韓國家畜繁殖研究會報 5(1) : 1~15(1981)
Korean J. Anim. Reprod.

Prostaglandin의 畜産學的 利用에 關한 심포지움

1. Prostaglandin의 生理作用

鄭 英 彩
中央大學校 農科大學

Symposium on Utilization of Prostaglandin in Animal Science

1. Physiological Action of Prostaglandin

Y. C. Chung
College of Agriculture, Chung Ang University

Ⅰ. 緖 論

最近 세계 각국의 生命科學分野에서는 prostaglandin에 대한 흥미를 가진 많은 學者들이 각자 주어진 여건에 맞추어 많은 실험을 진행하고 있다.

즉 prostaglandin은 그 正體에서부터 실제응용에 이르러 醫學的인 면, 産業的인 응용에 의한 經濟的인 면에 까지 多樣하게 研究되고 있는 學問分野의 하나이다.

아마도 짧은 研究史속에서 이같이 많은 研究業績과 實用的인 면에까지 世界的인 관심사로 등장한 것은 이전에는 별로 없었던 것으로 생각된다.

이는 1930년대에 progesterone과 함께 發見되었는데 progesterone은 계속해서 많은 연구가 진행되었으나 prostaglandin은 1965년 까지만 해도 불과 75편의 研究論文밖에 없던 것이 1971년에서 1974年까지 4年間에 6,000여편의 研究報告가 나온 것만 보아도 最近에 얼마나 많은 사람이 관심을 가지고 研究하고 있는 것인가를 알 수 있다. 이에 本 論文에서는 prostaglandin이 最近까지 家畜繁殖學分野에서 應用된 研究報告를 中心으로 要約하고자 한다.

Ⅱ. 歷 史

1930年代初 Kurzork와 Lieb는 사람의 精囊腺抽出物에는 剔出子宮筋을 수축하는 生理的 活性物質이 있다고 했으며 Von Euler(1934)와 Goldblatt(1953)는 사람의 精液은 平滑筋의 刺戟作用과 血壓降下作用이 있다고 보고하였다. Vone Euler(1934)는 精液中의 이 生理的 活性因子가 前立腺에서 유래된다고 생각하여 prostaglandin이라 命名하였다. 그 후 1960年代初에 Bergström등(1960)이 PG의 化學的 構造를 규명했고 1964년에 들어서면서 PG의 生理作用, 藥理作用 그리고 合成過程이 소개되었다.

Ⅲ. 分 布

Prostaglandin은 體液(精液, 月經血), 脫落膜, 臍帶胎盤, 洋水 等 胎兒의 附屬臟器와 分娩中의 母體血液 및 腦, 副腎, 胸腺, 肺 等과 甲狀腺, 脊椎, 腎臟, 紅彩, 脂肪, 卵巢, 胃, 腸, 神經, 血液, 骨格筋, 心筋等에 含有되어 있으며 대부분이 PGE와 PGF의 誘導體이다.

Ⅳ. 化學 構造式

Prostaglandin은 cyclopentan ring을 中心으로 탄소원자 20개를 가진 prostanoic酸의 誘導體이다.

Prostaglandin의 誘導體는 그 構造上의 특징으로 A, B, C, D, E, F, G, H 및 I등으로 分類되는 데 이중 藥理學的으로 究明된 것은 PGE와 PGF群이다.

PGE는 C_9에 Keto基, C_{11}에 hydroxyl基를 가진 群으로서 구조상 二重結合의 수에 따라 E_1, E_2 및 E_3로 나눈다.

PGA는 C_9에 Keto基, C_{10}에 二重結合을 가지며PGB

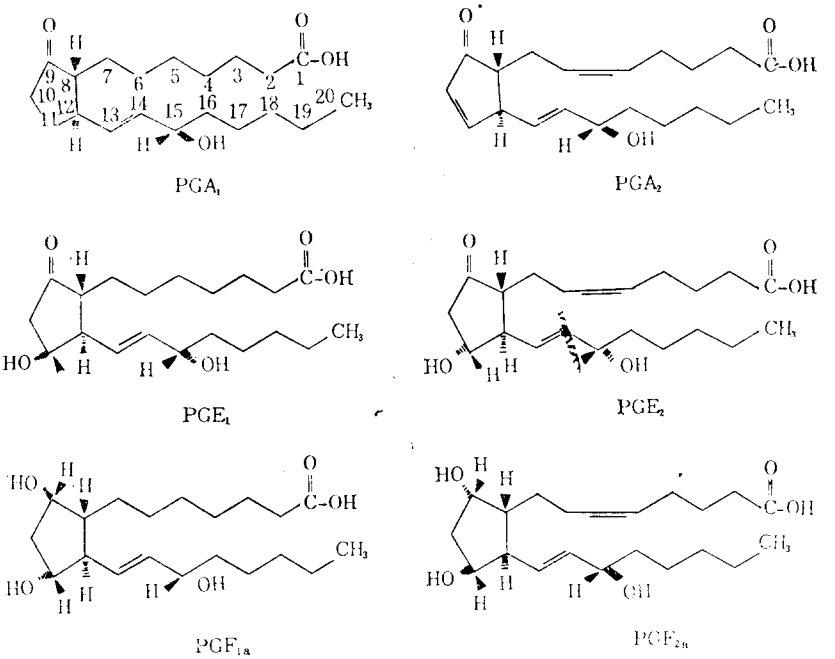
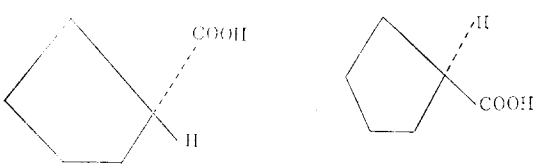


Fig.1. Structures of the most commonly occurring biologically active prostaglandins.

는 C_8, C_{13}에 二重結合을 가지는데 모두 PGE로 부터 H_2O 분자를 제거한 것으로 生理作用이 PGE와 유사하나 불명한 점이 많다.

PGF는 PGE의 C_9 Keto基가 환원된 것으로서 C_8과 C_{12}에 붙는 側鎖와의 立體的 관계에 따라 α, β의 異性體로 나눈다.

즉 8번 탄소위치에 COOH를 함유한 側鎖가 pentan ring의 후방에 있고 H가 전방에 붙은것이 α이다.



PGα PG β

PGG와 PGH는 endoperoxide이며 他 PG生合成의 中間産物이다.

PGI_2는 prostacyclin이라고도 하며 血小板凝集 阻止作用이 强力하여 生理的으로 血栓防止 物質이라고도 한다.

V. 合成, 消失, 抽出分離 및 作用機轉

1. 合 成

Prostaglandin 合成의 直接的인 前驅物質은 必須不飽和 脂肪酸으로서 PGE_1과 $PGF_1\alpha$의 前驅物質은 8, 11, 14~eicosatrienoic酸(dihomo-r-linoleic acid)이며 PGE_2와 $PGF_2\alpha$의 前驅物質은 5, 8, 11, 14~eicosatetraenoic acid(arachidonic acid)이고 PGE_3와 $PGF_3\alpha$의 前驅物質은 5, 8, 11, 14, 17-eicosapentaenoic acid이다.

細胞內에는 遊離不飽和脂肪酸이 거의 없으므로 이런 前驅物質은 細胞膜의 phospholipid 또는 sterolester로서 貯藏되어진다.

Phospholipid와 sterolester등의 轉換過程에는 酵素가 作用하는데 첫째 cholesterol esterase와 phospholipase A에 의해서 cholesterol과 phospholipid가 加水分解되어 유리필수불포화지방산으로 되고 PG synthetase에 의한 촉매작용으로 脂肪酸에서 2개의 二重結合의 減少, $C_{9,11,15}$에서 酸素分子導入 및 Δ^{12} 二重結合의 異性體化, 循環 endoperoxide로의 環狀化이다.

Endoperoxide는 PGE_1 또는 $PGF_1\alpha$로 전환한다. 이들은 상호 可逆反應이 안되며 이와 유사한 機轉이 arachidonic acid로 부터 PGE_2와 $PGF_2\alpha$로의 變形에 적용된다. 위의 PG synthetase는 indomethacin과 aspirin 등의 抗炎症因子에 의해서 그 作用이 抑制된다.

Gustavii(1973)는 羊膜의 人工的인 破裂 또는 收縮하는 동안 局所貧血等의 刺戟으로 細胞內 lysosome膜에 損傷을 주게 되고 結果的으로 lysosome의 lytic

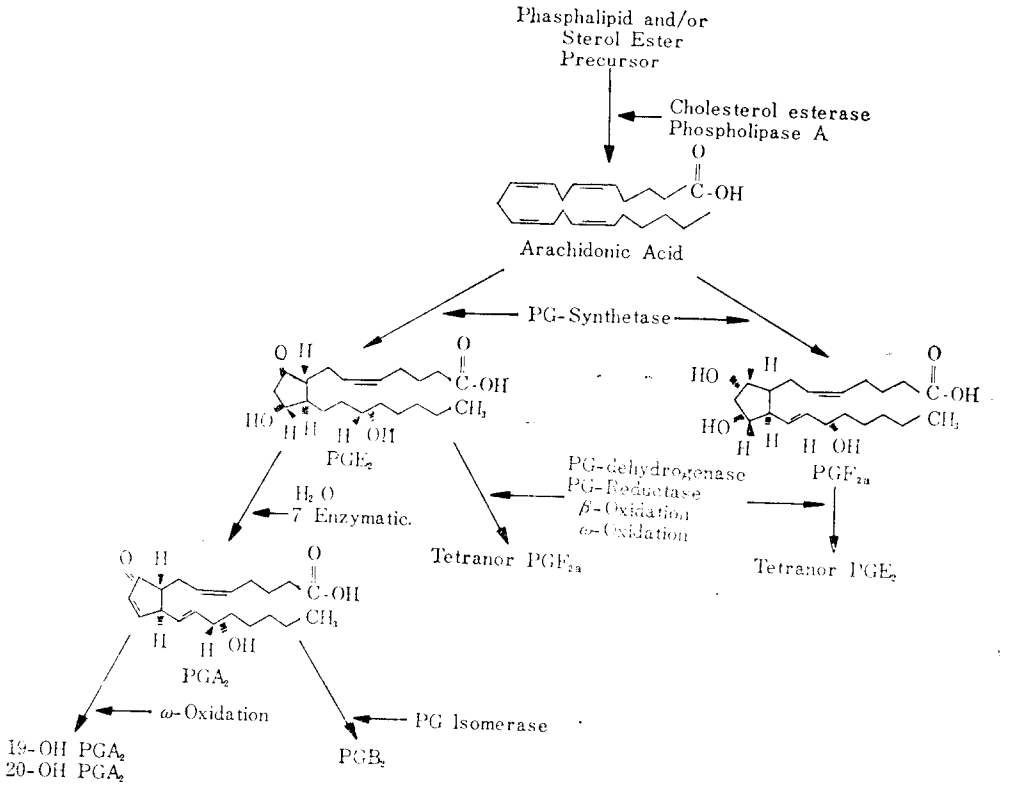


Fig. 2. Metabolism of PGE_2 and $PGF_2\alpha$ in the human (Reproduced with modification from Samuelsson, B., Granstrom, E., et al.: *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 180 : 139, 1971)

enzyme이 유리되는데 이 lytic enzyme 중의 하나가 phospholipase A로써 PG를 合成한다고 한다.

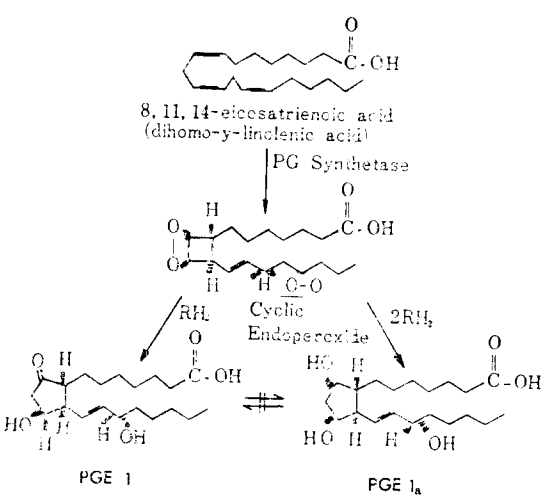


Fig. 3. Mechanisms of biosynthesis of PGE_1 and $PGF_1\alpha$.

2. 分解(Degradation)

Prostaglandin의 生產은 catecholamin, steroid (estrogen等), histamin, thrombin等의 化學物質과 염증, 神經刺戟 等의 生理的 刺戟과 機械的 刺戟에 의하여 生產이 促進되고 結果로 靜脈內로 放出된다.

放出된 PG는 PG不活化 酵素(inactive enzyme)의 活性이 가장 높은 腎臟의 皮質, 肺, 肝 等에서 代謝된 후 不活性化되어 尿中에 排泄된다. (山本, 1974)

PGE_2는 ① PG-dehydrogenase에 의한 C_{15}에서 酸化 ② PG-reductase에 의한 Δ^{13}二重結合의 減少 ③ β 및 ω-oxidation을 거쳐 不活性 tetranor로 변한다.

PGA_2는 肝에서 β-oxidation을 통하여 不活性代謝物 19-OH-PGA_2와 20-OH-PGA_2로 되며 PGA_2는 또한 血液中 PG-isomerase에 의해서 Δ^{10}二重結合의 Δ^{8-12}로의 異性化의 結果로 PGB_2로 生成된다.

3. 抽出 및 醇化

血中 $PGF_2\alpha$의 測定値는 各報告가 一致하지 않는다

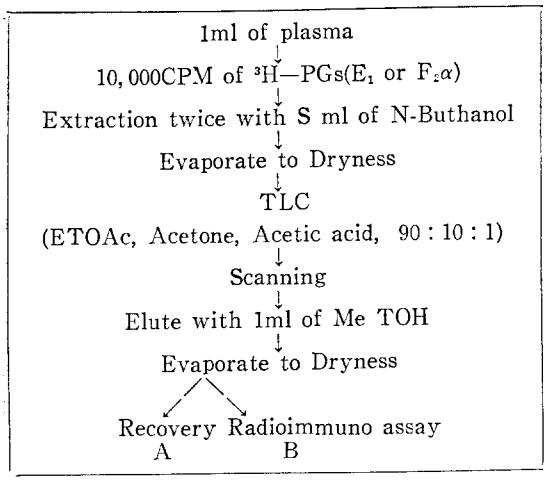


Fig. 4. Estimation PGs.

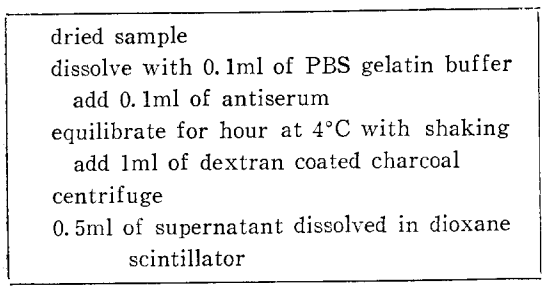


Fig. 5. RIA of PGs.

그 이유로 PG $F_2\alpha$의 抽出法, 抗血清 기타 測定法에 많은 問題點이 있고 또한 $PGF_2\alpha$는 血中에서 급격히 代謝되기 때문이다.

PG의 生體內 生合成은 血中 PG體보다 尿中 代謝物體가 正確히 반영된다고 한다. $PGF_2\alpha$의 主要代謝物은 5α, 7α-dihydroxy-11-keto-tetranoprosta-1, 16-dioic acid라고 한다.

4. 作用機轉

Peptide, 단백질, 分子가 큰 호르몬, Catecholamine (epinephrin, nor-epinephrin) 및 PG들은 직접 細胞에 들어가지 않고 adenyl cyclase의 촉적으로 C-AMP의 增加에 의한 標的細胞의 기능향상을 일으킨다고 생각된다.

이들 hormone들은 標的細胞膜의 特定部位에 있는 受容器와 結合하여 adenyl cyclase라는 酵素의 活性을 높이고 이에 의하여 ATP가 C-AMP로 된다(佐藤, 1973).

C-AMP는 2차 傳達者로 細胞內 各種 酵素活性을 증진 또는 저하 시키므로서 細胞의 기능을 증감시킨다

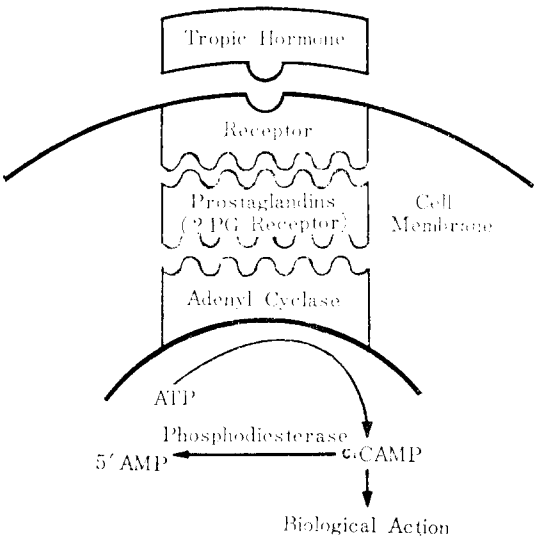


Fig. 6. Postulated role of the interaction of prostaglandins and C-AMP in the transmission of the trophic hormone message.〔Reproduced with modification from Speroff, L., et al.: Prostaglandins and reproduction, In *Prostaglandins*. Lee, J.B.(ed.), New York, Medcom(in press, 1973).〕

또한 細胞膜受容器에서 호르몬이 作用하여 adenyl cyclase를 活性化시킬때 細胞膜成分을 이루는 phospholipid로 부터 PG가 放出되어 이것이 호르몬에 대한 전달체가 된다고 하나 그 機轉은 不明하다. 또 PG는 C-AMP와 관련하여 內分泌機能과 標的細胞의 作用發現에 어떤 調節者로서 역활을 한다고 추측된다.

PG受容器는 脂肪細胞, 黃體, 副腎, 甲狀腺, 子宮筋 및 腎臟等에 있다고 한다. Rao等(1977)은 牛, 羊 및 馬의 黃體에 特異的인 高度의 親和性을 가지는 $PGF_2\alpha$ 結合位置가 있어 이 受容器를 通하여 結合한후 $PGF_2\alpha$가 黃體 退行을 일으킨다고 한다.

Table 1. Tissues where prostaglandins increase accumulation of cyclic 3′,5′-AMP*

Tissue	Species	Prostaglandin (μM) most active	
Lung	Rat	PGE_1	2.8
Spleen	Rat	PGE_1	2.8
Diaphragm	Rat	PGE_1	2.8
Adipose	Rat	PGE_1	2.8
Leucocytes	Human	PGE_1	—
Plateletst	Human	PGE_1	0.28
Platelets	Human	PGE_1	0.01

Platelets	Human	PGE_1	0.1
Platelets	Rabbit	PGE_1	0.1
Platelets	Rabbit	PGE_1	0.15
Liver	Rat	PGE_1	—
Anterior pituitary+	Rat	PGE_1	2.8
Aorta	Rat	PGE_1	2.8
Bone	Rat	PGE_1	—
Gastric mucosa+	Guinea pig	PGE_1	—
Kidney	Dog, rat	PGE_1	—
Heart	Guinea pig	PGE_1	0.01
		$PGF_1\alpha$	0.01
Corpus luteum+	Cow	PGE_2	28
Thyroid+	Dog	PGE_2	
Erythrocytes+	Rat	PGE_2	0.03

* From Shaw, J.E., Gibson, W., et al.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 180 : 241, 1971.

+ Indicates those tissues in which prostaglandins increase adenyl cyclase activity.

VI. 生理作用

Prostaglandin은 分子構造 약간의 變化가 매우 다른 生理作用을 가져오는데 주로 平滑筋의 收縮과 弛緩을 일으키며 循環器에서는 PGE와 PGA는 末梢血管擴張으로 血壓을 降下시키고 $PGF_2\alpha$는 血壓을 上昇시킨다.

呼吸器에서는 PGE는 氣管支를 擴張하고 PGF群은 收縮한다. 泌尿器에서는 PGE와 PGA群은 血流를 增加시켜 排尿를 亢進시켜 腎臟의 皮質에서 髓質로서 血液調節에 關與한다. 神經系에서 PGE는 norepinephrine의 放出을 亢進시키는 등 특히 PGA는 中樞神經 吻合에서 刺戟의 媒介的 役割을 한다.

1. 心臟, 血管 및 腎臟系統에 미치는 影響

1) 腎臟의 抗高血壓 機能

腎臟은 renal pressor hormone 즉 renal-reninangio tensin을 分泌하는데 이와 同時에 抗高血壓的 內分泌機能도 가지고 있다. 高血壓은 腎臟血壓 降下物質의 缺乏인 것이다. 血管擴張性 PGA_1을 토끼의 腎臟髓質로부터 分離해낸 것은 腎臟이 特殊한 抗高血壓物質을 保有하고 있음을 시사하는 것이다(Lee, 1967b).

PGE_2 역시 토끼의 腎臟髓質에 있음이 Lee等(1967a)에 의하여 立證되었다. 그러나 이것의 非血管系 平滑筋에 대한 效果와 肺에서의 迅速한 代謝 및 서로 다른 代謝機轉으로 보아 抗高血壓호르몬으로는 PGE_2를 除外하는 것 같다.

2) 正常血壓動物에 있어서의 血壓降下 效果

靜脈內에 PGA_1 또는 A_2를 계속적으로 注入하면 血壓의 降下를 일으키며 末梢抵抗의 減少, 心搏動의 反射的인 促進을 야기시킨다. 또 內臟血管 組織이 PGA

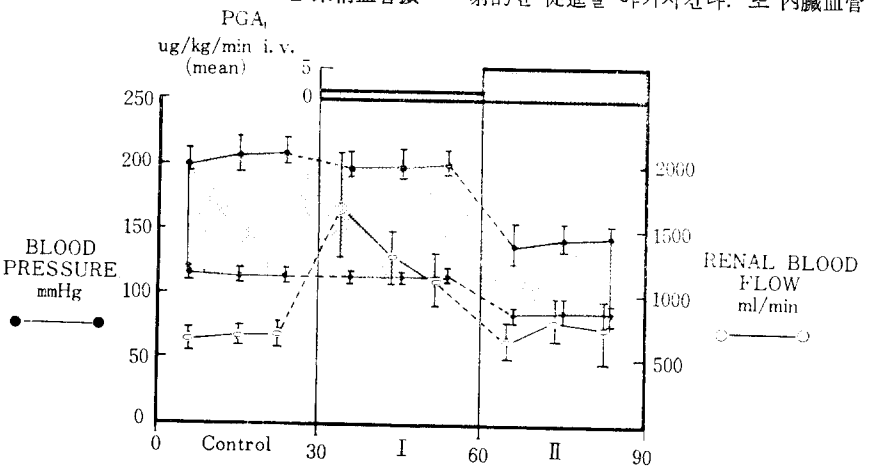


Fig. 7. Effect of prostaglandin A_1 (PGA_1) on arterial blood pressure in essential hypertension. The control period, stage I (mean PGA_1 infusion rate, 1μg. per kg. body weight per minute intravenously), and stage II (mean PGA_1 infusion rate. 5μg. per kg. body weight per minute intavenously) are subdivided into three 10-minute clearance periods. Each value represents the mean±SE of six patients. Elevated control blood pressure(205/112mm. Hg) persisted during stage I but fell to 140/85mm. Hg in stage II. (Reproduced from Lee, J.B., McGiff, J.C., et al.: *Ann. Intern Med.* 74 : 703, 1971)

의 減壓作用을 調節한다는 증거가 많아지고 있다. 正常血壓動物에 PGA 또는 PGE의 動脈內投與는 總頸動脈, 冠狀動脈, 腕頭動脈, 內臟動脈 腎動脈系統에서의 局所的인 血流增加를 일으킨다. 이로 보아 PGA 및 E 群을 生理的인 nor-epinephrine 억제물질이며, Angiotensin의 拮抗物質로 추론된다.

3) 高血壓人에서의 抗高血壓 效果

高血壓인 사람에 投與된 PG는 PGA_2로 腎臟에서 分離되었으며, 末梢血管擴張의 結果로 正常血壓으로 低下되었으나 心臟搏動率과 搏出量의 反射的인 增加가 있었으며, PGA_1 역시 유사한 效果를 일으켰다고 한다(Lee等, 1971). 사람에 있어서는 개에서와는 달리 注射되고 있는 동안 계속적으로 血壓이 低下된 狀態로 있었다고 한다. PGA_1의 初期效果는 腎臟皮質血流의 增加인데 이것은 Na, K의 排泄 및 排尿增加에 의한 血量의 10%程度가 低下되었기 때문이다. 이는 末梢毛細血管內의 血行力學的變化에 기인하는 것이다. PGA_1에 의하여 일어나는 減壓내지는 正常血壓으로의 轉換은 腎臟內血流의 어떤 作用에 의한 것이 아니고 正常的인 鹽과 水分의 排泄에 기인하는 것이다. 이와 같은 現象으로 보아 이들은 總末梢抵抗, 腎臟抵抗, 心搏出量, 血管의 適應作用, 血漿量, Na, 水分均衡等 人體高血壓發生에 直接的인 連關要因들에 影響을 미친다고 할 수 있다.

4) 血壓의 調節

知的活動, 驚愕, 근심등의 行動의 增庄作用은 腎臟內 皮質血管收縮과 關聯된 血壓增加를 일으키고 그리하여 腎臟皮質血流는 變하지 않는다(腎臟의 自律調節). 그러나 腎臟髓質로가는 血流는 動脈血壓에서의 增加와 함께 髓質血流의 相關的增加가 있는데 이것은 腎臟髓質 間質細胞에 의한 PGA_2 또는 PGE_2의 放出의 징후일 것이다. 이것은 髓質에서 皮質로 향한 PGA_2 또는 PGE_2의 腎臟內循環으로 가고 結果的으로 皮質血管擴張을 일으킨다. 이런 樣式에서 根源的 加壓刺戟에 의해 일어난 腎臟皮質血管 收縮이 減少된다. 增加된 皮質血流는 ① Na 排尿 및 減少된 血漿量 ② PG 또는 末梢血管활성물에 기인한 腎臟外의 細動脈擴張을 일으켜 그 結果로 後續的인 腎臟細動脈管 流壓의 減少 및 Na 排泄減少와 함께 動脈血壓의 減少로 歸着된다.

PGA_2는 體循環으로 放出될 수 있으며 一般的으로 末梢動脈擴張을 이르킨다. PGA_2와 E_2는 外髓質血流를 減少시키면서 皮質血流를 增加시키므로 PG의 缺乏은 高血壓患者에서 發見되는 腎臟皮質血流의 減少를 일으킨 것으로 예상된다. 즉 renal pressor system

Schema of a Proposed Mechanism by Which Either Renomedullary PGA_2 or PGE_2 May Function as an Intrarenal Antihypertensive "Hormone"

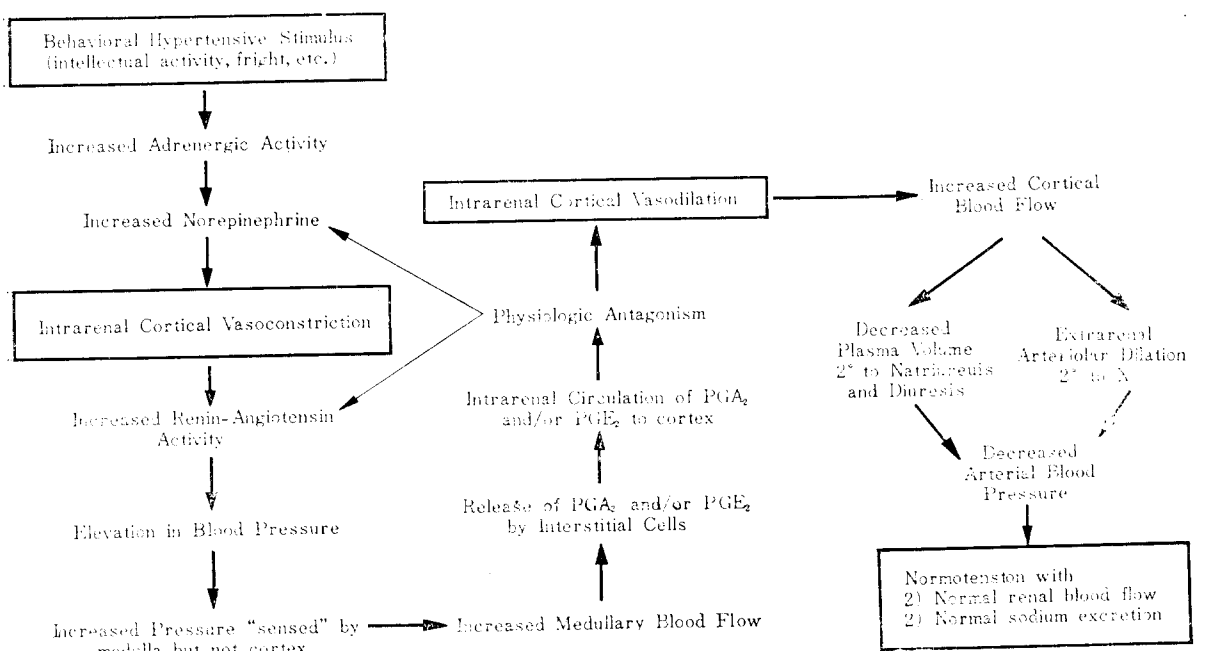


Fig. 8. Schematic representation for a possible intrarenal role of the renomedullary prostaglandins in the regulation of systemic blood pressure and maintenance of normotension.[Redroduced from Lee, J.B., In *Prostaglandins in Cellular Biology*. Ramwell, P.W. and Pharriss, B.B. (eds.), New York, Plenum Publishing Corp., 1972, p.399.]

活性의 結果인 高血壓은 腎臟皮質 血流減少에 의한 結果이다.

2. 造血系統에 미치는 影響

1) 血小板

內皮細胞가 損傷을입었을 때 血小板은 內皮細胞의 結合組織에 附着하여 血小板凝集으로 이끄는 Catecholamin, Serotonin, ADP等의 分泌放出을 誘導한다. Kloeze(1967)는 PGE_1이 凝集沮止反應을 가지는 반면 PGE_2는 凝集刺戟劑임을 發見했고, 계속적인 硏究로 血小板이 보통 PGE_2와 $PGF_2\alpha$를 包含하여 血液凝固過程에서 放出되며 그 合成 및 放出이 PG synthetase 抑制物인 aspirin에 의해서 抑制됨이 밝혀졌다(Smith 等, 1971).

ADP에 의한 血小板 凝集에 대한 PGE_2의 效果는 兩面的이다. 初期에는 效果가 없었으나, ADP에 노출된 후에는 지연적인 2次 凝集反應을 일으킨다고 한다. (Shio等, 1972). PGE_1과 E_2에 의한 凝集機轉은 C-AMP를 포함하는 것처럼 보이는데 이 C-AMP는 血液凝固 防止因子이다. PGE_1 즉 凝固防止因子는 adenylecyclase 活性化 및 phosphodiesterase抑制의 조화로 C-AMP를 증가시키고, 응고촉진제 PGE_2는 phosphodiesterase에 대해서는 효과가 별로 없으나 主로 adenylcyclase의 不活性化에 의해 C-AMP를 감소시킨다.

Aspirin은 血小板凝集의 2次段階를 抑制하는 것으로 phosphodiesterase를 不活性化시켜 C-AMP를 增加시킨다.

Table 2. Effect of prostaglandins on platelet function

	Platelet Aggregation*	C-AMP	Adenyl Cyclase	Phospho-diesterase
PGE_1	↓↓↓	↑↑↑	↑↑↑	↓↓
PGE_2	↑↑	↓↓	↓↓	0

* Induced by ADP.

↑=Augmentation; ↓=inhibition, PGA_1, $PGF_1\alpha$; and $PGF_2\alpha$ either do not affect or only minimally inhibit platelet aggregation, with slight increases in C-AMP.

2) 赤血球

赤血球는 毛細血管을 통과할 때 形態의 變化를 가져오는데 이는 性, 日令, 호르몬의 種類 등에 따라 變化를 받게 되는데 이와같은 요인이 赤血球生存의 主要한 要因이 되며 毛細循環의 調節要因이 된다. PGE_1은 形態變化를 增加시키고 E_2는 減少시킨다. $PGF_2\alpha$도 月經週期의 一定期間외에는 影響力이 없다. 七面鳥 赤血球細胞에서는 다른 細胞와는 달리 PGE_1이 副腎髓質刺戟 C-AMP 蓄積에 影響을 주지 못한다(Shaw等, 1971).

이와 같은 것들로 보아 赤血球 生存 및 毛細循環形態等 규명해야 할 것들이 남아 있다.

3. 炎症反應

1) 局所炎症

炎症反應은 血管浸透性增加, 白血球移動 및 血管擴張等에 의하여 특정지어진다. 여기에는 火傷, 外傷, carrageenin 投與 및 류마치性 關節炎等을 포함한다. 白血球에 의해 炎症부위로 방출된 brady kinin, serotonin, histamin等은 모두 炎症反應의 媒介者의 역할을 하나 關聯된 因子와의 相關關係 및 機轉은 모호하다. 最近에는 PG가 炎症의 媒介者라고 생각되는데 그 이유로, 첫째 PGE, A群은 histamin-mediated vascular permeability를 增加시키고 皮膚痛症을 제외한 炎症의 모든 전형적 징후를 일으킨다. 둘째, 白血球의 침투가 일어날 때 炎症反應의 지연기간을 연장시킨다. 이런면에서 PGE_1은 白血球接觸性으로서 局所炎症부위로 放出되는 것 같다. 셋째, Anggard와 Johansson (1972)은 사람의 피부에서 PG합성을 위한 모든 전구물질 및 酵素들을 예증하고 덧붙여 화상에 따르는 피부에서 PGE_2를 입증했으며 급성염증반응을 지연시키는데 중요한 모세관확장물질 매체임을 제안했다.

2) 全身性 炎症

炎症의 一般的表示는 頭痛과 熱인데 이 증세들은 抗炎症性 鎭痛劑 및 解熱劑인 aspirin, indomethacin, phenyl butazone, aminopyrine等에 의해 완화되는데 이들 物質들은 PG의 合成을 방해한다. 頭痛과 熱이 PG에 의해 조절된다는 증거는 aspirin과 PGE의

Table 3. Aspirin and prostaglandins

	Aspirin	PGE
Fever	↓	↑
Headache	↓	↑
Local inflammation	↓	↑
Gastric HCl production	↑	↓
Experimental peptic ulceration	↑	↓
Cutaneous pain	0	0
Muscle pain	↓	?

↑=Augmentation; ↓=inhibition; 0=no effect.

效果사이에는 高度의 負의 相關關係가 있다. 첫째, 發熱物質에 의한 열(誘導熱)에는 視床下部 PG함량의 增加가 따르고 제 3뇌실내로의 PGE_1의 주사는 高熱을 일으킨다. 둘째, aspirin의 진통완화 효과는 PGE 合成抑制의 結果이다. 셋째, 動物의 炎症性 滲出物에서 aspirin 및 indomethacin 처리후 PGE 농도가 극적으로 減少되기 때문이다. 이로 보아 non-steroidal 또는 抗炎症因子의 解熱作用은 최소한 부분적으로 PG合成억제에 기인하는 것 같다.

4. 免疫反應

1) 氣管支 喘息

일반적으로 isoproterenol 같은 β-adrenergic stimulating agent들은 細胞內 C-AMP增加와 관련되는 氣管支擴張을 일으킨다. 반면에 β-blocking agent는 C-AMP 저하와 함께 기관지 수축을 일으킨다. 氣管支喘息이 부분적인 β-adrenergic blockade에 연관된 全身性異常이라는 증거가 있는데 ① 喘息患者들은 epinephrine에 대하여 대사의 저하反應을 나타낸다. ② 末梢淋巴球는 catecholamin에 의한 抗原不活性의 減少를 보인다. ③ 대조구와 비교할 때 喘息患者 血液內에는 isoproterenal에 反應하는 lymphocyte C-AMP의 증가율에 있어 減少를 보인다(Smith등, 1970). 喘息에 PG관련의 可能性은 PGE_1, E_2가 試驗管內 人體氣管支 平滑筋을 이완하고 $PGF_2\alpha$는 기관지 수축을 일으키며 isoproterenal의 氣管支擴張效果를 저지한다는 데서 유래한다. 임상적으로 흥미있는 것은 氣管支喘息患者가 低溫에서 많은 鼻出血과 氣管支 收縮을 일으키며 PGE_1의 투여는 鼻血管收縮을 일으키고 氣管支擴張을 일으킨다는 사실이다(Cuthbert, 1969). Aspirin 투여로 악화된 喘息患者群이 있는데 이는 이患者들의 氣管支縮少현상이 aspirin에 의한 PGE_2의 合成抑制 結果인 것을 시사한다.

2) 關節炎

Freund's Adjuvant의 皮內注射는 PGE_1 또는 E_2에 의해 抑制될 수 있는 多發性關節炎을 일으킨다(Zurier 등, 1972). PGE_2가 實驗的 關節炎을 완화시킬 것이다는 機轉은 免疫學的인 면으로서 lymphocyte-C-AMP 增加에 의해 민감한 lymphocyte의 감염부위關節內로의 移轉을 抑制하는 것과 관련됨을 시사한다. C-AMP 증가劑들은 淋巴球가 媒介가되는 標的細胞의 細胞溶解를 減少시키는 것으로 보여진다(Henney등 1971). 현재 실험적 및 人體류마치스性 關節炎內의 炎症에 있어 PGE의 역할은 규명되지 않은 상태이다.

3) 直接的인 過敏症

直接的인 過敏症의 예는 IgE抗體感作 鹽基好性細胞와 肺로부터 抗原이 유도하는 histamin 방출인데 이 반응은 catecholamin, C-AMP, PGE_1, E_2에 의해 抑制된다. catecholamin의 效果는 β-adrenergic receptor에 있는데 그 이유로서 이것들의 histamin 방출 抑制作用이 propranolol에 의해 폐쇄되나, PGE_1에서는 폐쇄되지 않기 때문이다. 한편 histamin 放出에 대한 catecholamin의 抑制作用은 propranolol에 의해 저지되는 白血球 C-AMP의 增加와 연관되어 있다. 현재의 예들로 보아 PGE群은 C-AMP를 증가시키고 catechalamin에 의해 이용되는 受容器와는 다른 受容器를 통해 histamin의 放出을 저지시킨다고 볼 수 있다.

4) 遲延性過敏症에의 效果

C-AMP와 catecholamin, PGE_1, 및 E_2는 遲延性過敏症을 억제한다. PGE_1의 抑制作用은 單核球에서의 C-AMP增加와 관계가 있다. 氣管支喘息등의 敏感反應

Table 4. Effect of prostaglandins on the immune response

	C-AMP Intact Lymphocytes	Immediate Hyper-sensitivity	Leukocyte C-AMP*	Delayed Hyper-sensitivity	Lymphocyte Transfor-mation+	Lymphocyte C-AMP	Adjuvant Arthritis	Bronchial Smooth Muscle
PGE_1	↑↑↑	↓↓↓	↑↑↑	↓↓↓‡	↓↓↓	↑↑↑	↓↓↓	↓↓↓
PGE_2	↑↑	↓↓↓	↑↑↑	↓↓↓	↓↓	↑↑↑	↓↓↓	↓↓↓
$PGF_1\alpha$	↑	0	0	0	↓	↑	N.T.	N.T.
$PGF_2\alpha$	N.T.	N.T	↑	N.T.	N.T.	N.T.	0	↑↑↑
PGA_1	↑↑↑	N.T.	↑↑	N.T.	↓↓↓	↑↑↑	N.T.	N.T.
PGA_2	↑↑↑	N.T.	N.T.	N.T.	↓↓	↑↑	0	N.T.

* Values pertain to the immediate hypersensitivity reaction.

+ As measured by DNA, RNA, and protein synthesis in phytohemagglutinin-stimulated lymphocyte proliferation.

‡ Lymphocyte C-AMP levels elevated.

↑=Augmentation: ↓=inhibition; 0=no effect; N.T.=not tested.

의 치료적 관련성으로서 PG가 adenyl cyclase의 β-adrenergic stimulation을 迂廻할 수 있으며 C-AMP의 독립적인 증가를 일으킨다는 것을 들 수 있다.

5) 淋巴球의 變形

Catechalamin은 人體內 淋巴球의 adenyl cyclase를 자극하여 C-AMP 증가를 일으킨다. PGE와 PGA에 의해서도 C-AMP 증가가 일어날 수 있으나 PGF群에 의해서는 극소량의 증가가 있을 뿐이다. Phytohemaglutinin이 일으킨 淋巴球變形은 protein DNA or RNA 合成으로 측정된다. PGA 또는 E群과 마찬가지로 C-AMP 增加에 의해서도 세포변형이 저지되며 細胞形態는 정상으로 돌아온다. PG는 人體의 結腸惡性上皮腫瘍에서 많이 발견되는데(Jaffe등, 1972) 여기에서 세포분열을 지연시키기 위한 代償機能方法을 취하는 것같다.

5. 胃腸管에 미치는 영향

1) 腸의 分泌機能

$PGE_{1,2}$ 및 PGA_1의 動物 또는 人體內 靜脈投與는 histamine, pentagastrin, 음식섭취등에 의한 胃 HCl 分泌刺戟을 방해한다(Wilson등, 1971). 더욱 흰쥐에서 PGE_1은 유문결찰에서 생기는 實驗的 위궤양의 빈도를 감소시키는데 이에 추론해 보면, Zollinger-Ellison 症勢와 胃損傷의 원인인 HCl 과다분비가 胃에서 존재하며 分泌되는 PG의 결핍에 기인한다는 고찰로 이끌 수 있다. C-AMP가 HCl分泌를 감소시키기 때문에 PG의 억제기전은 adenyl cyclase를 통해서 일것이며 바꾸어 말하면 胃粘膜血流의 감소가 기초적 기전이라고 할 수 있다. PGE_1, PGA_1, $PGF_2\alpha$는 小腸에서의 水分과 Na흡수를 막아 콜레라毒素症勢와 유사한 水樣性下痢를 일으키는데 사실 PGE_1은 粘膜의 adenylcyclase와 C-AMP의 증가를 일으키고 그 자신은 小腸의 Na 水分이동을 억제한다. 이로 보아서 콜레라毒素는 小腸의 PG放出을 增加시켜 C-AMP增加에 따른 下痢를 일으킨다고 가설할 수 있다.

6. 代謝와 內分泌系統에 미치는 影響

1) 脂肪組織

Glucagon, ACTH, epinephrine등의 脂肪分解作用은 in vitro에서 PGE_1에 의해 방해된다(Steinberg등 1963). 脂肪分解因子는 C-AMP의 증가와 함께 脂肪細胞의 adenylcyclase 活力을 증가시킨다(Butcher등 1967). PGE_1은 抗脂肪分解效果를 가지기는 하나 C-AMP의 脂肪分解를 억제하지는 않는다고 하며 이것은 adenyl cyclase를 억제함에 기인한다고 한다.

Theophylline은 phosphodiesterase 活性을 억제하여 C-AMP 蓄積 및 脂肪分解를 증가시킨다.

2) 甲狀腺

PGE_1은 개의 甲狀腺에서는 adenylcyclase를 刺戟하여 C-AMP를 증가시킨다. PGE_1의 효과중 多數가 TSH의 효과를 모방한 것으로 ① glucose oxidation ② H^3 adenin을 H^3-C-AMP로 轉換 ③ P^{32}를 phospholipid로 統合 ④ 코로이드滴形成등을 增進시키는데 이것은 PGE_1濃度의 증가에 따라 TSH가 작용할지도 모른다는 것을 시사한다. (Table 5)

Table 5. Comparative effects of PGE_1 (μg. per ml.) and TSH on various papameters of thyrold metabolism in vitro*

Parameter	PGE_1	TSH
Adenyl cyclase	↑ .02	↑
^{3}H-Cyclic AMP	↑ 1	↑
Cyclic AMP	↑ 1	↑
$^{14}CO_2$	↑ 1	↑
^{32}Phospholipid	↑100	↑
Colloid droplets	↑ 1	↑

* Adapted from Field, J., Dekker, A.,et al.: *Ann N.Y. Acad.Sci.* 180 : 278, 1971. While PGA_1, $PGF_2\alpha$, and PGB_1 produce similar effects, the concentrations necessary to elicit a response are generally 100 times greater.

Field등(1971)은 이런 관계를 否認하나 TSH가 甲狀腺의 PG生産을 자극한다는 사실에 대한 뒷받침으로 甲狀腺이 多量의 PG樣物質을 含有한다는 것이며, 호르몬生産에 수반되는 adenyl cyclase 增加는 PG拮抗物質에 의해서 억제된다는 것이다. PG의 유일한 임상적 징후는 malignant amino peptide secreting tumor로써 특히 甲狀腺의 惡性上皮腫이다. 이 症勢는 水樣性下痢, 腹痛으로써 PGE_2 또는 $PGF_2\alpha$의 과다분비 또는 腫瘍의 결과이다.

3) 副 腎

PGE_2는 ACTH와 같이 corticosterone生産을 加速化한다(Flack등, 1969). C-AMP 역시 steroidogenesis를 活性化하므로 PGE_2가 adenylclase를 통해 그 機能을 나타낸다고 할 수 있다.

4) 中樞神經系統

麻醉되지 않은 닭과 생쥐에서 PGE_1은 鎭靜劑 및 抗痙攣效果가 있다. 생쥐에서 PGE_1의 投與로 下垂症과 運動失調가 일어난다(Horton, 1964).

5) 視覺影響

PGE_2와 $PGF_2\alpha$는 紅彩로 부터 合成 放出되는 眼球의 정상적 成分이다. PGE_1과 PGE_2 및 $PGF_2\alpha$의 投與는 硏究된 모든 種들에서 상당한 縮瞳을 일으키는데 이것은 nor-einephrine에 의해서 拮抗된다. 토끼에서 PGE_1과 E_2는 眼球內 血管擴張의 효과라고 생각되는 眼球內庄의 증가를 일으킨다(Waitzman, 1967). PGE_1 樣物質이 사람의 體液에서 추출되었으며 白內障患者에서 보다 開角綠內障에서 높은 有意性이 발견되었는데 이것은 綠內障發生에 있어 PGE_1의 病因論的 역할을 암시한 것이다(Wyllie등, 1971).

Ⅶ. $PGF_2\alpha$의 繁殖生理

Prostaglandin 계열중 약리학적으로 그 기능이 규명된 것은 PGE와 PGF群으로서 그 主作用이 子宮筋을 자극하고, LH-RF로써 視床下部—下垂體軸에 작용하여 卵巢의 機能에 변화를 일으킨다. 특히 $PGF_2\alpha$는 黃體退行을 인위적으로 야기시킴에 따라 性週期의 同期化, 排卵誘起 및 治療的 流産과 分娩誘導, 그외 産科疾患의 치료에 사용되고 있어서 家畜繁殖 및 獸醫學分野에서 널리 이용되고 있다.

1. 黃體退行効果

$PGF_2\alpha$에 의한 黃體退行機轉은 子宮由來의 黃體退行物質에 의한機轉과 外因性호르몬에 의한 기전으로 나눌 수 있다.

1) 子宮由來 黃體退行物質

卵巢機能은 視床下部—下垂體—子宮의 지배를 받는다. 그중에서 子宮이 卵巢機能에 영향을 미친다고 하는 사실은 Loeb(1923)가 기니픽에서 子宮剔出後 黃體의 退行이 지연되었다고 보고함으로써 밝혀졌다. 그후 Asdell과 Hammond(1933)는 토끼에서, Melampy등(1964)은 흰쥐에서, Rampacek등(1976)은 돼지에서 이같은 사실을 확인하고 子宮에서 黃體退行物質이 분비되어 黃體機能에 영향을 미친다고 보고하였다. 黃體退行物質은 子宮內膜에서 分泌되어서 下垂體를 통해 卵巢機能을 조절하는(Anderson등, 1961) 高分子의 蛋白質이거나 蛋白質과 결합한 小分子로서(Lukaszewaska와 Hansel, 1970), 子宮粘膜에 炎症性變化를 일으킬 경우 이 炎症이 黃體退行因子의 생산상태를 변화시켜 황체퇴행이 지연되는데(Rowson등, 1953), 黃體初期의 炎症變化로는 黃體退行이 促進되나 黃體後期의 炎症變化로는 이 時期에 生理的으로 증가하는 黃體退行因子의 生産이 炎症으로 인해 일시 지연된다(中原등, 1976).

이 子宮由來의 黃體退行因子는 $PGF_2\alpha$와 同一物質로써 $PGF_2\alpha$는 性週期 後期의 子宮內膜에서 최고로 分泌되어 progesteone 농도의 저하 및 黃體의 退行을 일으키며(Barcikowski등, 1974), 假妊娠 家兎에서 子宮을 剔出할 경우 $PGF_2\alpha$의 尿中代謝物의 증가가 없어지므로 黃體退行期의 $PGF_2\alpha$增加는 子宮의 luteolysin에 의한다(佐藤, 1978).

子宮由來의 luteolysin이 卵巢로 이동하는 경로는 牛, 羊, 豚 등에서는 子宮—卵巢靜脈에서 卵巢動脈으로 이르는 局所的인 경로를 count-current mechanism에 의해 통과하여 卵巢로 이동되나, 말에서는 血管分布가 달라 이 경로가 아닌 體循環의 경로를 통해 卵巢로 운반된다(Ginther, 1974). 또한 人體에서는 子宮剔出後卵巢의 性週期가 變하지 않으므로 이 機轉이 적용되지 않는것 처럼 보이나, 人體에서는 子宮을 剔出할 때 受卵管이 제거되지 않는다는 점과 이 受卵管液內에 $PGF_2\alpha$가 포함되어 있음을 생각해 보면 人體子宮剔出後 正常性週期의 발현은 제거되지 않은 受卵管에 기인함을 추론할 수 있다.

2) 外因性 호르몬

Pharris와 Wyngarden(1969)이 흰쥐에서 $PGF_2\alpha$의 投與後 假妊娠 期間이 단축되었으며 黃體가 早期에 退行되었다고 보고한 이래 百目등(1975)은 牛에서, Douglus와 Ginther(1973)는 羊에서 各各 이를 뒷받침하였으나, 아직까지 $PGF_2\alpha$에 의한 黃體退行의 機轉에 대해서는 不明한 점들이 많다. $PGF_2\alpha$의 作用機轉에는 ① 下垂體에 대한 직접적인 feed back mechanism ② gonadotrophin에 대한 拮抗作用 ③ 子宮由來 黃體退行因子의 活性化 ③ 黃體에 대한 직접적인 毒性 ⑤ 子宮—卵巢靜脈수축등이 제기되고 있으나 $PGF_2\alpha$의 藥理學的인 特質로 보아 子宮—卵巢靜脈의 수축에 의한 機轉說이 그중 대두되고 있다.

子宮—卵巢靜脈收縮機轉은 invitro에서 소의 黃體를 지닌 卵巢쪽의 卵巢動脈과 子宮動脈을 $PGF_2\alpha$와 nor-epinephrine으로 灌流하면 血管收縮이 일어나나 黃體와 반대쪽의 血管은 수축하지 않는다(Ford등, 1976, 1977)는 점에서 추론된 것이다. 이처럼 子宮, 卵巢動脈들의 相異한 반응은 黃體를 지닌 卵巢와 같은 쪽의 動脈이 局所的으로 증가된 卵巢 淋巴의 steroid 濃度에 노출되어지기 때문이다(Linder등, 1964). 또한 신경자극에 대한 反對側 動脈의 반응감소는 동맥주위의 神經傳導物質 含量의 감소에 기인할 것이다.

이와같이 $PGF_2\alpha$는 血管收縮物質로서 nor-epinephrine처럼 α-adrenergic receptor를 통해서 혈관수축을

조절하며, 交感神經終末로 부터 內因性 nor-epinephrine의 放出을 일으킴으로써 혈관수축에 그 효력을 더하게 된다(Kadowitz등, 1972). 그 증거로 phentolamin(100μg/ml)에 의해 α-adrenergic receptor가 방해됐을 때는 $PGF_2\alpha$가 혈관수축을 일으키지 못하게 된다고 한다. 內因性 $PGF_2\alpha$는 黃體後期에 증가되어 黃體退行을 일으키게 되는데, Niswender(1975)는 羊에서 黃體가 있는 卵巢쪽으로 가는 血流가 發情期初에는 증가하고 黃體期에는 감소된다고 하였다. 결론적으로 $PGF_2\alpha$는 血管收縮物質로써 黃體로 가는 血流量을 감소시키며, progesterone 合成의 직접적인 감소(Gutknecht등, 1970)인데 生化學的인 측면에서 보아 $PGF_2\alpha$는 cholesterol ester의 esterfication을 좀더 크게 하여 progesterone 前驅物質 및 合性의 감소를 일으키게 되는 것으로, cholesterol synthetase의 억제결과라고 할 수 있으며(Behrman등, 1971) 또한 血流減小의 결과는 黃體組織의 局所的인 貧血을 유발시켜 黃體를 퇴행시킨다는 추론이 된다(Pharris, 1970).

2. 排卵誘起

PG는 배란과정에서 卵胞에 직접 작용하는 것으로 생각되고 있다.

排卵前 卵胞果粒膜細胞를 invitro에서 배양하면 PG가 合成되어지며, 토끼, 흰쥐등에서 卵胞液中의 $PGF_2\alpha$의 농도는 排卵直前에 최고치에 이른다고 하여 PG가 排卵機轉에 관련되어 있는 것이 확실하나, 그 機轉이 직접적인지, 또는 간접적인 것인지에 대해서는 아직 완전히 규명되어 있지 않다. 그러나 생쥐 토끼등의 실험에서 $PGF_2\alpha$抗血淸이나 indomethacin을 주사하면 排卵이 억제되며(Armstrong, 1976), 血中의 FSH 및 LH농도는 변화하지 않고 卵子가 卵胞內에 閉入된 상태에서 갑수분열이 일어나며 卵胞內에서는 黃體가 형성된다(Tsafriri등, 1972). 이런 배란 억제현상은 $PGF_2\alpha$의 投與나 LHRF의 投與로 다시 배란이 일어남을 볼 때 PG에 따른 배란현상은 卵巢에 대한 직접적인 작용임을 추론할 수 있다. PG중에서도 PGE와 PGF는 대조적으로 작용하여 사람의 卵巢에서 PGE_1은 黃體의 被膜을 이완시키나 $PGF_2\alpha$는 卵胞壁基底部의 平滑筋收縮과 黃體被膜의 수축을 자극하여 卵胞壁의 파열 및 排卵을 일으키는 것으로 생각된다(Okamura등, 1974).

家畜에 $PGF_2\alpha$를 투여했을때 배란현상의 개시는 소에서 發情까지 73±4시간, LH급증까지 80±5시간, 배란까지 100±4시간으로 보고된 바 있다(Renegar등, 1978). 이 현상은 PG투여에 따른 배란이 自然的 排卵過程과 일치함을 알 수 있으며, gonadotrophin의 자극과 배란과정 사이에 매개체로서 PG가 작용한다고 할 수 있다.

3. 視床下部—下垂體軸에 대한 관계

視床下部—下垂體軸과 PG의 상호작용에 관해서는 PG의 藥理學的인 작용과 內因性 PG의 生理作用 등에 의해 설명되어질 수 있다. PG는 下垂體 前葉에서의 各種 호르몬 생산을 자극하는데, Louis등(1974)은 소에 $PGF_2\alpha$를 투여하여 血淸 prolactin 농도의 증가를 보고 하였고 Sato등(1974)은 흰쥐에 $PGF_2\alpha$와 PGE_2 投與로 FSH및 LH의 농도가 증가된다고 하였고 Kiser등(1976)은 $PGF_2\alpha$가 LH방출을 자극하고 간접적으로 testosterone의 分泌를 증가시킨다고 하여, PG의 下垂體前葉에 대한 신속한 자극기전을 알 수 있다. PG의 作用部位에 관해서는 불명한 점이 많으나 Haynes등(1978)은 $PGF_2\alpha$를 頸動脈內로 투여할 때 신속한 prolactin 분비증가가 일어나며, PG를 第3腦室에 投與할 때 가장 효과가 크다고 한 보고(Harms등, 1974) 및 PGE_2가 視床下部로 부터 LH-RH분비를 자극하나(Sato등, 1975) indomethacin의 투여로 視床下部 및 下垂體內의 $PGF_2\alpha$ 함량이 저하되고 배란이 억제된다는 보고(Orzyk등, 1972)들을 볼 때 PG가 gonadotrophin 분비에 관여하는 것은 視床下部—下垂體軸에 있어서 특히 LH-RH의 분비에 관여하는 부위이며, 국소적인 機能調節因子로 작용함을 알 수 있다.

4) 分娩誘導

分娩誘導에 사용되는 방법이나 藥物이 분만의 生理的 機轉과 관련이 있으면 더욱 좋은 효과를 기대할 수 있다. 지금까지 알려진 유도분만의 방법으로는 Bougie 사용법, 洋膜破裂, 洋膜分離, oxytocin 點滴靜注法 등이 사용되고 있으나 현재까지 가장 널리 사용되어 온 것은 oxytocin 點滴靜注法이었다. 그러나 이 방법에 따른 부작용으로써 抗利尿, 妊娠週數에 따른 子宮筋感受性의 차이, 分娩後 出血增加등의 단점으로 인해 더욱 효과적인 방법이 요구되어 왔다. 이에 따라 최근에 prostaglandin에 의한 誘導分娩이 실시되어 왔는데 이것은 임신말기 분만의 自然的 機轉과 밀접한 관련이 있는 것으로 추정되고 있다.

妊娠末期 증가된 estrogen은 oxytocin 분비를 촉진시키고, 母體胎盤의 adenylcyclase를 자극하여 PG合成을 촉진시킨다고 할 수 있다. 乳牛에서는 子宮—卵巢靜脈血中의 $PGF_2\alpha$ 농도가 分娩前 48~72시간에 급격히 증가하며(Fairclough등, 1975), 사람의 分娩時 血中 $PGF_2\alpha$ 농도는 陣痛發來에 따라 점차 증가하고

(3.4±0.4ng/ml) 분만第1, 2期 및 胎兒娩出때 最高値(5.8±1.15ng/ml)를 나타내며 그후 점차 감소한다(富田, 1976). 또한 洋水中 $PGF_2\alpha$농도는 自然分娩時 평균 2.3ng/ml이며 子宮頸管의 開大에 따라 有意的으로 증가한다(Hiller등, 1974)는 보고 등에서 $PGF_2\alpha$가 分娩을 加速化시키는 因子임을 알 수 있다. 이런 기전에 따라 PG가 治療的 流産 및 分娩誘導등에 사용하게 되었는데, Karim등(1968)이 최초로 PG의 點滴靜注法을 誘導分娩에 성공적으로 사용하였다. 그러나 子宮筋에 의한 선택적인 흡수와 관련이 되어 $PGF_2\alpha$ 투여후 子宮收縮까지의 시간이 oxytocin의 경우 보다 다소 길며, fetal distress 때문에 帝王切開의 빈도가 높고, 구토 설사등의 위장장해와 靜脈炎, 發熱등의 단점이 제기되어 온 바 좀더 편리하고 안전한 投與方法이 요구되었다. 이에 따라 Karim(1971)이 최초로 PG의 經口投與法에 의한 유도분만을 보고 하였으며 이어 Tsakok등(1975)이 이를 보고하였다. 金등(1978)은 PGE_2를 經口投與하면 oxytocin의 靜脈內 投與보다 陣痛 및 分娩에 소요되는 시간이 다소 늦지만, 수정된 Bishop's 値가 낮은 群에서는 oxytocin 보다 효과가 좋았다고 하였다.

家畜에서는, Henrick등(1977)이 妊娠 267일경의 末經産牛에 $PGF_2\alpha$를 투여한 결과 90±17시간내에 분만하여 임신기간이 8~10일 정도 단축되었으나, 胎盤停滯率이 높았으며[異常現象이 나타났는데 이것은 $PGF_2\alpha$가 分娩初期의 송아지 定位에 이상을 일으키거나 妊娠 267日頃에는 胎子가 定位에 있지 않으므로 이때의 分娩誘導는 異常을 나타낸다고 한다. 또한 離乳時까지의 日當增體量은 對照區가 1.45kg, $PGF_2\alpha$ 處理區가 1.29kg으로 큰 차이가 없었다고 한다. 이상으로 보아 $PGF_2\alpha$ 投與에 의한 妊娠末期 早期分娩誘導는 성공적으로 이룰수 있음을 알 수 있으나 fetal distress 등의 위험성을 염두에 두고 더욱 다각적인 연구가 요망된다고 하겠다.

그외 정상적으로 임신했다고 하더라도 母體등의 상태에 따라 임신의 유지가 어렵다든지, 임신중기에 태아가 사망하여 變性되고 脫水가 일어나 미이라變性胎兒로 子宮內에 오래동안 잔류하여 黃體가 소실되지 않을 경우 등에는 治療的 流産의 실시가 요구되어 진다. 이때 $PGF_2\alpha$의 投與는 妊娠을 유지하는 黃體를 선택적으로 退行시킴으로써 流産 및 미이라變性胎兒의 退出은 물론 正常發情週期로 복귀시킬 수 있다(Jackson과 Cooper, 1977). 사람에서 妊娠 8週以下에서는 $PGF_2\alpha$의 投與로 90%以上의 성공율을 얻을 수 있으나, 妊娠 9週以後부터는 많은 차이를 나타낸다. Karim등(1970)은 妊娠 9~22週에서 $PGF_2\alpha$의 投與로 19%의 성공율을 나타냈다고 하는데 이같은 차이는 복합적인 要因에 의해 나타난다고 하겠으나, 妊娠初期에는 $PGF_2\alpha$에 의한 黃體退行効果 및 生物學的 機械的 자극에 대한 子宮筋感受性의 증가등에 따라 流産이 용이하다고 하겠으며, 妊娠 9週以後부터는 黃體가 妊娠維持에 絕大的인 要素는 아니며 이때 胎盤도 子宮壁에 견고하게 부착되어 있어 機械的인 자극에 대한 저항력이 증가해 있기 때문에 流産率이 다소 낮아진다고 추론할 수 있다. 家畜에서는 鄭등(1978)의 $PGF_2\alpha$ 投與에 의한 不妊乳牛治療試驗에서, 分娩後 發情에 따라 人工授精을 하였으나 1年以上 無發情牛로 진단되어온 乳牛에 $PGF_2\alpha$의 投與로 미이라變性胎兒의 退出과 發情이 再歸되었다고 보고한 바가 있다. 따라서 分娩誘導 및 治療的 流産, 미이라變性胎兒退出등에 $PGF_2\alpha$가 효과적이라고 하겠으나 완전한 臨床的 利用을 위해서는 아직도 더 많은 臨床研究가 필요하리라 믿는다.

引 用 文 獻

1. Anderson, L.L., R.L. Butcher and R.M. Melampy. 1961. Subtotal hysterectomy and ovarian function in gilts. Endocrinol., 69 : 571~580.
2. Änggärd, E. and C.E. Jonsson. 1972. Formation of prostaglandins in the skin following a burn injury. In Prostaglandins in Cellular Biology. Ramwell, P.W. and B.B. Pharris(eds), New York. Plenum Press. p.269.
3. Armstrong, D.T. 1976. Advances in PG and Thromboxane Research. Vol.2, Samuelsson, B. and C. Paoletti (ed), New York. Raven press. p.934.
4. Asdell, S.A. and J. Hammond. 1933. The effects of prolonging the life of the corpus luteum in the rabbit by hysterectomy. Amer. J. physiol., 103 : 600~605.
5. Barcikowski, B., J.C. Carlson, L. wilson and J.A. McCracken. 1974. The effect of endogenous and exogenous estradiol-17β on the release of prostaglandin $F_2\alpha$ from ovine uterus. Endocrinol., 95 : 1340~1349.
6. Behrman, H.R., G.J. Macdonard., et al. 1971. Regulation of ovarian cholesterol esters; Evidence for the enzymatic sites of prostaglan-

din induced loss of corpora lutea function. Lipids. 6 : 791.

7. Bergström, S. and J. sjovall. 1960. The isolation of PGF from sheep prostate glands. Acta. Chem. Scand., 14 : 1693.
8. Butcher, R.W., J.E. pike., et al. 1967. The effect of PGE_1 on adenosin 3'.5'-monophosphate levels in adipose tissue. In Nobel symposium II, prostaglandins. Bergström, S. and B. Samuelsson. (eds). Stockholm. Almqvist and Wiksell. p.133.
9. Cuthbert, M.F. 1969. Effect on airways resistance to prostaglandin E_1 given by aerosol to healthy and asthmatic volunteers. Brit Med. J., 4 : 723.
10. Douglas, R.H. and O.J. Ginther. 1973. Luteolysis following a single injection of prostaglandin $F_2\alpha$ in sheep. J. Anim. Sci., 37 : 990 ~993.
11. Fairclough, R.J., J.T. Hunter and R.A.S. Welch. 1975. Peripheral plasma progesterone and utero-ovarian PGF concentration in the cow around parturition. Prostaglandins. 9 : 901.
12. Field, J., A. Dekker., et al. 1971. In vitro effects of prostaglandins on thyroid gland metabolism. Ann. N.Y. Acad. sci., 180 : 278.
13. Flack, J.P., R. Jessup, et al. 1969. Prostaglandin stimulation of rat corticosteroidogenesis. Science (New York). 163 : 691.
14. Ford, S.P., L.J. Weber and F. stormshak. 1976. In vitro response of ovine and bovine uterine artery to $PGF_2\alpha$ and periarterial symphatic nerve stimulation. Biol. Reprod., 15 : 58.
15. Ford, S.P., L.J., Weber, W.H. Kennick and F. stormshak. 1977, Response of bovine ovarian arterial smooth muscle to $PGF_2\alpha$ and neurotransmitter. J. Anim. Sci., 45 : 1091.
16. Ginther, O.J. 1974. Internal regulation of physiological process through local veno arterial pathways. A review. J. Anim. Sci., 39 : 550~564.
17. Goldblatt, M.W. 1953. Depressor substances in seminal fluid. Chem. Industr., 52 : 1056.
18. Gustavii, B. 1973. Studies on the mode of action of intraamniotically and extraamniotically injected hypertonic saline in therapeuticabortion. Acta obstetrica et Gynecologica Scandinavia (supple. 25)
19. Gutknecht, G.D., G.W. Duncan and L.J. Wyngarden. 1970. Effect of $PGF_2\alpha$ on ovarian blood flow in the rabbits as measured by hydrogen desaturation. Physiologist. 13 : 214 (abstr.)
20. Harms, P.G., S.R. Ojeda, S.M. McCann. 1974. PG induced release of pituitary gonadotrophins. Endocrinol., 94 : 1459.
21. Haynes, N.B., T.E. Kiser, H.D. Hafs and T. N. stellflug. 1978. Effect of intracarotid infusion of $PGF_2\alpha$ on plasma prolaction and growth hormone in bulls. J. Anim. Sci., 47 : 919.
22. Henny, C.S., L.M. Lichtenstein. 1971. The role of cyclic AMP in the cytolytic activity of lymphocytes. J. Immun., 107 : 610.
23. Henricks, D.M., N.C. Rawlings, A.R. Elicott, J.F. Dicky and J.R. Hill. 1977. Use of $PGF_2\alpha$ to induce parturition in beef cattle. J. Anim. Sci., 44 : 438.
24. Hiller, K., A.A. colder, M.P. Embrey. 1974. Concentration of $PGF_2\alpha$ in amniotic fluid and plasma in spontaneus and induced labor. Br. J. Ob. Gyn., 81 : 257.
25. Horton, E.W. 1964. Action of PGE_1, E_2 and E_3 on the central nervous system. Brit, J. pharmacol., 22 : 189.
26. Jackson, P.S. and M.J. Cooper, 1977. The use of cloprostenol for the termination of pregnancy and the expulson of mummified fetus in cattle. Vet. Rec., 100 : 361.
27. Jaffe, B.M., C.W. parker, et al. 1972. Prostaglandin release by human cells in vitro. In prostaglandins in Cellular Biology. Ramwell, P.W. and B.B. Pharris (eds). New York. Plenum press. p.207.
28. Kadowitz, P.J., C.S. Sweet and M.J. Brady. 1972. Enhancement of sympathetic neurotransmission by $PGF_2\alpha$ in the cutaneous vascular bed of the dog. European, J. pharmacol.,

18 : 189.

29. Karim, S.M.M., R.R. Trussel, R.C.Patel and K. Hiller. 1968. Response of pregnant human uterus to prostaglandin E_2 induction of labor. Brit. Med. J., 4 : 621.
30. Karim, S.M.M. and Filshie, G.M. 1970. Therapeutic abortion using $PGF_2\alpha$. Lancet, 1 : 157.
31. Karim, S.M.M. 1971. Effect of oral administration of PGE_2 and $F_2\alpha$ on the human uterus. J. obstet. Gynec. Brit. Comm., 78 : 289.
32. Kiser, J.E., H.D. Hafs and W.D. Oxender. 1976. Increased blood LH and testosterone after administration of $PGF_2\alpha$ in bulls. Prostaglandins. 11 : 545.
33. Kloeze, J. 1967, Influence of prostaglandins on platelet adhesiveness and platelet aggregation. In nobel symposium II. Prostaglandins. Bergström, S. and B. Samuelsson (eds). Almqvist and wiksell. Stockholm. p.241.
34. Kurzork, R. and C.C. Lieb. 1930. Biochemical studies of human semen. II. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 26 : 268.
35. Lee, J.B. et al. 1967a. The identification of PGE_2, $PGF_2\alpha$ and A_2 from rabbit kidney medulla. Biochem. J., 105 : 1251.
36. Lee, J.B. 1967b. Chemical and physiological properties of renal PG's with emphasis on the cardiovascular effects of medullin in essential human hypertension. In Nobel symposium II. prostaglandins. Bergström, S. and B. Samuelsson (eds). Almgvist and wiksell. stock holm. p.197.
37. Lee, J.B., H. Kannegiesser, et al. 1971. Hypertension and renomedullary prostaglandins. A human study of the antihypertensive effects of PGA. Ann. N.Y. Acad. Sci., 180 : 218.
38. Linder, H.R., M.B. Sass and B.Marriss. 1964. Steroids in ovarian lymph and blood of conscious ewes. J. Endocrinol., 30 : 361.
39. Loeb. L. 1923. The effect of extirpation of the uterus on the life and function of the corpus luteum in the guineapig. Proc. soc. Exp. Biol. Med., 20 : 441.
40. Louis, T.M., M.D. Hafs and D.A. Morrow. 1974. Intra uterine administration of prostaglandin $F_2\alpha$ in Cows; progesterone, estrogen. LH. estrus and ovulation. J. Anim. Sci., 38 : 347~349.
41. Lukaszewaska, J.H. and W. Hansel. 1970. Extraction and partial purification of luteolytic activity from bovine endometrial tissue. Endocrinol., 86 : 261~270.
42. Melampy. R.M., L.L. Anderson and C.L. Kragt. 1964. uterus and lifespan of rat corpus lutea. Endocrinol., 74 : 501~504.
43. Niswender, G.P., R.T. Moore, A.M. Akbar, T.M. Nett and M.A. Dickman. 1975. Flow of blood to the ovaries of ewes through out the estruscycle. Biol. Reprod., 18 : 381.
44. Okamura, H., T. Okazaki, A. Nakajima. 1974. Effects of neurotransmitters and PGs in human ovarian contractility. ob. Gyn., 44 : 720.
45. Orczyk, G.P., H.R. Behrman. 1972. Ovulation blockade by aspirin or indomethacin: in vivo evidence for a role of PG in gonadotrophin secretion. Prostaglandins. 1 : 3
46. Pharris, B.B. and L.J. Wyngarden. 1969. The effect of prostaglandin $F_2\alpha$ on the progesterone content of ovaries from pseudopregant rats. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 130 : 92~94.
47. Pharris, B.B. 1970. The possible vascular regulation of luteal function. Perspect. Biol. Med., 13 : 434~444.
48. Rampacek, G.B., R.R. Kraeling and G.D. Ball. 1976, Luteal function in the hysterectomized prepuberal gilt. J. Anim. Sci., 43 : 792~794.
49. Rao, C.H.V., L.P. Griffen and F.R. Carman. 1977. $PGF_2\alpha$ binding sites in human corpora lutea. J. Clin. Endocr. Metal., 44 : 1032.
50. Renegar, R.H., H.D. Hafs, J.H. Britt and T. D. Carruthers. 1978. Luteolysis, growth hormone, glucocorticoid prolactin, and milk production in lactating dairycows given $PGF_2\alpha$. J. Anim. Sci., 47 : 532.
51. Rowson, L.E.A., G.E. Lamming and R.F. Fry. 1953. The relationship between ovarian

hormones and uterine infection. Vet. Rec., 65 : 335.

52. Sato, K.K., Taya, M. Hirono, M. Igarashi. 1974 The stimulating effect of PGs on LH release. Am. J. ob. Gyn., 118 : 875.
53. Sato, K., T. Jyujo, Y. Kawarai, T. Asai. 1975. Changes in LH-RH Content of hypothalamus and electron microscopy of the anterior pituitary after PGE_2 injection in rat. Am. J. ob. Gyn., 122 : 637.
54. Shaw, J.E., W. Gibson, 1971. The effect of PGE_1 on cyclic AMP and ion movement in turkey erythrocytes. Ann. N.Y. Acad. Sci., 180 : 241.
55. Shio, H. and P.W. Ramwell. 1972. Prostaglandin E_1 and E_2: Qualitive difference in platelet aggregation, In Prostaglandins in Cellular Biology. Ramwell, P.W. and B.B. Pharris(eds). Plenum press. New York. 1972. p.77.
56. Smith, J. W. and C.W. Parker. 1970. The responsiveness of leukocyte cyclic AMP to adrenergic agents in patients with Asthma. Proc. cent. soc. clin. Res., 43 : 76.
57. Smith, J.B. and A.L. Willis. 1971. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in platelets. Nature. New. Biol., 231 : 235.
58. Steinberg, D., M. Baughan, et al. 1963. Effects of PGE opposing those of catecholamine on blood pressure and on triglyceride breakdown in adipose tissue. Biochem. Pharmacol., 12 : 764.
59. Tsafriri, A.H.R. Linder, U. Zor, S.A. Lamprecht. 1972. Physiological role of PGs in the induction of ovulation. Prostaglandin. 2 : 1.
60. Tsakok, F.H.M., J.G. Grudzinskad, S.M.M. Karim and S.S. Ratnam. 1975. The routine use of oral PGE_2 in induction of labor. Brit. J. obstet. Gynec., 82 : 894.
61. Vane, J.R. 1971. Inhibition of prostaglandin synthesis asa mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature, New. Biol., 231 : 232.
62. Vone Euler, U.S. 1934. Zur Kenntnis der pharmakologischen wirkungen von nativesekreten und extrakten männlicher accessorisher geschlechts drüssen. Arch. Exp. path. pharmakol., 175 : 78.
63. Waitgman, M.B. and C.D. King. 1967. Prostaglandin influences on intraocular pressure and pulil size. Amer. J. Physiol., 212 : 329.
64. Wilson, D.E., P. Cosmos, et al. 1971. Inhibition of gastric secretion in man by prostaglandin A_1. Gastroenterology. 61 : 201.
65. Wyllie, A.M. and J.H. Wyllic. 1971. Prostaglandin and glaucoma. Brit. Med. J., 3 : 615.
66. Zurier, R.B. and G. Weissmann. 1972. Effect of prostaglandins upon enzyme release from lysosome and experimental arthritis. In prostaglandins in Cellular Biology. Ramwell, P. W. and B.B. Pharris (eds). New York. Plenum press. p.151.
67. 百目鬼郁男, 中原達夫, 金甲義鬼, 山內亮, 1975. 牛における $PGF_2\alpha$ 子宮內 注入後の 末梢血中 progesteroneの消長. 家畜繁殖誌. 21 : 89~93.
68. 富田悅充. 1976. PGsの PIA について 1 特に性週期, 分娩時の PGs 血中動態を中心に. 日產婦誌. 28 : 583.
69. 山本尙三. 1974. PGの 生化學. Hormone と臨床 22 : 441.
70. 佐藤誠也, 山田陸司. 1973. TSH, LATs, PGE, によろ 牛甲狀腺 plasma membrane中 adenyl cyclaseの 活性化. Hormoneと臨床. 21 : 725.
71. 佐藤和雄, et al. 1978. 生殖生理に おける PGの 意義. 產と婦. 45 : 1283.
72. 中原達夫. 1976. 繁殖領域にお ける PGの 生理的意義. 日獸醫學會誌. 29 : 5.
73. 김인규, 박찬규, 송찬호, 임희규, 민병열, 오기석 1978. PGE_2 錠의 經口投與法과 oxytocin 지속점적주입법에 의한 誘導分娩의 비교 관찰. 大韓產婦會誌. 21 : 1001.
74. 鄭英彩, 李榮玉, 趙鍾厚, 張世瑨. 1978. 不妊牛의 治療를 위한 Prostaglandin $F_2\alpha$의 應用. 韓國家畜繁殖研究會報. 2 : 15~18