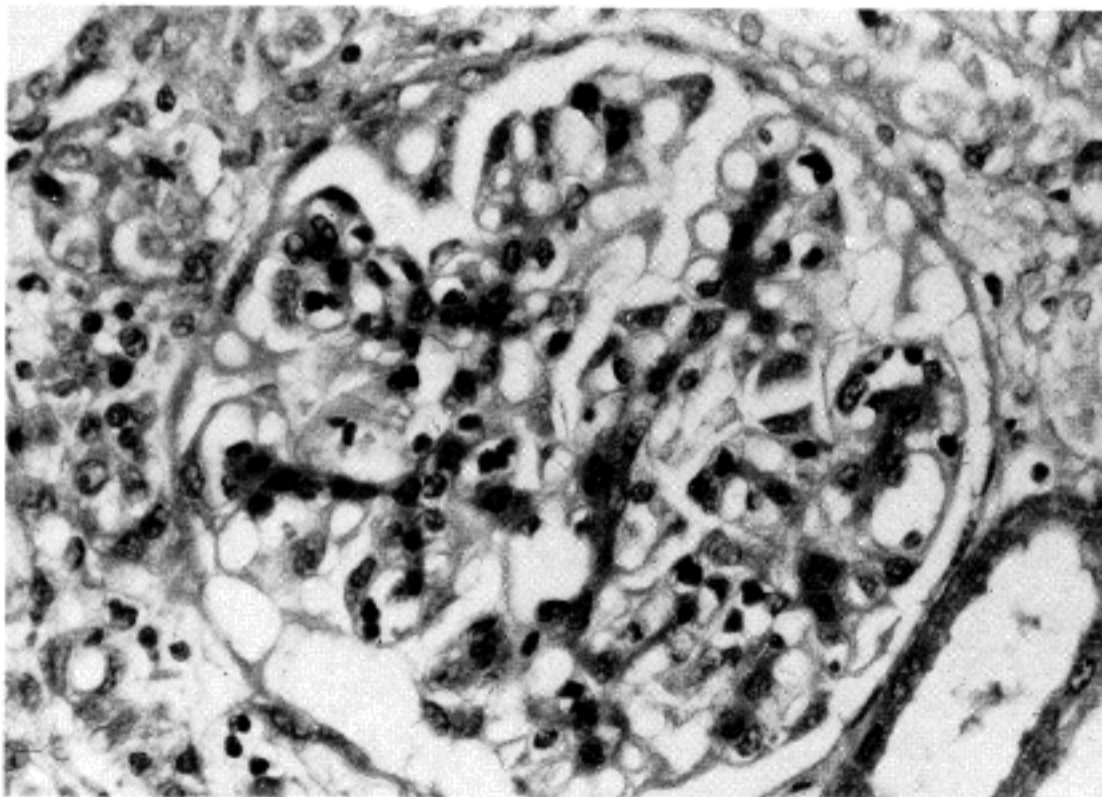


Fig. 1. A Normal appearing glomerulus with mild endothelial cell swelling in the glomerular tufts at day 4.

결 과

1. 광학현미경적 소견(Table 1)

대조군에서는 특별한 병변이 관찰되지 않았다. 항체 투여군에서는 제 4일 부터 사구체에서 세포성분의 증가와 내피세포의 종창이 관찰되기 시작하고 (Fig. 1), 제 7일에는 변화가 심해져서 보우만강(Bowman's space, 이하 BS로 약함)내에 단백질성 물질과

섬유소, 적혈구, 소수의 염증세포등이 나타났다. 사구체 모세혈관 내강에도 비슷하게 울혈과 섬유소 및 단백질성 물질이 부분적으로 차있었으며 사구체가 분절성으로 세포성분 증가와 내피세포 종창등이 관찰되었다(Fig. 2). 제14일에는 사구체 모세혈관 고리의 손상 및 소실로 인한 변화가 뚜렷하며 BC이 파열된 곳에서 호중구등의 염증세포 침윤과 족세포의 증식이 보이며 세포성 반월이 나타나고, 이런 사구체의 BC 주변에 부종과 섬유모세포 증식이 시작

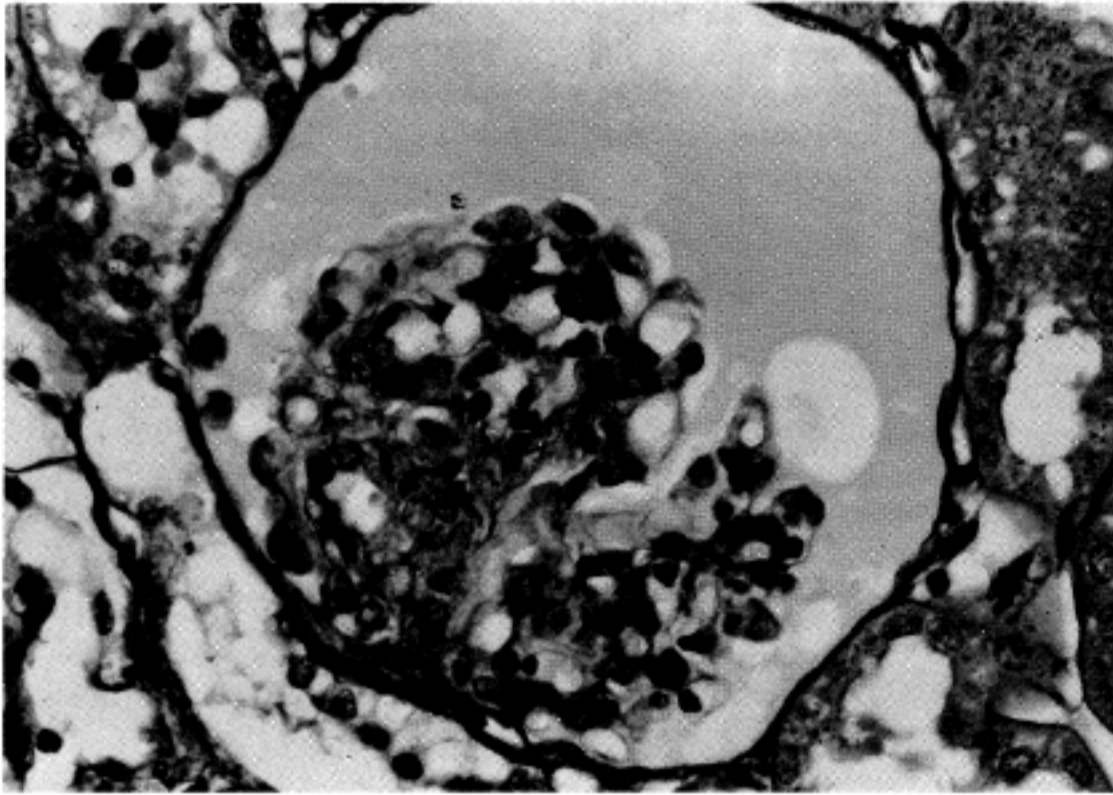


Fig. 2. Early stage of crescent formation characterized by the appearance of proteinaceous materials in Bowman's space at day 7.

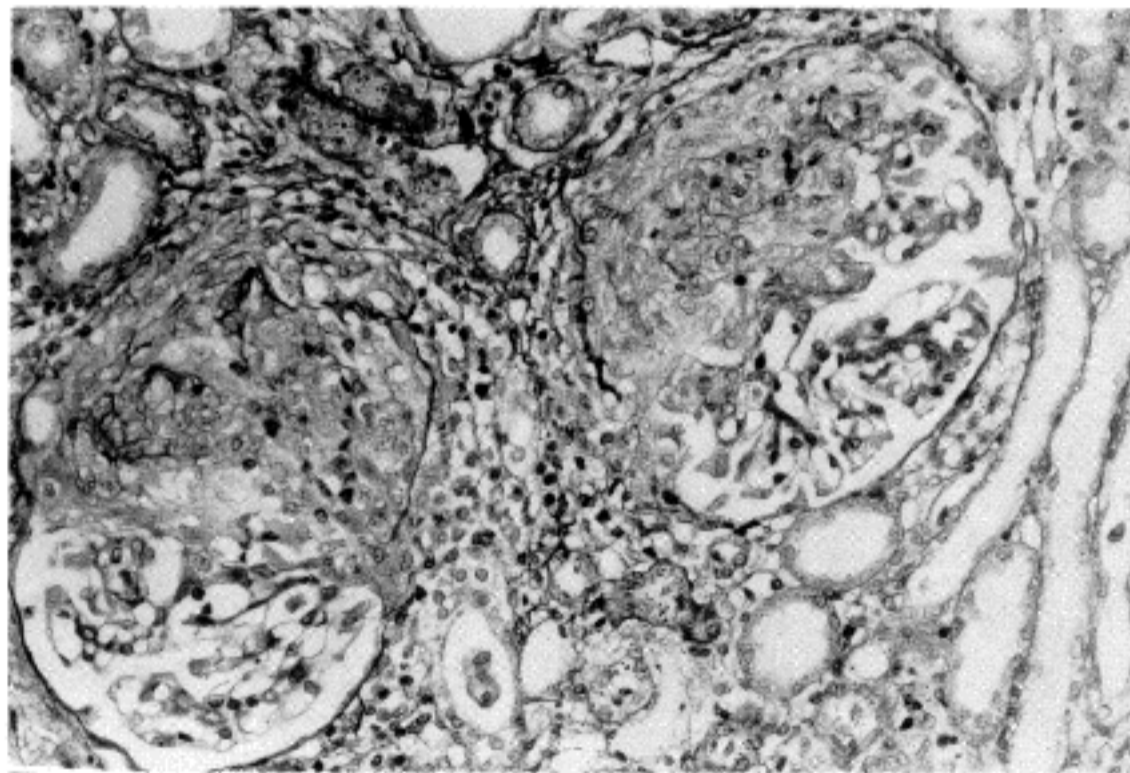


Fig. 3. Glomeruli showing cellular and fibrocellular crescent associated with tubular atrophy, periglomerular interstitial edema and fibrosis and inflammatory cells at day 21.

되며, 심한 부분에서는 사구체 모세혈관의 고리가 파괴되고 BC이 소실되며 반월을 이루는 세포들 사이에 교원질이 침착되어 섬유세포성 반월 형성이 관찰되었다. 제21일에는 모든 실험동물의 신장내 사구체들의 절반 이상에서 다양한 형의 반월상이 나타나서 세포성, 섬유세포성 및 섬유성 반월들이 관찰되었다. 부분적인 세뇨관 위축, 간질 부종, 섬유화와 간질에 단백구성 염증세포 침윤이 동반되었다 (Fig. 3). 제 31일에는 반월 형성이 진행되어 섬유세

포성 또는 섬유성 반월들이 보이는 사구체의 수가 증가되며 50% 이상의 사구체를 침범하였다. 세포성 분 증가가 뚜렷하며, 일부 열린 사구체 모세혈관 내강에는 염증세포들과 적혈구 및 섬유소도 간혹 관찰되었다. BS내의 단백질이나 섬유소들은 거의 소실되었고 BC에 파괴된 사구체 모세혈관 고리의 유착이 보이거나, 여러 단계의 반월 형성이 관찰되며 주로 섬유세포성 반월이 많았다. 전체적인 사구체 경화는 평균 5% 이하에서 관찰되었다. 부분적인 세

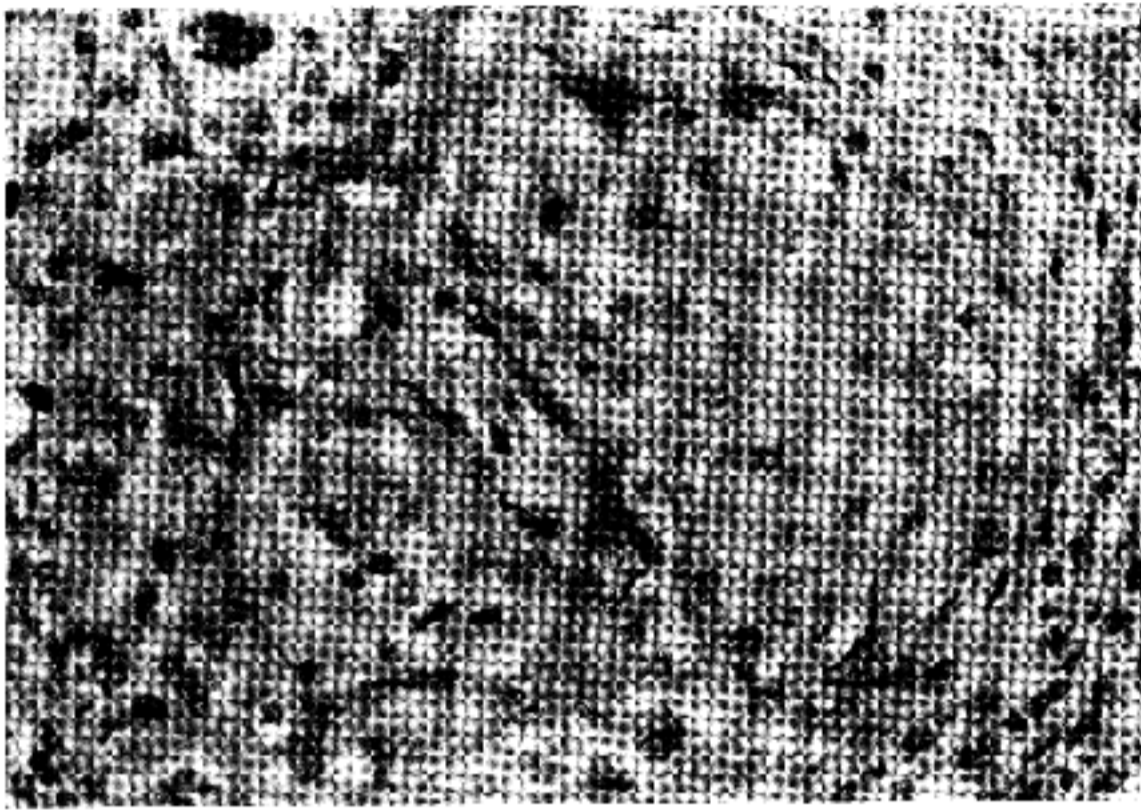


Fig. 4. A glomerulus showing cellular crescent with markedly destroyed glomerular tufts and loss of Bowman's capsule. Bowman's space is obliterated by proliferated epithelial cells, spindle-shaped cells and mononuclear cells at day 31.

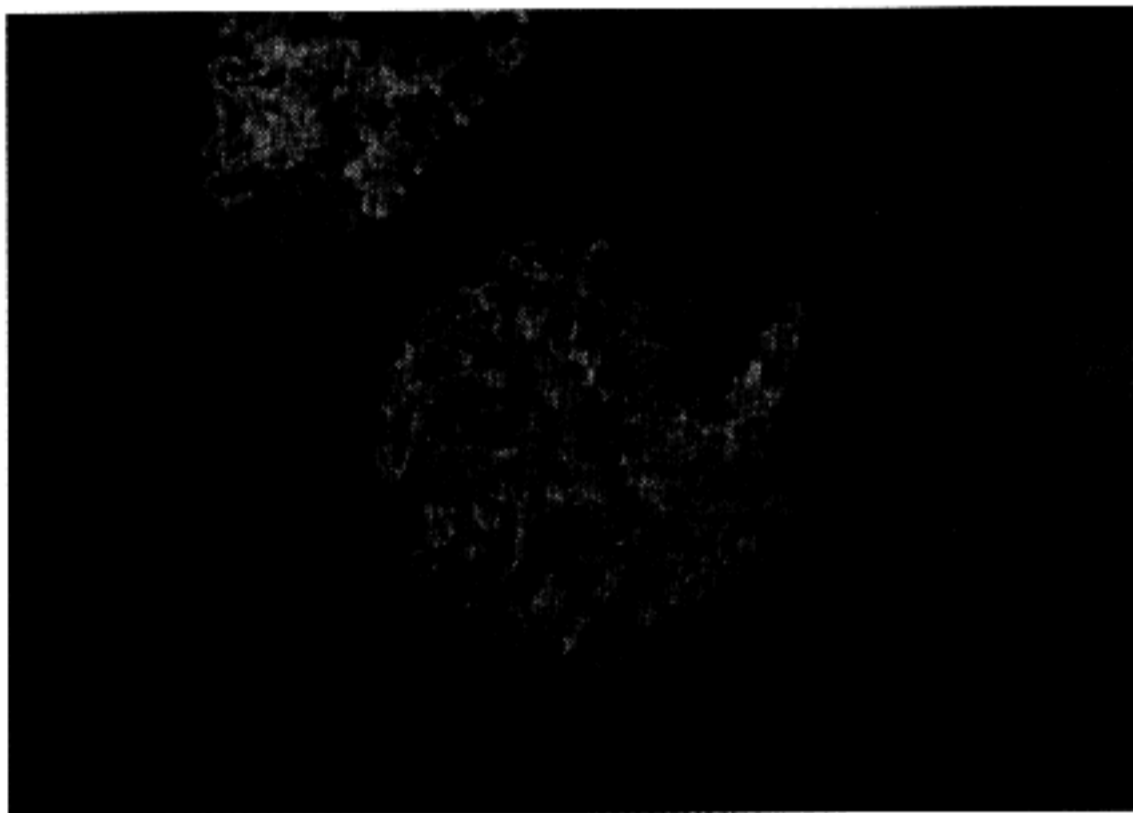


Fig. 5. Linear IF staining for IgG along the glomerular capillary wall is evident at day 1.

요관 위축, 간질성 부종 및 섬유화, 단백세포가 주된 염증세포 침윤은 주로 심하게 침범된 사구체들 주변에서 뚜렷이 관찰되었다(Fig. 4).

2. 면역형광현미경적 소견

면역형광 염색을 시행한 대조군들은 IgG와 C3에 모두 음성이었다. 실험군 전 예에서 제 1일 부터 1개월이 없는 비교적 잘 열린 사구체 모세혈관벽을 따

라 IgG가 선상으로 강하게 양성 반응을 보이고 C3는 모세혈관 벽을 따라 선상 또는 파립형으로 나타났다(Fig. 5). 제 31일에는 반월에 의해 모세혈관벽이 밀리거나 내강이 좁아져 있으나 사구체 모세혈관 벽을 따라 IgG와 C3가 양성 반응을 나타내었다(Fig. 6a & 6b). BC이 파괴되고 반월 형성이 된 부분은 약양성으로 염색되었다. 항혈소판에 대한 간접 면역형광에서 제 31일에는 점상으로 보이는 rod-

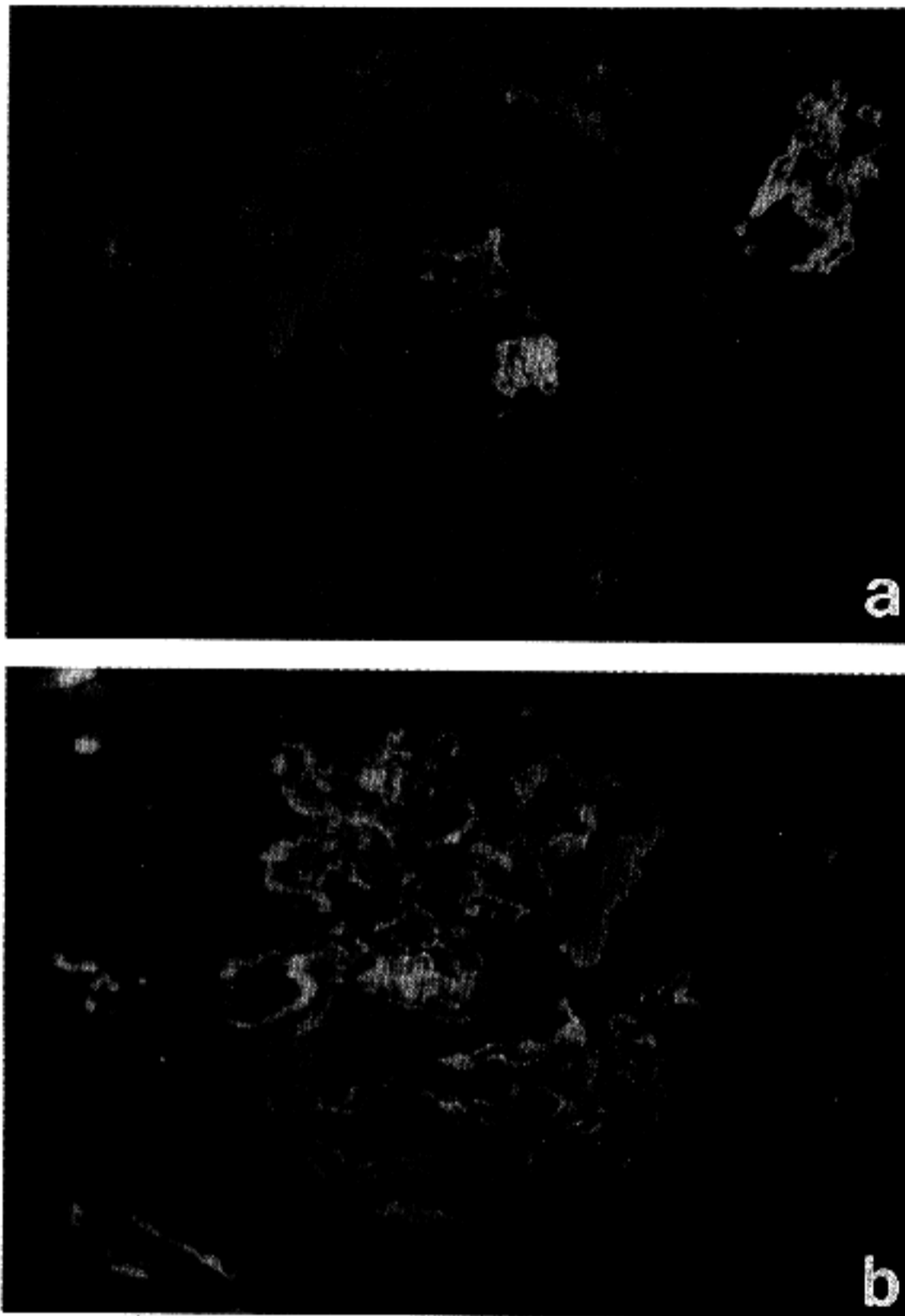


Fig. 6. The glomerular tufts are displaced by crescent. Strong linear IF staining for IgG(a) and C3(b) along the glomerular capillary wall was noted. Destroyed glomerular capillary wall was stained and collapsed by crescent at day 31.

min양성의 침착물이 반월 형성을 보인 부위와 사구체 모세혈관 주위, 그리고 주변 간질에서 관찰되었다.

3. 전자현미경적 소견(Table 2).

대조군 5마리의 신조직은 특별한 이상이 관찰되지 않았다. 광학 현미경으로 변화가 없는 2일에는 사구체 모세혈관의 내피세포, 족세포 및 벽측 상피세포의 종창과 호중구가 모세혈관 내강에 진출 출현하기 시작하여 제 4일에는 모세혈관 내강에 호중구, 림프구와 혈소판이 관찰되고, 기저막의 안쪽면

이 불규칙하게 보이고 내막하에 인한 물질들에 기저막이 두터워 보이는 곳이 간혹 관찰되었다. 제 7일에는 초기, 세포성 반월 형성의 양상을 보이며, 사구체 모세혈관 내강이 좁아져 보이는데, 이는 세포질 종창이 내피세포에 의한 것 뿐만 아니라 혈관 간 기질의 확장에 의한 것이다. 어떤 사구체 모세혈관 내강에는 다량의 단백질성 물질과 함께 호중구, 내식세포, 식혈구 그리고 섬유소 세사들도 포함하고 있었고(Fig. 7), 내피세포의 종창이 뚜렷하여 내피세포의 창(fenestrae)을 폐색시키기도 하였다. 기저막은 불규칙적으로 늘어나 내피하 보풀(subendothelial fluffing)을

Table 2. Sequential glomerular electron microscopic changes in rabbit anti-glomerular basement membrane(GBM) glomerulonephritis

Exp. day	GBM damage	GBM thickness	EC swelling/ GCL cells	Mesangial matrix increase	Collagen in crescent	IC/EC fibrin	BC/Periglomerular Inflammation
0	0	normal	0/0	0	0	0/0	normal
1	0	normal	0/RBC	0	0	0/0	normal
2	0	normal	+ /PMNL	+ (focal)	0	0/0	EP. swollen
4	0	irregular	+ /PLT PMNL	+ (focal)	0	0/0	EP. swollen
7	0	subendo. "fluffs"	+ + /PMNL M	+ +	+	+ / + + +	EP. detached, swollen & proliferation
14	+ + +	wrinkling	+ + /RBC PMNL	+	+	+ / + +	BC "gap" & fibrin/ + (LP)
21	+ + +	wrinkling collapse	+ + /M	+ +	+ +	+ / + +	BC "gap" & loss, fibrin, collagen/ + + (LP)
31	+ + +	thickened, wrinkling	+ + /RBC	+ +	+ +	+ / + +	BC loss & collagen/ + + (LP)

Exp.: experimental, GCL: glomerular capillary lumen, IC: intracapillary EC: extracapillary, PMNL: polymorphonuclear leukocyte, M: monocyte, PLT: platelet, L: lymphocyte, P: plasma cell, EP: parietal epithelial cell, subendo: subendothelial, BC: Bowman's capsule. Results were scored on none(-), +, + +, + + +, + + + + scale

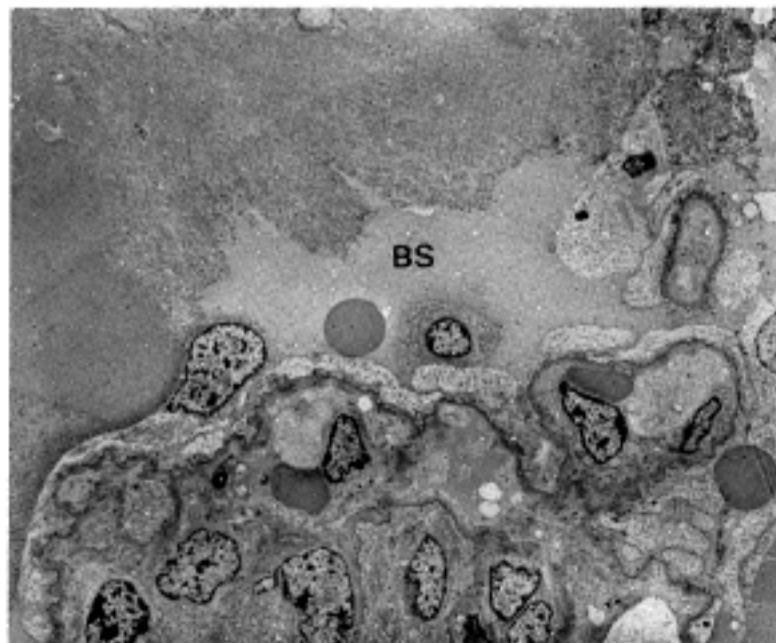


Fig. 7. Early crescent is made up of abundant proteaceous material and fibrin admixed with lymphocytes and swollen visceral epithelial cells within Bowman's space at day 7.

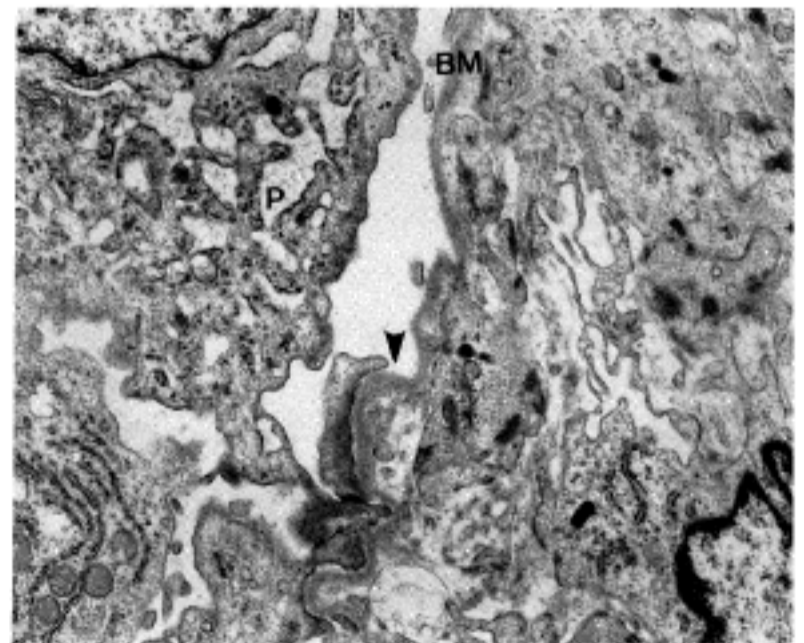


Fig. 8. The swollen visceral epithelial cell(p) shows focal detachment (arrowhead) from irregularly thickened glomerular basement membrane on day 7.

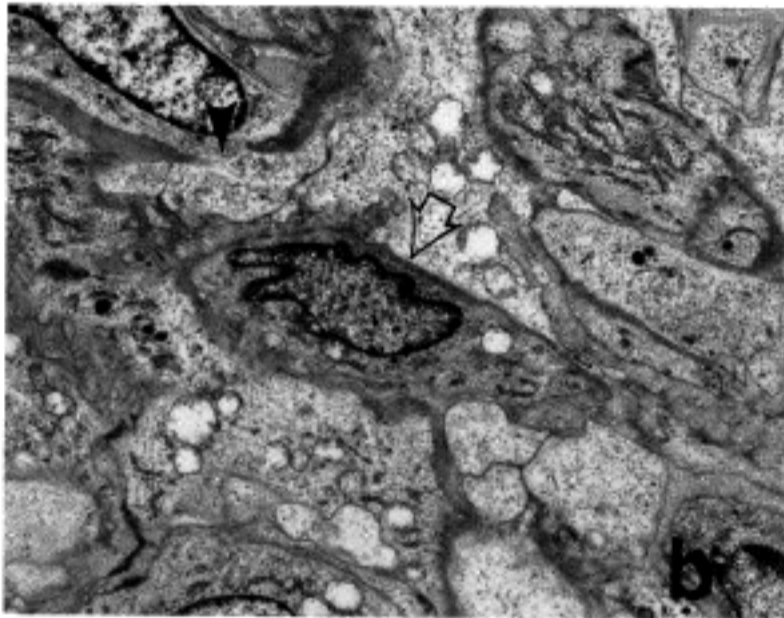
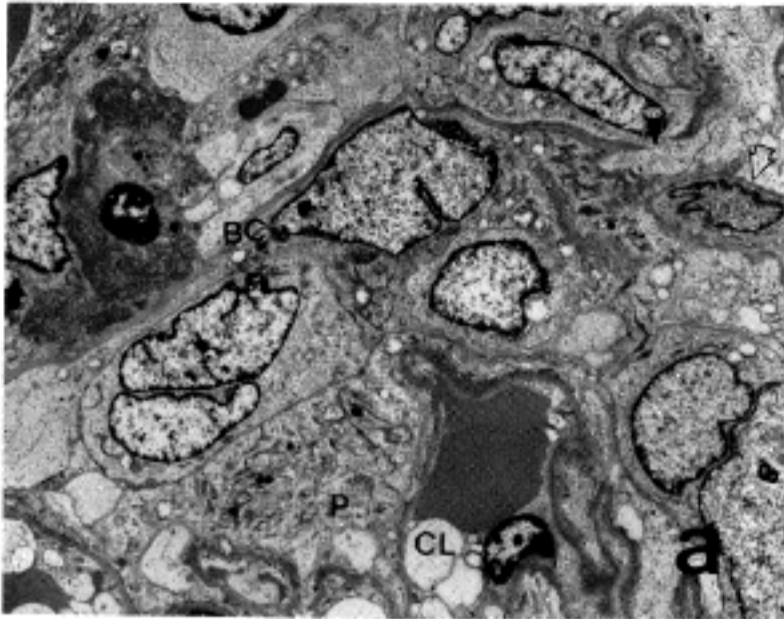


Fig. 9a & 9b. Note a well developed cellular crescent with "gap"(arrowhead) of Bowman's capsule which is surrounded by myofibroblasts(arrow), fibroblasts, lymphoplasma cells, macrophages and some collagen fibrils was observed on day 14.

나타내며 부분적으로 찢어지거나 손상을 보였다. BS는 과립상의 단백질성 물질과 섬유소, 적혈구, 세포 부스러기등이 섞인 커다란 구상체 덩어리를 보여 기저막 파열에 의한 이차적인 소견을 나타내었다. 기저막의 부분에 따라 족돌기나 족세포의 세포질이 분리되어 떨어져 있는 소견이 관찰되기도 하며(Fig. 8), 족세포의 종창 및 증식과 족돌기의 분절성 소실도 보였다. 벽측 상피세포도 증식을 보이고 세포질내에 많은 조면세포질내세망과 사립체등 세포 소기관이 뚜렷하게 잘 관찰되었다. 세포성 반월 내에는 단핵세포도 침윤되고 있었다. 세포성 반월의 한 예에서는 BC의 기저판 근처에서 길어진 방추형

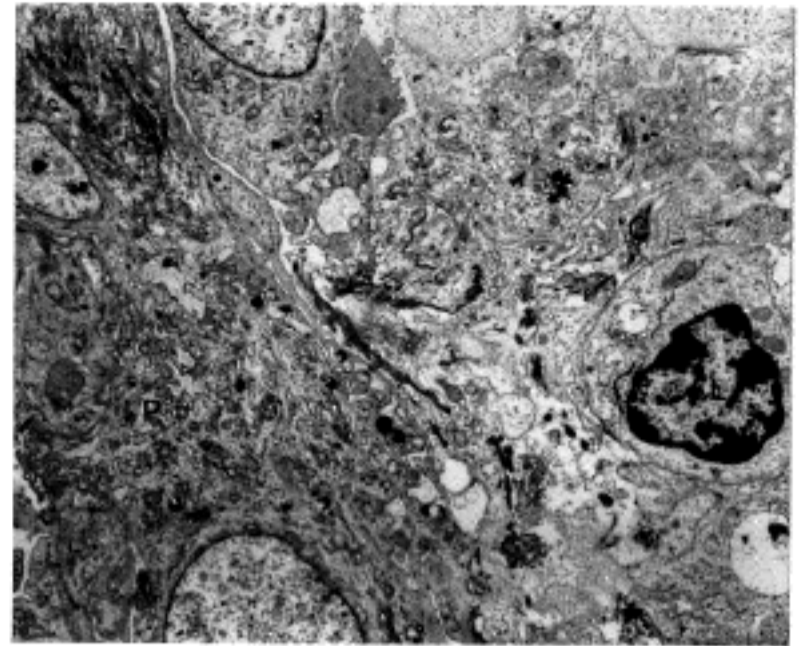


Fig. 10. At day 31, collapsed and wrinkled glomerular basement membrane surrounded by proliferating epithelial cells(p), collagen fibers(c). Note complete loss of BC surrounded by fibrin strands, lymphocyte(L) and collagen bundles.

세포가 관찰되었는데, 이는 근섬유모세포의 양상을 보이며 이런 세포들 사이에서 몇개의 교원질 섬유도 섞여져 있었다. 제 14일 부터는 본격적으로 사구체 모세혈관 고리의 손상이 일어나고 기저막이 찢어지며 간혹 파열도 관찰되었다. 사구체 모세혈관 내강 내에 느슨한 교원질 섬유다발과 섬유소 세사가 포함되어 있었고 기저막으로 부터 내피세포와 상피세포가 분리되었고, 역시 증식된 족세포와 벽측 상피세포에서 섬유소 가닥과 흩어진 교원섬유 등이 있었고 BC의 기저판에 국소적인 열공도 관찰되었다(Fig. 9a). 사구체 주변에서는 섬유소 가닥과 교원섬유들이 관찰되었고, 단핵세포 침윤이 동반되고 있었다. 제 21일 부터 31일 까지는 기저막의 불규칙한 비후와 모세혈관 내강이 뚜렷이 좁아지고 모세혈관을 구성하는 여러 세포의 세포질내에는 수초모양(myelin figure)을 보이는 물질을 탐식한 이차 lysosome이 자주 관찰되었다. 제 14일 이후 부터는 섬유모세포 또는 근섬유모세포와 유사한 기다란 방추형 세포들(Fig. 9b)이 초기 반월에서는 내측으로 그리고 진행된 반월의 형성을 보이는 부위에서는 여러 층으로 보이고 이러한 부위에서 BC의 기저판 파열이나 소실이 동반되었다. 세뇨관 세포의 변성, 세뇨관의 위축, 간질 섬유화 및 염증 세포의 침윤도 관찰되었다(Fig. 10).

고 찰

항사구체 기저막 항체에 의한 반월성 사구체신염의 반월 형성 기전은 사구체 모세혈관의 손상으로 인하여 기저막이 파열되고 이 때 혈액성분과 함께 섬유소가 보우만강내로 나가게 되고 여러 응고 기전 및 염증세포의 침윤으로 활성화된 cytokines과 성장인자들이 관여하여 상피세포들이 증식되고 여기에 교원질등의 기질 단백 침착이 진행되어 사구체 경화가 진행되는 것으로 생각되고 있다. 항사구체 기저막 항체에 의해 유도된 사구체의 병소들은 종에 따라 발생 정도가 다르다. 사람이나 다른 동물에서도 연령, 성별, 사용된 항체의 종류와 용량 등에 영향이 크고, 병의 기간에 따라서도 차이가 있다⁹.

사람과 동물실험에서 반월 형성을 설명하는 기전 중에 BS내의 섬유소가 관련되어 있다는 것은 잘 알려져 있다¹⁰⁻¹². 섬유소가 벽측 상피세포의 증식 혹은 단핵세포의 유입을 촉진시켜 결국 반월이 형성된다고 하였다¹³. 어떤 동물 모형들에서 보면 섬유소를 제거한 후 반월의 수와 신부전의 정도가 감소하는 것을 보여주었다¹². 손상된 기저막이 음성 전하를 가진 부위에 노출이 되면 Hageman 인자를 활성화시키고 내인성 경로를 거쳐 섬유소 형성을 촉진하게 된다¹⁴. 트롬보플라스틴(thromboplastin)은 내피세포와 대식세포등에도 존재하며¹⁵⁻¹⁷, Interleukin-1 또는 다른 물질등에 의하여 내피세포가 손상 또는 자극을 받았을 때, 트롬보플라스틴을 생산하게 된다¹⁸. 반면, 대식세포는 procoagulant activity(PCA)의 여러 유형에서 강력한 원인으로 알려져 왔으며 트롬보플라스틴(조직인자), 제7인자(VIIa), prothrombinase를 분비할 수 있어^{16,17,19,20} 사구체 반월 형성에도 중요한 역할을 한다고 하였다¹⁵. 그 후 트롬보플라스틴에 대한 단클론성 항체를 이용하여 반월성 사구체신염에서 염색되는 세포가 대식세포 같다고 하였다²¹. 백서 모형에서는 항기저막 사구체신염에서 초기에 사구체 모세혈관 기저막의 세층에 모두 병변이 관찰되었다²²⁻²⁴. 즉, 손상된 사구체 내피세포가 기저막으로부터 분리되는 소견이 이종성 기(heterologous phase)의 초기에 내부저밀도층(lamina rara interna, 이하 LRI로 약함)내에 항체가 결합하여 발생하는 변화에 의한 것으로 생각하였다²⁴. 순환하는 세포에서 유래된 단핵세포와 호중구가 사구체 모세혈관 내강에서 흔히 관찰되고 특히 노출된 기저막을 향하여 나타난다^{4,22,25-30}.

최근의 연구에서 내피세포 ICAM-1의 기능에 대해

연구되고 있으며 이는 초기의 호중구 침윤에 중요한 역할을 하는 것으로 생각되었다^{31,32}. 이러한 소견은 본 실험에서도 초기에 관찰되었고 이로 미루어 순환하는 호중구와 단핵세포가 항사구체 기저막 사구체신염에서 사구체 손상을 일으키는데 중요한 역할을 한다고 생각된다. 내피세포 손상이 일어나면 사구체 기저막 표면이 Hageman 인자와 같은 순환 응고단백질들에 노출되면 혈액 응고기전이 진행되고 또한 침윤된 단핵세포들도 이러한 응고를 촉진시킬 수 있다^{33,34}. Silva등(1984)의 전자현미경적 연구에서도¹³ 기저막의 고밀도층내 또는 내피세포가 벗겨진 기저막에 인접된 모세혈관안에서 섬유소가 관찰되었고 이는 국소적 활성화 기전을 뒷받침한다고 하였다. 본 연구에서도 섬유소가 모세혈관내강에서 다량으로 관찰되었고 소수의 혈소판이 보여 혈액 응고 기전이 중요한 인자로 생각되었다. Hageman 인자와 fibrin-related antigen이 혈소판에서 증명되었고 기저막 교원질이나 기저막-항기저막 면역 복합체에 노출되면 혈소판들이 모여드는 것을 촉진하지만, 이들의 연구에서 혈소판은 섬유소 침착된 부분에서 매우 드물게 관찰되어 항사구체 기저막 항체 사구체신염에서 혈소판은 큰 영향을 주지 않을 것이라고 하였다²⁸. 본 연구에서도 전자현미경에서 혈소판의 출현이 소수에서만 관찰되었고, 항혈소판 항체에 대한 면역형광 염색에서도 드물게 양성을 보였다. 더 심한 기저막 변화의 소견으로는 내막하에 전자 밀도가 낮은 LRI가 두터워 보이거나 이로 인해 불규칙하게 되거나, 기저막이 얇거나, 찌그러지고 또는 두터워진 곳도 보였으며, 드물게는 파열의 증거로 열공이 관찰되기도 하였다. 열공은 항사구체 기저막 사구체신염의 사람의 예 또는 동물실험에서는 드물게 관찰되었고, 다른 증식성 사구체신염에서 나타나는 반월 형성시에도 관찰되는 공통적인 소견이다³⁵⁻⁴⁰. 열공은 세포들과 혈장 단백질을 BS로 쉽게 통과시켜 반월형성을 촉진시킨다. 그러나, 기저막으로부터 상피세포가 박리된 곳이 열공보다 더 많이 관찰되어서 이러한 박리 소견이 기저막을 통한 혈장 단백을 유입시켜, 결국 BC과 간질간에 자유로운 교통이 이루어지게 된다. 대개 BC의 파열이 반월 형성의 직접적인 결과로 여겨져 왔으나⁴¹ 최근의 보고에 의하면 활성화된 단핵세포들이 사구체주위에 국소적 침윤에 의해 야기된다고 주장하였다⁴². Lan등(1992)이 보고한 백서의 항사구체 유도성 반월성 사구체신염의 모형에서는⁴³, 사구체주위에 침윤되는 활성화된 백혈구는 BC의 파열이 없을 때는 대식세포가 주로 미만성으로 침윤되나, BC의 파열이 있는

경우는 파열된 부위에서 대식세포의 수에는 변화가 없으나 이와 더불어 T 림프구와 IL-2R+세포가 현저히 증가됨을 관찰하였고, 이는 아마도 이러한 세포들이 사구체의 BC의 열공을 통하여 BS내로 들어온 것으로 설명하였다. 사구체 주위에 백혈구의 침윤을 일으키는 기전에는 여러가지 가능성이 시사될 수 있는데, 혈관간부(mesangial stalk)로 또는 BC를 통하여 주화성 분자들(chemotactic molecules)이 확산되는 것과 신문(hilus)부위에서는 접착 분자(adhesion molecules)의 표현등으로 설명하였다⁴⁴⁻⁴⁶. 활성화된 T 세포에서 유도된 감마 인터페론, IL-1과 IL-6등의 cytokine은 사구체주변에 인접된 대식세포를 자극하여 단백질 분해효소를 분비하여 BC를 손상시킬 수 있으며, 기저막 성분을 변화하게 하고 반응성 산소균(reactive oxygen species)을 생산하게 된다⁴⁷⁻⁴⁸. 반월 형성 유무에 관계 없이 BC의 파열이 발생하므로 이 기전은 다양한 사구체신염에 적용되고 있다. 세포성 반월이 진행되어 생기는 섬유성 기질화는 BC이 파열되었을 때에만 나타나는데, 이는 활성화된 T 세포와 섬유모세포가 사구체주위에서 BS내로 유입되는 것을 암시하는 중요한 과정이다. 연쇄적인 BC의 파열은 섬유모세포가 BS내로 들어가서 세포성 반월이 섬유세포성과 섬유성 반월로 전환되는 것이다.^{13,18,35,43}

본 연구에서도 제 7일 이후에서 부터 대식세포와 림프구같은 단핵세포의 침윤이 반월상 사구체신염의 소견을 보이는 사구체 주변과 간질에서 관찰되었다. 본 연구에서 반월 형성은 기간에 따라 세포성에서 섬유세포성 그리고 섬유성 시기로 진행되었는데 제 7일에서 나타나기 시작하여 제 14일에 가장 많이 나타나고 진행되어 갈수록 여러가지 형태의 반월이 섞여서 나타났다. 광학현미경상 BC의 파열이 상당히 많은 수에서 관찰되었고 주변 간질에 염증세포의 침윤과 섬유화가 점차 심하여지고 전체적인 경화를 보이면서 염증세포의 수가 감소되는 것이 관찰되었다. 염증세포의 면역화학적 검사가 추가되면 세포들의 특성이 밝혀질 수 있겠다. 사람의 항기저막성 사구체신염과 가토 예에서의 큰 차이는 반월 형성과정에서의 단백질성 단계(proteinaceous stage)이다. 이러한 반월의 초기 단계가 사람에서도 존재할 수 있겠지만 질환 발병 후, 몇 주내에 시행한 신생검 표본에서 관찰된 적이 없기 때문이다.

최근 시행된 사구체 배양⁵, 특수 조직화학적 염색⁴¹과 미세구조 분석^{39,49} 등에 의해서도, 반월형성에 단핵세포/대식세포 계통의 침윤세포가 큰 역할을 하는 것으로 알려졌다. 초기 단계에서는 반월 내에 순환

단핵세포의 미세구조 특징을 갖는 세포들이 관찰되었는데 후기에는, 반월 내의 세포 구성이 상피세포 뿐만 아니라 기저막양 물질 또는 전형적 교원질 붕괴에 의해 구분되는 섬유모세포의 양상을 보이는 기다란 방추형세포들이 섞여 있다. 그래서 세포외 기질의 합성은 대식세포보다 섬유모세포 또는 상피세포에 의해 이루어진다고 생각한다⁵⁰⁻⁵³.

본 연구에서 저자들은 발병한 진행성 질환에서 기능적 신 비율의 감소와 관련된 인자들을 찾는 데 역점을 두었다. 초기 반월이 연구의 전 기간을 통하여 나타났는데, 심하게 손상된 사구체의 기능이 감소하면서 인접한 사구체도 연속적으로 영향을 받는 것으로 생각된다. 신장에서 교원질 생성세포는 사구체의 상피세포, 내피세포, 혈관간세포 그리고 간질 섬유모세포등이다. 조직배양에서^{54,55}, 상피세포와 내피세포가 기저막 교원질(제 IV, V형)을 만드는 반면 섬유모세포는 간질 교원질 형인 제 I, III형 교원질을, 혈관간세포는 제 I, III, IV형 그리고 제 V형 교원질을 만든다. 사구체 고유 세포와 침윤 세포에 의해 분비되는 화학적 중개자들은 교원질 합성과 파괴에 영향을 주는 것으로 알려져 있다⁵⁶⁻⁶⁴. 신 섬유화의 조절에 관해 자세히 이해하기 위하여 가토 모형의 반월상 사구체 신염에서 반월 형성에 대해 경시적 실험을 시행한 문헌에서⁶⁵, 급성 염증기의 변화는 사구체들간에 일정하지는 않았다. 제 7일에 사구체의 90%가 변화를 보였을 때, 50%는 궁극적으로 정상수준으로 돌아오는 반면, 50%는 섬유화로 진행되었는데 이러한 서로 상반된 결과에 대한 국소적 인자는 알려지지 않았다. 신피질의 교원질 합성이 증가되는 섬유화 과정(fibrogenesis)은 항사구체 기저막 항체 투여 후 첫 2주에 시작되었고, 교원질 합성율은 3일에 증가하면서 제 7일에 최고치로 올라가며 14일까지 합성율은 여전히 높고 교원질의 양은 사구체와 피질 양쪽에서 매우 증가하였다. 제 21일에 교원질 양이 천천히 올라가지만 합성율은 기준치로 되돌아왔다⁶⁵. 이 소견은 폐섬유조직증식증이 있는 백서 모형에서도 유사한 양상으로 나타났다³⁹. 이 두 가지 실험 모형에서 교원질 합성의 뚜렷한 증가가 말기까지 지속되었다. 그 후 같은 실험 모형에서 교원질의 침착은 먼저 제 I, IV형 교원질의 mRNA가 증가됨을 보여주었고^{65,66}, $\alpha 2(I)$ procollagen을 사용한 riboprobe로 in situ hybridization결과 염증이 사구체내에 주로 있는 제 4일에는 신피질의 혈관 주변에서 강하였으나 후에는 간질, 사구체 주변과 BS 및 사구체 모세혈관내에서 나타남을 증명하였고 사구체와 간질의 섬유화가 진행되는 것은

간질내로 부터 기인하여 BC의 열공 또는 신문의 혈관간부를 통하여 사구체내로 유입된다고 주장하였다⁶⁷.

본 연구에서 관찰된 연속적인 변화에 대한 광학현미경, 면역형광현미경 그리고 전자현미경적 소견을 자세히 분석하면서 항사구체 기저막 항체로 유도된 반월성 사구체신염의 진행과정을 통하여 급진형성 사구체신염의 병인을 유추할 수 있었다.

결 론

항사구체 기저막 항체에 의한 사구체신염을 가토에서 유발하여 시간에 따른 반월 형성의 변화를 연구하였다. 가토 61마리를 대상으로하여 광학현미경으로 사구체, 세뇨관, 간질, 혈관등을 검색하였고, 면역형광 염색으로 IgG와 C3 그리고 혈소판에 대한 염색을 시행하였고 전자현미경을 이용하여 사구체의 변화와 반월 형성의 관계를 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

광학현미경적으로 변화가 없는 제 2일에도 전자현미경상 사구체 모세혈관 내강에서 내피세포 종창, 족세포와 벽측 상피세포의 증식 그리고 호중구들이 관찰되기 시작하였고 제 4일에는 섬유소가 관찰되었고 기저막의 안쪽면이 불규칙하게 되었다. 제 7일에는 광학현미경적 변화가 뚜렷하게 되어 초기 반월의 소견으로 단백질성 물질이 BS에서 관찰되고 세포성 반월이 형성되기 시작하였다. 제 14일에는 사구체 모세혈관 고리의 손상이 심하며 제 21일에는 섬유성 반월이 동시에 출현하였고 전자현미경에서는 BC의 기저판이 소실된 열공과 이 부위에서 섬유모세포 또는 근섬유모세포와 형태학적으로 유사한 방추형 세포도 보였다. 세뇨관 위축, 간질의 부종과 섬유화 그리고 염증세포 침윤등이 반월을 형성한 사구체주위의 간질에서 많았고 제 31일에는 섬유세포성과 섬유성 반월이 더 자주 관찰되었다. 면역형광 염색에서 IgG와 C3가 사구체 모세혈관벽을 따라 강하게 선상으로 침착되었다.

이상의 소견을 종합하면 사구체 반월 형성의 기전은 항사구체 기저막 항체가 사구체 기저막에 결합되면 우선 내피세포의 손상이 초래되고 이로 인해 혈액 응고기전이 활성화되어 기저막의 변화와 파괴가 진행되며 이 때 염증세포들 중 호중구 보다는 대식세포 또는 림프구의 침윤이 뚜렷하게 나타나며 염증세포도 기저막의 파괴에 관여하리라 생각된다. 그 후 단백질성 물질이 사구체 모세혈관 내에 정체되고 BS로 나와서 혈액 응고기전, cytokine 및

성장인자들의 상호작용에 의해 족세포에 손상을 주고, 족세포와 벽측 상피세포의 증식이 섬유성 응고기전과 더불어 진행되고 BC의 파열로 주변에서 간질성 교원질들의 합성이 증가되어 사구체의 경화를 진행시키며 이로 인해 세뇨관의 위축 및 간질 섬유화가 진행되는 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Naish P, Penn GB, Evans DJ, Peters DK. The effect of defibrination on nephrotoxic serum nephritis in rabbits. *Clin Sci* 1972; 42: 643-6.
2. Thomson MN, Moran J, Simpson JJ, Peters DK. Defibrination with ancred in nephrotoxic nephritis in rabbits. *Kidney Int* 1976; 10: 343-7.
3. Magil AB, Wadsworth LD. Monocyte involvement in glomerular crescents: a histochemical and ultrastructural study. *Lab Invest* 1982; 47: 160-6.
4. Holdsworth SR, Neale TJ, Wilson CB. Abrogation of macrophage-dependent injury in experimental glomerulonephritis in the rabbits: use of antimacrophage serum. *J Clin Invest* 1981; 68: 686-98.
5. Holdsworth SR, Thomson MN, Glasgow EF, Dowling JP, Atkins RC. Tissue culture of isolated glomeruli in experimental crescentic glomerulonephritis. *J Exp Med* 1978; 147: 98-109.
6. Striker LJ, Killen PD, Chi E, Striker GE. The composition of glomerulosclerosis. *Lab Invest* 1984; 51: 181-92.
7. Foellmer HG, Sterzel RB, Kashgarian M. Progressive glomerular sclerosis in experimental antiglomerular basement membrane glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1986; 7: 5-11.
8. Adler SL, Striker LJ, Striker GE, Perkinson DT, Hibbert J, Couser WG. Studies of progressive glomerular sclerosis in the rat. *Am J Pathol* 1986; 123: 553-62.
9. Wilson C. The renal response to immunologic injury: Nephritogenic immune reactions involving tissue-fixed antigens. In Brenner BM and Rector FC ed. *The kidney* WB Saunders Co. 1991; 1: 1062-181.
10. Andrasy K, Ritz E, Mauerhoff T, Bommer J. What is the evidence for activated coagulation in glomerulonephritis? *Am J Nephrol* 1982; 2: 293-304.
11. Wiggins RC, Glatfelter A, Kshisagar B, Beals T. Lipid microvesicles and their association with procoagulant activity in glomeruli of rabbits with nephrotoxic nephritis. *Lab Invest* 1987; 56: 264-72.
12. Wiggins RC, Glatfelter A, Brukman J. Procoagulant

- activity in glomeruli and urine of rabbits with nephrotoxic nephritis. *Lab Invest* 1985; 53: 156-65.
13. Silva FG, Hoyer JR, Pirani CL. Sequential studies of glomerular crescent formation in rats with antiglomerular basement membrane-induced glomerulonephritis and the role of coagulation factors. *Lab Invest* 1984; 51: 404-15.
 14. Cochrane CG, Revak SD, Aiken BS, Wuepper KD. The structural characteristics and activation of Hageman factor. In: Lepow IH, Ward PA. *Inflammation Mechanisms and control*, edited by New York Academic Press. 1973; 119-45.
 15. Maynard JR, Dreyer BE, Stemerman MB, Pitlick FA. Tissue factor coagulant activity of cultured human endothelial cells and smooth muscle cells and fibroblasts. *Blood* 1977; 50: 387-96.
 16. Edwards RL, Rickles FR, Bobrove AM. Mononuclear cell tissue factor: cells of origin and aquirements for activation. *Blood* 1979; 54: 359-70.
 17. Levy GA, Edgington TS. Lymphocyte cooperation is required for amplification of macrophage procoagulant activity. *J Exp Med* 1980; 151: 1232-44.
 18. Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, Cotran RS, Gimbrone MA. Interleukin 1(IL1) induces biosynthesis and cell surface expression of procoagulant activity in human vascular endothelial cells. *J Exp Med* 1984; 160: 618-23.
 19. Tsao BP, Fair DS, Curtiss LK, Edgington TS. Monocytes can be induced by lipopolysaccharide-triggered lymphocytes to express functional factor VII/VIIa protease activity. *J Exp Med* 1984; 159: 1042-57.
 20. Schwartz BS, Levy GA, Fair DS, Edgington TS. Murine lymphoid procoagulant activity induce by bacterial lipopolysaccharide and immune complexes is a monocyte prothrombinase. *J Exp Med* 1982; 155: 1464-79.
 21. Hancock WW, Hooke DH, Rickles FR, Evans VA, Atkins RC. Monocytes, fibrin and human glomerulonephritis(GN): Evidence for initiation of fibrin deposition by monocytes. In *Proceedings of the IXth International Congress of Nephrology* 1984; 282-95.
 22. Kreisberg JL, Wayne DB, Karnovsky MJ. Rapid and control loss of negative charge associated with mononuclear cell infiltration early in nephrotoxic serum nephritis. *Kidney Int* 1979; 16: 290-300.
 23. Kuhn K, Ryan GB, Hein SJ, Galaske RG, Karnovsky MJ. An ultrastructural study of the mechanisms of proteinuria in rat nephrotoxic nephritis. *Lab Invest* 1977; 36: 375-87.
 24. Blantz RC, Wilson CB. Acute effects of antiglomerular basement membrane antibody on the progress of glomerular filtration in the rat. *J Clin Invest* 1976; 58: 899-911.
 25. Holdsworth SR, Neale TJ, Wilson CB. The participation of macrophages and monocytes in experimental immune complex glomerulonephritis. *Clin Immunol Immunopathol.* 1980; 15: 510-24.
 26. Sanders E, Davies M, Coles GA. On the pathogenesis of glomerulonephritis: a clinico-pathological study indicating that neutrophils attack and degrade glomerular basement membranes. *Renal Physiol* 1980; 3: 355-9.
 27. Schreiner GF, Cotran RS, Pardo V, Unanue ER. A mononuclear cell component in experimental immunological glomerulonephritis. *J Exp Med* 1978; 147: 369-84.
 28. Sindrey M, Marshall TL, Naish P. Quantitative assessment of the effects of platelet depletion in the autologous phase of nephrotoxic serum nephritis. *Clin Exp Immunol* 1979; 36: 90-6.
 29. Wiggins RC. Hageman factor in experimental nephrotoxic nephritis in the rabbit. *Lab invest* 1985; 53: 335-48.
 30. Thomson NM, Holdsworth SR, Glasgow EF, Atkins RC. The macrophages in the development of experimental glomerulonephritis. *Am J Pathol* 1979; 94: 223-40.
 31. Hill PA, Lan HY, Nikolic-Paterson DJ, Atkins RC. The ICAM-1/LFA-1 interaction in glomerular leukocytic accumulation in anti-GBM glomerulonephritis. *Kidney Int* 1994; 45: 700-8.
 32. Van Seventer GA, Shimizu Y, Horgan KJ, Luce GEG, Webb D, Shaw S. Remote T cell co-stimulation via LFA-1/ICAM-1 and CD2/LFA-3: demonstration with immobilized ligand/mAb and implication in monocyte-mediated co-stimulation. *Eur J Immunol* 1991; 21: 1711-8.
 33. Korn JH, Rickles FR, Ewan VA, Edward RL, Myers TJ, Onder O. Mononuclear cell modulation of fibroblast procoagulant activity. *J Lab Clin Med* 1982; 99: 657-68.
 34. Zimmerman GA, Prescott Sm, McIntyre TM. Endothelial cell interactions with granulocytes: Tethering and signaling molecules. *Immunol Today* 1992; 13: 93-100.
 35. Southwest Pediatric Nephrology Study Groups. A clinico-pathologic study of crescentic glomerulonephritis in 50 children. A report of the Southwest

- Pediatric Nephrology Study Group. *Kidney Int* 1985; 27: 450-8.
36. Martinez-Hernandez A, Amenta PS. The basement membrane in pathology. *Lab Invest* 1983; 48: 656-77.
 37. Bohrman S-O, Olsen S, Peterson VP. Glomerular ultrastructure in extracapillary glomerulonephritis. *Acta Pathol Microbiol Scand-A Suppl* 1974; 249: 29-54.
 38. Burkholder PM. Ultrastructural demonstration of injury and perforation of glomerular capillary basement membrane in acute proliferative glomerulonephritis. *Am J Pathol* 1969; 56: 251-65.
 39. Min KW, Gyorkey F, Gyorkey P, Lium JJ, Eknayan G. The morphogenesis of glomerular crescents in rapidly progressive glomerulonephritis. *Kidney Int* 1974; 5: 47-56.
 40. Oslen S, Peterson VP, Hansens ES. Immunofluorescence studies of extracapillary glomerulonephritis. *Acta Pathol Microbiol Scand Suppl* 1974; 249: 20-8.
 41. Stejskal J, Pirani CL, Okada M, Mandelanakis N, Pollak VE. Discontinuities(gaps) of the glomerular capillary wall and basement membrane in renal diseases. *Lab Invest* 1973; 28: 149-69.
 42. Kanwar YS, Rosenzweig LJ. Altered glomerular permeability as a result of focal detachment of the visceral epithelium. *Kidney Int* 1982; 21: 565-74.
 43. Lan HY, Nikolic-Peterson DJ, Atkins RC. Involvement of activated periglomerular leukocytes in the ruptured of Bowman's capsule and glomerular crescent progression in experimental glomerulonephritis. *Lab Invest* 1992; 67: 743-51.
 44. Wada G, Makino H, Shikata K, et al. Role of intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1) in nephrotoxic serum nephritis.(Abstract) *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 647.
 45. Kawasaki k, Yaoita E, Yamamoto T, Tamatani T, Miyasaka M, Kihara I. Antibodies Against intercellular adhesion molecule-1 and lymphocyte function-associated antigen-1 prevent glomerular injury in rat experimental crescentic glomerulonephritis. *J Immunol* 1993; 150: 1074-83.
 46. Mulligan MS, Johnson KJ, Todd RF, et al. Requirements for leukocyte adhesion molecules in nephrotoxic nephritis. *J Clin Invest* 1993; 91: 577- 87.
 47. Baricos WH, Shah SV. Proteolytic enzymes as mediators of glomerular injury. *Kidney Int* 1991; 40: 161-73.
 48. Shah SV. Role of reactive oxygen metabolites in experimental glomerular disease. *Kidney Int* 1989; 35: 1093-106.
 49. Cattell V, Jamieson SW. The origin of glomerular crescents in experimental nephrotoxic serum nephritis in the rabbit. *Lab Invest* 1978; 39: 584-90.
 50. Johnson RL, Ziff M. Lymphokine stimulation of collagen accumulation. *J Clin Invest* 1976; 58: 240-52.
 51. Rutherford B, Steffin K, Sexton J. Activated human mononuclear phagocytes release a substance(s) that induces replication of quiescent human fibroblasts. *J Reticuloendothel Soc* 1982; 31: 281-93.
 52. Spielvogel RL, Kersey JH, Goltz RW. Mononuclear cell stimulation of fibroblast collagen synthesis. *Cl Exp Dermatol* 1978; 3: 25-30.
 53. Wahl Sm, Wahl LM, McCarthy JB. Lymphocyte-mediated activation of fibroblast proliferation and collagen production. *J Immunol* 1978; 121: 942-6.
 54. Striker GE, Striker LJ. Glomerular cells in culture. *Lab Invest* 1985; 53: 122-31.
 55. Kreisberg JJ, Karnovsky MJ. Glomerular cells in culture. *Kidney Int* 1983; 23: 439-47.
 56. Neilson EG, Jimenez SA, Philips SM. Cell-mediated immunity in interstitial nephritis. *J Immunol* 1980; 125: 1708-14.
 57. Neilson EG, Zakheim B. T cell regulation, antiidiotypic immunity, and the nephrogenic immune response. *Kidney Int* 1983; 24:289-302.
 58. Melicon C, Lachman L, Killen PD, Morel-Maroger L, Striker GE. Mesangial cells, effect of monocyte products on proliferation and matrix synthesis. *Transplant Proc* 1982; 14: 559-64.
 59. Phan SH, Varami J, Smith D. Rat lung fibroblast collagen metabolism in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1985; 76: 241-7.
 60. Welgus HG, Campell EJ, Bar-Shavit Z, Senior RM, Teitebaum SL. Human alveolar macrophages produce a fibroblast-like collagenase and collagenase inhibitor. *J Clin Invest* 1985; 76: 219-24.
 61. Kovacs EJ, Kelley J. Secretion of macrophage-derived growth factor during acute lung injury by bleomycin. *J Leukocyte Biol* 1985; 37: 1-14.
 62. Kovacs EJ, Kelly J. Lymphokine regulation of macrophages-derived growth factor secretion following pulmonary injury. *Am J Pathol* 1985; 121: 261-8.
 63. Phan SH, Thrall RS. Inhibition of bleomycin-induced pulmonary fibrosis by cobra venom factor. *Am J Pathol* 1982; 107: 25-8.
 64. Fantone JC, Kunkel SL, Zurier RB. Effects of prostaglandins on in vivo immune and inflammatory reactions. In *Prostaglandins and Immunity*. Goodwin JS, editor. Boston: Martinus Nijhoff, 1985: 123-46.

65. Downer G, Phan SH, Wiggins RC. Analysis of renal fibrosis in a rabbit model of crescentic nephritis. *J Clin Invest* 1988; 82: 998-1006.
 66. Merritt SE, Killen PD, Phan SH, Wiggins RC. Analysis of $\alpha 1(I)$ procollagen $\alpha 1(IV)$ collagen, & β -actin mRNA in glomerulus & cortex of rabbits with experimental antiglomerular basement membrane disease. Evidence for early extraglomerular collagen biosynthesis. *Lab Invest* 1990; 63: 762-769.
 67. Wiggins RC, Goyal M, Merritt SE, Killen PD. Vascular adventitial cell expression of collagen I messenger ribonucleic acid in anti-glomerular basement membrane antibody-induced crescentic nephritis in the rabbit. A cellular source for interstitial collagen synthesis in inflammatory renal disease. *Lab Invest* 1993; 68: 557-65.
-