

## Prostaglandin의 생리작용과 임상적 응용

조길현\*

### 1. 緒 論

Prostaglandin(以下 PG라고 略함)은 最近 生体内에서 여러 다양한 生理作用을 control하는 hormone으로 알려지고 있다. PG에 關한 지식은 이미 1930年代에 알려졌다. 산부인과 醫師였던 Kurzkok와 Leib 등은 男子의 정액에 노출된 女子의 자궁조직 절편이 수축되는 것을 관찰하였다. Goldblatt와 Von Euler 등은 1933년과 1934년에 독자적인 보고서를 發表하였는데 이 두학자 모두 사람의 射精液을 정맥内に 注入하였을때 평활근(smooth muscle)의 수축을 가져오고 또한 혈압억제 作用이 있음을 보고하였다.<sup>1)</sup> Von Euler는 이 物質의 活性物이 지방 용해성인 酸의 一種이라는 것을 알아 냈으며 이 hormone이 사람의 腺호선(prostate)에서 최초로分離되었기 때문에 "prostaglandin"이라는 이름을 붙였다. 그러나 이 PG에 關한 研究는 그 분리방법을 찾아내지 못한 채 約25年이라는 세월이 소비됐다. 그러나 1960年代에 들어서 Bergstrom과 Samuelsson 등이 다시 研究를 시작하여 PGE, PGF<sub>1α</sub>와 기타 몇가지의 안정성이 있는 化合物을 분리하는데 성공하였다.<sup>2)</sup>

Von Euler와 Van Dorp이 이끄는 다른 연구자들이 이 PG가 불포화 지방산으로 부터 生合成이 됨을 發現하였다.

그 후 PG의 合成에 關한 發展은 1970年代에 들어오면서 경이적인 研究가 이루어 졌다.

현재 수의학 분야에서의 PG응용은 생식분야에 국한되어 사용되는 초기단계를 벗어나지 못하고 있으나 人医分野에서는 다양한 질병치료에 활발히 연구, 응용 되고 있다. 이에 필자는 현재까지 알려진 PG의 생리작용과 그 응용분야에 관한 기술정보를 간략히 정리하여 PG에 關한 지식과 응용에 도움을 주기 위해 정리하였다.

### 2. PG의 合成

PG를 生体에서 合成하는데 가장 중요하고 흔한 선구물질(precursor)은 脂肪酸의 일종인 아라키돈酸(Arachidonic acid)이다.<sup>1)</sup> 이 酸은 生体가 食品을 통해서 직접 얻을수도 있고, 生体内에서 合成이 되기도 하는데 모든 生体的 細胞膜의 인지질(phospholipid)層에 결합되어 있다.<sup>1)</sup> 이 細胞層이 손상을 받았을때 細胞内에서 phospholipase라는 효소를 活性化 시킨다. 이 phospholipase의 활동은 예를 들어 산소압의 변화(저산소증), thrombin의 生成, 염증, 면역반응, 자외선 종양을 유발시키는 物質과 같은 物理的 또는 化学的 장애현상에 依해 자극이 된다.<sup>3)</sup>

활성화된 phospholipase효소들은 인지질(phospholipid)로 分化되어 세포내로 Arachidonic

\*미공군 오산병원

acid를 유리시킨다.<sup>2,3)</sup>

유리된 Arachidonic acid는 각각 분명히 다른 물질을 생산하는 2가지의 효소에 의해作用된다. 즉 肺, 혈소판, 白血球 등에서 兪見되는 Lipoxygenase는 Leukotrienes와 Hydroperoxy-eicosatetraonic acid라는 물질을 형성하며 이들은 염증에 兪여하는 중요한 化合物인 것으로 알려지고 있다.<sup>3)</sup> 완전히 성숙된 赤血球를 제외한 모든 細胞内에 存在하는 Cyclooxygenase는 매우 불안정한 중간산물을 형성하며 여러가지 다른 enzyme에 의해 작용되며 특히 다음과 같은 특이한 PG를 형성한다. 첫째 Prostacyclin synthetase는 Prostacyclin(PGI<sub>2</sub>라함)을 생산하고 둘째 Thromboxane synthetase는 Thromboxane(TXA<sub>2</sub>라함)을 생산하고 셋째 prostaglandin isomerase는 PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>α 및 다른 수종의 prostaglandin들을 생산한다.<sup>1,3)</sup>

Prostaglandin이란 단어는 특이한 化学구조를 의미하는 말이다. 즉 E group에 속하는 PG들은 ether에 용해성이 있기때문에 붙여진 이름이며 F group은 Sweden말로 Fosfat이라고 表記되는 phosphate buffer에 용해되며 ABCD group은 alphabet順에 兪해서 붙여진 이름들이다. PG의 group을 의미하는 大文字뒤에 붙는 숫자는 불포화된 탄소결합(C=C)의 數에 따라 결정된다.

Greek 숫자가 있을때는 化学구조 chain에 있는 hydroxyl(OH)기를 알려주기 위해 붙여진다.<sup>2)</sup> 그러나 TXA<sub>2</sub>의 化学구조는 다른 PG들과는 현저하게 다르지만 간략하기 위해서 PG계열에 포함시킨 것이다. 생체의 각 조직들은 PG를 생성하는데 각기 다른 pattern을 가지고 있다. 혈소판은 주로 TXA<sub>2</sub>를 생산하고 内皮細胞는 주로 PGI<sub>2</sub>를 생산한다.<sup>1,2,4)</sup> 비록 성숙된 赤血球를 제외한 모든세포가 PG를 생산할 수 있으나 PG의 type은 作用하는 효소의 作用兪하에 달려있다. 그러나 정맥, 폐, 콩팥이 PG를 가장 많이 생산할 수 있는 체내기관들이다.<sup>3)</sup> PG가 여러종류의 疾病發生 病因으로서 역할을 하

고 있다는 사실이 밝혀지므로 이들 PG의 형성을 억압하기 위한 치료방향이 설정될 수 있는데 우리가 생각할 수 있는 PG 생성억압에 작용하는 약제들은 다음 3가지 측면에서 생각할 수 있다.<sup>1,3,5)</sup> 즉

1. 손상된 細胞膜에서 분비된 arachidonic acid는 steroid 제제와 같이 非특이적으로 억제될 수 있다.
2. 非steroid系 항염증 약제에서와 같이 cyclooxygenase를 억압하므로 PG의 형성을 막을 수 있다. 그러나 이들은 lipoxygenase를 억압하지 않는다.
3. 특수한 PG의 형성은 아직까지 우리가 알지 못하는 機轉에 의해 억제될 수 있다는 사실이다.

### 3. PG의 代謝

PGI<sub>2</sub>를 除外한 모든 PG들은 肺에 兪한 순환을 통해 除去된다. 그러나 一部는 국소적으로 대사된다. PG들은 結果적으로 매우 짧은 半感期를 가지고 있다. 예를 들어 TXA<sub>2</sub>의 반감기는 불과 30초이고 그리고 기타 大部分의 PG들은 5分以下の 반감기를 가지고 있다.<sup>1)</sup> PGI<sub>2</sub>는 다른 PG들과는 달리 말초조직에서 대사되며 결과적으로 肺에 兪해서 계속해서 合成되며 분비되어 순환된다.<sup>2)</sup> 그래서 다른 PG들이 大개 局所的인 兪향만 주는데 反해 이는 全身的으로 反應을 일으킬 수 있다. PG들은 大개 다른 조절기전(Regulatory mechanism)에 의해 조정되고 억압된다. 그들의 작용기전에 兪여하는 것으로 생각되는 것은 細胞内 Calcium의 level, Adenyl cyclase 또는 cyclic-AMP들로 보인다.<sup>1,17)</sup>

PG들의 주된 생리적 작용부위는 혈관이다. PGI<sub>2</sub>와 TXA<sub>2</sub>는 PGE<sub>2</sub>과 PGF<sub>2</sub>α에서와 같이 흔히 직접적으로 反對作用을 한다. 즉 PGI<sub>2</sub>와 PGE<sub>2</sub>는 평활근(smooth muscle)을 이완 시키는데 反해 PGF<sub>2</sub>α와 TXA<sub>2</sub>는 평활근을 수축시킨다. PGE<sub>2</sub>는 또한 혈소판이 응집(Aggregation)되는것을 억제하는 강력한 억압제 인데 反

해 TXA<sub>2</sub>는 혈소판 응집을 촉진시킨다. PG들은 또한 염증반응, 근육과 신경의 연결부(myoneural junction)에서의 신경자극의 전달, 세포성장의 자극 등 많은 기능에 관여한다. 이와 같은 반응들은 PG의 량과 관여되는 신체기관에 따라 달라진다. 많은 과학자들이 PG의 기능에 대해 지극히 의심스럽고 혼란을 가져오는 연구논문들을 발표하였기 때문에 더 많은 연구가 되어야 할 것으로 보여진다.

본 종설은 현재까지 PG의 작용이 확인된 몇 가지를 소개하고자 한다.<sup>5)</sup>

### 1. PG의 순환기 및 호흡기에 미치는 영향

a) **혈액응고와 혈전증**: 혈관강과 혈소판 활동에 대한 PGI<sub>2</sub>와 TXA<sub>2</sub>의 작용에 대해 과학자들은 이들 두 hormone이 서로 상호견제를 하며 평형을 유지하는 기능(check-and-balance)을 가지고 있는 것으로 믿고 있다. 혈관의 손상은 국소적으로 혈소판과 혈관벽으로부터 arachidonic acid를 분비시킨다. 혈소판은 thromboxane synthetase를 함유하고 있어 TXA<sub>2</sub>를 생성하여 이 TXA<sub>2</sub>가 혈소판의 receptor에 작용하여細胞内에서 2개의 양이온을 가진 Ca<sup>++</sup>를 증가시키고 C-Amp를 감소시킨다.

손상받은 部位에서의 혈액응고는 혈관의 수축과 혈소판의 응집결과로 이루어진다. 혈관의 内皮細胞膜은 prostacyclin synthetase를 함유하고 이 enzyme은 손상된 세포막에서 분비된 arachidonic acid를 PGI<sub>2</sub>로 전환시켜서 Ca<sup>++</sup>분리를 증진시키고 c-Amp level을 증가시킨다. 혈관벽은 이완되고 혈소판 응집은 억제된다. 이에 대한 실제효과는 PGI<sub>2</sub>와 TXA<sub>2</sub>사이의 balance이다. prostacyclin이 있는 部位에 붙어 있는 혈소판은 계속해서 arachidonic acid를 공급한다. prostacyclin은 혈소판의 응집을 억제하지만 혈소판으로 하여금 혈관조직에 달라붙게 한다. 이들은 PGI<sub>2</sub>에 의해 단일 조직층에만 한정되도록 제한되어 있다. 만일 손상이 경미하면 혈소판 혈전은 깨어지고 순환기를 통해 닦여

없어진다. 혈관손상의 정도는 혈관벽내의 prostacyclin synthetase의 농도가 깊지 않은 상처일때 낮기 때문에 혈전형성을 제한하고 혈소판과 collagen의 상호작용을 억압하는데 필요한 PGI<sub>2</sub>의 농도가 혈소판과 혈소판의 상호작용을 억압하는데 필요한 농도보다 훨씬낮기 때문이다.

PGI<sub>2</sub>와 TXA<sub>2</sub>의 상호작용은 왜 건강한 内皮에 접촉된 혈소판이 혈소판 응집을 자극하지 않으며 또한 内皮가 원상을 유지 못했을때(손상을 받았을때) 이 두 물질의 balance를 유지하는가 하는 기전을 설명할 수 있다.

우리가 흔히 사용하는 aspirin은 그 용량에 따라 작용이 달라지는데 TXA<sub>2</sub>와 PGI<sub>2</sub> 사이의 balance를 뒤집어 놓으므로서 抗혈전 효과를 나타낸다.

Thromboxane synthetase는 분명히 aspirin에 대해 prostacyclin synthetase보다 훨씬 민감하다. 定量的 aspirin은 혈소판 응집 TXA<sub>2</sub>를 방지하지만 PGI<sub>2</sub>형성을 억제하지 못하기 때문에 이미 혈소판이 응집되어 있는 상태에서는 그 영향을 미치지 못한다. 이때 작용되는 혈소판에 대한 효과는 새로운 혈소판이 생산될때까지는 不動이다. 높은 용량의 aspirin에 대해 TXA<sub>2</sub>와 PGI<sub>2</sub>형성은 억제되고 aspirin의 抗혈전 효과는 잃어버린다.

b) **PG가 혈액에 미치는 영향**: PGE는 콩팥의 皮質(cortex)로부터 erythropoitin의 분비를 자극하므로서 혈구생산(erythropoiesis)을 유도한다.<sup>6)</sup>

이는 적혈구의 파괴성에 다양한 효과를 가지며 적은 농도에서 파괴성을 감소시키며 높은 농도에서 증가시킨다.<sup>7)</sup>

c) **전신 순환에 미치는 영향**: PGI<sub>2</sub>는 말초혈관의 저항을 심하게 감소시키며 平均동맥압을 감소시키는데 이는 아마도 저항을 주는 혈관의 확장때문인 것으로 생각된다. 심장에서의 혈액 방출은 저혈압이 없는데도 빈박(tachycardia)이 없이 유지된다. PGE<sub>2</sub>가 혈액순환에 미치

는 영향을 PGI<sub>2</sub>와 비슷하지만 弱하다. PGE<sub>2</sub>는 또한 빈박을 일으키며 심장에서의 혈액방출의 증가, 심장자체의 작업량의 증가 및 산소요구량의 증대를 가져온다.<sup>3,4)</sup> PGF<sub>2α</sub>는 말초혈관의 저항과 평균 동맥혈압을 증가시킨다. 또한 전신혈압의 하강도 보고 되었는데 이는 徐搏(bradycardia)과 정맥혈의 귀환의 장애때문인 것으로 보여진다.<sup>5)</sup>

d) 局所순환에 미치는 영향 : PGE<sub>2</sub>는 뇌동맥을 확장시킨다. PGF<sub>2α</sub>와 TXA<sub>2</sub>는 강력한 혈관수축제이다.<sup>5)</sup> PG들은 일반적으로 운동근육으로 가는 혈류를 증가시킨다. 운동근육의 움직임과 수반되는 혈관확장은 PG의 억제물의 존재하에서는 매우 감소된다.<sup>1,5)</sup>

PGI<sub>2</sub>는 취장과 간장을 제외한 모든 내장기관으로 가는 혈액순환을 증가시킨다. 즉 혈관저항은 취장에서는 倍로 증가하고 간에서는 약간 증가된다.<sup>5,6)</sup>

PGE<sub>2</sub>는 대개 PGI<sub>2</sub>와 PGF<sub>2α</sub>와 반응이 비슷하지만 약간 弱하다.<sup>5)</sup>

TXA<sub>2</sub>는 내장기관에서 혈관의 저항을 현저하게 증가시킨다.<sup>1,2,6)</sup>

e) 母体와 태아순환에 미치는 영향 : 임신 중 PG의 level 중 특히 PGI<sub>2</sub>가 임신말기에 자궁내에서 증가한다. 이들은 아마도 태아성장을 爲해 필요한 자궁혈류를 30~40 배 증가시키는데 主된 역할을 하는 것으로 보여진다.<sup>2,12)</sup>

혈압억제 hormone이나 아드리날린성(adrenergic) 자극에 처한 반응으로 일어나는 反射的 혈관수축작용(reflex vasoconstriction)은 임신 중에는 저하된다.<sup>3)</sup>

태아의 혈관들은 多量の PGI<sub>2</sub>를 合成할 수 있다. 태반은 낮은 환류압(perfusion pressure)를 가지고 있으며 혈액의 흐름은 높은 심장박출과 낮은 말초저항의 특징을 가지고 있다. 낮은 산소압과 태아순환계의 상대적인 저산소症은 아마도 강력한 혈관확장제인 PGI<sub>2</sub>의 분비를 자극하여 말초저항을 낮게 유지시키는 것으로 보인다. 태반의 낮은 혈류는 혈전형성에 기여한다.

PGI<sub>2</sub>는 아마도 태아 혈액의 응고능력을 감소시키는데 主된 역할을 하는것 같다.<sup>2,3,5)</sup> PG 들은 母体와 태아혈액순환을 위해 필요한 특수한 태아혈관의 開放상태를 유지시켜 주는 것으로 생각된다. 분만시 높은 농도의산소 level은 혈관 확장 PG를 억압하여 혈관들이 닫히도록 한다. 또한 혈관수축 PG들이 자극 되므로 어떤 혈관, 예를들어 제대정맥(umbilical vein)이 닫히도록 한다. PGE<sub>2</sub>는 (PGI<sub>2</sub>도 가능할지 모름) 아마도 동맥관(Ductus arteriosus)을 유지시켜 주는것 같다. PGE<sub>2</sub>는 사람의 소아과에서 폐동맥 협착증, Fallot氏 四症候群인 환자에서 교정수술이 시행 될때까지 생명유지에 절대적으로 필요한 동맥관이 닫히지 않고 開放되어 있도록 유지하는데 성공적으로 사용하고 있다.<sup>8)</sup> PG억제제(例 aspirin)들은 外科的 수술없이 신생아의 동맥관이 닫히는 것을 자극하는데 성공적으로 사용되고 있다.<sup>8)</sup>

## 2) PG가 심장에 미치는 영향

PG는 심장에서 低酸素症(hypoxia), Bradykinin, 부신피질 hormone의 분비, adrenergic 신경자극 및 物理的 자극에 依해 분비된다. 심장에서 生産되는 PG들은 大部分 관상혈관(coronary vessels)에서 생산되기 때문에 主된 物質은 PGI<sub>2</sub>로서 관상동맥의 확장을 일으키지만 그 기전은 아직까지 밝혀지지 않은 생리적 역할이다.

PGI<sub>2</sub>는 분명히 심장에 直接的인 變時性(chronotropic)이나 變力性(신경섬유의 수축력, inotropic)에 특별한 효과를 가지고 있지 않다.

PGE<sub>2</sub>와 PGF<sub>2α</sub>는 심근의 수축력과 산소요구량을 증대시킨다. PGF<sub>2α</sub>는 또한 徐搏(bradycardia)을 일으키는 것으로 보고되었다.<sup>8)</sup> PG 들은 심장의 外膜과 内膜으로 흐르는 혈액의 血流을 재분배시켜 주는 역할을 하는 것으로 믿어진다.<sup>1,8)</sup>

## 3) PG가 호흡기계에 미치는 영향

肺는 특히 많은 量의 PG들을 生産한다. 전 신혈액순환과 함께  $PGI_2$ 는 상당한 肺순환혈관의 확장과 폐혈관의 저항과 압력을 감소시킨다.  $PGE_2$ 는 폐동맥의 압력을 현저하게 增加시키는 점이  $PGI_2$ 와 다르다.<sup>4,5)</sup>  $PGF_2\alpha$ 는 강력한 전 모세혈관(precapillary vessel)의 수축제이며 혈액이 심장까지 흘러 들어가는 지점까지 폐혈관의 저항을 증가시키며 심장에서의 혈액 방출을 감소시킨다.<sup>5,6)</sup> 肺순환에서  $TXA_2$ 의 역할은 잘 알려지지 않았다. 그러나 어떤 종류의 동물에서 과민증(anaphylaxis) 중에 肺에서 분비된다. 이런것으로 보아 이는 아마도 endotoxic shock와 수반되는 肺혈관의 수축에 관여하는 것 같다.<sup>14)</sup> PG의 氣管枝平滑筋에 미치는 영향은 매우 복합적이어서 투여경로, 투여용량, 동물의 품종에 따라 다르다.

$PGE_2$ 는 대개 기관지 확장을 일으키나  $PGI_2$ 는 일으키지 않는다. 그러나 다른 化合物에 의해 유발되는 수축작용에 대항하여 기관지를 보호해 준다. 다른 종류의 PG들은 대개 기관지 수축을 일으킨다.  $PGI_2$ 와  $TXA_2$  사이에 존재하는 불균형은 사람의 천식(Asthma) 患者에서 일어나는 높은 bronchial tone에 깊게 관여하는 것 같다. PG들은 아마도 호흡기계의 분비물을 조정하는데 도움을 주는 것 같으며 특히 점막의 섬모에 의한 정화작용(mucociliary clearance)에 도움을 주는 것 같다.<sup>11)</sup>

$PGE_2$ 는 肺에서 Angiotensin I 이 Angiotensin II 로 전환되는 것을 억제한다.<sup>15)</sup>

#### 4) PG가 콩팥순환에 미치는 영향

最近 醫學界에서는 PG가 콩팥에 미치는 영향에 상당한 관심을 가지고 研究가 이루어 지고 있다. 콩팥은 상당량의 PG를 생산할 수 있는 능력을 가지고 있다. 콩팥에서 PG분비를 자극하는 요소들로는 허혈(ischemia), 고농도당분, Mannitol, NaCl, Calcium, Angiotensin II, Bradykinin, Norepinephrine 및 物理的 손상 등을 들 수 있다. 콩팥에서는 모든 종류의 PG들을 生産할 수

있으나 주된 것은  $PGE_2$ 이다. PG의 생산은 콩팥 내의 部位에 따라 상당한 차이가 있으나 수질(medulla) 부위에서 多量合成이 일어난다. PG들은 콩팥의 혈액순환의 생리적 조절에 밀접하게 관련되어 있으며 특히 사구체여과(glomerular filtration)에 깊히 관여하고 있다.<sup>6,7)</sup> PG들은 콩팥내에 있는 모세동맥의 유입, 배출긴장력을 변조 시키므로 콩팥혈액의 흐름에 영향을 준다.  $PGI_2$ 는 아마도 정상적인 콩팥의 혈관 긴장력(vascular tone)을 유지시키는데 주된 물질로 작용하는 것 같다.

$PGI_2$ 와  $PGE_2$ 를 혈관내로 주입하면 콩팥의 저항을 감소하고 血流을 증가시켜 준다. 이들은 또한 콩팥의 혈관수축을 일으키는데 이는 아마도 이들이 renin의 分泌를 증대시키기 때문인 것 같다.<sup>7)</sup> 강력한 혈관수축제인  $TXA_2$ 는 예를 들어 뇨도의 폐쇄(urethral obstruction)와 같은 콩팥의 장애요인이 있을 때 심한 혈관의 수축이 일어나는 현상에 기여하는 것으로 믿어진다. 大部分의 PG들이 콩팥에 작용하는 기본적인 기전은 Norepinephrine이나 Angiotensin II에서와 같이 신경-hormone을 축으로 유도되는 콩팥의 혈관수축을 국소적으로 감쇠(attenuation)하는데 있다.<sup>8)</sup> 콩팥에서의 혈관수축은 PG의 合成을 자극하며 합성된 PG들은 혈관의 확장을 일으키기 때문에 장기간에 걸친 콩팥혈관의 수축이 생체에 미치는 악영향이 다른 혈관bed에 영향을 미치지 않고 막을 수 있는 것이다. PG들은 분명히 表面皮質에서 内部피질로 흐르는 血流을 재분배할 수 있다.<sup>16)</sup> 이들은 혈류를 변조시키는 利尿劑인 Furosemide (Lasix®) 같이 콩팥혈관계에 강력하게 작용하는 약품의 효과를 중재하는 것 같다. 콩팥의 사구체가 尿를 여과하는 과정에 PG가 미치는 영향은 대개 콩팥의 혈류자체가 미치는 영향과 平行하며 renin-angiotensin 조성 system이 어떻게 되어 있는가에 달려있다.<sup>7)</sup> 만성신장질환 환자에서 콩팥의 기능이 보상적으로 유지되는 것은 아마도 체내에서 자체 생산되는 PG때문인 것 같다. 그러므로 만성신장질환 환

자에게 非steroid系 항생제를 사용한다는 것은 환자상태를 급속하게 악화시킬수 있는 가능성이 있다.<sup>7)</sup> PG들은 또한 콩팥내 혈관의 저혈압 상태가 있을때 renin의 분비를 조정하는데 중요한 역할을 한다.<sup>7,8)</sup>

PGE<sub>2</sub>와 PGI<sub>2</sub>는 plasma 内の renin활동을 증가시키며 PGF<sub>2α</sub>는 renin분비를 억압하는것 같다.<sup>7,9)</sup> renin분비의 조절기전은 아마도 cAmp를 통해 조정되는것 같다. PG들은 분명히 콩팥에서 분비된후 renin의 활동을 변조 시킨다.<sup>9)</sup> PGE<sub>2</sub>는 plasma에서 Angiotensin I의 생성을 억제하고 肺에서 Angiotensin I이 II로 전환되는 것을 억압한다. Angiotensin II는 콩팥에서의 PG자극에 장애를 줌으로 renin분비에 對한 음성 feedback 효과를 발휘 하는것 같다. PG들은 Angiotensin II에 依해 유발된 수출소동맥(efferent arteriole)의 수축에 역바란스(counter balance)를 일으켜 사구체여과를 증진시키고 尿細管주위의 모세혈관의 starling force의 balance를 변환시킨다.<sup>7)</sup> 근접 뇨세관의 재흡수를 억압하는 것은 아마도 PG의 다른 主된 기능일 것으로 판단되며 이 때문에 여과작용이나 여과물을 遠接部位에 전달하는 작용이 위협을 받는 콩팥의 허혈(ischemia)이나 혈액량의 감소증(hypovolemia)과 같은 질병상태의 콩팥이 충분한 양의 여과물이 전달될 수 있도록 도와주는 기전을 가지고 있는 것으로 보인다.<sup>7,9)</sup>

PGE와 다른 PG들은 수질의 긴장성에 부작용을 주기때문에 Na<sup>+</sup>이온의 수동재흡수(passive reabsorption)의 變化를 유도한다. 血流의 率을 測定하는것은 콩팥수질의 긴장성을 측정하는 중요한 척도가 되는데 피질의 안쪽으로 흐르는 血流이 증가하면 수출소동맥(efferent arterioles)들을 통해 흐르는 血流을 증가 하므로서 수질(medulla)로 흐르는 혈류를 증가 시킨다. 결과적으로 Na<sup>+</sup> ion의 재흡수와 수질의 긴장성을 감소하게 된다. Na<sup>+</sup>이온의 수동 재흡수는 또한 두꺼운 Henle의 上行loop에서 Cl<sup>-</sup>이온이 재흡수 되는것을 PG가 억압하므로서 감소된다. PG들은

또한 distal nephron에서 직접 Na<sup>+</sup>이온의 재흡수를 억압 할수도 있다.<sup>7)</sup> 콩팥에서 尿를 농축시키는 과정에도 PG들은 매우 민감하게 작용한다. 농축된 尿를 생성하는데는 수질내부의 과포화상태와 수집관(collecting duct)의 최대수분투과력이 있어야 한다.

PG들은 수집관에서 vasopressin의 효과를 변화 시키므로 수질의 실질(interstitium)에 urea가 축적되는 것을 감소시킨다. urea의 재흡수분량은 실질의 혈류가 증가된후 Na<sup>+</sup>이온의 재흡수를 감소시키는 것과 병행하여 수질의 실질내 삼투압을 감소시키는 결과를 낳는다.

이렇게 되므로서 더욱 희석된 尿가 배출 되는 것이다.

### 5) PG가 위장기계에 미치는 영향

PG가 腸의 血流에 미치는 영향은 진술한바 있다. PG의 위장기 운동에 미치는 영향은 cholinergic 자극, adrenalin전달에 對한 길항작용 및 직접적인 평활근 자극을 통해서 유도된다. 縱으로 형성된 평활근(longitudinal smooth muscle)은 PGE<sub>2</sub>와 PGF<sub>2α</sub>에 依해 수축되고 輪狀 평활근(circular smooth muscle)은 PGE<sub>2</sub>에 依해 이완되며 PGF<sub>2α</sub>에 依해 수축된다. 이와 같은 PG의 효과는 작용하는 조직에 따라 차이가 있다.<sup>11,10)</sup>

PGE는 下部의 식도괄약근을 이완시키고 PGF는 수축을 시킨다. 그러나 上部의 괄약근과 식도자체에는 영향을 미치지 않는다. 위의 근육은 진술한 縱狀평활근과 輪狀평활근에서만 유사하게 작용된다. PGE는 장내운동 중에서 前方突進작용과 연동작용(propulsive and peristaltic)을 증진시키며 장내용물이 오래 머물지 않게하여 설사를 유발한다.<sup>10)</sup> 이러한 것으로 보아 PG들은 장내운동과 관계된 여러 병적병인에 중요한 것으로 보인다.

PG들은 아마도 cAmp level을 변화 시키므로 위장기 분비에 영향을 주는것으로 보인다. PGE와 PGF<sub>2α</sub>는 동물과 사람의 공장(jejunum)내에

수분과 전해질의 축적을 일으키는데 이는 cholera toxin의 효과와 비슷하며 이러한 현상을 “enteropooling”이라고 부른다.<sup>10)</sup> 腸管内의 Na<sup>+</sup>와 Cl<sup>-</sup>의 농도는 plasma level과 비슷하다.<sup>10)</sup>

PG들은 毒素을 생산하는 bacteria에 의한 설사나 endotoxin shock와 연관된 혈관운동변화 (vasomotor changes)에 개입하는 것으로 보고 있다. PG가 췌장 (pancreas)의 분비에 미치는 영향에 관한 보고는 매우 다양하다. PGE는 염기성 췌장분비나 산 또는 secretin에 자극되어 분비되는 췌장의 분비기능을 감소 시키는 경향이 있다.

PGE<sub>2</sub>는 췌장분비를 억압하는데 이는 췌장분비를 자극하는 장내 hormone을 억압하거나 췌장으로 흐르는 血流을 변화시키기 때문인 것으로 보인다.<sup>11)</sup> 어떤 과학자들은 PGI<sub>2</sub>가 췌장의 호소분비를 자극한다고 발표하였다.<sup>11)</sup>

PG들은 위나 장의 上部에 점막의 손상이나 괴양형성 (ulceration)에 대항하는 세포보호 효과 (cytoprotective effect)를 가지고 있다. PGF<sub>2</sub>α는 精液의 형성과 분비를 자극하여 유해물질이 형성되는 점막 방호벽을 형성한다. 장의 보호는 알칼리성 분비의 증가와 점막의 血流을 증가시킴으로도 이루어 질수있다.<sup>12)</sup>

## 6) PG가 生殖器系에 미치는 영향

암놈의 생식에 관여하는 主된 PG는 PGE와 PGF<sub>2</sub>α이다. PG는 자궁내막에서 분비되는데 estrogen과 progesterone이 PG형성에 중요한 역할을 하는것 같다.

Estrogen은 분명히 PG의 合成을 자극하고 progesterone의 PG의 생산량과 PGE<sub>2</sub>와 PGF<sub>2</sub>α의 比率에 영향을 미친다.<sup>13)</sup>

PGE<sub>2</sub>는 일반적으로 황체 hormone (LH)의 효과와 흡사하다.<sup>11)</sup> PGF<sub>2</sub>α는 平滑筋을 수축시키는 일을 한다. 자궁정맥과 난속동맥 사이에는 역류관계 (countercurrent relationship)가 형성되어 있는데 이는 PGF<sub>2</sub>α로 하여금 肺에서의 PG 소멸을 피하여 난소에 직접 영향을 미치게 한다.

PG가 生殖活動에 미치는 영향들은 상당히 많이 기술되었다. PG가 분비되므로 황체hormone이 자극되는 것은 배란 (ovulation)에 필요하다. PG들은 난포벽을 수축시킴으로 난포내 압력을 증가시켜 난포의 구조를 파괴하므로 난자가 배출되게 하는 난포파열 효과를 일으킨다.<sup>11)</sup>

PGF<sub>2</sub>α는 난포를 자극하므로서 estrogen으로부터 progesterone으로 바꾸어 생산되게 하는것 같다. PGF<sub>2</sub>α를 황체활동의 後半期에 투입하면 황체의 퇴축 (regression)을 일으킨다.<sup>11,12)</sup> 이와 같은 機轉은 황체 hormone작용에 간섭을 주거나 황체로 가는 혈액공급을 감소시키기 때문인 것 같다. 나팔관의 수축과 난자의 수송은 PGE와 PGF<sub>2</sub>α에 자극받는다. 임신중 또는 非임신중 자궁의 수축력은 PG에 의해 조절될 수있다. PGF<sub>2</sub>α는 아마도 子宮筋層에서 oxytocin의 효과를 증대시켜 주는것 같다. 특히 임신 第二期(임신기간을 三期로 분할하였을 때) 중에 PGF<sub>2</sub>α를 주입 하므로 성공적으로 유산을 유도시켰다.<sup>12)</sup> 분만은 우선 자궁내 PG 합성의 요동이 있은후 분만의 초기증상이 시작된다.

분만은 자궁의 수축을 자극하거나 progesterone의 분비를 억압하므로 유도할 수 있다. 정상적인 女性の 월경주기에서 자궁내막이 탈락되는 것은 PG에 의해 조절 되는것 같다.<sup>12)</sup>

숫놈의 성선분비물에는 多量の PG들을 함유하고 있는데 그중에도 정액내에 가장 많다. 조사결과에서도 정액 내PG농도와 수태율에 상관관계가 있음이 증명 되었으며 동물을 인공수정 시킬때 사정액내에 PGE<sub>2</sub>와 PGF<sub>2</sub>α를 첨가하면 더 높은 수태율을 나타 내었다. PG가 수태율에 미치는 기전은 잘 알려지지 않았다. PG는 또한 숫놈의 수축성 사정행위에 관여 할지도 모른다.

## 7) PG가 内分泌系에 미치는 영향

PG가 内分泌系에 미치는 영향에 대해서는 現在 상당한 研究들이 진행되고 있다. PG가 여러 内分泌系에 反應하는 것은 사실이다. PGE<sub>2</sub>는 부신피질hormone, 성장hormone, 갑상선horm-

one 및 Insulin의 분비를 자극한다. PGE는 또한 당분대사에서 Insulin과 흡사한 효과를 나타내며 骨代謝에서 부갑상선hormone과 비슷한 효과를 나타낸다.<sup>4)</sup>

### 8) PG가 염증과 면역에 미치는 영향

PGE와 PGF<sub>2α</sub>는 주로 이들이 혈관확장과 혈관의 침투력 증가 작용 때문에 염증의 기본적인 증상(cardinal signs)을 表出하는데 기여한다. PG들은 관련된 조직부위의 혈액순환, 發熱, 發疹 및 부종을 증가 시킨다. 동시에 과민감각, 통증 등을 직접 유발시키기도 하며 histamine이나 bradykinin과 같은 다른 物質의 효과를 증대시킨다. 염증세포들은 PG의 chemotatic性質때문에 손상부위로 끌려오므로써 그 기능을 상실하게 된다.<sup>4)</sup> 이들 細胞들은 PGE와 PGI의 부수적인 source로서 작용하여 포식세포, mast cell 및 염기성 백혈구를 생산하게 하며 적당하게 자극될때는 PG들도 분비시킨다.<sup>4)</sup>

Arachidonic acid에서 lipoxygenase 작용때문에 생성되는 化合物인 leukotrienes는 PG들과 매우 밀접히 연루되어 있는데 이들은 백혈구로부터 유리되기도 하지만 PG들 보다는 훨씬 化學性, 體液性, 細胞性 作用을 가지고 있다.<sup>4)</sup>

류마치스성 관절염의 어떤 증상들은 류마치스성 관절강액 내에 PGE<sub>2</sub>와 PGF<sub>2α</sub>의 量이 증가된 것으로 보아 PG의 염증 활동에 起因하는 것이 아닌가 보여진다.<sup>4)</sup>

눈의 망막에 있는 PGE와 PGF<sub>2α</sub>는 眼球에 염증이 있을때 眼壓과 안구액내의 단백질 생성을 증가시킨다.<sup>13)</sup> PG들은 또한 아마도 식도, 회장의 말단부 및 結腸의 염증을 유발 시키는 것 같다.<sup>10)</sup> PG들은 抗炎症作用에도 관여하는데 PGE는 中性白血球로부터 lysosome의 분비를 감소시키며 mast cell로부터 염증의 유도물을 감소시킨다. PGE와 PGF<sub>2α</sub>의 比率는 혈관확장을 억압하며 PGE에 의해 發生된 혈관의 투과력 증대현상도 감소시키는것 같다.<sup>4,7)</sup> 單核球(Monocyte)와 포식세포는 PG를 통해서 개별적인

기능을 조정하며 림파구 같은 다른 세포들도 조절한다.<sup>4)</sup> 細胞 및 體液면역반응은 PG에 의해 역으로 조절된다. PGE는 T-cell의 증식, lymphokine의 생산 및 細胞에 毒作用을 주는 細胞의 생성을 억압한다. 그리고 生體의 抗體생성을 감소하고 B-細胞기능을 조절하는것 같다.

PG들은 體면역의 억압에 필요하지만 그 量이 충분치 않다.<sup>4)</sup>

### 9) PG가 癌에 미치는 영향

종양(tumor)들은 대개 정상조직 보다 훨씬 많은 PG들을 生産한다. 유방, 肺, 結腸, 直腸에 發生하는 癌腫과 甲狀腺은 過量의 PGE<sub>2</sub>를 함유하고 또한 분비한다. T細胞들이 종양의 성장을 느리게 하고 악성세포를 죽이는데 主된 역할을 한다. PG들은 아마도 직접적인 局所면역억압을 일으키는 것으로 보인다.<sup>1)</sup> 종양에 의한 급속한 PG생성은 종양의 성장, 轉移 및 骨形成과괴를 촉진한다.

그리고 면역계에 의한 병소추적으로 부터 종양이 피할수 있도록 도와 주는 것 같다.<sup>1,2)</sup> PG들은 아마도 어떤 腫腸에서 나타나는 과칼슘증상(hyper calcemia)을 유발하는데 중요한 역할을 하는것 같다.<sup>18)</sup> 이와같은 사실은 처음에 종양에 의해 부갑상선 hormone이 다른部位(ectopic)에서 생산되기 때문에 혈중calcium值가 상승하는것이 아닌가 생각되었으나 과칼슘증상이나 악성종양을 가진 환자의 혈중 순환부갑상선hormone이 측정 할수 없을 정도이거나 아주 낮은 정상值를 나타냈다.

PGE<sub>2</sub>는 골흡수(resorption)을 일으키며 악성종양을 가지고 과칼슘증상을 가진 환자 중에서 증가된다. 非steroid性 抗炎症劑는 癌때문에 오는 과칼슘증상을 치료하는데 고무적인 효과를 나타낸다.<sup>18)</sup>

### 10) PG가 神經系에 미치는 영향

PG가 신경계에 미치는 영향에 關해서는 아직까지 잘 설명되고 정리되어 있지 못하다. 그러



므로 이에 대한 기술은 신경계 部位에 따라 달라진다.

PG는 中心神經細胞에 몇가지 강력한 효과가 있다. PG들의 중추적인 작용은 몇종의 동물에서 진정효과(sedative)가 있기 때문에 처음으로 알려졌다. 여기에는 아마도 PGE가 관련된 것으로 보인다.<sup>15)</sup> 진정효과를 일으키는 強度는 투여경로에 따라 달라지는데 멍청해지는 상태(stupor)에서 부터 긴장증(catatonia)에 이르는 다양성을 가졌다. 이는 또한 行動의 변화도 가져오고 다른 약물 효과를 변화시킨것 같은 증상을 나타낸다. 이 PG의 진정효과가 어떠한 기전에 위치해서 일어나는것 인지는 밝혀지지 않았다. PG가 형성되므로써 일어날수 있는 가장 강력한 자극은 특히 PGF<sub>2α</sub>가 뇌에서 발작(convulsion)을 일으키는 것이다.<sup>9)</sup> PGE는 視床下部에서의 體溫조절을 조정하며 어떤 동물에서는 식품의 섭취 습성을 변화시킨다.

뇌간(Brain stem)에서 PGE는 體동맥의 혈압을 中心部를 向해 增加시키며 개(犬)에서 洞性不整脈(sinus arrhythmia)를 억압한다. PGF<sub>2α</sub>는 PGE보다 더욱 활발하게 작용하여 頻搏(tachycardia)을 일으키고 전신의 동맥혈압을 PGF<sub>2α</sub>의 量에 따라 증가시킨다. 이와같은 증상들은 부교감신경이 심장에 미치는 효과를 억압하므로 일어나는 것으로 보인다.<sup>9)</sup>

尾狀核(Caudate nucleus)를 통한 신경연접부의 신경전달은(synaptic transmission) PGF<sub>2α</sub>를 투여한후 억제된다. PG들은 강력하게 척추반사와 몸의 자세를 유지하는 기전에 영향을 준다. PGF<sub>2α</sub>는 어떤 동물에서 伸筋反應(extensor reflex)에 과민적인 반응을 나타낸다(hypertonia).

PGE의 一次的인 효과는 교차신근 반응(crossed extensor reflex - 한쪽다리에 자극을 주었을때 反對쪽 다리가 반응을 일으키는 신경반응으로서 서있는 자세에서는 정상적인 반응이나 누워 있는 상태에서 이러한 반응이 나타나면 비정상적이다)에 흥분을 주며 척추가이 작용의 部

位인 것으로 보인다. 중추신경 효과와 더불어 PG들은 말초 아드레날린성 신경자극을 억압한다.<sup>9)</sup>

이들은 아마도 교감신경계에서 二重의 효과를 가지고 있는것 같다. 즉 adrenergic terminal에서 신경전달물질의 분비를 변화 시키거나 norepinephrine에 對한 postsynaptic cell의 反應자체를 변화 시킬수도 있는것 같다. 교감신경이 자극되면 norepinephrine에 민감한 adenylyl cyclase를 차단하므로써 아드레날린성 신경전달 물질이 더이상 분비되지 않게 억압하는 prostaglandin과 흡사한 물질들을 분비시킨다. 그러므로써 細胞內 cAmp의 증가를 예방한다.

이때 관여하는 PG는 PGI<sub>2</sub>이다.<sup>9)</sup> 어떤 동물에서는 PGE도 교감신경을 억압할 수 있다. PGF<sub>2α</sub>는 norepinephrine의 분비를 촉진할지도 모른다. 아직까지 cholinergic신경전달에 관한 효과는 확실하지 않으나 PGE<sub>2</sub>는 acetylcholine의 분비를 촉진하는것 같다.<sup>15)</sup> PG들은 化學的 또는 物理的 유도물에 對한 통증의 감각수용기와 유해수용기(nociceptor)의 한계치를 내려줌으로 통증에 對한 過反應(hyperalgesia)을 일으킬지 모른다. 이와같은 작용기전은 아마도 유해수용기에서 細胞內 calcium을 증가하고 限界值(threshold)의 감수성에 變化를 주는 역할을 하는것 같다.

非steroid系 항염증제는 아마도 nociceptive terminal에서 PG들을 억제 함으로 진통효과的一部分을 창출해 내는것 같다.<sup>9)</sup>

## 11. PG가 眼科疾患에 미치는 영향

prostaglandin synthetase는 눈(眼)에 存在하며 物理的 또는 신경성 자극후에 포도막 조직(uveal tissue)으로 부터 PG가 生産된다. 눈의 평활근과 혈관에 영향을 주며 지방과 탄수화물 대사에 관여하여 眼壓과 眼球의 血流를 증가시키며 혈액과 안구액 사이에 조성된 barrier의 투과력을 증가시키는 역할을 한다.

혈관의 투과력 變化는 "Aqueous flare" 라고

하는 안구액의 단백질을 증가시키는 결과를 낳는다. PG들은 포도막염 (uveitis), 백내장 형성과 녹내장에 관여한다.<sup>10)</sup> 그럼으로 抗prostaglandin 제제는 안구의 염증치료에 효과적으로 사용되고 있다.

#### 4. PG의 임상적 응용

疾病의 病因機轉과 치료방침을 설정하는데 PG의 임상적 잠재가치는 무궁무진 하다. 현재 PG가 내분비계에서의 역할은 초기연구 단계를 벗어나고 있지 않지만 기타 분야에서는 활발히 응용되고 있으며 이들 PG의 응용은 人醫學에 국한 되어 있기 때문에 수의사들은 동물에서의 치료영역에 PG가 응용 될 수 있음을 알아야 할 것이다.

현재 人醫에서 PG가 가장 많이 사용되는分野는 심장질환을 관리하는데 있다.<sup>1,9)</sup> PGI<sub>2</sub>의 抗血栓효과는 hemodialysis, DIC (Disseminated Intravascular Coagulopathy), 혈전형성에 기여하는 심장의 異狀상태, 內毒症과민반응에 依한 shock, 심장사상충증 등 많은 심장질환을 치료하는데 기여하고 있다.

PG가 혈관 내에서 활발히 작용한다는 성질에 관한 研究는 심장의 관상동맥의 차단을 이해하고 치료하는데 커다란 진전을 가져왔다. PGI<sub>2</sub>와 PGE<sub>2</sub>의 혈관 확장효과는 大部分의 shock를 치료 하는데 유용하게 사용되고 있다.<sup>9)</sup>

급·만성 신부전증이나 Batter's syndrome과 같은 콩팥의 질환은 PG를 가지고 질병을 유발시킬수도 있고 치료 할 수도 있다. 女性의 임신중독증은 PGI<sub>2</sub> level이 낮은 것과 연루되어 있다.<sup>11)</sup> 혈관을 수축시키는 PG들은 사람의 편두통 (migraine headache)의 病因으로 간주되고 있으며 PG과 그들 억압물은 수의학에서 선천성 심장질환을 치료하는데 유용하게 사용할 수도 있다.<sup>9)</sup> 위장기계에서의 PG치료효과에 관해서는 전술한바 있다. 식도下部 팔약근에 대한 PG의 효과는 위, 식도 연접부에서의 음식물의 역류와 식도염 (esophagitis)을 예방할 수 있을 것이다. PGF<sub>2</sub>α는 마비성 장폐쇄 (paralytic ileus)

를 예방하는데 유용하게 사용될 수 있을 것이다.<sup>10)</sup> 기타 다른 PG들을 억압함으로써 장내운동과 관련된 설사를 치료할 수 있고 분비성 설사는 PGE<sub>2</sub>를 억압하므로 치료할 수 있을 것이다. 취장의 질병치료에도 PG의 血流 및 염증효과를 이용하므로서 효과를 얻을 수 있다. 사람의 위궤양 형성에 PG가 중요한 역할을 하는 것 같다. 이는 aspirin이 위궤양을 악화시키는 역할을 한다는 사실이 잘 알려졌다.<sup>11)</sup> 동물의 생식에 PG가 수의학에 응용되기는 約5~6년이 되었다.<sup>11)</sup> PG의 황체용해 효과는 발정을 同定化시키는데 사용되었으며 PG의 자궁과 자궁경의 수축효과는 자궁감염증을 치료하는데 도움을 주고 있다.

PG들은 원하지 않는 교미가 이루어 졌을 때 안전하게 유산을 유도하는데 사용될 수 있으며 현재 사람의 생식異狀과 분만을 유도하는데 사용되고 있다.<sup>11)</sup> PG는 男性의 不妊에도 역할을 하는 것으로 보인다.<sup>11,12)</sup> 염증성 장애에 PG 억압제의 사용은 잘 알려졌다. PG의 새로운 염증성 역할이 밝혀 질것이고 새로운 형태의 치료법은 치료에 반응하지 않는 많은 예가 해결될 것이다.

PG가 면역계를 조절한다는 사실을 알게 됨은 앞으로 면역성 질병을 치료하는 새로운 章을 열게 될 것이고 아마도 癌치료도 가능할지 모른다. 어떤 生理系에서의 PG역할은 현재 가설만 생각하고 있다. 미래의 PG연구는 아마도 현재 강조되고 있는 많은 지식을 무용화 시킬 것이다.

#### 참 고 문 헌

1. Moncada, S., Roderic, K. J. F., Vane, J. R. : Prostaglandins, Prostacyclin and thromboxane A<sub>2</sub>, In Goodman L. Gillman A : Pharmacological basis of Therapeutics (6<sup>th</sup> ed.), Macmillan Publishing Co. (1980) pp 668~681.
2. Kindah, H. : Prostaglandin biosynthesis and Metabolism J. A. Y. M. A., Vol. 176. (1980), pp 1173~1177.
3. Levenson, D. J., Simmons, C. E., Brenner, B. M. : Arachidonic acid metabolism, Prostaglandins and the Kidney. American Journal of Medicine, Vol. 72. (1982) pp 354~374.

4. Kuehl, F. A., Egan, R. W. : Prostaglandins arachidonic acid, and inflammation. *Science*, Vol. 210. (1980) pp 978~984.
5. Harlan, J. M., Harker, L. A. : Hemostasis, thrombosis, and thromboembolic disorders : The role of arachidonic acid metabolites in platelet-vessel wall interaction. *Medical clinic of North America*, Vol. 65, No. 4. (1981) pp 855~880.
6. Horton, R., Zipser, R., Fichman, : Prostaglandins, renal function and Vascular regulation. *Med. clinic of North America*. Vol. 65. No. 4. (1981) pp 891~914.
7. Zusman, R. M. : Prostaglandins, Vasopressin and renal water reabsorption. *Med. clinic of North America*. Vol. 65, No. 4. (1981) pp 915~926.
8. Friedman, W. F., Hirschaklau, M. J., Printz, M. P. : Pharmacologic closure of Patent ductus arteriosus in the premature infant. *N. England J. of Med.* Vol. 295, No. 10. (1978) pp 526~529.
9. Cooper, J. R., Bloom, F. E., Roth, R. H. : *The biochemical Basis of Neuropharmacology*. New York, Oxford Univ. Press. (1982) pp 347~352.
10. Wilson, D. E., Kaymakalan, H. : Prostaglandins : Gastrointestinal effects and Peptic ulcer disease. *Med. clinic of North America*, Vol. 65. No. 4. (1981) pp 773~788.
11. Sequin, B. E. : Role of Prostaglandins in bovine reproduction. *J. A. V. M. A.*, Vol. 176, No. 10. (1980) pp 1178~1181.
12. Rudd, R., Kopcha, M. : Therapeutic use of Prostaglandin F<sub>2</sub>. *J. A. V. M. A.*, Vol. 181, No. 9. (1982) pp 932~934.
13. Keller, W. F. : The canine uvea, in Gelatt KN : *Textbook of Veterinary Ophthalmology*, Lea of Febiger. (1981) p. 583.
14. Bottoms, G. D., Johnson, M. A., Roesel, O. F. : Endotoxic induced hemodynamic changes in dogs : Role of thromboxane and Prostaglandin I<sub>2</sub>. *American Journal of Vet. Research*. Vol. 44, No 8. (1983) pp 1497~1500.
15. Taylor, M. T. : Corrections on Prostaglandin dosage (Letter). *J. A. V. M. A.* Vol. 182. No. 4. (1982) pp 324~326.
16. Johnson, C. A., Wasserfall, J. L. : Prostaglandin therapy in feline Pyometra. *J. A. A. H. A.*, Vol. 20, No. 2. (1984) pp 247~249.
17. Bell, T. G., Smith, W. L., Oxender, W. D. : Biologic interaction of Prostaglandins, thromboxane and Prostacyclin : Potential non-reproductive Veterinary clinical Application. *J. A. V. M. A.* Vol. 176, No. 4. (1980) pp 1195~1200.
18. Goodwin, R. P. : Prostaglandins and host defense in cancer *Med. clinic of North America*, Vol. 65, No. 4. (1981) pp 829~844.