

## Prostaglandins 와 女性生殖器 系統

釜山大學校 醫科大學 藥理學教室

洪 起 煥 · 金 海 成

==Abstract==

### Prostaglandins and Female Reproductive System

Ki Whan Hong, M.D. and Hae Sung Kim, M.D.

*Department of Pharmacology, College of Medicine, Busan National University,  
Busan, Korea*

The recent knowledge about the effects and the biological roles of prostaglandins(PGs) in the female reproductive system were reviewed on the following view points in detail and the authors also argued on the efficacy and reliability for the induction of labour and therapeutic abortions in midtrimester pregnancy.

1. The actions of PGs on the myometrium in vivo and in vitro and the effects of ovarian hormones on the actions of PGs.
2. The actions of PGs on the fallopian tube.
3. The role of PGs in the initiation of menstrual bleeding and dysmenorrhea.
4. The biological action of PGs on the mechanism of labour and parturition.
5. The efficacy and reliability of PGs for therapeutic abortion in the first and midtrimester pregnancy.
6. The biological role of PGs in the activity and life-span of corpus luteum.

일찍 Kurzrok 와 Lieb(1930)<sup>93)</sup>은 사람 精液을 사람의 子宮切片에 投與하여 子宮에 따라 收縮 또는 弛緩을 惹起하며, 특히 妊娠如何에 따라 反應이 다르게 나타남을 觀察하였고, 그 後에 Euler(1934)<sup>64)</sup> 및 Goldblatt<sup>35)</sup>(1935)는 各者 獨立하여 사람의 精液을 研究하였고, Euler(1937)<sup>65)</sup>는 精液內에서 抽出한 物質이 平滑筋에 對하여 強力한 收縮作用이 있고 同時에 血壓을 下降시키며 이 物質이 酸性脂質임을 確認하고 이를 prostaglandins(以下 PGs라 略稱)라 命名하였으며 神經纖維가 缺如된 사람의 胎盤血管을 灌流時 血管의 持續인 收縮이 惹起됨을 보고 이는 筋細胞에 對한 直接的인 作用에 基因한다고 示唆하였다(Euler, 1938)<sup>66)</sup>. 그러나 거의 20年間 科學者들의 觀心에서 멀어져 있다가, Pickles(1957)<sup>110)</sup>가 月經液의 acetone 抽出物이 平滑筋 收縮作用이 있고 atropine으로 封鎖되지 않으며 acetone에 溶解되는 點으로 보아 月經液內의 active principle은 lipoid-soluble acid 일 것이라

고 하였고 그 後(Pickles, 1959, 1963)<sup>111)</sup>이 抽出物을 기니아-피의 子宮에 in vitro 또는 in vivo로 處理하였을 때는 收縮을 일으키고 사람의 子宮에 對하여는 作用이 亦時一定하지 않는 事實도 觀察하였다. Karlson(1959)<sup>86)</sup>은 사람 精囊液을 사람 腔內注入時 子宮體部는 收縮하고 子宮頸部는 弛緩함을 觀察하여 이와 같은 作用은 精囊液內에 含有되어 있는 PGs의 作用일 것이라고 示唆하였다.

이 以後 數千편의 많은 研究結果가 報告되고 있고 여기서는 女性生殖器와 關聯하여 代表的인 것을 간추려 紹介코져 한다.

#### I. 子宮筋에 對한 作用

1. PGs의 in vivo 作用: Bygdeman(1964)<sup>30)</sup>은 妊娠 및 非妊娠 사람 子宮에 PGE와 PGF系列을 投與하면 收縮을 일으키며 妊娠初 및 中期에서는 單回注射

에 의하여 子宮緊張도가 上昇함을 觀察하였다. 한편, Wiqvist et al.(1963)<sup>147)</sup>은 22명의 妊娠中期(14~21週) 患者에서 PGE<sub>1</sub>의 投與方法을 달리함으로써 그 作用의 差異가 있음을 報告하였다. 即 靜脈注射時(5~150 $\mu$ g) 緊張度 및 收縮力 增加를 보이고 境遇에 따라서 陣痛에 類似한 症狀을 나타내고 筋肉注射時는 作用의 強度는 弱하나 持續的이며 羊膜腔內(75 $\mu$ g) 또는 腔內(200~1,000 $\mu$ g)로 注入時는 뚜렷한 效果가 없었다고 하였고 Bygdeman et al.(1968)<sup>34)</sup>도 妊娠中期 및 末期婦人에서 PGE<sub>1</sub> 및 E<sub>2</sub>의 靜脈注射時 子宮의 緊張度 및 收縮力의 增加를 確認하였고 子宮의 緊張度에 對한 感受性은 末期보다는 中期가 더 銳敏하다고 하였다.

非妊子宮에 對하여서도(Roth-Brandel et al., 1970)<sup>121)</sup> PGE<sub>1</sub>이나 F<sub>2 $\alpha$</sub> 는 子宮收縮을 惹起하였고 또 非妊子宮은 F<sub>2 $\alpha$</sub> 에 對한 感受性이 妊娠中期 子宮보다 더욱 增加한다고 하였다. Eliasson 및 Passe(1960)<sup>49)</sup>은 月經週期에 따라서 非妊婦 8名の 後圓蓋(posterior fornix)에 男性精囊液 抽出物을 注入한 結果 增殖 및 分泌期子宮은 PGs에 非較的 鈍하나 排卵期子宮의 體部는 특히 感受性이 增加되고 때로는 抑制가 同伴되기도 한다고 하였다.

2. PGs의 in vitro 作用: 非妊摘出 사람 子宮에 男性精卵液抽出物(Bygdeman 및 Eliasson, 1962<sup>31)</sup> 및 1963 a)<sup>32)</sup>을 注射時 一部 子宮은 自律運動의 減少가 일어나고 이 抑制作用은 排卵期에 더욱 銳敏하였고 一部는 收縮反應을 나타내었다고 한다. 이때 PGE系는 모두 抑制를 惹起하고 F系는 例外(8例中 1例가 抑制)도 있으나 緊張을 增加시키며 妊娠子宮筋(Embrey 및 Morrison, 1968)<sup>59)</sup>은 PGE 및 F系化合物에 依하여 오히려 筋收縮力이 增加하고, 한편, 動物에 있어서는(Horton 및 Main, 1963,<sup>72)</sup> 1965<sup>73)</sup> 및 Horton, 1969<sup>71)</sup> in vitro에서 白鼠, 기니아-피, 고양이, 家兔子宮은 모두 PGE에 依하여 收縮的으로, in vivo에서는 白鼠 및 고양이는 作用이 없고 기니아-피은 收縮, 家兔는 弛緩을 일으킨다고 하였다.

3. PGs의 作用에 關與하는 要素들: Estrogen 前處置效果에 依한 子宮筋의 反應은 學者들의 報告에 따라 各各 다르다. 即 Änggard 및 Bergström(1963)<sup>5)</sup>은 白鼠에 estrogen을 前處置하면 PGF<sub>2 $\alpha$</sub> 에 對한 子宮筋의 反應을 10~15배 增加시킨다고 하나, 다른 한편으로는 estrogen 處理로 기니아-피 子宮의 PGE系에 對한 感受性은 減少하고(Best 및 Pickles, 1963),<sup>13)</sup> 사람 子宮筋에서는 PGE<sub>1</sub>의 抑制效果에 對하여 estrogen 處置는 重要한 作用을 갖지 못한다고 하였다(Bygdeman,

1964).<sup>30)</sup> 이와 같은 成績의 差異는 各各 다른 種類의 動物을 使用한데서 오는 結果라고 추측되는 바이다.

Sullivan(1966)<sup>139)</sup>의 報告에 依하면 기니아-피 및 白鼠子宮筋의 PGs에 對한 反應을 estrogen 및 progesterone의 影響下에서 觀察한 結果 PGs에 對한 感受性은 發情間期와 發情期사이에는 有意한 差가 없고 progesterone 處理에 依하여는 PGs나 oxytocin에 依한 興奮性이 減少되며 기니아-피은 白鼠와는 달리 PGE<sub>1</sub>(F<sub>2 $\alpha$</sub> 는 이러한 作用이 없다.)을 前處置하였다가 洗滌한 後에 電氣刺戟을 加할 때는 PGE<sub>1</sub>에 依한 增強效果가 나타나지만 白鼠子宮에서는 增強效果가 나타나지 않는다고 하였으며 나아가 Hawkins et al.(1968)<sup>68)</sup> 및 Fuchs(1974)<sup>62)</sup>는 卵巢 또는 卵巢 및 副腎을 同時에 摘出した 白鼠에서 PGs(PGE<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> & F<sub>2 $\alpha$</sub>  靜脈注射)에 依한 in vivo 子宮 反應이 estradiol benzoate 前處置로 低下되고(16~30배), progesterone 前處置에 依하여는 PGs의 反應이 增加하였고, 그리고 妊娠中期의 子宮反應을 progesterone 處置 白鼠子宮에서 보는 現象과 類似하다고 하였다.

또기에 progesterone을 處理할 時(Porter & Behrman, 1971)<sup>118)</sup>은 子宮筋의 PGF<sub>2 $\alpha$</sub> 에 對한 子宮收縮反應이 弱화된다고 하였다.

4. 子宮筋에 對한 PGs의 作用機轉: Clegg et al.(1966)<sup>38)</sup>은 기니아-피의 子宮筋에 對하여 PGE<sub>1</sub> 또는 E<sub>2</sub>는 直接的인 作用과 非特異收縮藥物(non-specific stimulants)에 對한 增強效果(enhancement)가 있다고 하였다. 前者는 Mg<sup>++</sup>, Ca<sup>++</sup> 또는 K<sup>+</sup>濃度에 따라 作用에 差異가 나타나고 이는 細胞膜의 脫分極現象에 對하여, 後者에서는 PGE<sub>1</sub> 또는 E<sub>2</sub>를 洗滌한 後에도 20~80分間 增強作用을 나타내는 興奮-收縮連鎖(excitation-contraction coupling) 機轉을 促進시킨 結果일 것이라고 하였다.

Favier & Riefveld(1973)<sup>58)</sup>도 이러한 두가지 作用은 사람 妊娠子宮(24~43週)에서도 나타난다고 하였다. 即 少量의 PGE<sub>1</sub>은 他刺戟에 對한 子宮의 感受性을 增加시키고 大量에서는 oxytocin에 類似한 直接的인 子宮收縮作用이 있다고 하였다.

Paton 및 Daniel(1967)<sup>106)</sup>은 PGE<sub>1</sub>에 依한 白鼠子宮의 收縮反應에 對하여 無酸素(anoxia), epinephrine, 2,4-DNP 그리고 iodoacetic acid 등에 依하여 反應이 減少되고 Ca<sup>++</sup>이 重要한 役割을 하는 것으로 보아 PGE<sub>1</sub>은 specific receptor에 作用할 것이라고 하였으나 Eagling et al.(1972)<sup>47)</sup>은 PGE<sub>1</sub>의 作用에는 Ca<sup>++</sup>이 重要하고(Pickles et al., 1966)<sup>117)</sup> 子宮筋에서 다른

收縮性藥物에 대하여 增強作用을 나타내는 細胞膜에서 細胞內로  $Ca^{++}$  移動을 直接的으로 促進시킨 結果라고 報告하였다.

電解質中  $K^+$  濃度와 關聯한 成績으로서는 Bygdeman 및 Eliasson(1963)<sup>33)</sup>의 報告로써 非妊 사람 子宮筋이 담긴 生理的 榮養液內에  $K^+$  値가 減少하면 子宮에 對한 PGs의 抑制効果는 增加되고  $K^+$  値가 增加하면 減少하고 때로는 收縮的으로 作用한다고 하였다.

PGs의 子宮에 對한 作用에 있어서는 動物의 種에 따라 非妊 또는 妊娠與否에 따라 卵巢 hormone의 處置나 月經週期에 따라 그리고 in vitro 또는 in vivo에 따라 成績이 各各 다르게 나타 남으로써 더욱 複雜하다. 그러나 여러 動物의 生體子宮內서 PGE나 F系가 生成, 游離되고 局所에서 微量으로 強力한 作用을 나타내는 點으로 보아 生物學的으로 重要한 役割이 暗示되는 바이다(Bergström et al., 1968<sup>12)</sup>; Horton, 1969<sup>71)</sup>).

기니아—피 子宮(Poyser et al., 1971)<sup>119)</sup>을 膨脹시키거나 사람 子宮筋(Kloock 및 Jung, 1973)<sup>92)</sup>에 in vitro로 牽引力(stretching)을 加하면 灌流液內 PGs가 遊離되고 PGs의 生合成抑制藥物로써 抗炎劑인 indomethacin이나 meclofenamate(Flower, 1974)<sup>61)</sup>를 使用한 實驗에서 (Vane 및 Williams, 1972<sup>138)</sup>; 1973<sup>139)</sup>) 白鼠子宮筋의 oxytocin에 對한 反應은 indomethacin 處理에 依하여 抑制되고  $PGF_{2\alpha}$ 를 微量 添加하면 自律運動이 恢復되는 것으로 보아, 또 Baudouin-Legros et al.(1974)<sup>6)</sup>은 子宮筋內 estrogen 增加에 따라 子宮收縮力 뿐만 아니라 自律運動이 活發해지는 것은 筋內에서 PGs를 계속 生合成하기 때문이라고 한 報告 등을 綜合해 보면 PGs는 子宮筋의 運動性에 있어서 生理的 調節作用의 役割을 할 것이라고 思料되는 바이다. 이와 같은 PGs의 役割은 子宮뿐만 아니라 기니아—피 回腸(Kadlec et al., 1974)과 家兔空腸(Ferreira et al., 1972)<sup>59)</sup> 기니아—피 摘出氣管(Farmer et al., 1974)<sup>57)</sup>, 기니아—피 精管 및 精囊(洪 및 姜, 1974<sup>70)</sup>; 崔 1975<sup>37)</sup> 등에서도 平滑筋收縮 및 緊張度維持에 生理的으로 重要한 作用을 할 것이라고 하였다.

## II. Fallopian tube 에 對한 作用

Asplund(1947)<sup>5)</sup>는 일찍 사람 精囊液에서 抽出한 PGs를 家兔靜脈 또는 腹腔內 投與하여 子宮運動과 輸卵管 開放이 增加하는 點으로 보아 PGs가 精子移動에 重要한 役割을 할 것이라고 提示한 以後, Sandberg et

al.(1962<sup>124)</sup>, 1963<sup>125)</sup> 및 1964<sup>126)</sup>)은 非妊 사람 摘出 輸卵管을 4分하여  $PGE_1$  및  $E_2$ 를 前處置 할 때 子宮近位端 1/4은 收縮하고 나머지 遠位端 3/4은 弛緩되고, 이는 月經週期의 分泌期나 增殖期에 따라 差異가 없었으며,  $PGF_{1\alpha}$  및  $PGF_{2\alpha}$ 는 全切片을 收縮시켰다고 하였다.

한편 Brundin(1965<sup>27)</sup>, 1968<sup>28)</sup>) 및 Horton et al.(1965)<sup>74)</sup>은 家兔에  $PGE_1$ 을 靜注하여 峽部(isthmus) 輪走筋의 弛緩과 抵抗減少를 觀察하고 輸卵管을 支配하는 交感神經을 電氣刺激하거나 norepinephrine을 靜注하여 惹起된 收縮反應은  $PGE_1$  投與에 依하여 弛緩되는 點들로 보아 輸卵管內로 卵子나 精子의 移動과 受精에는 PGs가 關與(Sandberg et al, 1963)<sup>125)</sup> 할 것이라고 하였다.

## III. 月經과의 關係

Pickles (1957<sup>110)</sup>, 1959<sup>111)</sup>)가 사람 月經液內에 脂質成分으로써 平滑筋(사람과 기니아—피 子宮筋)을 收縮시키는 物質이 含有되어 있으며 微量으로써 強力한 作用을 나타내고 atropine으로 消失되지 않으며 이는 irin이나 PGs에 類似하다고 하였다.(Pickles 및 Clitheroe, 1960)<sup>114)</sup>. 그 後 Eglinton et al.(1963)<sup>49)</sup>은 3,675例의 月經液을 수집하여 PGs를 抽出하였던 바 그中에는  $PGF_{2\alpha}$ 가 가장 많고 그 다음으로  $PGE_2$ 가 많이 含有되어 있다고 報告하였고 Hall 및 Pickles(1963)<sup>67)</sup>은 compound  $A_2$  ( $PGE_2$ )을 기니아—피 子宮筋에 作用시켰을 때 二重作用 即 一過性興奮 後에 vasopressin과 같은 收縮劑의 作用에 對하여 持續的인 相乘作用이 있음을 言及하였고, 이와같은 作用을 나타내는 PGs는 月經出血時 子宮內膜에서 生成 游離되고 子宮을 收縮시켜 脫落膜을 排出한다고 하였다. 그 後 Pickles 및 Ward(1965)<sup>115)</sup>는 月經液內에는 PGs의 前驅物質인 eicosatrienoic 및 eicosatetraenoic acids도 含有되어 있고 이 前驅物質로 부터 PGs가 子宮內膜에서 生成된다는 事實도 確認하였다.

Pickles et al.(1965)<sup>116)</sup>은 月經週期의 分泌期 子宮內膜에도  $PGF_{2\alpha}$ 가 生成되고 있으나 月經出血時의 것 에 比하여 1/10程度밖에 안되는 것으로 보아 PGs는 특히 月經期나 또는 그 直前에 大量生産되어 循環血管內에도 存在하게 되며 重症本態性 月經痛患者에서는 正常人에 比하여  $PGF/PGE$  ratio가 높은 것으로 보아 PGs가 月經痛(dysmenorrhea)의 原因일 것이라고 結論되었고(Hall, 1966<sup>66)</sup>: Buttram 및 Kaufman,

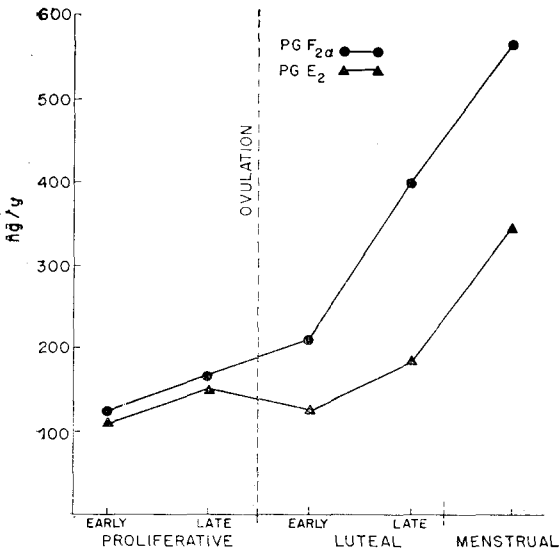


Fig. 1. Levels of PGF<sub>2α</sub> and PGE<sub>2</sub> in human endometrium during the menstrual cycle. Singh et al., 1975.

1969<sup>29)</sup>, 또 思春期の 無排卵性 月經(anovulatory cycle) 때는 PGF 含量이 比較的 낮다고 報告된 바 있다. (Pickles, 1966)<sup>113)</sup>

最近 Singh et al. (1975)<sup>132)</sup>은 正常의 子宮內膜에서 PGs를 調査한 結果 圖 1에서 보는 바와 같이 增殖期 및 黃體期의 初期에는 거의 變化가 없으나 黃體期 末부터 徐徐히 PGF<sub>2α</sub> 및 E<sub>2</sub>가 增加하기 始作하여 月經期에는 높은 濃度로 含有되어 있고 PGF<sub>2α</sub>가 E<sub>2</sub>보다 顯著히 많으며 子宮內膜腺癌(adenocarcinoma)이 發生한 子宮에 있어서는 黃體期初期 子宮에서도 PGF<sub>2α</sub>가 正常子宮의 黃體期와는 달리 多量 含有되어 있음을 報告하였다.

妊娠中絶目的으로 PGF<sub>2α</sub> (50 μg/min)를 注入한 患者의 50%에서 月經痛에 가까운 痛症을 呼訴하였고 注入量을 增加하면 그 頻度는 더욱 增加함이 報告되었다 (Bygdeman 및 Wiqirst, 1970<sup>35)</sup>).

以上の 여러 報告들로 보아 月經期の 出血 및 月經痛의 生理學的 機轉에 PGs가 關與할 것으로 推測되나 詳細한 것은 앞으로의 研究에 期待되는 矣이다.

#### IV. 陣痛 및 分娩과의 關係

Karim(1966)<sup>79)</sup>, Karim 및 Devlin (1967)<sup>81)</sup>은 妊娠末期의 陣痛中에 있는 患者의 羊水液內에 四種(PGE<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, F<sub>1α</sub> 및 F<sub>2α</sub>)의 PGs가 높은 濃度로 存在함을 確認하고 이들이 正常陣痛過程에 關與할 것이라고 暗示하였고 그 後(Karim, 1968)<sup>79)</sup> 陣痛時 產母靜脈血에는

Table 1. Summary of induction of labour with prostaglandins in 500 women at term (Karim, 1970)

Gravida	Prostaglandin	No. of cases	Average induction delivery interval. (hours)	Successful inductions
1	PGE <sub>2</sub>	56	12	55
2~13	PGE <sub>2</sub>	344	7	342
1	PGF <sub>2α</sub>	14	17	9
2~12	PGF <sub>2α</sub>	86	10.5	84

PGE<sub>2</sub>: 17 Caesarean Section: 2 for failed induction; 13 for cephalopelvic disproportion; 2 fetal distress.  
 PGF<sub>2α</sub>: 2 Caesarean Section: 7 failed inductions (induced successfully with PGE<sub>2</sub>)  
 Infusion Rate: PGE<sub>2</sub> 0.5~2.0 μg/min. PGF<sub>2α</sub> 5.0~10.0 μg/min.

Table 2. Result of a double blind clinical trial with PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub> and oxytocin for induction of labour (Karim, 1970).

Drug used	Dose range	No. of cases	Successful inductions	Failed inductions
PGE <sub>2</sub>	0.3~1.2 μg/min	100	96	4
PGF <sub>2α</sub>	2.5~10 μg/min	100	67	33
Oxytocin	2~8mU/min	100	56	44

相當量の PGF<sub>2α</sub>가 함유되어 있고陣痛時子宮收縮直前に羊水內 PGF<sub>2α</sub>가 가장 높은濃度로游離되며 이는脫落膜에서生産되어神經刺戟에 의하여游離된다고 하였다.

처음으로 Karim et al. (1970)<sup>83)</sup>은 10명의 妊婦(妊娠 34~44週)에 PGF<sub>2α</sub>(0.025~0.05 μg/kg/min)를 注入하였을 때子宮은陣痛에類似한規則적이고律動的인運動이始作되고 점차運動數와振幅이增加하면서陣痛이始作되었고 PGE<sub>2</sub>를 注入하면收縮과收縮間에는完全한弛緩을 일으키고 6시간 46분의平均誘導分娩時間으로分娩을 일으켰다고 하였다 (Table 1 및 2 參照).

Embrey(1969<sup>80)</sup>, 1970<sup>81, 82)</sup>도 妊娠末期나分娩直前에는 PGE의子宮收縮效果가 뚜렷하고確實하므로 出産을誘導하는데成功的(30名患者中 28例가分娩)인뿐만 아니라 妊娠中絶을誘導하는데도(37名中 35例成功)歌舞的이라고 한데 이어, Beazley et al.(1970)로 PGE<sub>2</sub>를使用하여 40명의患者(妊娠 29~42週)에서副作用없이 37例에서正常分娩을誘導하였다. Karim (1970)은 Table 2에서 보는 바와 같이 300名에서 PGE<sub>2</sub> 및 PGF<sub>2α</sub>가 oxytocin 보다多少有效함을報告하였다.

이와 같이 妊娠末期에 있어서 PGs에依한誘導分娩의治療的價値가立證되자 점차 이에對한批判的인見解로서 oxytocin 과의比較로서 double-blind 試驗의重要性和患者選定에 있어서分娩誘導에對한客觀的인妥當性 등이指摘되었다. 即 Beazley 및 Gillespie (1971<sup>9)</sup>)는 300名患者에서 PGE<sub>2</sub>와 oxytocin의效果를 double-blind trial로比較하였다. 即 PGE<sub>2</sub>는 oxytocin 과 거의 같은比率(73%)로分娩을 일으켰고 PGE<sub>2</sub>가 보다有效하다는點은 없고 PGs가 낮다고 한다면死亡한胎兒의排出에 있어서는 oxytocin 보다 PGE<sub>2</sub>가 낫다고 하나例數가 적어別意味가 없다고 하였으며, Anderson et al. (1972)<sup>22)</sup>도 100명의分娩期患者에서合成 oxytocin, PGF<sub>2α</sub> 및 PGE<sub>2</sub>를 double-blind로施行하였을 때子宮頸이 같은條件에서는 oxytocin 과 PGF<sub>2α</sub>는效果가 비슷하고産母나胎兒에對하여 거의 둘다安全하며 조그만差異로서는 注入後分娩時間의平均値가 oxytocin 보다 짧다고 하였으며 Vakhariya 및 Sherman(1972)<sup>137)</sup>도 經産婦 100名(36~48週)의 double-blind 實驗에서 PGF<sub>2α</sub>(96%)와 Pitocin(94%)은效果는 비슷하고 둘다産母나胎兒에安全하다고指摘하였다. 또한 Blackburn et al.(1973)<sup>14)</sup>은 PGF<sub>2α</sub>나 oxytocin을投與하여分娩한新生兒에서 이들藥物로因한副作用은 거의 없었다고 하였다.

그러면分娩期에到達하면 어떠한機轉으로 PGs가游離되고子宮收縮과內分泌學的變動이惹起되는가? 이에對하여 Williams(1973)<sup>146)</sup>와 Vane 및 Williams (1973)<sup>139)</sup>는 妊娠 17~21日까지는子宮筋에서 PGF<sub>2α</sub>의游離에對한變動이 없으나分娩日이나 妊娠 22日은 그以前보다約 4~5倍의 PGF<sub>2α</sub>가 함유되어 있다고 하였고, Singh 및 Zuspan (1974)<sup>131)</sup>, Green et al. (1974)<sup>84)</sup>는 圖 2 및 3에서 보는 바와 같이 사람에게 있어서陣痛이 일어나기數日, 또는數時間前보다 10~30倍나 더上昇하고 出産後 1時間後에는 20~75% 가량減少됨을報告하였다. 따라서分娩時陣痛의機轉에 PGs의關與가 더욱確實히 되었다. 動物實驗의으로는 羊에 있어서 出産時間內總 estrogen(主로 estrone)值가子宮靜脈血液內增加되고分娩始作前에 progesterone이減少되며(Challis, 1971<sup>36)</sup>: Bedford et al., 1972<sup>10)</sup>)分娩時에는子宮靜脈內 PGF<sub>2α</sub>濃度가增加되고,胎兒에 dexamethasone을 注入하면亦時子宮靜脈에 PGF<sub>2α</sub>의濃度가增加하고(Liggins 및 Grie-

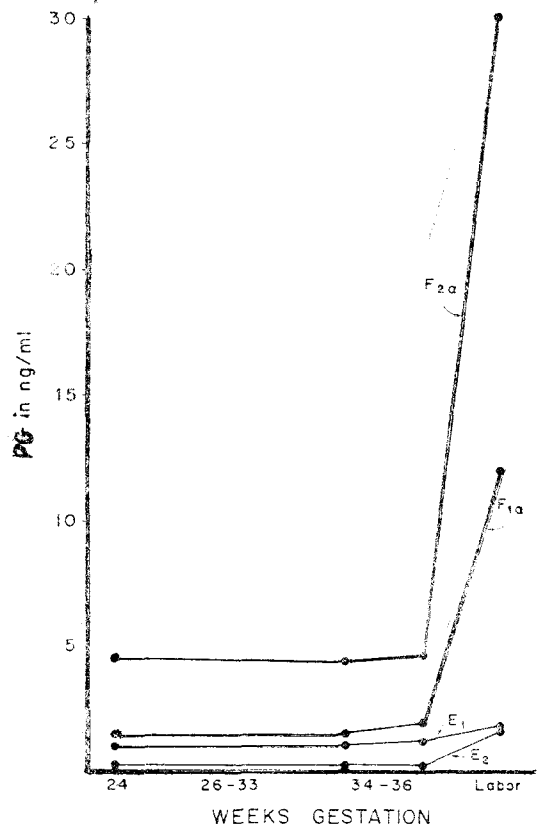


Fig. 2. Levels of prostaglandins at different stages of gestation. Singh & Zuspan, 1974

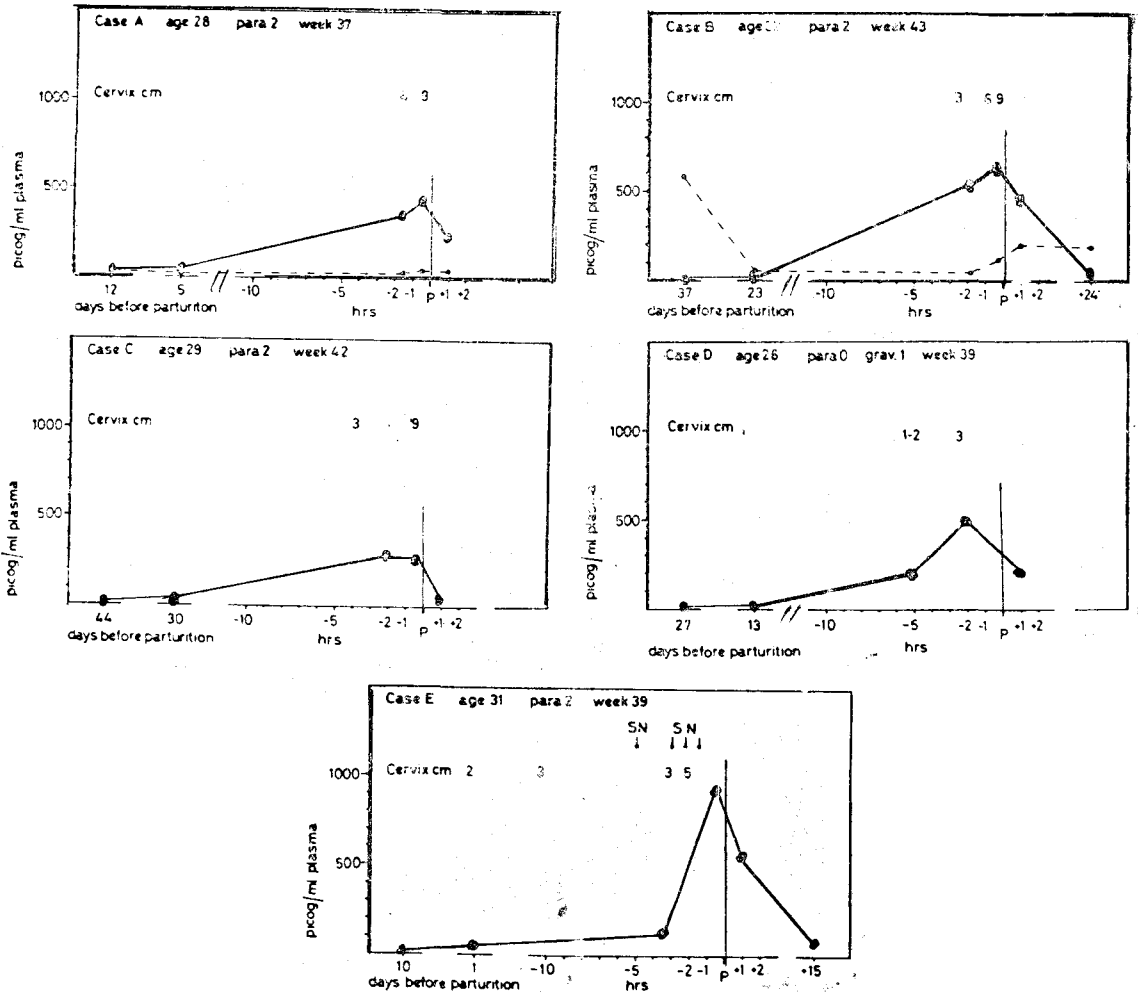


Fig. 3. Peripheral plasma levels of 15-keto-13,14-dihydro-PGF<sub>2α</sub> (●—●) and PGF<sub>2α</sub> (●.....●) plotted versus time related to parturition in 5 patients undergoing normal labor. Green et al., 1974.

ves, 1971)<sup>99)</sup> 이는 胎兒血中 cortisol 增加로 因하여 PGF<sub>2α</sub> 合成을 促進시켜서 (Liggins et al. 1972)<sup>100)</sup> 惹起된 現象이라고 하며, 한편 estrogens 가 子宮에서 PGF<sub>2α</sub> 游離를 促進 (Blatchley et al. 1971)<sup>18)</sup> 乃至는

estrogens 의 增加가 PGF<sub>2α</sub> 의 增加를 先行한다고 하였으나 分娩過程에 있어서 PGF<sub>2α</sub> 의 正確한 役割은 아직 모른다고 하였다.

最近 Larsen et al. (1973)<sup>94)</sup> 은 正常妊娠末期患者에

Table 3. Summary of therapeutic abortion with prostaglandins in 200 women (Karim, 1970).

Gravida	Prostaglandins	No. of cases	Average abortion interval
0~10	PGE <sub>2</sub>	150 (5 failures)	14.5 hr
0~7	PGF <sub>2α</sub>	50 (6 failures)	19 hr

Infusion Rate: PGE<sub>2</sub> 5.0 μg/min. PGF<sub>2α</sub> 50 μg/min.

投與하여 이들중 8名은 輕微한 疼痛性 子宮收縮이 持續함에도 progesterone이나 PGF<sub>2α</sub> 値의 變動은 없고 筋緊張度만 增加함을 觀察하였다. 한편 Kirton et al (1970a,b)<sup>89,90</sup>은 13마리 妊娠원숭이(임신 30~40日)에 PGF<sub>2α</sub>을 注射하였을 때 progesterone의 減少와 子宮收縮을 報告하였고, Brummer(1971,<sup>29</sup>1972<sup>29</sup>)가 妊娠中期에 比하여 末期에는 PGE<sub>1</sub>에 對한 子宮의 感受性은 別로 上昇되지 못하나(2~4倍) syntocinin에 對하여는 20배나 增加된다고 한 點을 米루어 보아 分娩時의 內因性 PGs가 子宮筋에 直接作用한다기 보다 循環血中 oxytocin에 對하여 子宮筋을 感作하는 媒介物으로써 作用한다고 推測된다. 勿論 陣痛時에는 oxytocin이 重要한 作用을 한다고 알려져 있으나 陣痛이 일어나기 前 또는 陣痛中에 血中 oxytocin 値가 어떻게 變動하는 가에 對하여 決定的인 報告가 없고 일찍 Theobald(1959)<sup>139</sup>는 陣痛이 始作하고 維持되는 데는 oxytocin만이 關與하는 것이 아니고 子宮이 充分히 血中 oxytocin에 感作되었을 때 陣痛이 비로서 始作된다고 暗示한 것과 Clegg et al. (1966)<sup>38</sup>의 報告等を 綜合하여 보면 分娩時 陣痛의 誘導에 PGS가 크게 關與하여 어떠한 機轉에 依한 것인가에 對하여는 앞으로 興味있는 問題라고 思料되는 바이다.

V. 妊娠中絶에 關하여

PGs가 소개된 歷史的 背景과 男女 生殖器 및 附屬器管에 높은 濃度로 存在하고 in vivo에서 PGE나 F系가 子宮平滑筋에 強力한 收縮作用을 가지고 있고 妊娠末期에는 羊水나 脫落膜에 PGF<sub>2α</sub>나 E<sub>2</sub>가 높은 濃度로 含有되어 있으며 分娩時 陣痛이 進行되는 過程에는 子宮靜脈血에 높은 濃度の PGs가 存在하고 또 PGs를 投與하여 成功的으로 陣痛과 分娩을 誘導하였다는 많은 報告(文獻參照)가 있으나 PGs의 妊娠中絶 効果에 對하여는 그 事實이 重要한 만큼 많은 批判과

評價가 계속 加하여지고 있는 바이다.

처음으로 Karim(1970)<sup>80</sup> Karim et al (1970)<sup>82</sup>이 妊娠末期 分娩을 誘導하는데 PGE<sub>2</sub>와 F<sub>2α</sub>가 有效하다고 立證한 後 Karim 및 Filshie(1970)<sup>82</sup> 및 Filshie(1970)<sup>60</sup>가 처음으로 妊娠(9~22週) 患者 15名에게 PGF<sub>2α</sub> 50 mg을 靜注하여 14例에서 成功的으로 中絶이 惹起되었고 Karim(1970)<sup>80</sup>은 200例에서 189例가 中絶에 成功하고(Table 3) Roth-Brandel et al.(1970 c)<sup>122</sup>은 PGF<sub>2α</sub>의 量을 줄이고 PGE<sub>2</sub>를 使用하여 11名中 3名에서만 中絶이 이루어 졌으나 이는 PGE 量을 充分히 주면 中絶率을 높일수 있었을 것이라고 하였으며 이들 두 報告에서 泄瀉나 嘔吐 또는 욕지기가 副作用으로서 나타난다고 報告하였다.

動物實驗으로는 Kirton et al.(1971 c)<sup>91</sup>에 依하면 rhesus monkey에 PGE<sub>2</sub>를 腔內投與(posterier fornix)하였을 때 1分內 緊張이 上昇하고 차차 子宮의 律動的 收縮이 다르며 作用이 長時間 持續함을 確認한후 妊娠 41日 以前의 원숭이 11匹中 6匹에서 中絶이 惹起됨을 觀察하였다.

子宮頸의 反應은 Hillier 및 Karim(1970)<sup>69</sup>의 報告에 依하면 사람에 있어서 in vitro에서 PGE<sub>2</sub>는 弛緩하고 F<sub>2α</sub>는 量에 關係없이 反應이 一定치 않으나 妊娠子宮頸 切片은 F<sub>2α</sub>에 依하여 收縮한다고 하였으며 最近 Wentz et al.(1973b)<sup>144</sup>은 102例의 妊娠中期患者에 中絶을 示圖하여 2例의 初妊者에서 위험한 子宮頸 破裂을 經驗하였다고 報告한 것으로 보면 PGF<sub>2α</sub>는 子宮頸에 強力한 收縮作用을 가지고 있다고 생각되는 바이다.

사람에 있어서는 Bygdeman 및 Wiqvist (1970)<sup>85</sup> (Table 4)가 副作用이 나타나기 前까지 PGF<sub>2α</sub>를 注入 (25~100 μg/min) 하였을 때 妊娠初期(처음 8週)는 約 94% 中絶이 惹起되었으나 妊娠 9週 以後는 점차 中絶率이 낮았다고 報告하였다. 이는 [Karim 및 Filshie(1970)<sup>82</sup>의 報告와 比較해 보면 多少 낮은 率을 나타

Table 4. Therapeutic abortion by I.V. infusion of PGF<sub>2α</sub> (Bygdeman & Wiqvist, 1970)

Week of pregnancy	No. of cases	Average infusion time (hr)	Total dose (mg)	Complete or partial expulsion of conceptus.
≤8	22	7.6	31.1	20*
9~12	19	13.4	61.8	6
13~15	13	13.2	70.9	2
≤16	10	13.9	66.7	2

\* includes 3 cases with retained conceptus but devitalized or damaged placenta.

Table 5. Comparisons of abortifacient efficacy of Prostaglandin F<sub>2α</sub>.

No.	Cases	Duration of gestation (weeks)	Abortien S PS F	Duration of induction-abortion(hr: min)	Total dose (mg.) PGF <sub>2α</sub>	Side effects & Complications	Characteristics of articles	References
1. Intravenous Infusion								
1.	15	9~22	14 — 1		50	Nausea, vomiting, diarrhea	Single administration	Karim & Filshie, 1970
2.	69	6~20	See Table 3,	7	53.9	Dysmenorrhoeic pain	Duration of gestation	Bygdeman & Wiqvist, 1970
3.	15	15~29	7 — —	6 : 16~10 : 36	41~55 μg per min	Few	Followed by dilatation & curettage	Kinoshita et al. 1971
4.	10	12~16	3 3 4	<12	200 μg per min	Nausea, vomiting, diarrhea	Decreased progesterone, estradiol-17β	Csapo et al. 1971
2. Intravaginal Administration								
5.	20	7~21	17 — —	19 : 5	50mg Tab every 2½ hr	Vomiting, diarrhea, fever	—	Karim & Wiqvist, 1971
6.	20	12~16	19 — 1	16 : 00	350~900 (590)	Fever	—	Wentz et al, 1973
7.	10	<6	7 1 2	8 hr-3 wk	50, every 2-4 hr (200~600)	Diarrhea, vomiting, nausea	HCG*, progesterone decrease	Tredway & Mishell, 1973
3. Intra-Amniotical Instillation								
8.	20	14~21	17 1 2	12 : 30~31 : 27 (22 : 8)	10~65 (28.5)	Vomiting, diarrhea, hemorrhage, endometritis	Additional use of oxytocin (#13 cases)	Wentz et al. 1972
9.	41	13~21	22 11 8	25.5	30~50	Vomiting, diarrhea, fever	Dosage schedule	Brenner et al. 1972
10.	7	8~20	6 — 1	6~13	1.2~38.5 (12.4)	Nausea, vomiting	Intrauterine extra-amnion & injection sites	Braaksman et al. 1972
11.	100	16~22	65 30 5	22.2	61.3	Vomiting, diarrhea, diaphoresis, chills	Various dosage schedule	Corson et al. 1973
12.	133	midtrimester	89 36 7	18.3	25~80	Vomiting, febrile	Various dosage schedule	Wentz et al. 1973
13.	20	midtrimester	17 3 —	6 : 35~34 : 00 (16 : 24)	40	Nausea, vomiting, diarrhea	1) Single dose for 10 min 2) Serum cortisol(±) serm progest.	Lauersen & Wilson, 1974
14.	30	14~37	15 14 1	25 : 00	40	GIT upset, febrile	Single dose	Corlett & Ballard, 1974
15.	30	14~24	28 1 2	3 : 00~35 : 49 (16 : 17)	20	Hemorrhage, cervical laceration, emesis	Amniotic fluid replaced by hyperosmolar urea (59.7%) & PGF <sub>2α</sub>	King et al. 1974

Note; In Abortio, S(Success), PS(Partial Success) and F(Failure)

\* HCG(Human chorionic gonadotropin)



내고 있다.

이와같이 PGs의 向妊娠中絶藥物로서 效果가 確認되  
자 차차 副作用의 頻度を 減少시키고 使用에 便利하고  
效果있는 投與方法에 對하여 檢討되고 있다. 即 單回  
靜脈注射時는 作用은 있으나 持續性이 없고 嘔吐 및  
泄瀉等의 副作用이 隨伴하고, 筋肉이나 皮下注射는 痛  
症이 甚하고 每 2時間 間隔으로 反復注射하여야 하며  
經口投與(Karim, 1970)<sup>80)</sup>時는 充分히 吸收되어 妊娠  
末期子宮은 靜注와 같이 緊張度 및 收縮이 增加하나  
亦時 胃腸障礙의 頻도가 높다고 한다.

우선 腔內 PGs의 吸收에 關하여는 Sandberg et al.  
(1967,<sup>127)</sup> 1968<sup>128)</sup>)이 報告한 바와 같이 H<sup>3</sup>-PGE<sub>1</sub>을  
사람 精囊液에 溶解시켜 腔內 投與時 投與量의 10~20  
%가 腔을 通하여 吸收되어 尿로 배출된다고 하였다.

向妊娠中絶效果를 PGF<sub>2α</sub>의 投與方法에 따라 考察  
해 보면 Table 5에서 보는 바와 같다.

妊娠初期 및 中期患者에게 靜脈內 PGF<sub>2α</sub>를 注入한  
成績은 一定하지 않다. 即 Karim 및 Filshie(1970)<sup>82)</sup>  
는 單回注射로 높은 成功率을 나타내었다고 하나 Byg-  
deman 및 Wiqvist(1970)<sup>85)</sup>은 妊娠初期(8週以內)에는  
94% 成功率을 나타내나 9週以後는 效果가 적고 심지어  
Csapo et al.(1971)<sup>44)</sup>은 正常中期患者에서 中絶率  
은 60%에 該當하고 모든 患者에서 副作用이 惹起됨으  
로 常例로 利用할 價値가 疑心스럽다고 하였으나 特記  
할 點은 10名의 患者中 中絶이 일어난 6名의 血中에는  
中絶이 일어나지 않은 4名과는 달리 PGF<sub>2α</sub> 200μg/ml  
注入하였을 때 progesterone 値가 顯著히 減少되나  
estradiol-17β는 10名의 全患者에서 低下되었다고 하  
였다. Kinoshita et al.(1971)<sup>88)</sup>은 妊娠初期나 中期時  
처를 示圖하여 보고 中絶이 일어나지 않으면 dilatation  
& curettage 또는 眞空吸入法으로 代置하면 좋은 成  
績을 얻을 수 있다고 示唆하였다.

腔內投與時는 中絶成功率이 大體로 높고 기술이 필  
요치 않으며 자가치로로서 有效할 것이라는 點에서  
Karim & Wiqvist (1971)<sup>85)</sup>, Wentz et al. (1973 a)<sup>143)</sup>  
Tredway 및 Mishell(1973)<sup>136)</sup>等에 依하여 示圖되었  
다. 興味있는 點은 Tredway 및 Mishell (1973)<sup>136)</sup>이  
血清中에서 HCH(human chorionic gonadotropin) 및  
progesterone을 測定하였는데 여기서 中絶에 成功한  
患者는 HCG와 progesterone 値가 顯著히 下降하나  
失敗者의 血清에는 變化없거나 時間經過에 따라 上昇  
하는 樣相을 나타내었다.(圖 4 및 5) 그리고 副作用으  
로서는 嘔吐 및 泄瀉等이 如前히 隨伴되었다.

最近에는 羊膜內腔滴下法이 많이 示圖되고 있는데

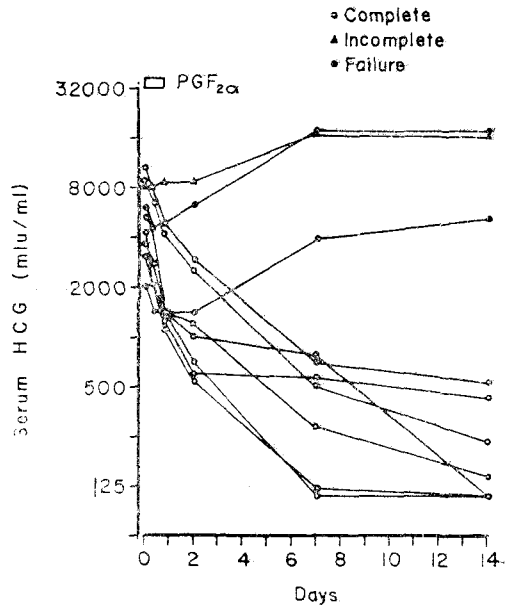


Fig. 4. Serum human chorionic gonadotropin (HCG) levels prior to, during, and following treatment with vaginally administered PGF<sub>2α</sub> for induction of abortion. Tredway & Mishell, 1973

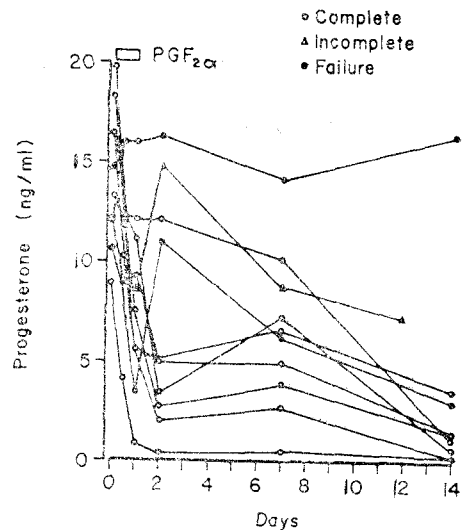


Fig. 5. Serum progesterone levels prior to, during, and after treatment with vaginally administered PGF<sub>2α</sub> for induction of abortion. Tredway & Mishell, 1973

의 缺點은 Tredway 및 Mishell(1973)<sup>136)</sup>이 指滴한 바와같이 羊膜이 發達안된 妊娠初期는 使用할 수 없고 中期단 使用할 수 있다. Wentz et al. (1972)<sup>141)</sup>과 Brenner et al.(1972)<sup>22)</sup>은  $PGF_{2\alpha}$ 를 向中絶藥物로 使用時 나타나는 副作用 및 合併症을 減少시킬 目的으로 羊膜內腔滴下法을 使用하였으나 (Corlett 및 Ballard, 1974<sup>39)</sup>; Corson 및 Bolognese, 1973<sup>40)</sup>) (Table 5참조) 실제 嘔吐 泄瀉, 發熱 및 出血等이 일어나고, 혼하지는 않으나 內膜炎 및 子宮頸破裂(King et al. 1974<sup>87)</sup>; Wentz et al. 1973 c<sup>145)</sup>)이 各各 1例가 보고 되었고 Lowensohn 및 Ballard(1974)<sup>102)</sup>는 高張液食鹽水 使用時보다  $PGF_{2\alpha}$ 를 羊膜內腔滴下法으로 使用時 cervicovaginal fistula의 發生頻도가 높다고 指適한 바 있다. 그러나 羊膜內腔滴下法의 効果는 Table 5에서 보는 바와같이 전반적으로 좋은 結果가 報告되고 있다.

Braakman et al.(1972)<sup>21)</sup>는 興味있는 着眼으로서 羊膜外子宮內에  $PGF_{2\alpha}$ 를 投與하여 7名中 6名에서 中絶에 成功하였고 注射部位로서 子宮底部에 보다 體部に 注射時 더욱 子宮反應이 優秀하다고 하였으며 이 方法의 利點은 羊膜腔內注射는 妊娠 14週 以上이라야 可能한데 比하여 이는 그 前에도 施行 할 수 있다는 것이다.

여기서 指適하고 싶은 點은 藥物投與方法을 달리한 이들 實驗成績에서 誘導—中絶時間이 大體로  $PGF_{2\alpha}$ 를 靜注한 때에는 다른 方法에 比하여 短縮된 것 같으나 實驗者들의 方法과 意圖가 各各 다르므로 比較가 되지 않는 點이다. 단지 過去의 方法으로 高張食鹽水를 使用하여 中絶을 示圖하면(Wentz 및 King, 1972)<sup>142)</sup> 中絶率은 높으나 hypernatremia, 血液凝固의 異常으로 fibrinogen 減少, prothrombin time의 延長, 全身出血과 筋肉內 壞疽等의 위험한 合併症이 일어나는데 反해  $PGF_{2\alpha}$ 를 羊膜內腔에 投與時는 凝固기전에 別다른 異常이 없고(Phillips, 1973<sup>108)</sup>; Brenner et al. 1973<sup>23)</sup>; Bell & Wentz, 1973<sup>11)</sup> 및 Phillips et al. 1974<sup>109)</sup>)  $PGF_{2\alpha}$ (5 mg)를 子宮筋內注射하여도 組織學的 變化가 全然없고 分娩誘導時間이 짧다는 點等이 利點으로 指適되고 있다. 또한 Gustavii 및 Green(1972)<sup>65)</sup>에 依하던 高張食鹽水를 使用하여 中絶이 일어날 때 그 機轉도 損傷된 脫落膜에서  $PGF_{2\alpha}$ 를 游離함에 기인한다고 報告한 바 있고 더욱 興味 있는 點은 妊娠中期에 高張食鹽水를 使用한 中絶患者에서 심한 疼痛과 發熱에 對備하여 indomethacin을 使用한 境遇에는 誘導—中絶時間이 아무런 投藥을 하지않은 對照群에 比하여 월등히 延長되었음을 確認하였고 나아가 高張食鹽水에 依

한 中絶의 機轉에는 PGs가 關聯할 것이라 하였다.

이와 같은 專門인 技術을 必要로하면서 여러가지 缺點을 가지고 있는 以上의 方法을 떠나서 간단히 筋肉注射를 하여 安全하고 便利하면서 局所刺戟作用이 없이 作用이 長時間 持續되는 誘導體를 求하던 中  $PGE_2$ 나  $PGF_{2\alpha}$ 의 methyl誘導體가 prostaglandin 15-dehydrogenase 酵素에 依한 分解作用에 抵抗성이 큼이(Toppazada et al. 1972)<sup>135)</sup> 認定되었다.

最近 Brenner et al. (1974)은 15(S)-15-methylprostaglandin  $E_2$ -methyl ester (15(S)-ME- $PGE_2$ ) 5  $\mu$ g을 中絶이 일어날때 까지 每 4時間마다 20名(8~22週)에 筋注하여 13例가 24時間內에 17例가 48時間內에 中絶이 일어났으며 副作用으로는 戰慄(65%), 發熱(> 100°F), 嘔吐 및 泄瀉等을 呼訴하였다. Lauersen 및 Wilson (1975)<sup>90)</sup>은 15(S)-15-methyl-prostaglandin  $F_{2\alpha}$ (15-ME- $PGF_{2\alpha}$ )를 35例(10~21週)에 筋肉注射(500  $\mu$ g 每 2時間)하여 誘導—中絶時間이 15.98時間으로 短縮되고 35例 全員이 36時間內 中絶이 惹起되었다고 하였다. 副作用亦時 35例 全員에서 嘔吐와 泄瀉가 있었다고 한다.

Dillon et al.(1975)<sup>49)</sup>도 15-ME- $PGE_2$ 를 使用한 32例 (13~20週)中 28例에서 成功하고 泄瀉, 욕지 및 嘔吐가 約 30% 患者에서 呼訴되었다고 하며 特記할 만한 것은 이 誘導體는 使用時에도 血液凝固 機轉에는 異常이 없고 Lauersen 및 Wilson (1974)<sup>90)</sup>의 境遇처럼 血中 cortisol 値는 變動없으나 progesterone 値는 顯著히 減少되었다고 한다.

그 以外에도 Shapiro(1975)<sup>130)</sup>는 卵外投與法을 行하였다. 即 子宮頸內로 Foley catheter를 裝치하고 이를 通하여 卵外로  $PGF_{2\alpha}$ 를 1~3時間 間隔으로 投與하여 20例(13~15週)에서 95%(平均誘導—中絶時間: 17 $\frac{3}{4}$ 時間)의 成功率를 提示하였다.

한편 Aiken (1972)<sup>11)</sup>은 妊娠末期 白鼠에 indomethacin(0.1~1.0mg/kg) 또는 aspirin(10~100 mg/kg)을 經口的으로 投與하여 動物에 있어서 大量出血, 死産 또는 分娩 지연率이 증가되고 PGs의 游離와 子宮筋收縮의 抑制等을 惹起하였고 Waltman et al.(1972)<sup>140)</sup>은 사람에 있어서 indomethacin 使用으로 Novy et al. (1974)<sup>105)</sup>은 妊娠 rhesus monkey에서 分娩지연을 招來함으로써 妊娠末期에 이러한 藥劑의 使用을 警告하는 한편 premature labour나 therapeutic abortion에 있어서 치료 효과도 提示하고 있다.

Ⅵ. 黃體機能에 對한 PGs 의 效果

Donovan 및 Traczyk(1960<sup>44)</sup>; 1962<sup>45)</sup> 그리고 Bland 및 Donovan(1966)<sup>15)</sup>은 기니아-피의 兩側子宮角에 硝子子술알을 넣어두면 發情週期가 正常的인 16日에서 12~13日로 短縮된다고 하였다 이는 黃體의 機能의 壽命을 短縮시켰기 때문이다. 또 기니아-피의 卵巢에서 新生黃體를 除去하면 11日 後에 發情期가 再現 (Loeb, 1911<sup>101)</sup>; Dempsey, 1937<sup>42)</sup>)된다고 報告하였다. 即 黃體의 機能的 活動이 發情週期 11日에 停止한 것을 意味하고 이를 反映하는 것이 progesterone 의 測定이다. 그리고 기니아-피에서 子宮을 除去하면 黃體가 계속 增大된다고(Rowlands, 1961)<sup>129)</sup>한 報告와 聯關을 맺어 子宮이 黃體의 退化에 關與한 것이라고 推測하게 되었고 이때 子宮에서 生成된 物質을 luteolytic factor 라 하였다. 이 物質이 무엇이며 어떤 經路로서 卵巢에 到達하는지에 對하여는 궁금하게 생각되었다. Beard 및 Donovan (1969)<sup>7)</sup>은 이 經路를 淋巴管, 또는 神經纖維 等 많은 經路中 子宮靜脈이 重要한 役割을 할 것이라고 示唆하였다.

한편 Poyser et al. (1971)<sup>119)</sup>은 子宮을 膨脹시키면 PGF<sub>2α</sub>가 生成, 游離된다는 것을 觀察하였고, Bland et al. (1971)<sup>16)</sup>은 羊의 發情週期에 있어서 黃體內 progesterone 値가 急降下되기 直前에 子宮靜脈血中

PGF<sub>2α</sub>가 高濃度로 되는 것을 發見하였고, 다른 한편 으로는 方法을 달리하여 기니아-피 (Blatchley 및 Donovan, 1967)<sup>17)</sup>, 偽妊白鼠(Pharris 및 Wyngarden, 1969)<sup>107)</sup>와 rhesus monkey (Kirton et al., 1970 c)<sup>91)</sup>에 PGF<sub>2α</sub>를 投與하여 PGF<sub>2α</sub>가 強力한 黃體退化作用이 있음을 알게 되었고 子宮에서 生成된 PGF<sub>2α</sub>를 luteolytic factor 라 하게 되었다. 또 Scott 및 Rennie (1970)<sup>129)</sup>가 實驗的으로 誘導한 偽妊토끼에 子宮을 摘出した 뒤에 PGF<sub>2α</sub>를 腹腔內 注射하였을 때 非注射群에 比하여 注射群에서 黃體退化가 더 迅速히 일어났고, 子宮摘出時는 卵巢 및 移植卵巢에서도 黃體의 壽命이 延長됨을 觀察하였고 Blatchley et al.(1972)<sup>19)</sup>이 estrogen 處理 기니아-피의 子宮-卵巢 靜脈血流內는 estrogen 非處理群에 比하여 PGF<sub>2α</sub>가 越等히 높고, 子宮摘出動物에서는 estrogen 을 處理하여도 PGF<sub>2α</sub>가 發見되지 않으며, 또한 正常動物의 發情週期에 따라 10日까지는 PGF<sub>2α</sub> 値가 輕微하나 11日부터 徐徐히 上昇하여 圖 6에서 보는 바와 같이 15日에는 越等히 增加하고 同時에 progesterone 値는 減少하기 始作하였다고 報告한 것과, 또 사람에 있어서도(Singh et al., 1975)<sup>132)</sup> 月經期에 PGF<sub>2α</sub>가 增加하였다는 報告, 그리고 Marley (1972)<sup>103)</sup>, Horton 및 Poyser(1973)<sup>75)</sup>는 PGs 生成 抑制藥物인 indomethacin 을 使用하여 黃體의 壽命이 延長되는 지를 觀察하였다. 即 기니아-피에 indomethacin 을 投與하여 發情期가 3~4日(p<0.01)이나 延

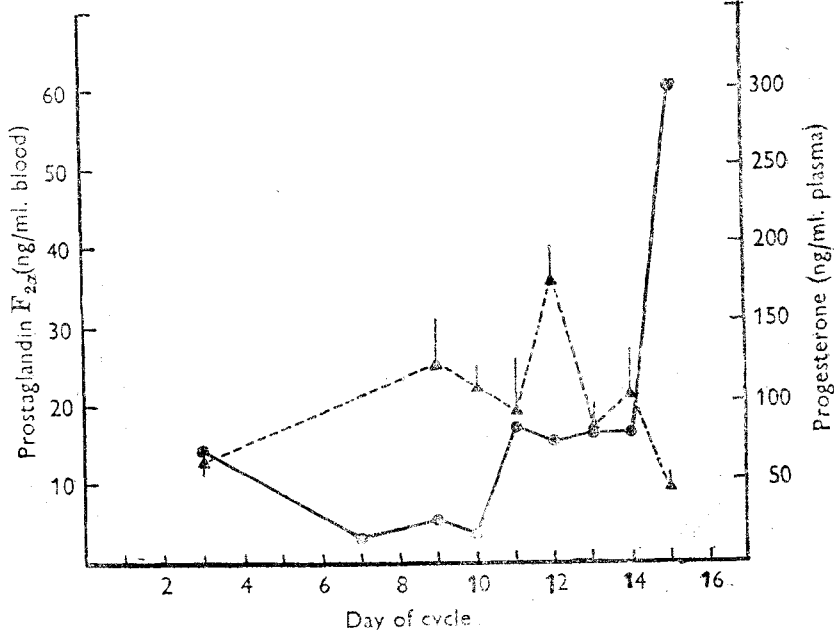


Fig. 6. The relationship between the concentrations of prostaglandin F<sub>2α</sub> (—) and progestin (.....; mean ± S.E. of mean) in utero-ovarian venous blood. Blatchley et al., 1972

長되고 黃體의 壽命도 延長되며 發情週期 末에는 多量의 PGF<sub>2α</sub>가 生合成된다는 結果 等은 PGF<sub>2α</sub>가 卵巢에 luteolytic factor로 作用한다는 事實을 더욱 強力히 뒷받침하고 있다.

그러나 사람에게 있어서는 動物과는 달리 子宮을 摘出하였어도(5名) 血漿 progesterin 値가 初期는 增加되다가 變動이 없는 것으로 보아 卵巢의 機能에는 아무런 效果가 없다고 하였다 (Doyle et al., 1971)<sup>46)</sup>.

또한 正常 月經週期를 가지고 있는 黃體期의 婦人에게 PGF<sub>2α</sub>를 注入時 黃體에 對한 效果가 없거나 (LeMaire 및 Shapiro, 1972)<sup>98)</sup> 微弱하다고 (Lehmann et al., 1972)<sup>97)</sup>하였다. Jones 및 Wentz (1972)<sup>76)</sup>도 22名의 正常 月經週期를 가진 婦人에게 있어서 PGF<sub>2α</sub>를 投與하여 progesterone이나 estradiol의 減少를 보지 못하였기 때문에 PGF<sub>2α</sub>가 人 黃體에 直接的인 效果가 없다고 하였다. 即 사람과 다른 動物의 黃體에 있어서 種의 差異가 있음을 示唆하였고 사람과 원숭이 (Kirton et al., 1970c)<sup>91)</sup> 사이에 差異가 있음은 興味 있는 事實로 着做된다.

Bolognese 및 Corson(1973)<sup>20)</sup>도 PGF<sub>2α</sub>를 黃體期의 婦人(7名)에게 腔內로 投與하였다. 그리고 24~48時間 後에 human chorionic gonadotropin(HCG)을 筋注하였을 때 progesterone 値는 增加하고 月經週期는 有意하게 延長(7名中 5名)되는 것으로 보아 黃體期末期는 PGF<sub>2α</sub>가 黃體機能을 抑制못한다고 하였다. 그리고 Arrata 및 Chatterton (1974)<sup>4)</sup>도 11名의 健康 非妊婦에 있어서(黃體期 初期나 中期) HCG를 前後處置下에 腔內로 PGF<sub>2α</sub>를 投與하였을 때 月經週期에 影響이 없거나 오히려 延長되고 血清 progesterone 値도 一定하지는 않으나 增加되었으며 2例에서 黃體期 末期의 血清內 PGF<sub>2α</sub>濃도가 높아졌고 이때는 PGF<sub>2α</sub>에 依하여 progesterin이 急激히 減少하나 週期는 短縮되지 아니하고 副作用만 甚하였다고 한다. 그리고 PGF<sub>2α</sub>의 投與時期와 血中濃도가 黃體機能에 미치는 效果를 左右하는 要素들일 것이라고 하였다.

이상의 報告들에서 PGF<sub>2α</sub>의 作用에 있어서 사람은 다른 動物과 다르다는 點은 알려져 있으나 그 原因은 全然 알려진 바가 없으며 한편 PGs가 卵巢에서 steroid 合成에 關與한다는 報告도 있다. 即 Marsh(1970)<sup>104)</sup>는 in vitro에서 소의 黃體 homogenates에서 adenylyl cyclase 活性度 및 progesterone 生合成에 미치는 PGE<sub>2</sub>의 效果를 觀察하였다. PGE<sub>2</sub>는 luteinizing hormone (LH)의 作用보다는 弱하나 비슷하게 adenylyl cyclase 活性度 增加와 progesterone 合成作用이 있으며 PGE<sub>2</sub>

와 LH는 相加作用을 가지고 있고 그 作用點은 다르다고 하였다.

黃體에 對한 PGs의 作用은 사람과 動物, PGs化合物의 差異等으로 因하여 더욱 다르게 나타남으로 아직 確實히 劃一的으로 說明하기가 어렵다고 생각된다.

(著者들은 이 綜說을 爲하여 始終 文獻 整理를 爲하여 도와준 김도균에게 感謝를 드린다.)

## REFERENCES

- 1) Aiken, J.W.: *Aspirin and indomethacin prolong parturition in rats: Evidence that prostaglandins contribute to expulsion of foetus.* *Nature, Lond.*, 240:21, 1972.
- 2) Anderson, G.G., Hobbins, J.C. and Speroff, L.: *Intravenous prostaglandins E<sub>2</sub> and F<sub>2α</sub> for the induction of term labour.* *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 112:382, 1972.
- 3) Änggard E. and Bergström, S.: *Biologic effects of an unsaturated trihydroxy-acid (PGF<sub>2α</sub>) from normal swine lung.* *Acta Physiol. Scand.*, 58:1, 1963.
- 4) Arrata, W.S.M. and Chatterton, R.T.: *Effect of prostaglandin F<sub>2α</sub> on the luteal phase of the cycle in nonpregnant women.* *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 120:954, 1974.
- 5) Asplund, J.: *Some preliminary experiments in connection with the effect of prostaglandin on the uterus and tubae in vivo.* *Acta Physiol. Scand.*, 13:109, 1947.
- 6) Baudouin-Legros, M., Meyer, P. and Worcel M.: *Effects of prostaglandin inhibitors on angiotensin, oxytocin and PGF<sub>2α</sub> contractile effects on the rat uterus during the oestrous cycle.* *Br. J. Pharmac.*, 52:393, 1974.
- 7) Beard, K.P. and Donovan, B.T.: *Observations on the tissue of action and the pathway of the uterine luteolytic effect of the guinea-pig.* *J. Endocr.*, 43:259, 1969.
- 8) Beazley, J.M., Dewhurst, C.J. and Gillespie, A.: *The induction of labour with PGE<sub>2</sub>.* *J. Obstet. Gynecol. Brit. Comm.*, 77:1973, 1970.
- 9) Beazley, J.M. and Gillespie, A.: *Double-blind trial of oxytocin and prostaglandin E<sub>2</sub> in*

- induction of labour. Lancet, 1:1520, 1971.*
- 10) Bedford, C.A., Challis, J.R.G., Harrison, F.A. and Heap, R.B.: *Oestrogen and progesterone in relation to parturition. J. Reprod. Fert., Suppl. 16:1, 1972.*
  - 11) Bell, W.R. and Wentz, A.C.: *Intra-amniotic dinoprost tromethamine effect on the coagulation and fibrinolytic systems. J.A.M.A., 225:1082, 1973.*
  - 12) Bergström, S., Carlson, L.A. and Weeks, J.R.: *The prostaglandins: a family of biologically active lipids. Pharmacol. Rev., 20:1, 1968.*
  - 13) Best, F.A. and Pickles, V.R.: *A myometrial effect of oestradiol, initiated by high  $Mg^{++}$  concentrations. J. Physiol. (Lond.), 166:12p, 1963.*
  - 14) Blackburn, M.G., Mancusi-Ungro, H.R., Orgalesi, M.M., Hobbins, J.C. and Anderson, G.G.: *Effects on the neonate of the induction of labour with prostaglandin  $F_{2\alpha}$  and oxytocin. Amer. J. Obstet. Gynec., 116:847, 1973.*
  - 15) Bland, K.P. and Donovan, B.T.: *Uterine distension and the function of the corpora lutea in the guinea pig. J. Physiol., 186:503, 1966.*
  - 16) Bland, K.P., Horton, E.W. and Poyser, N.L.: *Level of prostaglandin  $F_{2\alpha}$  in the uterine venous blood of sheep during the oestrous cycle. Life Sci. Oxford, 10:509, 1971.*
  - 17) Blatchley, F.R. and Donovan, B.T.: *Luteolytic effect of prostaglandin in the guinea-pig. Nature, 221:1065, 1969.*
  - 18) Blatchley, C.A., Donovan, B.T., Poyser, N.L., Morton, E.W., Thompson, C.J. and Los, M.: *Identification of prostaglandin  $F_{2\alpha}$  in the utero-ovarian blood after treatment with oestrogen. Nature, Lond., 230:243, 1971.*
  - 19) Blatchley, F.R., Donovan, B.T., Horton, E.W. and Poyser, N.L.: *The release of prostaglandins and progestin into the utero-ovarian venous blood of guinea-pig during the oestrous cycle and following oestrogen treatment. J. Physiol., 228:69, 1972.*
  - 20) Bolognese, R.J. and Corson, S.L.: *The effect of vaginally administered prostaglandin  $F_{2\alpha}$  on corpus luteum function. Amer. J. Obstet. Gynec., 117:240, 1973.*
  - 21) Braaksman, J.T., Brenner, W.E., Fishburne, J.I. and Staurovsky, L.: *Intrauterine extra-amniotic administration of prostaglandin  $F_{2\alpha}$  for therapeutic abortion. Amer. J. Obstet. Gynec., 114:513, 1972.*
  - 22) Brenner, W.E., Hendricks, C.H., Braaksman, J.T., Fishburne, J.I., Kroncke, F.G. and Staurovsky, L.: *Intra-amniotic administration of prostaglandin  $F_{2\alpha}$  to induce therapeutic abortion. Amer. J. Obstet. Gynec., 11:781, 1972.*
  - 23) Brenner, W.E., Fishburne, J.I., McMillan, C.W., Johnson, A.M. and Hendricks, C.H.: *Coagulation changes during abortion induced by  $PGF_{2\alpha}$ . Amer. J. Obstet. Gynec., 117:1080, 1973.*
  - 24) Brenner, W.E., Dingfelder, J.R., Staurovsky, L.G., Kumarasany, T. and Grimes, D.A.: *Intra-muscular administration of 15(S)-15-methyl-prostaglandin  $E_2$ -methyl ester for induction of abortion. Amer. J. Obstet. Gynec., 120:833, 1974.*
  - 25) Brummer, H.C.: *Interaction of  $E$  prostaglandins and syntocinon on the pregnant human myometrium. J. Obstet. Gynecol. Brit. Comm., 78:305, 1971.*
  - 26) Brummer, H.C.: *Further studies on the interaction between prostaglandins and syntocinon on the isolated pregnant human myometrium. J. Obstet. Gynecol. Brit. Comm., 79:526, 1972.*
  - 27) Brundin, J.: *Distribution and function of adrenergic nerves in the rabbit fallopian tubes. Acta Physiol. Scand., Suppl. 66:40, 1965.*
  - 28) Brundin, J.: *The effect of prostaglandin  $E_2$  on the response of the rabbit oviduct to hypogastric nerve stimulation. Acta Physiol. Scand., 73:54, 1968.*
  - 29) Buttram, V.C. and Kaufman, R.H.: *Primary dysmenorrhea: Combination vs. sequential therapy. Texas medicine. 65:52, 1969.*
  - 30) Bygdeman, M.: *The effect of different prosta-*

- glandins on human myometrium in vitro. *Acta Physiol. Scand.*, 242. (suppl. 63):1, 1964.
- 31) Bygdeman, M. and Eliasson, R.: *The effect of prostaglandin on the motility of the nonpregnant human uterus in vitro. International J. Fert.*, 7:354, 1962.
- 32) Bygdeman, M. and Eliasson, R.: *The effect of prostaglandin from human seminal fluid on the motility of the non-pregant human uterus in vitro. Acta Physiol. Scand.*, 59:43, 1963a.
- 33) Bygdeman, M. and Eliasson, R.: *Potassium and the reactivity pattern of the isolated human myometrium to prostaglandin from human seminal fluid. Experientia.* 19:180, 1963 b.
- 34) Bygdeman, M., Kwon, S.U., Mukherjee, T. and Wiquist, N.: *Effect of intravenous infusion of prostaglandin E<sub>1</sub> and E<sub>2</sub> on motility of the pregnant human uterus. Amer. J. Obstet. Gynec.*, 102:317, 1968.
- 35) Bygdeman, M. and Wiquist, N.: *Early abortion in the human. In "Prostaglandins", Eds. Ramwell, P. and Shaw, J.E., vol.180, pp.473. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1970.*
- 36) Challis, J.R.G.: *Sharp increase in free circulating estrogens immediately before parturition in sheep. Nature, Lond.*, 229:208, 1971.
- 37) 崔成旭: 기니아—픽 精管 및 精囊에 있어서 Prostaglandin E<sub>1</sub>의 作用機轉에 관한 研究. 釜山醫大雜誌, 15:125, 1975.
- 38) Clegg, P.C., Hall, W.J. and Pickles, V.R.: *The action of ketonic prostaglandins on the guinea-pig myometrium. J. Physiol.*, 183:123, 1966.
- 39) Corlett, R.C. and Ballard, C.A.: *The induction of midtrimester abortion with intra-amniotic prostaglandin F<sub>2α</sub>. Amer. J. Obstet. Gynec.*, 118:353, 1974.
- 40) Corson, S.L., Bolognese, R.J. and Merola, J.: *Intraamniotic prostaglandin F<sub>2α</sub> to induce mid-trimester abortion. Amer. J. Obstet. Gynec.*, 117:27, 1973.
- 41) Csapo, A.I., Sauvage, J.P. and Wiest, W.G.: *The efficacy and acceptability of intravenously administered prostaglandin F<sub>2α</sub> as an abortifacient. Amer. J. Obstet. Gynec.*, 111:1059, 1971.
- 42) Dempsey, E.W.: *Follicular growth rate and ovulation after various experimental procedures in the guinea-pig. Am. J. Physiol*, 120:126, 1937—cited from Bland, K.P. and Donovan, B.T.; *J. Physiol.*, 186:503, 1966.
- 43) Dillon, T.F., Phillips, L.L., Risk, A., Horiguchi, T. and Mootabar, H.: *The efficacy of intramuscular 15-methyl prostaglandin E<sub>2</sub> in second trimester abortions., Amer. J. Obstet. Gynec.*, 121:584, 1975.
- 44) Donovan, B.T. and Traczyk, W.: *Uterine distension and the vaginal cycle in the guinea-pig. J. Physiol.*, 154:50p, 1960.
- 45) Donovan, B.T. and Traczyk, W.: *The effect of uterine distension on the oestrous cycle of the guinea-pig. J. Physiol.*, 161:227, 1962.
- 46) Doyle, L.L., Barclay, Duncan, G.W. and Kirton, K.T.: *Human luteal function following hysterectomy as assessed by plasma progesterin. Amer. J. Obstet. Gynec.*, 110:92, 1971.
- 47) Eagling, E.M., Lovell, H.G. and Pickles, V.R.: *Interaction of prostaglandin E<sub>1</sub> and calcium in the guinea-pig myometrium. Br. J. Pharmac.*, 44:510, 1972.
- 48) Eglinton, G., Raphael, R.A., Smith, G.N., Hall, W.J. and Pickles, V.R.: *Isolation and identification of two smooth muscle stimulants from menstrual fluid, Nature*, 200:993, 1963.
- 49) Eliasson, R. and Passe, N.: *The effect of prostaglandin on the nonpregnant human uterus in vivo. Acta Obstet. Gynec. Scand.*, 39:112, 1960.
- 50) Embrey, M.P.: *The effect of prostaglandins on the human pregnant uterus. J. Obstet. Gynec. Brit. Comm.*, 76:783, 1969.
- 51) Embrey, M.P.: *Induction of labour with prostaglandins E<sub>1</sub> and E<sub>2</sub>. Brit. Med. J.*, 2: 256, 1970 a.
- 52) Embrey, M.: *PGE compounds for induction of labour and abortion. In "Prostaglandins", Eds. Ramwell, P. and Shaw, J. E., vol. 180, pp.518, Ann. N.Y. Acad. Sci., 1970 b.*
- 53) Embrey, M.P. and Morrison, D.L.: *The effect of*

- prostaglandins on human pregant myometrium in vitro.* *J. Obstet. Gynecol. Brit. Comm.*, 75:829, 1968.
- 54) Euler, U.S. von.: *Zur Kenntnis der pharmakologischen accessorischen Geschlechtsdrüsen.* *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, 175:78, 1934.
- 55) Euler, U.S. Von.: *On the specific vasodilating and plain musle stimulating substance from accessory genital glands in man and certain animals (Prostaglandin and vesiglandin).* *J. Physiol. (Lond.)*, 88:213, 1937.
- 56) Euler, U.S. Von.: *Action of adrenaline, acetylcholine and other substances on nerve-free vessles(human placenta).* *J. Physiol.*, 93:129, 1938.
- 57) Farmer, J.B., Farrer, D.G. and Wilson, J.: *Antagonism of tone and prostaglandin-mediated responses in a tracheal prepration by indomethacin and SC-16220.* *Br. J. Pharmac.*, 52:559, 1974.
- 58) Favier, J. and Rietveld, W.J.: *The effect of prostaglandin E<sub>1</sub> on the pregnant human uterus.* *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 115:33, 1973.
- 59) Ferrira, S.H., Herman, A. and Vane, J.R.: *Prostaglandin generation maintains the smooth muscle tone of the rabbit isolated jejunum.* *Br. J. Pharmac.*, 44:328 p. 1972.
- 60) Filshie, G.M.: *Therapeutic abortions using proataglandin E<sub>2</sub>.* *J. Reprod. Fert.*, 23:371, 1970.
- 61) Flower, R.J.: *Drugs which inhibit prostaglandin biosynthesis.* *Pharmacol Rev.*, 26:33, 1974.
- 62) Fuchs, A.R.: *Myometrial response to prostaglandins enhanced by progesterone.* *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 118:1093, 1974.
- 63) Goldblatt, M.W.: *Properties of human seminal fluid.* *J. Physiol. Lond.*, 84:208, 1935.
- 64) Green, K., Bygdeman, M., Topozada, M. and Wiqvist, N.: *The role of prostaglandin F<sub>2α</sub> in human parturition.* *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 120:25, 1974.
- 65) Gustavii, B. and Grnen, K.: *Release of prostaglandin F<sub>2α</sub> following injection of hypertonic saline for therapeutic abortion: A preliminary study.* *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 114:1099, 1972.
- 66) Hall, W.J.: *Prostaglandins in human menstrual fluid and endometrial curettings.* *Mem. Soc. Endocr.*, 14:65, 1966.
- 67) Hall, W.J. and Pickles, V.R.: *The dual action of menstrual stimulant A<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>).* *J. Physiol.*, 169:90p, 1963.
- 68) Hawkins, R.A., Jessup, R. and Ramwell, P.W.: *Effect of ovarian hormones on response of the isolated rat uterus to prostaglandins.* In "Prostaglandin symposium of Worchester Foundation of Experimental Biology" Eds. Ramwell, P.W. and Shaw. J.E. pp.11, N.Y. Interscience, 1968.
- 69) Hillier, K. and Karim, S.M.M.: *The human isolated cervix: A study of its spontaneous motility and responsiveness to drugs.* *Br. J. Pharmac.*, 40:576, 1970.
- 70) 洪起煥·姜榮秀: 摘出 기니아—취 精管에 있어서 交感神經效能劑의 作用에 對한 prostaglandin E<sub>1</sub>의 強化作用. *대한약리학잡지*, 10:31, 1974.
- 71) Horton, E.W.: *Hypotheses on physiological role of prostaglandins.* *Physiol. Rev.*, 49:112, 1969.
- 72) Horton, E.W. and Main, I.H.M.: *A comparison of the biological activities of four prostaglandins.* *Br. J. Pharmac.*, 21:182, 1963.
- 73) Horton, E.W. and Main, I.H.M.: *A comparison of the actions of prostaglandins F<sub>2α</sub> and E<sub>1</sub> on smooth muscle.* *Br. J. Pharmac.*, 24:470, 1965.
- 74) Horton, E.W., Main, I.H.M. and Thompson, C.J.: *Effects of prostaglandins on the oviduct, studied in rabbit and ewes.* *J. Physiol.*, 180:514, 1965.
- 75) Horton, E.W. and Poyser, N.L.: *Elongation of oestrous cycle in the guinea-pig following subcutaneous or intrauterine administration of indomethacin.* *Br. J. Pharmac.*, 49:98, 1973.
- 76) Jones, G.S. and Wentz, A.C.: *The effect of prostaglandin F<sub>2α</sub> infusion on corpus luteum function.* *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 114:393,

- 1972.
- 77) Kadlec, O., Masek, K. and Seferna, I.: *A modulating role of prostaglandins in contractions of the guinea-pig ileum*. *Br. J. Pharmac.*, 51:565, 1974.
- 78) Karim, S.M.M.: *Identification of prostaglandins in human amniotic fluid*. *J. Obstet. Gynecol. Brit. Comm.*, 73:903 1966.
- 79) Karim, S.M.M.: *Appearance of prostaglandin  $F_{2\alpha}$  in human blood during labour*. *Brit. Med. J.*, 4:618, 1968.
- 80) Karim, S.M.M.: *Action of prostaglandin in the pregnant woman*. In "Prostaglandins", Eds. Ramwell, P. and Shaw, J.E.: vol. 180, pp.483, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1970.
- 81) Karim, S.M.M. and Devlin, J.: *Prostaglandin content of amniotic fluid during pregnancy and labour*. *Obstet. Gynecol. Brit. Comm.*, 74:230, 1967.
- 82) Karim, S.M.M. and Filshie, G.M.: *Therapeutic abortion using prostaglandin  $F_{2\alpha}$* . *Lancet*, 1: 157, 1970.
- 83) Karim, S.M.M., Hillier, K., Trussell, R.R., Patel, R.C. and Tamusange, S.: *Induction of labour with prostaglandin  $E_2$* . *J. Obstet. Gynecol. Brit. Comm.*, 77:200, 1970.
- 84) Karim, S.M.M., Trussell, R.R., Patel, R.C. and Hillier, K.: *Response of pregnant human myometrium*. *J. Obstet. Gynecol. Brit. Comm.*, 78:305, 1971.
- 85) Karim, S.M.M. and Wiquist, N.: *Vaginal and other routes of administration (Reports I. & II.)*. *Prostaglandins in Fertility Control WHO Research and Training Center on Human Reproduction, Stockholm*, pp.172-186, 1971.
- 86) Karlson, S.: *The influence of seminal fluid on the motility of the nonpregnant human uterus*. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 38:503, 1959.
- 87) King, T.M., Atienza, M.F., Burkman, R.T., Burnett, L.S. and Bell, W.R.: *The synergistic activity of intra-amniotic prostaglandin  $F_{2\alpha}$  and urea in the midtrimester elective abortion*. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 120:704, 1974.
- 88) Kinoshita, K., Wagatsuma, T., Hogaki, M. and Sakamoto, S.: *The induction of abortion by prostaglandin  $F_{2\alpha}$* . *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 111:855, 1971.
- 89) Kirton, K.T., Pharris, B.B. and Forbes, A.D.: *Some effects of prostaglandin  $E_2$  and prostaglandin  $F_{2\alpha}$  on the pregnant rhesus monkey*. *Biol. Reprod.*, 3:163, 1970 a.
- 90) Kirton, K., Duncan, G., Oesterling, T. and Forbes, A.: *Prostaglandins and reproduction in the rhesus monkey*. In "Prostaglandins", Eds. Ramwell, P. and Shaw, J.E., vol.180, pp.445, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1970 b.
- 91) Kirton, K.T., Pharris, B.B. and Forbes, A.D.: *Luteolytic effect of prostaglandin  $F_{2\alpha}$  in primates*. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 133:314, 1970 c.
- 92) Kloeck, F.K. and Jung, H.: *In vitro release of prostaglandins from the human myometrium under the influence of stretching*. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 115:1066, 1973.
- 93) Kurzok, K.R. and Lieb, C.C.: *Biochemical studies of human semen. II. The action of semen on the human uterus*. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 28:268, 1930.
- 94) Larsen, J.W., Hanson, T.M., Caldwell, B.V. and Speroff, L.: *The effect of estradiol infusion on uterine activity and peripheral levels of prostaglandin  $F_{2\alpha}$  and progesterone*. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 117:276, 1973.
- 95) Lauersen, N.H. and Wilson, K.M.: *Midtrimester abortion induced with a single intra-amniotic instillation of prostaglandin  $F_{2\alpha}$* . *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 118:210, 1974.
- 96) Lauersen, N.H. and Wilson, K.H.: *Midtrimester abortion induced by serial intramuscular injections of 15(S)-15-methyl-prostaglandin  $F_{2\alpha}$* . *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 121:273, 1975.
- 97) Lehmann, F., Peters, F., Breckwoldt, M. and Bettendorf, G.: *Prostaglandins*, 1:269, 1972-cited from Jones, G.S. and Wentz, A.C.: *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 114:393, 1972.
- 98) LeMaire, W.J. and Shapiro, A.G.: *Prostaglandins*, 1:259, 1972-cited from Jones, G.S.



- and Wentz, A.C: *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 114:398, 1972.
- 99) Liggins, J.C. and Grieves, S.: *Possible role for PGF<sub>2α</sub> in parturition in sheep. Nature, Lond.*, 232:629, 1971.
- 100) Liggins, J.C., Grieves, S.A., Kendall, J.Z. and Knox, B.S.: *The physiological roles of progesterone, oestradiol-17β and prostaglandin F<sub>2α</sub> in the control of ovine parturition. J. Reprod. Fert., Suppl.* 16:85, 1972.
- 101) Loeb, L.: *Über die Bedeutung des Corpus Luteum für die Periodizität des sexuellen Zyklus beim weiblichen Säugetierorganismus. Dt. med. Wschr.*, 37:17, 1911—cited from Bland, K.P. and Donovan, B.T.: *J. Physiol.* 186:503, 1966.
- 102) Lowensohn, R. and Ballard, C.A.: *Cervicovaginal fistula: An apparent increased incidence with prostaglandin F<sub>2α</sub>. Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 119:1057, 1974.
- 103) Marley, P.B.: *An attempt to inhibit the uterine luterolysin in the guinea-pig. Physiol. Lond.*, 222:169p, 1972.
- 104) Marsh, J.: *The effect of prostaglandins on the adenylcyclase of the bovine corpus luteum. In "Prostaglandins", Eds. Ramwell, P. and Shaw, L.E., vol. 180, pp.416, Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1970.
- 105) Novy, M.J., Cook, M.J. and Manaugh, L.: *Indomethacin block of normal onset of parturition in primates. Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 118:412, 1974.
- 106) Paton, D.M. and Daniel, E.E.: *On the contractile response of the isolated rat uterus to prostaglandin E<sub>1</sub>. Canadian J. Physiol. Pharmacol.*, 45:795, 1967.
- 107) Pharris, B.B. and Wyngarden, L.J.: *The effect of prostaglandin F<sub>2α</sub> on the progesteron content of ovaries fom pseudopregnant rats. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 130:92, 1969.
- 108) Phillips, L.L.: *Effect of prostaglandins on the coagulation mechanism of the pregnant rat. Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 115:227, 1973.
- 109) Phillips, L.L., Mohajekshojai and Dillon, T.F.: *Coagulation studies during second trimester abortions induced by prostaglandin F<sub>2α</sub>. Amer. J. Obstet. Gynecol.* 119:577, 1974.
- 110) Pickles, V.R.: *A plain-muscle stimulant in the menstruum. Nature*, 180:1198, 1957.
- 111) Pickles, V.R.: *Myometrial responses to the menstrual plain-muscle stimulant. J. Endocr.*, 19:150, 1959.
- 112) Pickles, V.R.: *Active lipids in menstrual fluid. Biochem. Pharmacol.*, 12:429, 1963.
- 113) Pickles, V.R.: *The menstrual stimulant in puberty. J. Physiol.*, 183:69p, 1966.
- 114) Pickles, V.R. and Clitheroe, H.J.: *Futher studies of the menstrual stimulant. Lancet.* 2: 959, 1960.
- 115) Pickles, V.R. and Ward, P.F.V.: *Menstrual stimulant component B and possible prostaglandin precursors in the endometrium prostaglandin. J. Physiol.*, 178:38p, 1965.
- 116) Pickles, V.R., Hall, W.J., Best, F.A. and Smith, G.N.: *Prostaglandins in endometrium and menstrual fluid from normal and dysmenorrhoeic subjects. J. Obstet. Gynecol. Brit. Comm* 72:185, 1965.
- 117) Pickles, V.R., Hall, W.J., Clegg, P.C. and Sullivan, T.J.: *Some experiments on the mechanism of action of prostaglandins on the guinea-pig and rat myometrium. Mem. Soc. Endocr.*, 14:89, 1966.
- 118) Porter, D.G. and Behrman, H.R.: *Prostaglandin induced myometrial activity inhibited by progesterone. Nature*, 232:627, 1971.
- 119) Poyser, N.L., Horton, E.W., Thompson, C.J. and Los, M.: *Identification of prostaglandin F<sub>2α</sub> released by distension of the guinea-pig uterus in vitro. Nature, Lond.*, 230:526, 1971.
- 120) Roth-Brandel, U., Bygdeman, M. and Wiqvist, N.: *A comparative study on the influence of prostaglandin E<sub>1</sub>, oxytocin and ergometrin on the pregnant human uterus. Acta Obstet. Gynecol. Scand., Suppl.*, 49:1, 1970 a.
- 121) Roth-Brandel, U., Bygdeman, M. and Wiqvist, N.: *Effect of intravenous administration of*

- $PGE_1$  and  $F_{2\alpha}$  on the contractility of the non-pregnant human uterus in vivo. *Acta Obstet. Gynecol. Scand., Suppl.* 49:19, 1970b.
- 122) Roth-Brandel, U., Bygdeman, M. Wiqvist, N. and Bergström, S.: *Prostaglandins for induction of therapeutic abortion. Lancet*, 1:190 1970c.
- 123) Rowlands, I.W.: *Effect of hysterectomy at different stages in the life cycle of the corpus luteum in the guinea-pig. J. Reprod. Fert.*, 2:341, 1961.
- 124) Sandberg, F., Ingelman-Sundberg, A., Lindgren, L. and Ryden, G.: *In vitro effects of prostaglandin on different parts of the human fallopian tube. Nature*, 193:781, 1962.
- 125) Sandberg, F., Ingelman-Sundberg, A. and Ryden, G.: *The specific effect of prostaglandin on different parts of the human fallopian tube. J. Obstet. Gynecol. Brit. Comm.*, 70:130, 1963.
- 126) Sandberg, F., Ingelman-Sundberg, A. and Ryden, G.: *The effect of prostaglandin  $E_2$  and  $E_3$  on the human uterus and fallopian tubes in vitro. Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 43:95, 1964.
- 127) Sandberg, F., Ingelman-Sundberg, A., Joelsson, I. and Ryden, G.: *Preliminary investigation on the absorption of  $PGE_1$  from the human vagina. In "Prostaglandins, Proceedings of the 2nd Nobel Symposium". Eds. Bergström, S. and Samuelsson, B., Stockholm, pp.91, N.Y. Interscience Publishers, 1967.*
- 128) Sandberg, F., Ingelman-Sundberg, A., Ryden, G. and Joelsson, I.: *The absorption of tritium labeled prostaglandin  $E_1$  from the vagina of non-pregnant women. Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 47:22, 1968.
- 129) Scott, R.S. and Rennie, P.I.C.: *Factors controlling the life-span of the corpora lutea in the pseudo-pregnant rabbit. J. Reprod. Fert.*, 23: 415, 1970.
- 130) Shapiro, A.G.: *Extraovular prostaglandin  $F_{2\alpha}$  for early midtrimester abortion. Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 121:333, 1975.
- 131) Singh, E.J. and Zuspan, F.P.: *Content of amniotic fluid prostaglandins in normal, diabetic and drug-abused human pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 118:358, 1974.
- 132) Singh, E.J., Baccarini, I.M. and Zuspan, F.P.: *Levels of prostaglandin  $F_{2\alpha}$  and  $E_2$  in human endometrium during the menstrual cycle. Amer. J. Obstet. Gynecol.* 121:1003, 1975.
- 133) Sullivan, T.J.: *Response of the mammalian uterus to prostaglandins under differing hormonal conditions. Br. J. Pharmac.*, 26:673, 1966.
- 134) Theobald, G.W.: *Lancet*, 1:59, 1959-cited from Brummer, H.C. *J. Obstet. Gynecol. Brit. Comm.*, 78:305, 1971.
- 135) Topozada, M., Beguin, F., Bygdeman, M. and Wiqvist, N.: *Prostaglandins*, 2:239, 1972-cited from Lauersen, N.H. and Wilson, K.H.: *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 121:273, 1975.
- 136) Tredway, D.R. and Mishell, D.R.: *Therapeutic abortion of early human gestation with vaginal suppositories of prostaglandin  $F_{2\alpha}$ . Amer. J. Obstet. Gynecol.* 116:795, 1973.
- 137) Vakhariya, V.R. and Sherman, A.I.: *Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  for induction of labour. Amer. J. Obstet. Gynecol.* 113:212, 1972.
- 138) Vane, J.R. and Williams, K.I.: *Prostaglandin production contributes to the contractions of the rat isolated uterus. Br. J. Pharmac.*, 45: 146 p, 1972.
- 139) Vane, J.R. and Williams, K.I.: *The contribution of prostaglandin production to contractions of the isolated uterus of the rat.* 48:629, 1973.
- 140) Waltman, R., Tricomi, V. and Palav, A.B.: *Midtrimester hypertonic saline induced abortion: Effect of indomethacin on induction-abortion time. Amer. J. Obstet. Gynecol.* 114: 829, 1972.
- 141) Wentz, A.C., Cushner, I.M., Austin, K. and Shams, M.: *Intra-amniotic administration of prostaglandin  $F_{2\alpha}$  for abortion. Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 113:793, 1972.
- 142) Wentz, A.C. and King, T.M.: *Intramyometrial prostaglandin  $F_{2\alpha}$ . Amer. J. Obstet. Gynecol.*

- 114:112, 1972.
- 143) Wentz, A.C., Austin, K. and King, T.M.: *Abortifacient efficacy of intravaginal prostaglandin F<sub>2α</sub>*. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 115:27, 1973a.
- 144) Wentz, A.C., Thompson, B.H. and King, T.M.: *Posterior cervical rupture following prostaglandin induced mid-trimester abortion*. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 115:1107, 1973b.
- 145) Wentz, A.C., Burnett, L.S., Atienza, M.F. and King, T.M.: *Experience with intra-amniotic prostaglandin F<sub>2α</sub> for abortion*. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 117:513, 1973 c.
- 146) Williams, K.I.: *Prostaglandin synthesis by the pregnant rat uterus at term and its possible relevance in parturition*. *Br. J. Pharmac.*, 47: 628p, 1973.
- 147) Wiqvist, N., Bygdeman, M., Kwon, S.U., Mukherjee, T. and Roth-Brandel, U.: *Effect of prostaglandin E<sub>1</sub> on the midpregnant human uterus*. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 102:327, 1968.