

Bleomycin 투여가 mice 신장에 미치는 독성에 관한 생리학적, 생화학적 및 초미세형태학적 연구

물리치료과 김 상 업
조 교 조 성 태
시간강사 조 성 태

I. 서 론

Bleomycin은 진균류인 *streptomyces verticillus* 배양여액에서 추출된 glycopeptide계 항생제로서 인체의 여러 종양에 항암효과를 지니며 피부 및 폐의 편평상피암, 임파종 및 정소암등에 특히 효과를 지닌다고 알려져 있다.¹⁾ Bleomycin이 화학구조는 propionamide에 결합된 pyrimidine chromophore로 구성된 core에 여러개의 당 및 아미노산이 결합된 구조를 가지며 항암작용을 나타내는 기전은 Bleomycin의 bithiazole group이 암세포의 DNA에 편입되어 DNA 분자를 절단시키는 동시에 절단된 DNA를 재결합 시키는 효소인 DNA polymerase 기능을 억제하며 DNA 합성을 억제하는 것으로 알려져 있다.^{2,3)} Bleomycin의 체내에서의 동태에 관한 연구는 많은학자들에 의해 이루어졌는데, Bleomycin은 노중으로 배설되며 정상적인 사람의 반감기는 1~1.5시간이고 피부, 폐 등에서는 고농도로 장기간 유지되며, 간, 소장 및 근육에서는 저농도로 나타난다고 하였으며⁴⁾ 신기능이 저하된 환자에서는 Bleomycin의 배설은 심하게 지연되며 이는 creatine clearance와 밀접한 관련이 있다고 하였다.⁵⁾ Bleomycin C¹⁴를 이용하여 ascites tumor cell 내에서의 Bleomycin의 분포를 관찰한 결과 Bleomycin은 종양세포의 핵막에 주로 분포되며 이는 Bleomycin의 세포 손상기전과 연관된다고 하였다.⁶⁾ Bleomycin이 피부에서는 고농도로 유지됨으로 특히 피부종양에 효과적이라고 하였으며⁷⁾ 두경부의 편평상피성암, 임파종, 정소의 종양 및 갑상선 papillary adenocarcinoma의 치료에도 Bleomycin이 유용하다고 하였다.^{8,9)} 이와같이 임상적으로 유용하게 사용되는 Bleomycin도 다른 항암제와 마찬가지로 종양세포에만 특이적으로 작용하지 않고 정상세포에도 손상을 주어 여러가지 부작용을 나타내는 것으로 알려져 있다.

본 연구는 Bleomycin이 신장에 미치는 독성에 관한 연구가 미비하고, Bleomycin과 유사한 작용기전을 가진 많은 약제들이 신장에 독성을 미치는 점을 감안할때 비교적 다량의 Bleomycin을 실험동물인 ICR계 mouse에 투여하여 전자현미경을 이용한 신장내의 각 조직을 비교 관찰하여 세포 손상에 대한 기초자료를 제공코자 한다.

II. 재료 및 방법

1. 실험재료

본 실험에 사용한 실험동물은 체중 20g 내외의 ICR계 웅성 mouse 로 동일 조건하에서 일정기간 사육한 후, 건강이 양호하다고 인정되는것을 선택하여 행하였다. 실험기간중 먹이와 물은 무제한 공급 하였다. 실험에 사용한 항생제인 Bleomycin 은 일본 Kayaku 사제품을 사용하였으며, 증류수로 희석하여 사용하였다.

2. 실험방법

가) 약물투여

Bleomycin 이 mouse 의 신장에 미치는 독성에 관하여 연구할 목적으로 증류수로 희석한 Bleomycin 을 복강내로 1 주, 2 주, 3 주, 4 주에 체중 kg 당 20unit 로 주사하였고, 대조군은 생리적 식염수 0.2ml 씩 주사하였다. 본 실험에 사용된 mouse 는 실험군 7 수, 대조군 3 수로 실험 개시일로 부터 5 주후에 도살하여 행 하였다.

나) 생리학적 검사

총혈액량은 Evans blue 희석법을 사용하여 total plasma volume 을 측정하여 계산하였고 적혈구, 백혈구, 혈소판수 및 Hematocrit 치는 voltage pulse 원리를 이용한 다종목계기인 MINOS (STL 형) 을 이용하여 측정하였다.

다) 생화학적 검사

총지질은 phosphovanilin method, total cholesterol 은 enzyme method, BUN 은 urease method, Na, K, Cl 은 ISE method, Ca 은 OCPC method, P 는 Fiske-subbarow method 를 이용하여 측정하고 혈청단백분획은 전기영동법을 이용하였다.

3. 광학현미경적 관찰

도살직후에 신장을 적출하고, 10% formalin 액에 고정한 다음, 수세, 탈수, 투명, 침투등의 과정을 거친다음 박절하여 Hematoxylin & eosin(H&E) 복염색과 PAS 염색을 실시하여 광학현미경으로 확인, 관찰 하였다.

4. 전자현미경적 관찰

절취된 mouse 신장조직을 신속히 1 mm³ 크기로 잘라서 2.5% glutaraldehyde (pH 7.4, 0.1M cacodylate buffer, 4℃)에서 2시간 prefixation 하고, cacodylate buffer(pH7.2)로 15분씩 3회 세척한 후 1% osmium tetroxide 용액 (pH 7.4, 0.1M cacodylate buffer)으로 postfixation 하였다. cacodylate buffer (pH 7.4)로 15분씩 3회 세척한

다음 저농도 ethanol(50%)로 부터 고농도 ethanol 계열하에 탈수하고 propylene oxide 를 사용하여 치환시키고 epon mixture 만들어 침투시킨후 포매하여 35°C에서 12시간, 45°C에서 12시간, 60°C에서 24시간 열중합하여 얻어진 block 을 ultramicrotome(LKB-V형)으로 초박절편을 만들어 1% toluidine blue로 염색하여 기저막의 두께의 평가, mesangium의 증가, 사구체의 세포증가를 관찰하는 L.M. 관찰에 사용했고, 60nm인 초박절편은 Reynold(1963)법¹⁰⁾에 의해 uranyl acetate와 lead citrate로 이중염색하여 전자현미경(JEM 100, CX II형, TEM)으로 가속전압 80KV하에서 관찰, 촬영하였다.

III. 결 과

1. 생리학적 검색소견

대조군과 처리군의 생리학적 변화를 보면 체중, 체온, 총혈액량은 변화가 없고, 적혈구치는 처리군에서 감소를 보여 신장의 변화를 보여 주었고, HCT의 증가 및 혈소판수의 증가와 호흡수, 심박수, 임파구치는 정상적인 범위를 보여주고 있었다(Table 1).

Table 1. Physiological characteristics of normal & experimental groups.

항 목	대 조 군	치 리 군
체 중	20g	20g
체 온	38°C	38°C
총 혈 액 량	1.56 ml	1.56 ml
적 혈 구 치	$7.7 \times 10^6 / \text{mm}^3$	$6.2 \times 10^6 / \text{mm}^3$
Hematocrit	41.5%	46%
혈 소 판 수	$1.52 \times 10^3 / \text{mm}^3$	$2.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$
평균적혈구용적	$53 / \text{mm}^3$	$74 / \text{mm}^3$
호 흡 수	83	83
심 박 수	320	320
임 파 구	12%	12%

2. 생화학적 검색소견

총지질, 총콜레스테롤 및 Blood urea nitrogen(BUN)는 증가추세를 보였고, 무기염류는 정상범위를 보였으며 처리군에서 albumin이 증가추세를 보여 주었다(Table 2).

Table 2. Biochemical characteristics of normal & experimental group.

항 목	대 조 군	처 리 군
총 지 질	30mg/dl	32mg/dl
총콜레스테롤	100mg/dl	120mg/dl
BUN(Blood urea nitrogen)	4mg/dl	5mg/dl
나 트 른	1400mEq/l	1350mEq/l
칼 슈	7.3mEq/l	7.4mEq/l
칼 른	7.0meq/l	7.0meq/l
인	6.2mg/dl	6.2mg/dl
염 소	108meq/l	106meq/l
혈청단백분획	albumin 1.5g/dl	2.0g/dl

3. 광학현미경적 관찰 소견

벽측상피세포의 증식과함께 기저막이 두꺼워져 있으며 심한곳에서는 벽측상피세포의 융합 및 두꺼워진 사구체 기저막, 증식된 간질세포와 이로인한 모세혈관 내강의 협소 그리고 벽측상피세포의 증식과 두꺼워진 기저막을 잘 관찰할 수 있었다 (Fig. 1,2). 근위세뇨관을 이루는 상피세포에서도 쇠자연이 많이 파괴되고 또한 염색성도 감소되었다. 그리고 원위세뇨관 상피세포에서 granular degeneration 이 관찰 되었다 (Fig.3). 사구체의 세포수가 증가되어 있으며 간질세포의 증식이 뚜렷하였다. 사구체기저막은 불규칙하게 두꺼워져 있었고, crescent를 형성하는 부위 및 granularity, 감소된 세포소기관과 공포화도 관찰할 수 있었다 (Fig.4).

4. Mitochondria 의 미세구조변화

팽윤된 사립체의 수가 증가하였고 사립체 기질이 소실되는 현상도 관찰되었다. 만성중독시나 약물 투여시 나타나는 긴막대형태에 등글거나 난형으로의 변형, 불규칙적인 cristae 가 파괴된 사립체가 관찰되었다 (Fig.5).

5. 전자현미경적 관찰 소견

Bowmann's capsule 의 장측상피세포 세포질이 증가되어 있으며 특히 intermediate filament 의 증가가 현저하였다. 족돌기의 융합도 곳곳에서 관찰되었으며 국소적으로 사구체 기저막이 두꺼워진 부위도 나타났다 (Fig.6). 세포질 변성이 심하고 단백질성물질의 축적과 함께 세포질의 심한 변성을 나타내고 있었으며 (Fig.7), 활성화되고 증식된 벽측상피세포의 세포질 내에는 확장된 사립체, 공포화, 용소체 그리고 많은 세포질돌기들이 관찰되었고 이러한 세포질



Fig. 1. Mesangial cell proliferation, thickened glomerular basement membrane, destructed parietal & visceral epithelial cell (H&E, x400).

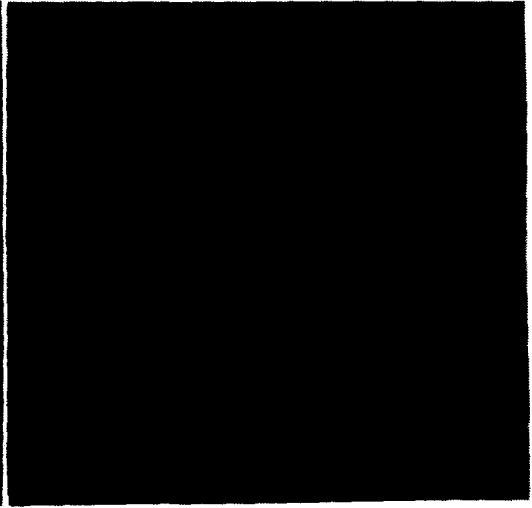


Fig. 2. Damaged distal tubular epithelial cell (H&E, x1,000).



Fig. 3. Granular degeneration in tubular cell (H&E, x400).

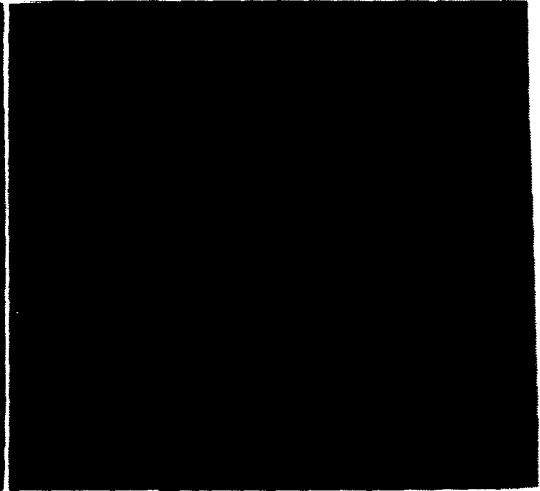


Fig. 4. Diminished cytoplasmic organelles with vacuolation (Toluidine blue, x400).

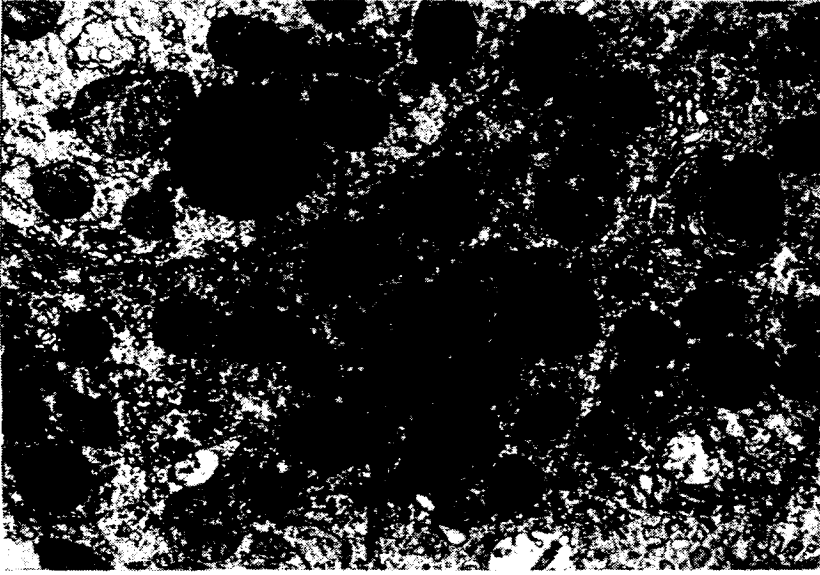


Fig. 5. Ultrastructure changes of mitochondria, swollen of mitochondria, formed of myelin figure were seen (M:mitochondria, ↓; myelin figure, Uranyl acetate and lead citrate, original magnification, x4,000).

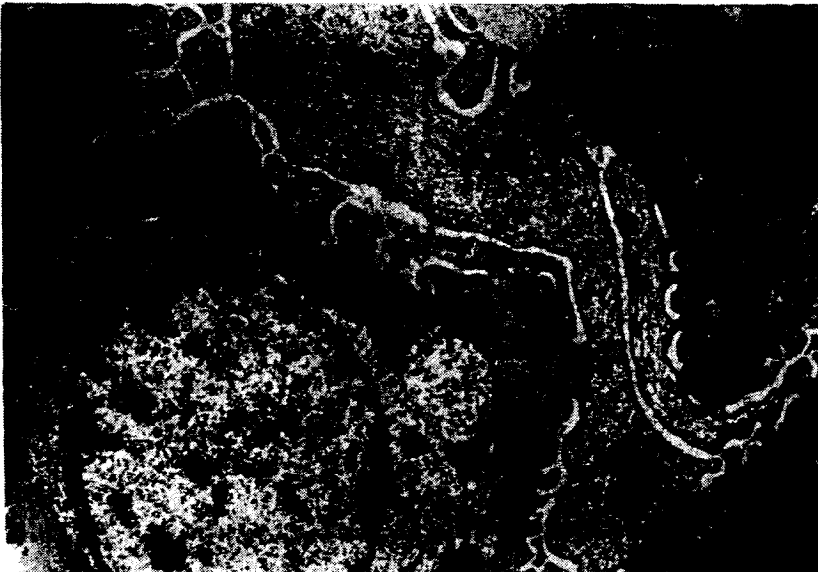


Fig. 6. Fusion of foot process, myelin figure in cytoplasm were seen in the visceral epithelial cell (IF: Intermediate filament, BM: basement membrane, VEP: visceral epithelial cell, FP: foot process, Uranyl acetate & lead citrate, x5,300).



Fig. 7. Degeneration in the cytoplasm, accumulation of protein materials in the endothelial cell were seen (EN : endothelial cell, FP: foot process, ↑ : accumulation of protein, Uranyl acetate and lead citrate, original magnification, x4,000).

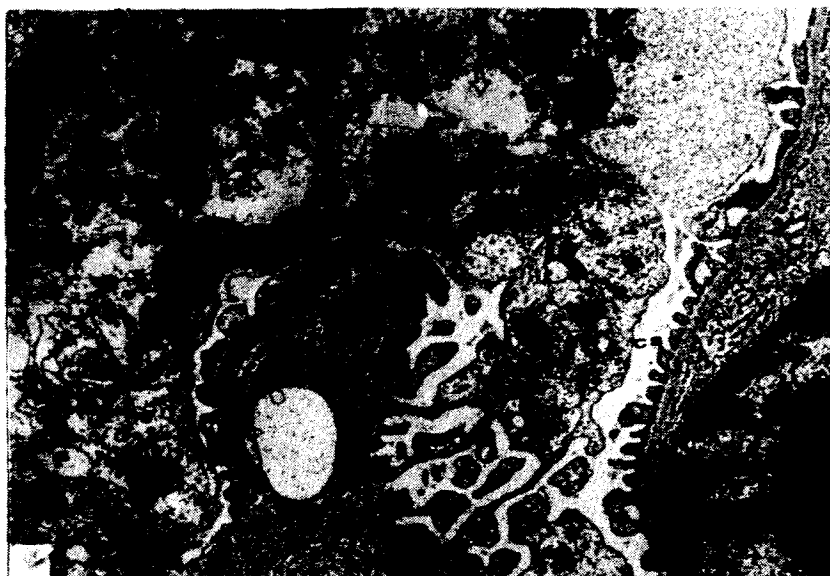


Fig. 8. Swollen and vacuolated mitochondria in the cytoplasm of activated and proliferated parietal epithelial cell were seen (M:mitochondria, FP:foot process, BM; basement membrane, Uranyl acetate and lead citrate, original magnification, x5,300).

돌기들이 인접한 벽측상피세포와의 융합도 관찰되었다 (Fig.8).

IV. 고 찰

화학물질의 독성으로 인해서 야기되는 세포손상은 화학물질등이 직접 세포막성분을 분해하거나 결합함으로써 mcbrane permeability에 급작스런변화를 초래하여 세포외액의 Ga^{++} , Na^+ 과 같은 다양한 ion 성분이 세포내 성분으로 발생된다고 보고하였다.^{16~17)}

Bleomycin은 진균류인 streptomces verticillus의 배양여액에서 추출된 glycopeptide계 항생제로서 피부와 폐의 편평상피암의 강한 항암효과를 지닌다.¹⁾ Bleomycin의 화학구조는 propionamide에 결합한 pyrimidine chromophore로 구성된 core에 여러개의 당 및 아미노산이 결합된 구조를 지니며 bithiazole carboxylic acid의 말단에 결합 amide기의 종류에 따라 Bleomycin A₁, Bleomycin A₂, Bleomycin B₂ 및 Bleomycin A₅ 등의 유도체가 있으며 임상적으로는 폐독성이 비교적 적은 Bleomycin A₂, Bleomycin B₂ 등이 주로 사용된다.¹⁸⁾ 항암작용의 기전은 Bleomycin의 bithiazole group이 암세포의 DNA에 편입되어 DNA분자를 절단시키는 동시에 절단된 DNA를 재결합시키는 효소인 DNA polymerase의 기능을 억제하여 DNA 합성을 억제하는 것으로 알려져 있다. Bleomycin은 일반적인 부작용으로 고열, 위장관장애, hyperkeratosis, alopecia, stomatitis 등을 유발한다고 알려져 있으며⁸⁾ 특히 Bleomycin이 축적되는 피부와 폐에서 심한독성을 유발하는데 이중 폐독성은 Bleomycin에 의한 폐의 손상과정은 Bleomycin투여초기 capillary endothelium의 blebbing과 interstitial edema에서 폐간질의 섬유화와 동시에 편평상피인 type I pneumocyte가 소실되고 특징적으로 입방형인 type II pneumocyte가 증식하게 되는데 이때 증식된 type II pneumocyte는 많은 섬모를 지닌 것으로 알려져 있다.¹²⁾ Lowitz는¹⁹⁾ Bleomycin의 피부독성으로 압력을 받는 부위에 erythema가 호발되고 자극을 받는 부위에 hyperpigmented striae가 호발하는데 이는 특정 부위에 대한 압력과 자극이 혈류 및 약제의 분포를 증가시키기 때문이라고 하였다. Leith 및 Lewinsky는²⁰⁾ Bleomycin이 방사선조사에 대한 피부반응을 손상시킨후 치유과정을 지연시킨다고 하였으며 Edward 등은²¹⁾ 안구의 hyaloid vascular system이 남아있는 출생 10일 이내의 흰쥐에 Bleomycin을 투여하면 수정체의 혼탁이 유발된다고 하였다. 한편 항생제, 항암제 및 중금속등 신장에 독성으로 작용하는 여러가지 화합물을 투여한 실험동물에서 나타난 신장의 사구체 및 근위세뇨관, 원위세뇨관상피세포의 형태학적 변화가 여러 학자들에 의하여 보고되었다.

Suzuki 등은²²⁾ glycerin의 투여로 acute tubular necrosis를 유발한 흰쥐의 신장에서 세뇨관 피사초기에 근위세뇨관 상피세포의 사립체에서 종창과 기질의 전자밀도 감소가 나타났고 세포의 기저부 및 중앙부에서 막성구조물인 conglomeration이 관찰되었으며 시간이 경과함에 따라 세포상부에서는 상부세포막의 함입에 의한 소포와 공포가 증가하고 세포의 기저부에

서는 microbody 가 증가하는등 미세구조의 변화가 관찰되었으며 이상의 변화는 근위세뇨관상
 피세포의 비정상적인 대사과정과 혈관내 출혈에 의한 것이라고 주장하였다. Lavin 및 Koss
 는²³⁾ alkylating agent 인 cyclophosphamide를 투여한 흰쥐 신장의 근위세뇨관 상피세포에
 서 RER, SER 및 golgi complex의 확장과 함께 free ribosome이 증가했으며 이는 간에서
 대사가 일어나는 cyclophosphamide의 대사산물이 근위세뇨관 상피세포에 독성으로 작용하기
 때문이라고 주장하였다.

Weiss가²⁴⁾ 지적한 바와 같이 사립체는 각장기가 수행하는 고유기능에 따라 다양한 형태
 또는 구조를 띠고 있는데 본 실험을 통해보면 긴 막대형태에서 등글거나 난형으로의 변형, 불
 규칙적인 cristae와 확장되거나 파괴된 사립체가 관찰되었고, 기질내에는 미세한 부종이 관
 찰되었다.

사구체 혈관을 구성하는 구조물들의 형태학적 변화는 사립체 병변에 그 근원을 갖는듯하며
 사립체 변형의 초미세 형태학적 변화는 사립체의 부종, 사립체막의 변성, 파열, 사립체능의 소
 실, myelin figure 등이 관찰되었는데 이는 항생제 투여로 인해 ATP를 형성하지 못해 ATPase
 의존성 물질에 영향을 미쳐 세포손상을 가져온다고 사료된다. 이와같이 세포가 생존하는데 사
 립체의 존재는 필수적이다. 세포장애에서 제일 먼저 나타나는 변화는 ATP 합성 저해이다. 따라
 서 독성물질로 인한 형태학적 변화과정을 사립체를 통해 초미세형태학적 검색을 할 필요가 있
 으며 이는 괴사와 자가용해의 차이를 규명하는데 도움이 되리라 사료된다.

본 실험에서 mouse에 bleomycin을 투여한 후 신사구체와 근위세뇨관 및 원위세뇨관 상피
 세포의 미세구조를 관찰하고 사구체 벽측 상피세포의 미세구조 변화를 관찰한 결과 사구체
 벽측상피세포의 증식으로 기저막이 두꺼워져 있으며 벽측 및 장측상피세포의 융합 및 증식된
 간질세포와 이로인한 모세혈관내강의 협소, 그리고 근위세뇨관 상피세포에서 쇄자연이 많이 파
 괴되고 원위세뇨관에서 granular degeneration이 관찰되었다. 그리고 사구체의 세포수가 증
 가되어 있으며 crescent를 형성하는 부위 및 granularity, 감소된 세포소기관과 공포화, 세
 포질내의 사립체의 수적 감소와 공포화, cell lysis 등은 형질내세망의 확장으로 여겨진다. 이
 와같은 현상은 bleomycin이 독성에 의한 세포막의 손상으로 투과성이 증가하여 세포내의 전
 해질이 감소가 일어나며 더 나아가 세포자체의 손상으로 인하여 재흡수 및 그 대사에 관계하는
 alkaline phosphatase 활성저하로 유발된 것으로 추측되며 사구체 및 근위세뇨관, 원위세뇨관
 상피세포의 미세구조에 변화를 유발시키는 것으로 사료된다.

V. 결 론

Bleomycin이 mouse의 신장에 미치는 독성을 규명하고자 증류수로 희석한 Bleomycin을
 복강내로 1주, 2주, 3주, 4주에 체중 kg당 20units씩 각각 주사한후, 5주후에 혈액을 채
 취하여 생리학적, 생화학적 변화를 측정하고, 좌측신장을 적출하여 전자현미경을 통한 미세구

조를 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

생리학적 변화를 보면, 적혈구치의 감소 및 HCT, 혈소판수, 평균적혈구용적의 증가를 보여 주었고, 생화학적 변화는 총지질, 총콜레스테롤, BUN, albumin 등이 증가를 보여 주었다. 기저막의 증식과 벽측상피세포의 융합과 이로 인한 모세혈관 내강의 협소, 근위 및 원위 세뇨관 상피세포에서 파괴된 핵자연, granular degeneration 및 crescent 형성, 족돌기의 융합과 세포질변성이 관찰되었다. 활성화되고 증식된 벽측상피세포에서의 확장된 사립체, 공포화, lysosome 그리고 많은 세포질 돌기들이 관찰되었다. 또한 등글거나 난형으로의 변형된 사립체 및 불규칙적인 cristae 와 파괴된 사립체가 관찰되었다.

이상의 변화를 종합한 결과 bleomycin은 mouse의 신장의 신사구체 및 근위 및 원위세뇨관 상피세포에 독성으로 작용하는 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Ichikawa, T., Nakano, I., and Hirokawa, I.: "Bleomycin treatment of the tumors of penis and scrotum," *J.Urol.*, **103**, 699,(1969)
2. Bornstein, R.S., Hungerford, D.A., Maller, G., Engstorm, P.F., and Yarrbro, J.W.: "Cytogenetic effects of bleomycin therapy in Man," *Cancer Res*, **31**, 2004,(1971)
3. Diciocio, R., and Sirvastava, B.I.: "Effect of bleomycin on dexynucleotide polymerizing enzymes from human cells," *Cancer Res.*, **36**, 1664,(1976)
4. Ohmura, T., Holland, J.F., Masuda, H., Walingunda, J.A., and Goldberg, G.A.: "Microbiological assay of bleomycin; inactivation, tissue distribution and clearance," *Cancer*, **33**, 1231,(1974)
5. Croke, S.T., Luft, F., Broughton, A., Strong, J., Casson, K., and Einhorn, L.: "Bleomycin serum pharmacokinetics as determined by a radioimmunoassay and a microbiologic assay in a patient with compromised renal function," *Cancer*, **30**, 1430,(1977)
6. Fujimoto, J.: "Radioautographic studies on the intracellular distribution of bleomycin C¹⁴ in mouse tumor cell," *Cancer Res.*, **34**, 2969,(1974)
7. Umezawa, H., Ishizuka, M., Maeda, K., and Takeuchi, T.: "Studies on bleomycin," *Cancer*, **20**, 891,(1967)
8. Shastri, S., Slayton, R.E., Wolter, J., Perlia, C.P., and Taylor III, S.G.: "Clinical study with bleomycin," *Cancer*, **28**, 1142,(1971)
9. Harada, T., Nishikawa, Y., Suzuki, T., Ito, K., and Baba, S.: "Bleomycin treatment for cancer of the thyroid," *Am. J. Surg.*, **122**, 53,(1971)
10. Thompson, G.R., Baker, J.R.: "Preclinical toxicologic evaluation of bleomycin, a new antitumor antibiotic," *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **22**, 544,(1972)
11. Fleishman, R.W., Baker, J.R., Thompson, G.R., Schaeppi, U.H., Illiersi, V.R., Cooney, D.A., and Davis, R.D.: "Bleomycin induced interstitial Pneumonia in dogs," *Thorax.*, **26**, 675,(1971)
12. Bedrossian, C.W.M., Luna, M.A., Mackay, B., and Lichtiger, B.: "Ultrastrure of pulmonary bleomycin toxicity," *Cancer*, **32**, 44,(1973)

13. Adamson, I.Y.R., and Bowden, D.H.: "The Pathogenesis of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice," *Am. J. Patho.* **77**,185,(1974)
14. Reynolds, E.S.: "The use of lead citrate at high pH as an electron microscopy," *J. Cell Biol.*, **17**,208,(1963)
15. Flickinger, C. J., J.C.Brown,H.C.Kutchai, and J.W.Ogilvie:Medical cell biology, Philadelphia, W.B.Saunders Company, 323,(1979)
16. Robbins, S.L., R,S.Cotran, and V.Kumar:Pathologic basis of disease, 3rd ed., Philadelphia, W. B.Saunders Company, 10,(1984)
17. Hecker, E.: "Cell membrane associated protein kinase C as a receptor of diterpene ester co-carcinogens of the tumor promotor type and the phenotypic expression of tumors," *Drug Res.*, **35**(12a),1890, (1985)
18. Ishizuka, M., Takagama, H., and Umezawa, H.: "Activity and toxicity of bleomycin," *J. Antibiot.*, **20**,15,(1967)
19. Lowitz, B.B.: "Streaking with bleomycin," *New Eng.J.Med.*, **292** ,1300,(1975)
20. Leith, J.T., and Lewinsky B.S.: "Modification of the response of mouse skin to X-irradiation by bleomycin treatment," *Proc. Eur.Soc.Rad.Biol.*, **45**,757,(1976)
21. Edwards, G.A., Bernardino, V.B., Babcock, V.I., and Southam,C.M.: "Cataracts in bleomycin treated rats," *Am. J. Patho.*, **80**,539,(1975)
22. Suzuki, T., and Mostofi, F.K.: "Electron microscopic studies of acute tubular necrosis." *Lab. Invest.*, **15**,1225,(1966)
23. Lavin, P., and Koss, L.G. : "Effects of a single dose of cyclophosphamide on various organs in the rat," *Am. J. Pathol.*, **62**,169,(1971)
24. Weiss, L.:Histology, cell & tissue Biology, 5th ed, Macmillan press, 1124,(1983)

**Physiological, Biochemical and ultrastructural studies
on Bleomycin induced nephrotoxicity in mice.**

Sang-Yub Kim,

Sung-Tai Cho.

Dept. of Physical Therapy

Kwangju Health Junior College

** Part - time lecturer*

>Abstract<

Bleomycin, a glycopeptide antibiotic isolated from *Streptomyces Verticillus*, has been used as an anticancer drug active against human squamous cell carcinoma of skin and lung. In this experiment, the author pursued the effect of bleomycin on the mouse kidney, observing the physiological, biochemical and ultrastructural changes in glomerulus and convoluted tubules. Mice(ICR strain) were used as experiment animals which were divided into two groups, the control and experimental groups. In order to elucidate the nephrotoxicity of the mouse administrated bleomycin in D.W., this study was carried out. Bleomycin was injected 20 units per kg of body weight to abdominal portion of the mouse in 1 week, 2 weeks, 3 weeks, and 4 weeks. After 5 weeks, the left kidney was taken out from the mouse with injected bleomycin and investigated the damages of the cells by the ultrastructural inspections. The results obtained were as follows

1. The thickened basement membrane of glomerulus and closed urinary space, fused parietal epithelial cells were observed, respectively.
2. Destructed brush border, granular degeneration, formed crescent, fused foot process, vacuolation of proximal and distal convoluted tubules were shown.
3. Physiological characteristics of experimental groups, thrombocyte, Hematocrit and MCV were significantly increased.
4. Total lipid concentration, blood urea nitrogen were slightly increased and total cholesterol and albumins were significantly increased on all experimental groups.

5. In the structural changes of the mitochondria in kidney treated with bleomycin the organelles changes into a spherical or oval shapes, irregular cristae and destructed mitochondria were shown.

From the above results, bleomycin damages both proximal and distal convoluted tubular epithelial cells and glomerulus in mice kidney.