

非스테로이드系 消炎藥劑와 프로스타글라딘과 腎臟의 相關關係

韓 弘 栗*

서 론

非스테로이드系 消炎藥劑(non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAID)는 獸醫臨床分野에서 關節炎이나 기타 炎症性疾患의 치료에 광범위하게 사용되고 있다.

NSAID는 몇개의 주요 部類로 나눌 수 있다. 즉 salicylates (aspirin), propionic acid derivatives (naproxen), pyrazolone derivatives (phenylbutazone), anthranilic acid derivatives (meclofenamic acid) 그리고 flunixin meglumine 등이 모두 NSAID 범주에 속한다. 위에 열거한 化合物들은 모두 하나의 공통된 작용 즉, 모든 형태의 prostaglandins (PG) 生合成에 관여하는 중요한 酵素인 cyclo-oxygenase를 억압하는 기능을 갖는다.

PG는 생체 내에서 炎症反應에 관여하는 외에도 다른 여러 生理作用과 관계가 있으며 腎臟을 비롯한 여러 臟器에서 合成된다. 人醫에서 NSAID가 PG작용을 차단하므로써 신장에 예기치 못했던 逆效果가 속발되는 것으로 보고되었다.¹⁾ 따라서 獸醫術에서도 NSAID의 적절한 臨床的 適用을 위해서는 PG의 生合成抑制에 의해 신장에 가해지는 영향들을 충분히 고려해야만 한다.^{2,3,4)}

이 중설은 Saskatchewan 수의과대학 교수

*서울대학교 수의과대학

인 Dr. S. I. Rubin이 기술한 Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandins and the kidney (JAVMA, Vol 188, No. 9, 1986)을 의역한 것임을 밝혀둔다.

1. Prostaglandins (PG)과 Thromboxane의 生合成

PG는 antacoids에 속하는(즉, 작용부위나 이와 가까운 부위에서 合成되는) 化合物로써 순환체액 내에서의 半減期가 매우 짧다.

따라서 거의 축적을 일으키지 않는 반면 분비되기 직전에 細胞膜의 磷脂質 (Phospholipids)로부터 arachidonic acid가 유리되면서 일어나는 일련의 반응경로를 통해 곧바로 合成되어진다.

이때 phospholipase가 細胞膜의 磷脂質로부터 arachidonic acid가 유리되는 반응을 촉매한다. 이렇게 유리된 arachidonic acid는 lipoxygenase 및 cyclo-oxygenase 경로를 통해 산화되는데(그림1) lipoxygenase 경로는 leukotrienes를 그리고 cyclo-oxygenase 경로는 PG를 각각 生成한다.

Cyclo-oxygenase의 작용에 의해 일차적으로 불안정한 中間產物인 한 쌍의 cyclic endoperoxides (즉, PGG₂와 PGH₂)가 생성되는데 이들의 반감기는 매우 짧아 단지 數分밖에 되지 않는다.⁵⁾

따라서 비록 이들이 신장의 血管系에 영향을 미치기는 하지만 신장에서 合成된 endoperoxides의 대부분은 즉시 PG [PGE₂, PGF₂, PGI₂

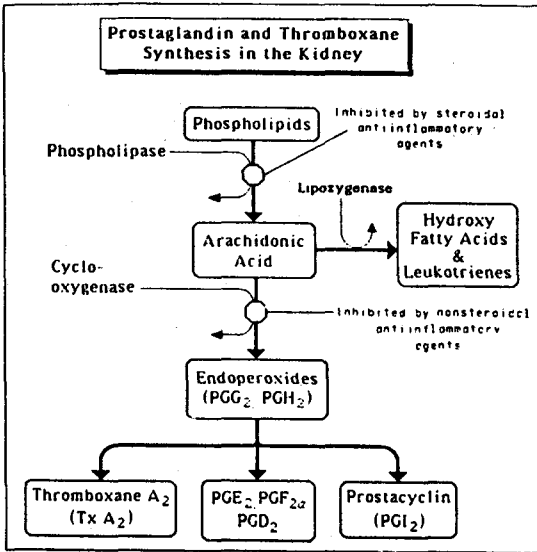


그림 1. 프로스타글란딘(PG)의 생합성경로. 비스테로이드 소염제(cyclo-oxygenase) 작용을 간섭하여 PG 합성을 억제하며 코티코스테로이드는 phospholipase 작용을 억압한다. 지방산산화효소작용 경로에서 염증 반응을 증대하는 leukotrienes을 산생한다.

(prostacyclin), thromboxane A₂(Tx A₂)]로 전환된다.

이때 생성된 産物(PG) 중 prostaglandin E₂는 腎臟의 血流을 증가시킴으로써 鹽分 및 水分 배설을 늘리고 thromboxane은 강력한 血小板凝集源(platlet aggregator)인 동시에 신장내의 血管을 수축시키는 작용을 한다. 그러나 prostacyclin(PGI₂)은 반대로 강한 血管擴張物質로 작용하며 또, 血小板凝集을 억제한다.

이외에 prostaglandin PGF_{2α}는 약한 血管收縮작용이 있다. 腎臟에서의 PG合成은 angiotensin II, vasopressin, bradykinin, α-adrenergic catecholamines, ischemia, calcium, loop diuretics(furosemide, ethracrynic acid: 신장 nephron의 Henle's loop 부위에 작용하는 利尿劑) 등에 의한 生理的 자극에 의해 영향을 받는다.⁶⁾

즉, 인지질을 탈acetyl화 시켜서 arachidonic acid(cyclo-oxygenase에 의해 신속하게 PG로

전환됨)를 생성하는 酵素인 prostaglandins 와 Tx A₂는 주로 腎臟의 髓質에서 합성되며 皮質에서는 소량만이 합성된다.

즉, 腎髓質의 集合管과 間質細胞는 다량의 PGE₂ 및 PGF_{2α}를 생성하며⁶⁾ 또, 약간의 prostacyclin이 集合管이나 髓質의 血管系에서 합성된다.

皮質에서의 合成은 주로 絲球體, 腎小動脈 그리고 皮質部 集合管 등에서 이루어지는데⁶⁾ 피질 부집합관은 단지 일부 PGE₂만 생성하는 정도이다.⁶⁾ 腎小動脈의 內皮細胞와 平滑筋細胞에서 prostacyclin이 생성된다. PG는 국소부위에 작용을 일으키기 때문에 신장내에서 이들 각각의 PG합성을 담당하는 구역분남(compartmentalization; 작용부위에서 합성을 담당하게 됨 즉, 이들 arachidonic acid 대사물질들은 組織特異性이 있는 것으로 여겨짐)이 이루어진다는 것은 매우 논리적이다.

이와 같이 구분된 신장내의 각개의 PG 합성 부위는 그러한 局所 微細 内部環境(local micro environment)로 PG를 유리시키는 여러 자극들에 의해 영향을 받는 것으로 여겨진다.⁷⁾

국소에서 生成된 PG는 자신의 작용부위(target tissue)에 직접 영향을 일으키거나 또는 다른 vasoactive hormones에 대한 반응을 조절함으로써 자신이 생성된 조직 주변의 血液動態(hemodynamic) 및 泌尿管機能을 직접적으로 조절하는 것으로 여겨진다.⁷⁾

즉, 皮質에서 생성되는 주요 PG인 prostacyclin과 PGE₂는 絲球體 濾過率(GFR), 腎臟血流(RBF: renal blood flow), 혈관저항성 그리고 renin分泌 등의 腎臟皮質 機能을 조절하며 髓質에서 합성되는 주요 化合物인 prostaglandin E₂는 髓質의 염분 및 수분 배설을 조절한다.

2. 腎臟에서의 PG 作用

(1) 腎臟血流(RBF) 및 絲球體 濾過率(GFR)에 대한 作用

신장 PG는 건강한 동물이나 인체의 휴지기

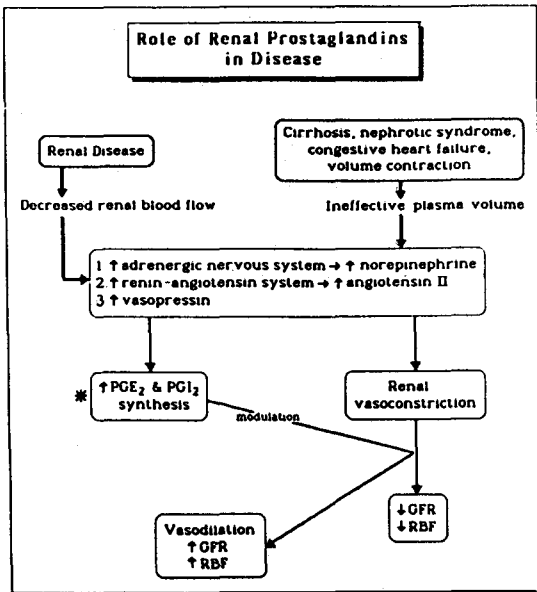


그림 2. 질병상태에서의 腎PG의 역할. 비스테로이드系 消炎藥劑는 腎病이나 血管수축 호르몬에 대한 腎PG의 대상성 혈관확장 작용을 방지한다.

(또는 기초상태) 신장혈류 및 사구체 여과율에 대해서는 통제기능이 미약하거나 중요하지 않은 것으로 여겨지는데¹⁾ 이는 건강한 상태에서는 PG합성이 현저하게 減少하더라도 RBF 減少를 일으키는 cyclo-oxygenase inhibitors의 활성이 약하다는 사실(즉, RBF 감소가 일어나지 않음)으로써 알 수가 있다.^{8,9,10)}

그러나 신장 PG는 생명의 위기상태 (adverse conditions)에 처했을 때는 腎局所血管의 확장을 일으켜 RBF와 GFR을 유지시킴으로써 뛰어난 방어적 기능을 수행한다.

개에서 低血壓性 出血, 염분고갈, 마취 그리고 급격한 심박출량 감소 등의 위기 상태에서는 PG합성이 크게 자극되어 비록 전체 말초 혈관의 저항성이 증가함에도 불구하고 RBF가 유지된다.¹¹⁾

혈액순환이 불량할 때는 腎臟灌流減少로 인해 血管收縮性因子가 분비되는데 이들은 血壓을 유지시키고 신장에서의 PG합성을 자극한다.¹²⁾ 이때 만약 cyclo-oxygenase 억제물질에 의해 PG

합성이 억압되면 현저한 RBF감소가 일어나는데 이는 혈관수축물질의 작용이 제어(PG에 의한)를 받지 않기 때문이다.

따라서 PG는 angiotensin II, norepinephrin 그리고 α -adrenergic stimuli 등에 의한 전신적 혈관수축에 대해 정상적인 renal hemodynamics을 유지시키려는 방어기능을 발휘하는 것으로 볼 수 있다.^{12,13)}

人體에서 심한 鬱血性 心不全이나 腹水를 수반하는 肝硬變症과 같은 疾患 혹은 利尿劑 투여 등의 상태에서 尿 중의 PG농도가 증가하는 것으로 밝혀졌다.¹⁾

즉, 위와 같은 病的狀態(환자의 순환혈액량이 충분하지 못한)의 결과 血漿내의 renin 및 angiotensin II 농도와 α -adrenergic activity의 증가가 나타나는데²⁾ 이러한 상태에서는 신장의 기능이 혈관수축을 완화시키는 血管擴張性 PG의 작용에 의해 유지된다.

따라서 NSAID에 의해 cyclo-oxygenase가 억압되면 PG합성이 감소하게 됨으로써 회복이 가능한 腎機能不全症이 발생된다. 實質性 腎疾病시 신장에서의 PG생성작용은 나머지 건강한 nephrons에 대해 GFR 및 RBF를 극대화시키기 위한 매우 중요한 補償作用으로 여겨진다.¹⁴⁾

각종 腎疾患을 일으킨 人醫患者에서 尿 중의 PGE₂ 농도 증가는 creatinine clearance 감소 정도에 비례하여 다르게 나타나는데¹⁵⁾ 이러한 환자에게 NSAID를 투여한 결과 신기능이 더욱 惡化되는 것으로 밝혀졌다.

腎症候群(nephrotic syndrom)에는 원발성疾患과 함께 renin angiotensin system의 자극을 촉발시키는 低血量症이 존재하는데¹⁶⁾ 이러한 환자에서 cyclo-oxygenase 억제물질인 indomethacin이 GFR를 현저히 감소시키고 신장 血漿流入量을 충분하게 유지시키는 것으로 여겨진다.¹⁾

(2) Renin分泌에 대한 PG의 作用

Renin은 α -adrenergic stimulation, macula densa에 대한 사구체 濾液供給의 감소 그리고

輸入小動脈의 灌流壓 減少 등에 대한 정상적인 반응으로써 juxtaglomerular cells로부터 분비 되는데 PG는 renin의 분비를 일으키는 위의 자극들 중 어느 하나 또는 그 이상의 것에 대해 조절효과를 갖는 것으로 여겨진다.

실험적으로 indomethacin이 出血이나 腎動脈 分枝 以前の 腎大動脈 收縮 (RBF의 감소를 일으킴) 등이 일어난 후에 발생하는 renin분비 증가를 완화시키는 것으로 확인되었다.¹³⁾ 그러나 이때 renin분비가 indomethacin에 의해 전적으로 완전하게 차단되지는 않는다.

따라서 신장내에는 indomethacin의 억제효과에 대해 이와 동시에 또는 쌍발적으로 renin분비를 活性化시키는 경로가 있는 것으로 추측할 수 있다.

(3) 腎臟의 NaCl 排泄에 대한 PG의 영향

Prostaglandins은 腎臟의 나트륨平衡調節作用에 매우 중요한 영향을 미치며利尿性作用(natriuretic action)이 있다.¹³⁾

PG에 의한 나트륨尿 排泄抗進(natriuresis)은 RBF를 증가함으로써 간접적으로 NaCl濾過負荷의 증가를 일으키거나 혹은 細尿管의 sodium 및 chloride 운반작용에 직접 영향을 주어서 일어나는 것으로 여겨진다.

즉, PGE₂는 nephron의 重厚한 上行脚 髓質部에 의한 능동적인 chloride 운반과 皮質部 集合管에 의한 sodium 운반을 다같이 억제한다.

(4) 水分平衡에 대한 PG의 영향

腎髓質에서 PG는 아래와 같은 작용을 함으로써 수분평형에 관여한다.

① 抗利尿 호르몬(ADH)에 대한 拮抗作用

② 髓質部の nephron 細尿管 上行脚에서 일어나는 chloride 및 urea의 능동적 운반에 대한 抑制作用

③ 髓質의 血流調節¹⁴⁾

PG의 위와 같은 3가지 작용은 배설되는 尿의 상태에 매우 중요한 영향을 미친다. 즉, 이들의 작용정도에 따라 尿가 희석되기도 하고 때로는 극도로 농축될 수도 있다.

Vasopressin은 수질에서의 PG합성을 자극하는데 이로인해 ADH 효력에 대한 negative feedback으로 작용한다. ADH의 작용은 adenylate cyclase를 자극하여 adenosin monophosphate (AMP)를 생성시킴으로써 - 파라이아膜의 透過性이 증가되어 再吸收가 용이해짐 - 발휘되는데 PG는 이러한 작용에 대해 拮抗作用을 하며 또 수질내의 삼투압경사를 감소시켜 수분배설을 증가시킨다.

즉, PG가 鹽 및 尿素의 재흡수를 감소시킴으로써 이로인해 髓質部 間質内の 삼투압 경사가 감소되어 자유로운 수분배설이 일어난다. 또 PG에 의해 수질내 혈류증가도 수분 및 나트륨 배설을 강화시키는 요인으로 작용한다.

3. NSAID 投與와 관련된 臨床症候群

(1) 急性腎不全症

특정한 임상적 상황에서는 NSAID 투여에 의해 急性 腎不全症이 발생할 수가 있다. 신장 PG는 위기상태에 처했을 때는 腎血液動態의 유지에 중요한 역할을 하지만 休止期 또는 기초상태에서는 그렇지 않다.

순환혈액량감소증과 같은 위기성 환자에서는 활발한 혈관수축이 일어나는데¹⁵⁾ (그림 2), 이는 정상적으로 PG에 의해 완화된다. 따라서 鬱血性 心不全症, 腹水を 수반하는 肝硬化症, 腎臟症候群 그리고 利尿劑 投與에 의해 속발되는 體液缺乏症 등과 같은 여러 병적상태의 환자에게 NSAID를 투여하면 PG합성의 차단으로 인해 급성 신장기능장애가 나타날 수 있다.^{16,17,18,15)}

이와같은 사실로 인해 앞에서 말한 병적상태에서처럼 renin-angiotensin system이 활성화되었거나 순환혈류 중의 catecholamine이 증가된 환자에게 NSAID를 투여할 때는 세심한 주의가 필요하다.

(2) 腎乳頭體 壞死

말에서 phenylbutazone의 투여로 인해 腎乳頭體 壞死(capillary necrosis)가 발생한 기록이 있는데 이 경우에는 일반적으로 수분탈취, 혈액손실, 또는 疝痛에 따른 위장관 내에서의

체액손실 등과 관련하여 체액결핍 소견이 나타나는 것으로 알려져 있다. 또 말에게 phenylbutazone을 투여하고 36~48시간 동안 급수를 중단시키면 위와 같은 상태의 재현이 가능하다.

Rats와 토끼에서도 NSAID의 장기투여로 인한 papillary necrosis가 발생된다.^{16,17,18,19)} 이때 나타나는 변화는 人醫에서 aspirin이나 phenacetic투여에 의해 발생하는 無痛性 腎臟病(間質性 腎臟炎, 腎乳頭體 壞死)때 일어나는 변화와 비슷하다.¹⁾

이와같은 病症이 일어나는 기전은 NSAID에 의한 PG합성 억제에 기인하는 것으로 생각된다. 즉, NSAID를 투여하여 마취를 시킨 실험동물에서 수질의 虛血현상이 나타나는데 이것이 腎乳頭體 壞死를 일으키는 원인으로 여겨진다.

(3) 腎症候群과 間質性 腎臟炎

NSAID를 복용한 다수의 환자에게서 急性腎不全, 腎症候群 그리고 間質性 腎臟炎 등이 발생되었다.¹⁾

이러한 환자에게서는 심한 蛋白尿, 血尿, 膿尿 등이 나타나고 종종 四肢末端水腫, 全身水腫, 高血壓 등과 같은 신증후군의 증상소견을 볼 수 있었으며 때에 따라서는 腎不全症의 증상이 발견되었다.

이러한 症候群의 조직학적 특징으로는 淋巴球의 간질내 침윤으로 인한 近位 및 遠位細尿管의 空胞性 退行變性에 따른 병소가 산재하는 것을 들 수 있으며 또, 絲球體가 광학현미경 하에서는 정상적으로 관찰되지만 전자현미경으로 관찰할 때는 上皮細胞에 突起形成이 진행된 것으로 나타나는 것도 하나의 특징이다.

蛋白尿와 간질성 신장염은 세포성면역기전에 의해 발생될 수도 있는데 이러한 증후군에서는 다른 형태의 약물에 기인된 간질성 신장염과는 달리 체액성면역기전에 의해 발생하는 것이 아니라 T-lymphocytes가 活性化되기 때문에 나타나는 것이다.

즉, NSAID에 의해 cyclo-oxygenase가 억제되면 arachidonate의 산화경로가 脂肪合成 經路

로 기울게 되어 염증유도물질인 leukotrienes를 생성하는데¹⁾ 이들은 lymphokines와 같은 작용을 하기 때문에 지연성과민반응을 일으킨다. 이에따라 T-lymphocytes가 혈관투과성 인자를 유치시킴으로써 그 결과 蛋白尿가 발생된다.

그러나 어떠한 경우에서든 NSAID의 투여를 중단하면 이와 같은 腎不全症 및 腎症候群은 거의가 2~3개월 이내에 완전하게 회복된다.

(4) 나트륨平衡과 水分의 停滯

人醫에서 NSAID투여와 관련된 浮腫 및 체액 정체가 자주 발생되는데¹⁾ 이는 NSAID가 PG의 나트륨 利尿性작용에 따른 손실로부터 나트륨을 정체시키는 역할을 하기 때문이다.¹⁾

NSAID를 투여할 때 나타나는 水分停滯는 강한 尿濃縮効果와 自由水(free water)의 배설억제에 기인하는 것으로 여겨진다. PG의 나트륨 평형에 대한 조절효과는 부종환자(예; 신증후군 또는 울혈성 심부전증)에게서 뚜렷하게 나타난다. 이러한 환자에게서 PG를 제거하면 正의 나트륨平衡狀態가 촉진될 수가 있는데 이에 따라 細尿管에서의 NaCl 吸收가 강화되어 이와 같은 근본적 과정이 점점 악화된다.

NSAID는 ADH의 효과를 강화시켜 주는 작용때문에 인의에서 nephrogenic and partial central diabetes insipidus 환자에게서 자유수분의 배설을 억제시킬 목적으로 사용되어 지고 있다.

즉, NSAID는 利尿劑의 효력을 약화시킨다. furosemide나 ethacrynic acid와 같은 細尿管性 利尿劑에 의해 나트륨尿가 생성되는 것은 부분적으로는 PG합성자극과 관계가 있다.¹⁾ 따라서 NSAID와 利尿劑를 함께 투여하면 과다한 利尿효과를 완화시킬 수가 있다.

(5) 칼륨의 평형 平衡

人醫에서 약한 腎不全症이 있는 환자에게 indomethacin을 투여한 결과 급격한 신부전증 및 칼륨과다혈증이 발생하는 것으로 보고되었다.¹⁾ 이때 발생하는 칼륨과다혈증은 GFR의 감소에 의해 일어나는 정도와는 달리 훨씬 심각한 상태

를 일으킨다.

Indomethacin을 투여한 결과 정상적인 신장 기능을 갖는 환자에게서도 뚜렷한 칼륨과다혈증이 관찰되었는데¹¹⁾ 이와 같은 NSAID에 의한 칼륨尿形成抑制效果(antikaliuretic effect)는 PG합성억제에 따른 것으로 여겨진다.

人醫에서 慢性絲球體腎臟炎 환자에게 indomethacin을 투여한 결과 혈장의 renin 활성감소, aldosterone 감소 그리고 칼륨과다혈증(hyperkalemia) 등이 관찰되었는데¹²⁾ 이와 같은 NSAID에 의한 혈장 renin 활성감소는 건강한 환자에게서도 나타난다.¹³⁾

NSAID는 나트륨섭취제한, 利尿劑투여, 복수를 수반하는 간경화증 등(renin 분비를 유발시키는 상태)에 대해서 지속적으로 renin 분비저하를 일으킨다. 그 결과 hyporeninemic hypoaldosteronism에 의해 2차적으로 칼륨과다혈증이 발생할 수가 있다. 따라서 나트륨결핍 환자에게 NSAID를 투여하면 칼륨과다혈증으로 인한 위기상태가 초래될 수 있다.

결 론

건강한 동물에서는 NSAID 투여에 의해 비록 신장에 일부 有害作用이 인정되기는 하지만 매우 약한 편이다.¹²⁾ 그러나 순환혈액량감소(절수, 이뇨제 투여, 출혈, 신중후군 등에 의한)나 혈관수축(전신마취 등)을 일으킨 동물 혹은 나트륨요구가 과다하게 증가된 상태(울혈성 心不全症)나 腎不全症이 있는 동물 등에서는 NSAID를 투여할 경우 RBF, GFR, 나트륨 및 수분배설 등에 현저한 감소를 일으킨다.

따라서 이러한 환자에게 NSAID를 투여하면 急性腎不全症이나 腎乳頭體의 壞死가 발생할 수 있으며 때에 따라서는 이미 존재하던 신부전증의 악화를 초래할 수도 있다.

또한 칼륨過多血症의 심화와 利尿劑效果의 弱화를 일으킴으로써 수분정체가 속발되어 기존의 腎症候群, 肝疾患 등이나 또는 울혈성 심부전증의 치료를 더욱 어렵게 할 수도 있다. 이러한 사

실로 인해 아래와 같은 상태의 환자에게 NSAID를 투여할 때는 극히 주의해야만 한다.

① 원인불명의 腎疾患이 있는 환자

② 肝臟疾患, 울혈성 심부전증 또는 순환혈액량감소(속, 탈수, 利尿劑 투여 등에 의한) 등이 있는 환자.

③ 순환계에 stress 를 줄 수 있는 상태(마취, 패혈증)에 있는 환자.

즉, 이와 같은 동물에게 NSAID를 투여할 때는 이로 인해 일어날 수 있는 모든 위험 상태에 대해 분석하고 적절한 임상병리학적 검사를 통해 환자의 상태를 계속적으로 감시해야 한다.

參 考 文 獻

1. Clive DM, Stoff JS. : Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.* (1984) 310 : 563~572.
2. Gunson DE. : Renal papillary necrosis in horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* (1983) 182 : 263~266.
3. Read WK. : Renal medullary crest necrosis associated with phenylbutazone therapy in horses. *Vet. Pathol.* (1983) 20 : 662~669.
4. Gunson DE, Soma LR. : Renal papillary necrosis in horses after phenylbutazone and water deprivation. *Vet. Pathol.* (1983) 20 : 603~610.
5. Moncada S, Vane JP. : Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A₂ and prostacyclin. *Pharmacol. Rev.* (1979) 30 : 293~331
6. Dunn MJ. : Clinical effects of prostaglandins in renal disease. *Hosp Pract.* (1984) 19 : 99~113.
7. Stoff JS, Clive DM. : Role of prostaglandins and thromboxane in acute renal failure. In: Brenner BM, Lazarus JM, eds. *Acute renal failure.* Philadelphia: WB Saunders Co, (1983) 157~174.
8. Zambraski EJ, Dunn MJ. : Renal prostaglandin E₂ secretion and excretion in conscious dogs. *Am. J. Physiol.* (1979) 236 : F552~F558.
9. Swain JA, Heyndrickx GR, Boettcher DH, et al. : Prostaglandin control of renal circulation in the unanesthetized dog and baboon. *Am. J. Physiol.* (1975) 229 : 826~830.
10. Terragno NA, Terragno DA, McGiff JC : Contribution of prostaglandins to the renal circulation in conscious, anesthetized and laparotomized dogs. *Circ Res.* (1977) 40 : 590~595.
11. Stillman MT, Napier J, Blackshear JL. : Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the kidney. *Med. Clin. North. Am.* (1984) 68 : 371~385.

12. Dunn MJ, Zambraski EJ. : Renal effects of drugs that inhibit prostaglandin synthesis. *Kidney. Int.* (1980)
13. Levenson DJ, Simmons CE, Brenner BM. : Arachidonic acid metabolism, prostaglandins and the kidney. *Am. J. Med.* (1982) 72 : 354~374.
14. Blum M, Bauminger S, Algueti A, et al. : Urinary prostaglandin-E₂ in chronic renal disease. *Clin Nephrol.* (1983) 15 : 87~99. 89
15. Blackshear JL, Davidman M, Stillman MT. : Identification of risk for renal insufficiency from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Intern. Med.* (1983) 143 : 1130~1134.
16. Arnold L, Collins C, Starmer GA. : Renal and gastric lesions after phenylbutazone and indomethacin in the rat. *Pathology.* (1974) 6 : 303~313.
17. Arnold L, Collins C, Starmer GA. : Further studies of the acute effects of phenylbutazone, oxyphenbutazone and indomethacin on the rat kidney. *Pathology.* (1976) 8 : 135~141.
18. Clausen E. : Histological changes rabbit kidneys induced by phenacetin and acetylsalicylic acid. *Lancet.* (1964) 2 : 123~124.
19. Kincaid-Smith P, Sacker BM, McKenzie IFC. : Lesions in the vasa recta in experimental analgesic nephropathy. *Lancet.* (1968) 1 : 24.

獸醫師를 위한

도몬·엘

바이러스성 질환 치료제

일본 수의축산신보에 따르면 「도몬엘」은 개 디스템퍼 유사질병, 파보바이러스성 장염, 황달, 기도감염증, 전염성 기관지염 (Kennel Cough), 고양이 바이러스성 비기관지염(FVR), 범백혈구 감소증(전염성 장염), 송아지 감기, 상부기도 감염증, 폐렴 및 하리, 자돈 하리, TGE 등 바이러스성 질병에 특효가 있는 것으로 발표되어 있음.



수입·판매원 :



한국동물약품주식회사

제조원



NICHIDO LABORATORIES LTD.