

# 무엇이 방광섬유화를 일으키는가?: 비정상 신경분포 또는 비정상 방광역학의 영향

## What Causes Bladder Fibrosis?: Abnormal Innervation or Abnormal Bladder Dynamics

Ji Yeun Noh, Sang Won Han<sup>1</sup>, Jang Hwan Kim<sup>1</sup>, Chan Soo Kim<sup>1</sup>, Chang Hee Hong<sup>2</sup>

From Brain Korea 21 Project for Medical Science, <sup>1</sup>Department of Urology, College of Medicine, Yonsei University, <sup>2</sup>Department of Urology, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea

**Purpose:** Bladder tissue fibrosis is characterized by the abnormal deposition of connective tissue within different layers of the bladder wall, resulting in "non-compliance". The different etiologies of bladder fibrosis are either neurogenic, which encompasses myelodysplasia and spinal cord injury, or nonneurogenic, due to a bladder outlet obstruction. In this study, bladder fibrosis was examined to see if it was due to the effect of an abnormal innervation or to abnormal bladder dynamics.

**Materials and Methods:** Thirty-five male Sprague-Dawley rats (250-300g) were divided into four groups; the normal (n=5), bilateral pelvic nerve transection; denervation (n=10), vesicostomy (n=10) and vesicostomy after denervation (n=10) groups. After 4 weeks, the bladders of the animals in each group were obtained. In the histological study, the collagen to muscle ratio from Masson's trichrome staining, and the elastin density (%) from Van Gieson staining, were determined using a Metamorph ver 4.6r5 image analyzer. The TGF- $\beta$ 1 and collagen III protein expressions were detected by Western blotting.

**Results:** The collagen to muscle ratios of the normal, vesicostomy, denervation and vesicostomy after denervation groups were;  $0.67 \pm 0.04^*$ ,  $0.67 \pm 0.04^*$ ,  $1.25 \pm 0.03^*$  and  $0.96 \pm 0.02$  ( $*p < 0.001$ ) and the elastin densities were  $14.73 \pm 1.09^{**}$ ,  $16.38 \pm 2.27$ ,  $23.6 \pm 1.93^{**}$  and  $18.35 \pm 1.27$ , respectively ( $**p < 0.01$ ). From the Western blotting, the denervation group showed significantly increased TGF- $\beta$ 1 and collagen III protein expressions compared with the normal and vesicostomy groups.

**Conclusions:** The orders of the collagen to muscle ratio and the deposition of elastin were; denervation > vesicostomy after denervation > vesicostomy > normal from the histological study. The levels of TGF- $\beta$ 1 and of collagen III in the denervation group were higher than those in the vesicostomy after denervation group. The above findings show that pressure and nerve innervation in the bladder both have significant effects on the process of bladder fibrosis. Meanwhile, a vesicostomy could reduce the fibrotic effect caused by denervation, although this is not complete. (*Korean J Urol* 2003;44: 1058-1063)

**Key Words:** Bladder, Fibrosis, Innervation, Urodynamics

대한비뇨기과학회지  
제 44 권 제 10 호 2003

연세대학교 의과대학  
BK21의과학사업단, <sup>1</sup>비뇨기과학교실,  
<sup>2</sup>한림대학교 의과대학 비뇨기과학교실

노지연 · 한상원<sup>1</sup> · 김장환<sup>1</sup>  
김찬수<sup>1</sup> · 홍정희<sup>2</sup>

접수일자: 2003년 5월 22일  
채택일자: 2003년 8월 11일

교신저자: 한상원  
신촌 세브라스병원 비뇨기과  
서울시 서대문구 신촌동 134  
☎ 120-752  
TEL: 02-361-5801  
FAX: 02-312-2538  
E-mail: swhan@yumc.  
yonsei.ac.kr

## 서 론

방광조직섬유화는 방광벽의 간조직 침적이 특징이며<sup>1</sup> 이로 인해 방광의 비순응(non-compliance), 과반사 방광, 배뇨 곤란 실조 등이 나타난다.<sup>2</sup> 방광의 유순도의 감소가 지속되는

경우에는 배뇨 장애의 원인이 되며, 방광의 유순도가 감소하면 배뇨장애가 속발되며 방광이 충만되었을 때 방광 내압을 상승시켜 신기능을 악화시키는 원인이 된다.<sup>3</sup> 한편, 방광의 유순도는 방광근세포와 결합조직 성분의 상대적 비율과 결합조직 성분 중 콜라겐과 엘라스틴의 비율에 따라 결정된다.<sup>4</sup> 방광섬유화의 병적 상태에서는 방광벽 내 콜라겐

과 엘라스틴이 증가하며,<sup>5,8</sup> 주요 섬유화 성장인자인 TGF- $\beta$ 1이 증가 한다.<sup>9</sup> 이러한 변화는 폐섬유증,<sup>10</sup> liver fibrosis,<sup>11</sup> radiation-induced muscle fibrosis,<sup>12,13</sup> 사구체경화증,<sup>14</sup> 심내막 심근섬유증, 피부경화증,<sup>15</sup> keloids, hypertrophic scarring<sup>16</sup> 등 방광 이외 다른 조직의 섬유화에서도 관찰된다.

방광섬유화를 일으키는 중요한 원인으로는 비정상 신경 분포와,<sup>6,17</sup> 비정상 방광역학이 있다.<sup>7,18</sup> 위 두 가지 중요한 원인의 섬유화 기전은 다를 것이 분명한 데도 불구하고 그 차이에 대한 비교 연구는 부족한 실정이다. 물론 방광하부 폐색으로 인한 방광조직 섬유화 조직을 대상으로 비정상 간조직 침적 등의 형태변화와 섬유화 기전을 조사한 연구 결과는 많으나, 또 다른 중요한 원인인 비정상에 따른 변화에 관하여 더 많은 연구가 필요하다.

본 연구에서 저자들은 요의 저장과 배뇨반사에 관여하는 골반신경 (pelvic nerve)을 절단한 골반신경 절단군을 만들어 비정상 신경분포와 그 결과 나타나는 방광하부폐색으로 인한 비정상 방광역학의 상황에서 방광섬유화를 관찰하였고, 이러한 골반신경 절단군을 비정상 방광역학의 인자를 제거한 실험동물군인 골반신경 절단 후 바로 방광루설치술을 시행한 군과 비교함으로써, 방광섬유화의 원인이 비정상 신경분포 때문인지, 비정상 방광역학의 문제인지를 밝히고자 하였다. 또한, 정상대조군과 방광루설치술만을 처치한 실험동물군과의 비교를 통하여 방광섬유화의 정도를 관찰하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 실험동물

실험동물은 동일 조건하에서 사육된 250-300g (9주)의 Sprague-Dawley 흰쥐 수컷을 사용하여, 정상대조군 (n=5), 골반신경을 양쪽 모두 절단한 신경절단 (denervation) 군 (n=10), 방광을 절개하여 복부 피부에 문합한 방광루설치술 군 (n=10), 골반신경을 절단한 후 바로 방광루설치술을 시행한 군 (n=10)으로 구분하였다.

방광루설치술군은 하복부를 종절개하고 방광의 원개 (dome)를 열어 복부피부에 문합함으로써 방광 내 소변이 저항 없이 배출되도록 하였다. 골반신경 절단군은 방광루설치술과 같은 방법으로 하복부 종절개 후 요관방광 이행부의 외측으로 지나가는 골반신경총을 물리적으로 적출하였다. 신경절단 처치 후 방광의 팽만을 관찰하였고, 4주째 방광 조직을 얻어 조직형태학적 방법과 분자생물학적 방법으로 효과적으로 골반신경이 절단되어 신경인성 방광이 만들어졌는지를 확인하였다. 정상대조군은 하복부 절개 후 바로 다시 피부를 봉합하였다. 실험 처치 후 감염을 방지하기

위해 1주일간 항생제 (암피실린, 150mg/kg)를 투여하였고, 처치 4주 후 ketamine (50mg/kg, i.v.) 마취하여, 각 군의 방광 조직을 적출하였다.

### 2. 조직염색 및 조직형태학적 분석

실험처치 4주 후 방광조직의 외관상 변화를 살펴보고, 습중량을 측정하였고, 조직학적 변화를 H&E 염색을 통하여 확인하였다. 또한, 섬유화 상태를 확인하기 위하여 방광의 고유층 (lamina propria) 부위에서의 변화를 관찰하고 분석하였다. Masson's trichrome 염색하여, 먼저 방광 고유층의 위치를 지정한 후 콜라겐과 근육의 면적 (%)을 구하고, 콜라겐과 방광근육의 상대적인 비율을 측정하였다. 한 슬라이드마다 무작위로 5번 다른 위치를 지정하여 값을 얻었고, 비율의 평균값을 구하고 통계 처리하였다. 엘라스틴 면적 (%) 변화를 조사하기 위하여 elastic Van Geison 염색하여, 콜라겐 분석과 동일한 방법으로 전체 조직 중 엘라스틴 면적을 구하였다. 모든 조직형태학적 분석은 Metamorph ver4.6r5 이미지 분석기 (Universal imaging co., USA)를 사용하였으며, 비율과 면적분포 측정 시 염색 상태를 고려하여 각각 동일한 색조 (hue) 값을 적용시켜 객관화시켰다.

### 3. 단백질 추출 및 Western blot

각 모델의 방광 조직을 4°C에서 0.1M PBS (potassium phosphate sodium, pH 7.4)로 균질화시키고, lysis buffer (100mM NaCl, 10mM EDTA (pH 8.0), 10mM Tris-HCl (pH 7.6), 1 $\mu$ g/ $\mu$ l aprotinin, 100 $\mu$ g/ $\mu$ l PMSF)로 용해시켰다. 단백질 농도는 Bio-rad protein assay kit (Bio-Rad Lab., USA)을 이용하여 측정하였다. SDS-polyacrylamide gel (9% separating gel, 5% stacking gel)에 각 lane당 20 $\mu$ g의 단백질을 loading 하여 120volt에서 2시간 동안 전기영동을 시행하였다. 분리된 단백질을 semi-dry transfer units (Hoefer, USA)을 이용하여 PVDF membrane (Bio-Rad, USA)에 transfer하였고, Ponceu S (Sigma Chemical Co., USA)로 확인한 후, blocking solution (5% non fat milk/TBST)으로 4°C로 2시간 반응시켜 내인성 인자들을 차단하였다. 일차 항체로, 콜라겐 III (Oncogene, USA, 1:500배 희석)와 TGF- $\beta$ 1 (Santa Cruz Biotechnology, USA, 1:100배 희석)을 사용하여 4°C에서 하룻밤 반응시켰고, TBST (20mM Tris HCl (pH 7.6), 150mM NaCl, 0.05% (v/v) Tween 20)로 10분간 3회 세척한 후 이차 항체 horse radish peroxidase conjugated goat anti-rabbit IgG (Upstate, USA, 1:2000배 희석)와 실온에서 1시간 반응시켰다. Chemiluminescence reagent (ECL kit, Amersham, USA)로 1분 발색 반응한 후 Hyperfilm ECL (Amersham pharmacia, England)에 노출하여 현상하였다. Protein standard molecular marker는

precision protein standards (Bio-Rad Lab., USA)를 이용하였으며, 각 단백질의 밀도 측정은 densitometric scanning analysis (TINA ver. 2.10e, Germany)를 이용하여 정량하였고, background unit과의 상대적 밀도로 표시하였다. 모든 세포 내에서 동일 양이 발현되는 housekeeping 단백질은 alpha tubulin (Santa Cruz Biotechnology, USA, 1:1000배 희석)을 사용하여 비교하였다.

#### 4. 통계처리

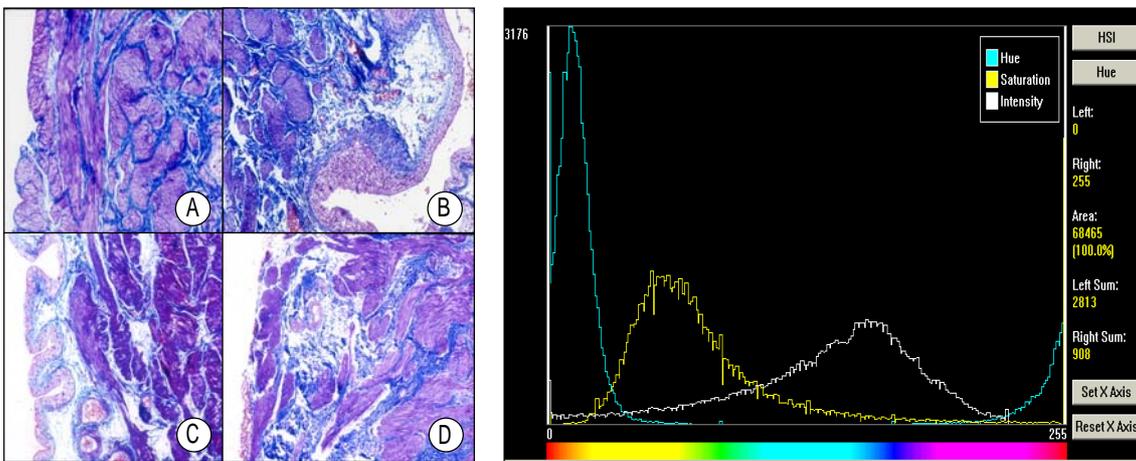
데이터는 평균±표준편차로 나타냈으며, Sigma stat를 이

용하여 ANOVA 분석을 하였고, p값이 0.05 미만인 경우를 통계적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

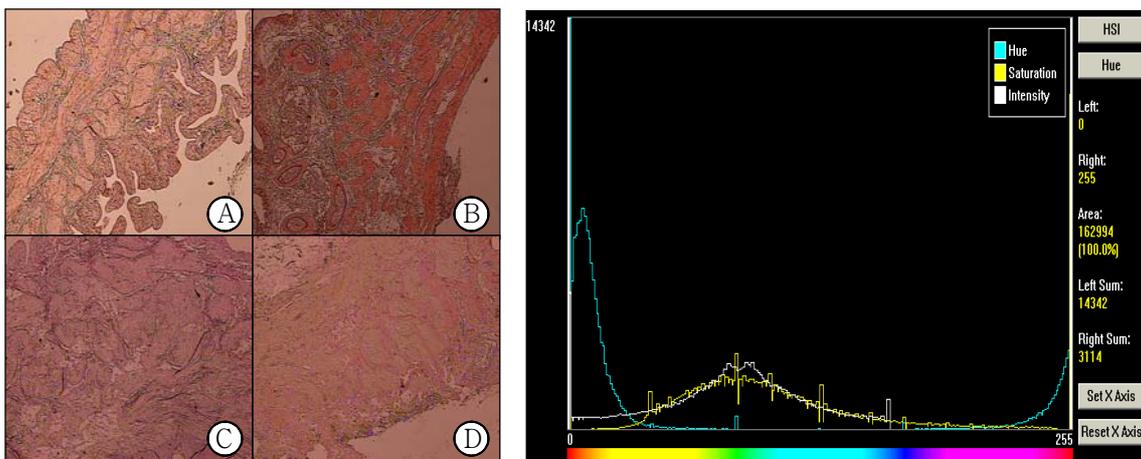
## 결 과

### 1. 방광의 조직형태학적 특성

방광의 습중량 (g)은 정상대조군이 0.11±0.02이고 신경절단군 0.41±0.01으로 신경절단 4주 후에 4배 증가하였다. 신경절단군과 신경절단 후 방광루설치술군은 다른 군에 비해 결체조직에 콜라겐이 비정상적으로 많은 양이 침적되어 있



**Fig. 1.** Photomicrographs illustrating sections from a Sham op. bladder (A), Vesicostomy bladder (B), Denervated bladder (C), Denervation + Vesicostomy bladder (D) with Masson's trichrome staining (x100). Color image analysis generated histogram of the hue component with visible light spectrum as ordinate (obtained using Metamorph ver 4.6r5 image analysis software). Band-widths within the color spectrum correspond to collagen (blue) and smooth muscle (red), components of the bladder muscularis layers.



**Fig. 2.** Photomicrographs illustrating sections from a Sham op. bladder (A), vesicostomy bladder (B), denervated bladder (C), denervation + vesicostomy bladder (D) with elastic Van Gieson staining (x100). Color image analysis generated histogram of the hue component with visible light spectrum as ordinate. Band-widths within the color spectrum correspond to elastin (black), collagen (red) and smooth muscle (yellow) components of the bladder muscularis layers.

있고, 엘라스틴 섬유가 근육 사이로 침투한 것을 관찰할 수 있었다 (Fig. 1, 2). 콜라겐과 방광근육의 상대적인 비율은 정상대조군, 방광루설치술군, 신경절단군, 신경절단 후 방광루설치술군에서 각각  $0.67 \pm 0.04$ ,  $0.67 \pm 0.04$ ,  $1.25 \pm 0.03$ ,  $0.96 \pm 0.02$ 이었고, 신경절단군과 방광루설치술군, 그리고 신경절단군과 정상대조군에서 의미 있는 차이를 보였다 ( $p < 0.001$ ). 또한, 조직 중 엘라스틴 면적 (%) 함량은 정상대조군, 방광루설치술군, 신경절단군, 신경절단 후 방광루설치술군에서 각각  $14.73 \pm 1.09$ ,  $16.38 \pm 2.27$ ,  $23.6 \pm 1.98$ ,  $18.35 \pm 1.27$ 이었고, 정상대조군과 신경절단군은 나머지 군에 비해

의미 있는 증가가 있었다 ( $p < 0.01$ ) (Table 1).

2. Western blot

정상대조군, 방광루설치술군, 신경절단군, 신경절단 후 방광루설치술군에서 처치 4주 후 적출한 방광 조직으로 TGF- $\beta$ 1과 콜라겐 III에 대한 Western blot을 시행한 결과, TGF- $\beta$ 1의 상대밀도는 각각  $40.89 \pm 2.01$ ,  $50.86 \pm 2.12$ ,  $98.77 \pm 3.11$ ,  $84.92 \pm 2.20$ 이었으며, 콜라겐 III는 각각  $16.94 \pm 3.02$ ,  $30.73 \pm 3.01$ ,  $96.74 \pm 2.02$ ,  $39.94 \pm 2.09$ 였다 ( $p < 0.001$ ) (Fig. 3). 신경절단군에서 두 단백질의 발현 정도가 가장 높으며, 이 결과는 조직형태분석에서 나타난 콜라겐의 증가 양상과 같았다.

Table 1. Collagen to muscle (C/M) ratio and elastin density (%) in each group

	NL	V	D	D+V
C/M ratio	$0.67 \pm 0.04$	$0.67 \pm 0.04$	$1.25 \pm 0.03^*$	$0.96 \pm 0.02$
Elastin %	$14.73 \pm 1.09$	$16.38 \pm 2.27$	$23.6 \pm 1.98^{**}$	$18.35 \pm 1.27$

\*:  $p < 0.001$ , compared to NL and V, \*\*:  $p < 0.01$ , compared to NL, NL: Sham op. bladder, V: vesicostomy bladder, D: denervation bladder, D+V: denervation + vesicostomy bladder

고찰

임상적으로 방광조직 섬유화는 배뇨근의 변화, 세포외 간질 (extracellular matrix)의 변화에 의해 수축력의 변화 및 불안정한 방광 등의 여러 기능적인 변화가 발생하게 된다. 여기에는 형태학적, 생화학적 그리고 생리학적인 변화가 관여하며,<sup>19,20</sup> 이에 따라 그 기능이 다양하게 변화한다.

방광 외의 다른 기관들에 있어서도 섬유화의 원인과 기전에 관해 많은 연구 결과들이 보고되고 있는데, 콜라겐의 합성 및 축적과 같은 세포간물질의 변화와 콜라겐 유전자 발현을 조절하는 사이토카인 (cytokine)인 TGF- $\beta$ 1의 증가는 맥락을 같이한다.<sup>9,12</sup>

방광 섬유화의 원인은 방광하부폐색과 같은 비신경인성 방광과 척수수막류나 척수손상 등의 신경인성방광에서 찾아볼 수 있으며, 각 방광섬유화의 원인 모델에서 배뇨근의 조직학적 형태 변화와 방광의 비정상 기능과의 관계를 규명하려는 시도가 있었다. 먼저, 방광하부폐색으로 인한 방광조직 섬유화의 연구에서, 방광하부가 폐색된 태아 방광에서는 콜라겐과 엘라스틴의 증가가 관찰되며,<sup>21</sup> 방광출구 부분폐색 시 콜라겐 I, III가 증가하는데, 이 증가는 세포의 프로콜라겐 mRNA 발현을 감소시키는 인터페론 감마 (IFN- $\gamma$ ) 처리 시 감소된다.<sup>22,23</sup> 또한, 부분 요도폐색이 방광의 콜라겐 유형 I, III, IV 및 metalloproteinase (MMP)-2의 유전자에 영향을 미친다는 보고가 있으며, TGF- $\beta$ 1의 증가 또한 관찰되었다.<sup>24</sup> TGF- $\beta$ 1은 성장인자 중 하나로 세포외간질 (extracellular matrix) 단백질의 합성을 유도하는 섬유화의 진행을 확인하는 중요한 인자이다.

신경인성 방광 이상 원인으로 척수수막류의 조직에서 방광 평활근과 결합조직의 형태학적 특징을 살펴본 결과, 평활근 사이로 결합조직이 침적되어 있는 것을 확인하였고, 척수수막류 환자의 방광에서는 정상인의 조직에서보다 결

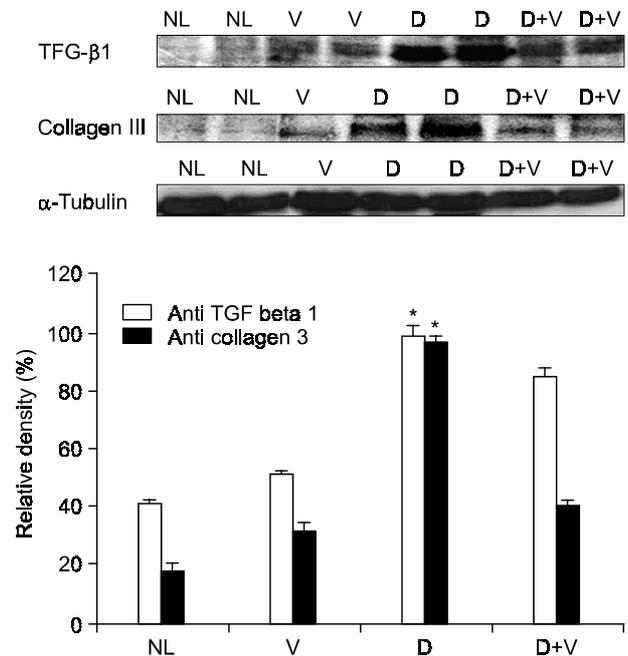


Fig. 3. Relative density (%) of TGF- $\beta$ 1 and collagen expression by Western blotting for each group in the bladder. This figure shows the percentage of protein expression in the denervation group (D). NL: Sham op. bladder, V: vesicostomy bladder, D: denervation bladder, D+V: denervation + vesicostomy bladder \*:  $p < 0.001$ , statistical analysis by ANOVA, compared to NL.

합조직이 3배 정도 증가함을 알 수 있다.<sup>6</sup> 또한, 방광확대술을 위한 방광수술 중 방광조직을 얻을 수 있었던 신경인성 방광환자 조직에서, 신경섬유의 직경, 조직 내 엘라스틴과 콜라겐의 함량, 신경밀도를 조사하였는데, 증가된 콜라겐과 엘라스틴이 근육다발 (muscle fascicles) 사이로 침투되어 있음을 관찰하였고 이로 인해 세포 비대 (hypertrophy)가 나타나 신경이 손상 받는 것으로 보고되었다.<sup>25</sup> 이상의 연구에서 소개된 콜라겐, 엘라스틴, TGF- $\beta$ 1 등의 섬유화의 인자들은, 본 실험에서 진행된 각 실험동물군의 섬유화 정도를 확인하는 데 사용되었다.

본 연구에서는 방광 섬유화의 원인이 신경 이상에 의한 것인지, 방광의 비정상적인 병리 생태에 의한 것인지를 알아보기 위하여, 4개의 군으로 실험동물 모델을 만들었다. 골반신경 절단군을 만들어 비정상 신경분포와 그 결과 나타나는 방광하부폐색으로 인한 비정상 방광역학의 상황에서 방광섬유화를 관찰하였고, 이러한 골반신경 절단군을 비정상 방광역학의 인자를 제거한 실험동물군인 골반신경 절단 후 바로 방광루설치술을 시행한 군과 비교하였다. 또한, 정상대조군과 방광루설치술만을 시행한 실험동물군과의 비교를 통하여 방광섬유화의 정도를 관찰하였다. 골반신경은 부교감신경 제2천수부 (S2), 제3천수부 (S3), 제4천수부 (S4)에서 나와 형성되어 방광근육에 분포하고 있는 배뇨반사에 중요한 신경이다. 골반신경 절단의 방법으로 이 신경의 손상을 유발하면 방광과 요도의 신경 이상을 초래하는 것 외에 배뇨가 원만히 이루어지지 않음으로써 2차적으로 방광조직의 변성을 유발하여 배뇨기능을 더 한층 악화시킬 것으로 가정하였다. 방광루설치술은 임상적으로 방광압이 높은 척수수막류 영아에게 신장 손상을 방지하고 방광섬유화를 억제시킬 수 있는 치료법으로 알려져 있고, 이는 신경절단 후 방광루설치술을 만듦으로써 골반신경 절단으로 야기된 배뇨 이상으로 말미암은 2차적 방광변성을 방지하는 모델로 설정하였다.

콜라겐과 근육의 상대적 비, 엘라스틴의 분포와 면적 등의 변화 등을 측정된 결과, 다른 군에 비해 골반신경 절단군에서 콜라겐과 엘라스틴의 높은 침적률을 보였다. 또한, 섬유화를 특징짓는 많은 인자들 중 가장 일반적인 TGF- $\beta$ 1과 콜라겐 III를 항체로 사용하여 Western blot 방법으로 단백질 발현을 측정한 결과에서도 골반신경 절단군이 가장 높은 방광섬유화의 특징을 나타내었다. 종합적으로 섬유화 정도를 분석해보면, 골반신경 절단 후 방광루설치술군의 방광조직 섬유화 정도가 신경절단군과 방광루설치술군 사이에 있는 것을 확인할 수 있었다. 이러한 사실로 미루어 골반신경의 정상적인 신경분포에 문제가 생기면, 방광조직섬유화가 일어남을 알 수 있었다. 즉, 신경절단은 방광조직섬유화

가 일어나는 과정에 중요한 역할을 한다고 결론을 내릴 수 있다. 이상의 내용으로 볼 때, 방광역학의 문제뿐만 아니라, 비정상 신경 분포의 원인이 섬유화 진행 과정에 큰 영향을 주는 것으로 생각한다.

## 결 론

방광조직섬유화의 원인과 기작을 알아보기 위하여, 비정상 신경분포 모델인 골반신경 절단의 방광 조직을 만들어 방광루설치술군과 신경절단 후 방광루설치술군, 그리고 정상대조군과 비교해 보았다. 다른 군과 비교하여 골반신경이 절단된 군에서, 조직형태학적 변화와 분자생물학적인 결과 모두 뚜렷한 방광섬유화를 관찰할 수 있었고, 골반신경 절단 후 방광루설치술을 하면 증가되었던 주요 방광섬유화 인자들 (TGF- $\beta$ 1, 콜라겐 III)이 감소함을 확인할 수 있었다. 이러한 사실로 미루어, 방광의 섬유화는 방광 역동의 문제와 함께 비정상 신경분포에 의해서도 많은 영향을 받는 것으로 생각된다. 한편, 방광루설치술은 신경절단으로 야기된 방광의 섬유화를 다소 완화시킬 수 있음을 시사하고 있다.

## REFERENCES

1. Deveaud CM, Macarak EJ, Kucich U, Ewalt DH, Abrams WR, Howard PS. Molecular analysis of collagens in bladder fibrosis. *J Urol* 1998;160:1518-27
2. Landau E, Jayanthi VR, Churchill BM, Shapiro E, Gilmour RF, Khoury AE, et al. Loss of elasticity in dysfunctional bladders: urodynamic and histochemical correlation. *J Urol* 1994;152:702-5
3. Bauer SB, Dieppa RA, Labib KK, Retik AB. The bladder in boys with posterior urethral valves: a urodynamic assessment. *J Urol* 1979;121:769-73
4. Elbadawi A. BPH-associated voiding dysfunction: detrusor is pivotal. *Contemp Urol* 1994;6:21-38
5. Uvelius B, Mattiasson A. Collagen content in the rat urinary bladder subjected to infravesical outflow obstruction. *J Urol* 1984;132:587-90
6. Shapiro E, Becich MJ, Perlman E, Lepor H. Bladder wall abnormalities in myelodysplastic bladders: a computer assisted morphometric analysis. *J Urol* 1991;145:1024-9
7. Gilpin SA, Gosling JA, Barnard RJ. Morphological and morphometric studies of the human obstructed, trabeculated urinary bladder. *Br J Urol* 1985;57:525-9
8. Cortivo R, Pagano F, Passerini G, Abatangelo G, Castellani I. Elastin and collagen in the normal and obstructed urinary bladder. *Br J Urol* 1981;53:134-7
9. Dinitrios S Goumenos. Transforming growth factor-(beta)(1)

- and myofibroblasts; A potential pathway towards renal scarring in human glomerular disease *Nephron*. Basel 2001;87: 240-9
10. Kuhn C 3rd, Boldt J, King TE Jr, Crouch E, Vartio T, McDonald JA. An immunohistochemical study of architectural fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1693-703
  11. Chojkier M, Lyche K, Filip M. Increased production of collagen in vivo by hepatocytes and nonparenchymal cells in rats with carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis. *Hepato* 1988;808
  12. Wegrowski J, Lafuma C, Lefaix JL, Daburon F, Robert L. Modification of collagen and noncollagenous proteins in radiation-induced muscular fibrosis. *Exp Mol Pathol* 1988;48: 273-85
  13. Remy J, Wegrowski J, Crechet F, Martin M, Daburon F. Long-term overproduction of collagen in radiation-induced fibrosis. *Radiat Res* 1991;125:14-9
  14. Peten EP, Striker LJ, Carome MA, Elliott SJ, Yang CW, Striker GE. The contribution of increased collagen synthesis to human glomerulosclerosis: A quantitative analysis of alpha 2IV collagen mRNA expression by competitive polymerase chain reaction. *J Exp Med* 1992;176:1571-6
  15. Varga J, Jimenez SA. Modulation of collagen gene expression: Its relation to fibrosis in systemic sclerosis and other disorders. *Ann Intern Med* 1995;122:60-2
  16. Bayat A, Bock O, Mrowietz U, Ollier WE, Ferguson MW. Genetic susceptibility to keloid disease and hypertrophic scarring: transforming growth factor beta1 common polymorphisms and plasma levels. *Plast Reconst Surg* 2003;111:535-43
  17. Kraft M, Oussoren Y, Stewart FA, Dorr W, Schultz-Hector S. Radiation-induced changes in transforming growth factor beta and collagen expression in the murine bladder wall and its correlation with bladder function. *Radiat Res* 1996;146:619-27
  18. Hongoh Y, Sakanaka M, Kitagawa Y, Magari S, Miyazake S. Morphologic changes in detrusor muscles of patients with chronic obstruction of lower urinary tract. *Urology* 1991;37: 584-9
  19. Kitada S, Wein AJ, Kato K, Levin RM. Effect of acute complete obstruction on the rabbit urinary bladder. *J Urol* 1989;141:166-9
  20. Kato K, Wein AJ, Radzinski C, Longhurst PA, McGuire EJ, Miller LF, et al. Short term functional effects of bladder outlet obstruction in the cat. *J Urol* 1990;143:1020-5
  21. Workman S, Kogan BA. Fetal bladder histology in posterior urethral valves and the prune belly syndrome. *J Urol* 1990;144: 337-9
  22. Duncan MR, Berman B. Gamma-interferon is the lymphokine and beta-interferon the monokine responsible for inhibition of fibroblast collagen production and late but not early fibroblast proliferation. *J Exp Med* 1985;162:516-27
  23. Jimenez SA, Freundlich B, Rosenbloom J. Selective inhibition of human diploid fibroblast collagen synthesis by interferons. *J clin Invest* 1984;74:1112-6
  24. 이안기, 성연선, 김광명, 최황, 김시황. 부분요도폐색이 방광의 콜라겐 유형 I, III, IV 및 matrix-metalloproteinase (MMP)-2 유전자 발현에 미치는 초기영향. *대한비뇨회지* 1998;39:213-22
  25. Charlton RG, Morley AR, Chambers P, Gillespie JJ. Focal changes in nerve, muscle and connective tissue in normal and unstable human bladder. *BJU Int* 1999;84:953-60
-