

## 薑黃이 고환절제술 및 testosterone으로 유발된 rat의 전립선비대증에 미치는 영향

이상현, 안영민, 안세영, 김영옥\*, 이병철  
경희대학교 한의과대학 신계내과학교실, \*농촌진흥청 국립원예특작과학원

### The Antihyperplastic Effect of Oral *Curcuma longa* Ingestion in a Rat Model of Benign Prostatic Hyperplasia

Sang-hun Lee, Young-min Ahn, Se-young Ahn, Young-ock Kim\*, Byung-cheol Lee

Dept. of Internal medicine, College of Oriental Medicine, Kyung-hee University,

\*Dept. of Herbal Crop Research, National Institute of Horticultural & Herbal Science, Rural Development Administration

#### ABSTRACT

**Objectives** : Benign prostatic hyperplasia (BPH) is one of the most common diseases among elderly men. Though medicines such as 5 $\alpha$ -reductase inhibitor (finasteride) have recently been developed for treating BPH, their adverse effects and low efficacy should not be overlooked. *Curcuma longa* has a long history of use in traditional medicines of Asian countries. Many reports conclude the component curcumin in *Curcuma longa*, has the potential to treat various diseases including prostate cancer. In this study, we investigated the therapeutic effects and action mechanism of *Curcuma longa* with a BPH rat model.

**Methods** : Sprague-Dawley rats were used with subcutaneous injection of testosterone after castration, which were histologically similar to human BPH. A total of 30 rats were equally divided into five groups: Group 1 served as control (sham-operated group); Group 2 was the model group; Group 3 and Group 4 animals were administered *Curcuma longa* at dose levels of 0.5g/kg and 1.0g/kg; Group 5 served as a positive control group and was treated with finasteride at a dose of 1 mg/kg. The drugs were administered orally once a day for 30 days consecutively. After 31 days, the prostates were removed, and analyzed for their prostatic weight and histological examination.

**Results** : The oral *Curcuma longa* ingestion group showed statistically significant decreases in their prostatic weights compared with the BPH-induced group and the oral finasteride ingestion group ( $p < 0.05$ ). *Curcuma longa* is also very safe in liver and kidney up to a dose of 1g/kg. Injected testosterone histologically led to prostatic hyperplasia in rats, but oral *Curcuma longa* ingestion decreased this change.

**Conclusions** : These results suggest that *Curcuma longa* has a definite inhibitory effect on BPH and might be an alternative medicine for treatment and prevention of human BPH.

**Key words** : Benign prostatic hyperplasia (BPH), *Curcuma longa*, Finasteride

## 1. 서론

· 교신저자: 이병철 서울특별시 동대문구 회기동 1번지  
경희의료원 부속한방병원 한방 6내과  
TEL: 02-958-9182 FAX: 02-958-9158  
E-mail: hydrolee@korea.com

전립선비대증은 40대 남성의 20% 정도가 진단  
받으나 70대에는 90%까지 유병률이 증가하는 노년  
기 남성에서 가장 흔한 질환이다<sup>1</sup>. 대표적인 증상

으로 지연뇨, 약뇨, 야간뇨, 뇨실금, 반복적인 요로 감염 등의 배뇨장애가 대다수이고, 급성 요로폐색 또는 비가역적인 신장 손상 등 심각한 합병증을 야기하는 경우는 매우 드물다<sup>23</sup>. 그러나 고령사회로 진입한 우리나라의 경우, 남성 노인의 삶의 질에 좋지 않은 영향을 미치는 전립선비대증은 중요한 의료문제로 부각되고 있다<sup>4</sup>.

전립선비대증은 아직까지 원인이 분명하지 않으나 노화에 따른 성호르몬의 변화로 인한 전립선내 간질세포와 상피세포의 증식이 주된 특징이다<sup>5</sup>. 혈중 testosterone의 농도는 노화에 따라 감소하나, 세포 내 5 $\alpha$ -reductase의 활성은 오히려 증가되어 testosterone에서 dihydrotestosterone(DHT)으로 전환이 증가한다. DHT는 testosterone보다 강력하게 전립선에 작용하여 epidermal growth factor(EGF)와 fibroblastic growth factor(FGF) 등의 성장인자를 통해 전립선 세포의 증식을 유도한다<sup>6</sup>.

전립선비대증의 서양의학적 치료는 크게 외과적 수술을 통해 물리적 폐색을 제거하는 방법과 내과적 약물을 통해 방광출구의 긴장도를 낮추어 배뇨 증상을 경감시키거나 비대한 전립선을 줄이는 방법으로 구분된다. 전립선비대증의 증상이 개인별로 다양하여 수술이 반드시 필요한 경우는 소수에 지나지 않고, 대개의 환자가 고령이므로 외과적 수술에 대한 부담감이 크다<sup>7</sup>. 한편 가장 많이 처방되는 알파고감신경억제제와 5 $\alpha$ -reductase inhibitor인 finasteride는 증상개선을 위해 지속적으로 약물을 복용해야 하고, 고감신경억제로 인한 혈압강하, 현훈감, 빈맥 등의 부작용 및 다양한 성기능 장애가 보고된다<sup>8</sup>. 이처럼 현재 사용되는 약물들은 전립선비대증의 증상을 다소 개선할 뿐 근본적인 전립선비대증의 치료에는 많은 한계가 있다.

한의학에서 전립선비대증은 癰閉의 범주에 속하는데, 최초로《素問·宣明五氣篇》에서 “膀胱不利爲癰, 不約爲遺尿”로 기술되었고, 발병원인은 肺脾腎 上中下焦의 氣化不利와 尿路阻塞 등이다<sup>9</sup>. 과거와 달리 노년층의 비율이 높아져 발생된 전립선비

대증은 기존의 처방된 약물 이외에 폭넓은 선행연구를 통해 새로운 한약 활용이 필요하다.

薑黃은 생강과에 속하는 다년생 宿根초본인 *Curcuma longa* L.의 뿌리를 건조한 것으로 性味가 辛苦, 溫하여 破血行氣, 通經止痛의 효능이 있다고 알려져 왔다<sup>10</sup>. 최근 들어 薑黃의 주성분인 curcumin이 전립선암의 성장과 전이를 억제한다는 사실이 확인되어 薑黃의 전립선암에 대한 항암효과 및 기전에 관한 실험연구가 많이 이루어진 반면, 전립선비대증에 대한 薑黃의 효과를 관찰한 실험연구는 부족하다<sup>11-13</sup>.

이에 저자들은 전립선비대증의 실험적 모델로 이용되는, 고환절제술 및 testosterone 투여로 유발된 전립선비대증 모델 rat<sup>14,15</sup>의 전립선에 薑黃을 투여하여 관찰되는 혈액학적 변화 및 조직병리학적 형태의 변화를 분석하여, 薑黃의 전립선비대증에 미치는 효과 및 안전성을 검증하고자 하였다.

## II. 연구대상 및 방법

### 1. 검체의 제조

총량 1,000g의 薑黃(*Curcuma longa*)를 1,500ml의 80% 에탄올에 넣어 heating mantle를 이용하여 2시간 동안 가열 추출하고 여과한 여액을 500ml 플라스크에 applicator를 이용하여 넣은 후 filter로 걸러낸다. 걸러진 여과액을 Rotary evaporator(Model NE-1, 東京理化學株式會社, Japan)로 건조시켰다.

동결 건조된 약제 1차 추출물 1g씩을 10ml의 증류수로 용해시킨 후 95°C 수조에서 2시간 동안 재차 가열 추출하였고, 이들 추출물을 원심분리용 시험관에 담아 14,000rpm에서 20분간 원심 분리하여 上淸液을 수거하였다. 이 上淸液을 직경 0.2 $\mu$ m의 필터에 통과시켜 여과 멸균하였고, 사용할 때까지 -70°C에 보관하였다. 薑黃의 최종 수거율은 49.0%였다.

### 2. 고환절제술 및 testosterone 유발 전립선 비대증 동물 모델의 제작

체중 200~220g의 수컷 Sprague-Dawley rat(중양실험동물, Korea)를 구입하여 12시간씩 낮과 밤이 교대되는 환경으로 40~70%의 습도를 유지하고 cage에서 1주일간 사육하여 적응기를 거쳤으며, 먹이와 물은 자유롭게 먹도록 하였다.

적응기간을 마친 후 zoletil 50(Virbac, France)을 1ml/kg의 용량으로 rat의 tail vein을 통해 주사하여 마취시킨 다음 rat의 음낭피부를 절개한 후 고환 상위부위의 정관(vas deferense), 혈관 및 신경조직을 봉합사로 묶은 후 고환과 부고환을 절제하였다. 고환절제 후 음낭피부를 봉합하고 1일간의 회복기를 거치게 하였다. 고환절제술 후 2일째부터 testosterone(Wako, Japan)을 corn oil과 ethanol(9:1) 혼합액에 희석하여 30일 동안 20mg/kg 용량으로 실험동물에 피하주사하여 전립선 비대증을 유발하였다.

3. 실험군 배정 및 연구 스케줄

본 연구의 실험군은 각 군당 6마리씩 정상군(Normal group), 대조군(Control group), 薑黃 0.5g

투여군(Curcuma 0.5 group), 薑黃 1.0g 투여군(Curcuma 1.0 group) 및 양성대조군인 finasteride 투여군(Finasteride group)의 5군으로 나누어 진행하였다.

정상 대조군은 sham-castration으로 음낭을 절개하여 고환부분을 확인한 후 어떠한 조직의 절제나 결박 없이 그대로 봉합하고, 연구기간동안 어떤 약물도 투여하지 않았다. 대조군은 고환절제술 후 2일째부터 testosterone을 30일간 피하로 주사하면서, 생리식염수 5ml/kg만을 경구 투여하였다. 薑黃 투여군은 고환절제술 다음날부터 testosterone을 30일간 피하로 주사하면서, 薑黃을 생리식염수에 현탁하여 0.5g/kg(Curcuma 0.5 group) 및 1.0g/kg(Curcuma 1.0 group)의 용량으로 zonde를 이용하여 1일 1회 경구로 주입하였다. 양성 대조군인 finasteride 투여군은 고환절제술 다음날부터 testosterone을 30일간 피하로 주사하면서 finasteride(Sigma, USA)를 생리식염수에 현탁하여 1mg/kg의 용량으로 경구 투여하였다(Table 1).

Table 1. Structure of the Experiment\*

Group	No. of Rat	Testosterone	Finasteride	Treatment
Normal	6	none	none	No-treatment
Control	6	2mg/100g(s.c.)	none	Saline 5ml/kg(p.o.)
Curcuma 0.5	6	2mg/100g(s.c.)	none	Curcuma longa 500mg/kg(p.o.)
Curcuma 1.0	6	2mg/100g(s.c.)	none	Curcuma longa 1000mg/kg(p.o.)
Finasteride	6	2mg/100g(s.c.)	0.05mg/100g(p.o.)	Saline 5ml/kg(p.o.)

\*Each parenthesis represents the route of administration. s.c., subcutaneous injection; p.o., oral administration.

4. 체중측정

체중측정은 실험 개시일에 최초로 측정하였고, 이후 매주 1회씩과 실험종료일 마지막 sampling하기 전까지 측정하였다. 체중측정은 아침 사료 공급 전에 일괄적으로 전자저울(CAS 2.5D, Korea)을 이용하여 시행하였고, 측정시 rat의 움직임에 따른 체중 오차를 최소화하기 위해 플라스틱 bowl에 rat을 올려놓고, rat가 안정 상태에 이르렀을 때의 체중을 기록하였다.

5. 간, 신 독성에 대한 생화학적 혈액검사

실험 시작 31일째에 rat의 심장에서 채혈하여 3,000rpm에서 20분간 원심분리한 다음 上清液을 얻어 -40℃에 보관한 후 AST(Aspartate Transaminase), ALT(Alanine Transaminase), γ-GT(γ-Glutamyltranspeptidase), BUN(Blood urea nitrogen) 및 Cr(Creatinine) 등의 생화학적 분석을 시행하였다.

6. 전립선 크기, 체중당 전립선 비율 및 무게 측정

마지막 투약 다음날 체중 측정과 채혈 후 rat를 희생시켜 전립선을 수술로 절제하였다. 전립선 주변의 지방 및 이물질을 제거한 후 전립선 상하 좌우의 최장 길이와 최단 길이를 측정하였고, 전립선의 부피는 다음의 공식을 이용하여 계산하였다.

Prostate volume( $\text{cm}^3$ ): the formula =  $\frac{1}{2}(a \times b^2)$   
(a and b refer to longer and shorter dimension)

전립선의 무게는 전립선의 크기를 측정한 다음 전립선 주위의 습기를 제거한 후 전자저울을 이용하여 측정하였다. 또한 체중당 전립선무게 비율은 다음의 공식을 이용하여 계산하였다.

Prostate weight ratio( $\text{mg}/100\text{g}$  of body weight)  
= prostate weight( $\text{mg}$ )  $\times$  100( $\text{g}$ ) / body weight( $\text{g}$ )

### 7. 혈중 testosterone 농도 측정

혈중 testosterone의 측정은 radioimmunoassay (RIA)방법을 이용하여 측정하였다. 실험 시작 31일째에 rat의 심장에서 채혈하여 3,000rpm에서 20분간 원심분리한 다음 혈청을 분리하여  $-40^\circ\text{C}$ 에 보관한 후 DPC's Coat-A-Count testosterone RIA kit(Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA)를 이용하여  $\gamma$ -count를 사용하여 측정하였다.

### 8. 전립선 조직의 조직병리학적 평가

전립선의 크기와 무게를 측정하고 각 전립선을 10% 중성 완충 포르말린 용액에 고정하여 70%, 80%, 95%, 100% 에탄올에 차례로 담가 탈수시킨 후 파라핀 블록을 만들었다. 이후 microtome을 이용하여  $4\mu\text{m}$ 의 두께로 각 전립선조직을 관상으로 절편한 다음 gelatin coated slide에 부착시켰다. 작성된 조직절편들은 조직염색을 위하여 xylene에 담가 파라핀을 제거하고 100%, 95%, 80%, 70% 에탄올, 증류수에 차례로 담가 재수화(rehydration)시켰다. 재수화된 조직을 Hematoxyline-Eosin(HE)으로 염색하여 광학현미경하에서 조직학적으로 평가하였다.

### 9. 통계 분석

통계학적 비교분석은 GraphPad PRISM statistical package(ver 4.03, Graphpad software inc., San Diego, USA)를 이용하여 각 군 간의 비교는 Mann-Whitney test 또는 Kruskal-Wallis test에 따른 Dunn's post-hoc test로 사후 검증하였다. 각각의 수치는 평균  $\pm$  표준편차(mean  $\pm$  S.D.)로 표시했으며, 양방 검정 유의도(two-tailed  $p$  value)는  $p$  값이  $< 0.05$  수준일 때를 기준으로 하였다.

## III. 결 과

### 1. 薑黃이 체중에 미치는 영향

30일간의 testosterone의 경피주사 및 薑黃과 finasteride의 경구투여가 체중에 미치는 영향을 관찰하였다. 연구 종료 시 체중은 정상군과 대조군에서는 통계학적 유의성이 관찰되지 않았다. 최종 체중의 경우 대조군과 각 薑黃 투여군간 통계학적인 유의성이 있었으나 정상군을 포함한 비교에서는 통계학적 유의성은 관찰되지 않았다. 연구 시작시와 종료시의 체중의 변화를 관찰한 결과, 대조군의  $109.4 \pm 16.0\text{g}$ 에 비해 薑黃 1.0g 투여군의 체중변화는  $129.5 \pm 9.3\text{g}$ 로 통계학적으로 유의성 있는 증가를 보였다( $p < 0.05$ , Fig. 1).

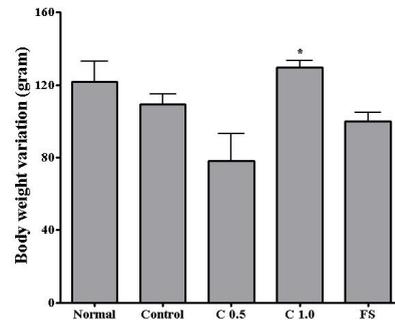


Fig. 1. The change of body weight in each experimental group.

Each column represents the mean  $\pm$  S.D.  
\*Significantly different from the control group at  $p < 0.05$ .

2. 薑黃이 전립선 부피 및 무게에 미치는 영향

연구 종료 시점에서의 전립선 부피, 무게, 체중을 고려한 무게 모두 대조군은 정상군에 비해 통계학적으로 유의하게 증가되었다( $p < 0.01$ ). 전립선 부피의 경우 대조군에 비해서 薑黃 투여군과 Finasteride군 모두 통계학적으로 유의한 감소가 관

찰되었다( $p < 0.05$ , Table 2). 전립선의 무게에서는 이러한 통계학적으로 유의한 차이가 없었으나 전체 체중을 고려한 weight ratio에서는 薑黃 1.0g 투여군만이 대조군에 비해 통계학적으로 유의한 감소를 보였다( $p < 0.05$ ).

Table 2. Prostate Weight of Each Experimental Group

	short diameter(mm)	long diameter(mm)	volume(cm <sup>3</sup> )	weight(g)	weight ratio
Normal	1.4±0.1	1.4±0.1	1.30±0.28	1.02±0.14	0.304±0.046
Control	1.6±0.2	1.7±0.1	2.24±0.56 <sup>##</sup>	1.30±0.10 <sup>##</sup>	0.396±0.018 <sup>##</sup>
Curcuma 0.5	1.2±0.2	1.6±0.1	1.51±0.35 <sup>*</sup>	1.20±0.17	0.419±0.083
Curcuma 1.0	1.2±0.2	1.6±0.1	1.50±0.12 <sup>**</sup>	1.18±0.20	0.340±0.054 <sup>*</sup>
Finasteride	1.2±0.1	1.4±0.1	1.20±0.17 <sup>**</sup>	1.30±0.18	0.419±0.066

Mean ± S.D.: <sup>##</sup> $p < 0.01$  vs. Normal group, <sup>\*</sup> $p < 0.05$  vs. Control group, <sup>\*\*</sup> $p < 0.01$  vs. Control group.

3. 薑黃이 신기능 및 간기능에 미치는 영향

고환 절제술 및 testosterone, 薑黃 및 finasteride의 투여가 간기능 및 신기능에 미치는 영향을 알아보기 위해 시행한 혈액의 생화학 분석 결과, 연구 종료시점에서 정상군에 비해 대조군에서 통계

학적으로 유의한 차이가 없었으며 대조군과 薑黃 투여군 및 finasteride 투여군은 AST와 ALT 항목에 통계학적으로 유의한 차이가 관찰되었지만 모두 정상 범위 이하였다(Table 3).

Table 3. Biochemical Analysis of Blood Urea Nitrogen(BUN), Creatinine(Cr), Aspartate Transaminase (AST), Alanine Transaminase(ALT), and  $\gamma$ -Glutamyl Transferase( $\gamma$ -GTP) in Each Experimental Group

	BUN(mg/dl)	Cr(mg/dl)	AST(U/l)	ALT(U/l)	$\gamma$ -GTP(U/l)
Normal	19.52±2.62	0.53±0.05	165.2±24.1	52.2±7.2	1.17±0.41
Control	20.15±2.26	0.51±0.08	146.0±16.3	50.0±6.8	1.38±0.74
Curcuma 0.5	16.98±2.06	0.53±0.08	132.3±20.7	43.3±5.3	1.50±0.55
Curcuma 1.0	20.10±0.95	0.48±0.08	129.3±10.2	42.3±5.4 <sup>*</sup>	2.17±0.98
Finasteride	19.60±1.67	0.45±0.06	114.2±13.2 <sup>**</sup>	51.0±5.3	2.17±0.75

Mean ± S.D.: <sup>\*</sup> $p < 0.05$  vs. Control group, <sup>\*\*</sup> $p < 0.01$  vs. Control group.

4. 薑黃이 혈중 testosterone에 미치는 영향

연구 종료 시점에서의 혈중 testosterone은 대조군은 10.61±5.39ng/ml으로 정상군의 3.62±1.29ng/ml에 비해 통계학적으로 유의하게 증가되었다( $p <$

0.01). 그러나 薑黃투여군과 finasteride 투여군 모두 대조군과 통계학적으로 유의한 변화가 관찰되지 않았다(Fig. 2).

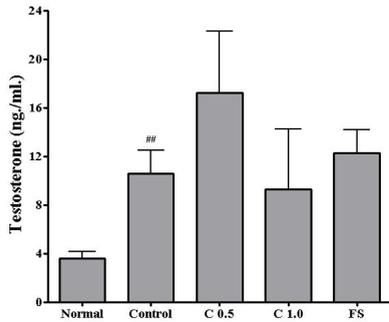


Fig. 2. The result of testosterone of each experimental group.

Each column represents the mean  $\pm$  S.D.  
<sup>##</sup>Significantly different from the normal group at  $p < 0.01$ .

#### 5. 薑黃에 의한 전립선의 조직병리학적 변화

薑黃 투여가 전립선의 조직학적 변화에 미치는 영향을 알아보기 위하여 시행한 H&E 염색 표본의 광학 현미경상 관찰에서 정상군은 포상선(acinar gland)이 둥근 형태로 위축없이 잘 유지되고, 선포 상피세포(acinar epithelial cell) 역시 원주형의 정상적인 형태로 유지되며, 결합조직의 증식이나 섬유화는 관찰되지 않았다.

고환 절제술 후 testosterone을 투여한 대조군에서는 정상군에 비해 광범위한 선조직의 증식이 관찰되었고, 선포 상피세포는 타원형 및 선형의 형태로 확장되어 불규칙하게 분포되어 있으며, 결합조직은 심한 세포증식과 함께 여러 부위에서 섬유성 변성이 관찰되었다.

薑黃 투여군에서 포상선이 대조군보다 더 둥근 형태로 약간의 위축이 관찰되었고, 선포 세포는 대조군보다 비교적 둥근 형태로 관찰되었으며, 선포 상피세포는 입방형으로 세포핵과 분비선들의 형태 및 공간이 대조군에 비해 정상적인 형태로 유지되었다. 결합조직은 경도의 증식과 함께 섬유화 역시 대조군에 비해 감소된 양상을 보였다. 이러한 조직학적 변화 양상은 薑黃 0.5g 투여군보다 薑黃 1.0g 투여군에서 더욱 뚜렷이 관찰되었다.

Finasteride 투여군에서는 포상선이 대조군에 비

해 비교적 둥근 형태로 정상군에 가까운 형태를 보였고 선포 상피세포 역시 원주형으로 잘 유지되었으며 결합조직은 경도의 증식과 섬유화가 관찰되었는데, 薑黃 1.0g 투여군과 유사한 양상이었다 (Fig. 3).

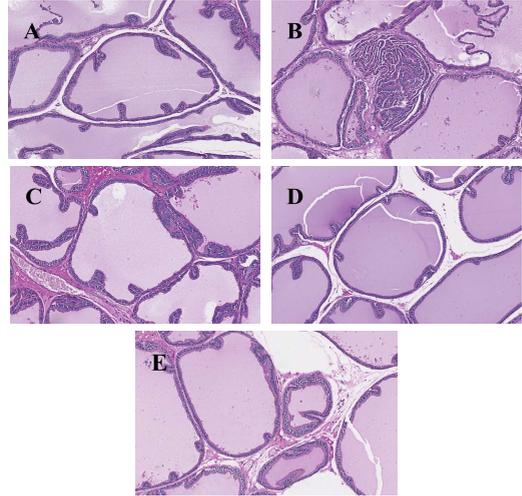


Fig. 3. HE staining of the prostate in experimental benign prostatic hyperplasia rat(400 $\times$  magnification).

(A) Normal group: Acinar epithelial cells are cylindrical. A few fibrous tissues are found in the stroma. (B) Control group: The stroma and epithelial cells shows severe proliferation with remarkable fibrosis by fibroblasts. Acinar epithelial cells are flattened similar to squamous cells. (C) Curcuma 0.5 group: The stroma and epithelial cells shows mild proliferation with a few fibroblasts. Acinar epithelial cells are relatively cuboidal. (D) Curcuma 1.0 group: Stromal and epithelial cells proliferation is relatively mild. Acinar epithelial cells are cuboidal. (E) Finasteride group: Restricted proliferation of epithelial cells and a few fibrous tissues in the stroma are shown. Acinar epithelial cells are cuboidal.

#### IV. 고찰

전립선은 갓 태어난 아기에게도 있지만 그 크기

가 발견하기 어려울 정도로 매우 작으나, 사춘기가 되면서 남성호르몬의 작용으로 인해 전립선이 조금씩 성장하고, 30세 전후가 되면 대략 밤톨 크기 정도로 무게는 20g이 되며, 그 후로는 변화가 없다가 40세 이후에 다시 전립선이 성장하여 비대성 병변을 야기한다. 따라서 전립선비대증 발생의 가장 큰 유발인자로는 연령증가와 남성호르몬이다<sup>16</sup>.

전립선비대증이 생활요법으로 증상개선이 되지 않거나 중증도 이상의 증상이 있는 경우, 서양의학에서는 우선적으로 약물요법을 적용하는데 현재 서양의학에서 전립선비대증 치료에 사용하는 대표적인 약물은 알파고감신경억제제와 5 $\alpha$ -reductase inhibitor 두 가지이다<sup>23</sup>. 알파고감신경억제제는 전립선비대증으로 인한 해부학적 폐색을 해소하는 것은 아니지만, 전립선의 평활근에 위치한 알파고감신경 수용체에 작용하여 방광출구의 긴장도를 줄여준다. 그러나 임상증상 개선을 위해서는 지속적인 약물 복용이 필요하고, 고감신경차단에 의한 기립성 저혈압, 현훈, 두통, 전신무력, 성기능 장애 등의 부작용이 있다<sup>24</sup>. 전립선의 성장이 남성호르몬 중에서 주로 dihydrotestosterone(DHT)에 의해서 영향을 받는다는 것이 알려지면서 testosterone을 DHT로 전환하는 효소인 5 $\alpha$ -reductase을 억제하는 약물인 finasteride가 개발되었다<sup>6</sup>. 이러한 5 $\alpha$ -reductase inhibitor는 전립선의 크기를 줄여 병의 진행을 막는데 효과적이거나, 배뇨증상의 즉각적인 개선이 힘들고 적어도 6개월 이상 복용해야 임상증상의 개선을 기대할 수 있으며 성욕감퇴, 사정장애, 발기 부전 등의 부작용이 있다<sup>17</sup>. 또한 복용 중단 후 3개월이 지나면 배뇨증상, 전립선 크기, DHT 수치가 치료 전 수준으로 다시 돌아간다. 이처럼 지금까지 전립선비대증 치료 약물들은 궁극적인 전립선비대증의 개선에는 많은 한계가 있어 새로운 약물의 개발이 필요한 실정이다.

본 실험연구에서 사용한 薑黃은 생강과에 속한 다년생 宿根초본인 *Curcuma longa* L.의 뿌리를 건조한 것으로, 性은 溫·無毒하고 味는 辛苦하여 破

血行氣, 通經止痛의 효능이 있어 주로 氣滯血瘀로 인한 胸脇疼痛, 風濕臂痛과 產後惡露不盡, 癥瘕, 經閉腹痛 등의 치료에 응용된다<sup>10</sup>. 주성분인 curcumin은 薑黃이 노란색을 띠게 하는 물질로 소염작용과 항산화작용을 비롯한 항암효과가 있는 것이 밝혀지면서 많은 연구가 발표되었다. 이중 薑黃이 주재료인 카레를 즐겨 먹는 인도사람의 전립선암 발생률이 서구나 다른 아시아 국가에 비해 현저히 낮다는 것이 보고되고<sup>18</sup>, 실험연구를 통해서 curcumin이 전립선암의 성장과 전이를 억제한다는 사실이 확인됐다<sup>11-13</sup>. 이러한 curcumin의 전립선암 억제작용은 남성호르몬 수용체에 작용하여 기능을 저해하는 기전과 전립선암에서 세포주기를 조절하는 단백질인 cyclin D1의 과잉발현을 억제하여 세포분열을 막는 기전으로 설명된다. 또한 curcumin은 세포자연사를 억제하는 Bcl-2, Bcl-X<sub>L</sub> 계열의 유전자 발현을 억제하고 세포자연사를 유도하는 p53, Bax 등의 유전자 발현을 증가시켜 암세포의 세포자연사를 유도한다<sup>12,13</sup>. 전립선비대증 역시 전립선암과 마찬가지로 세포의 자연사가 제대로 이루어지지 못하여 조직의 증식이 초래된 질병인데, 최근 hamster를 이용한 연구결과 curcumin이 5 $\alpha$ -reductase를 억제하는 효과가 보고되었다<sup>19</sup>. 따라서 임상에서 이를 응용하기에 앞서 전립선비대증에 대한 薑黃의 약리적 효능을 검토할 필요가 있다.

본 실험은 수컷 Sprague-Dawley rat에서 고환절제 후 testosterone의 투여로 유발된 전립선비대증 모델에서 5 $\alpha$ -reductase 억제효과가 있는 finasteride와 薑黃을 투여하여, 각 군 간의 전립선 용적과 조직학적 변화를 측정하고 비교함으로써 전립선비대증에 미치는 薑黃의 영향을 알아보고자 하였다. 정상 rat의 복측 전립선은 80% 정도가 남성호르몬 의존성인 잘 분화된 원주상피세포로 구성되고, 남성호르몬은 이 세포의 증식과 자연사 모두에 직접적으로 관여한다<sup>20</sup>. 따라서 인위적인 남성호르몬의 차단과 투여를 통해 인간의 전립선비대증과 유사

한 모델이 되므로 본 실험에서 목적인 薑黃의 전립선비대증에 미치는 영향과 기전을 관찰하기에 적합하다.

우선 체중의 변화를 관찰한 결과 정상군과 대조군간에 통계학적으로 유의성 있는 차이를 보이지 않았다. 연구 시작시와 종료시의 체중변화를 관찰한 결과 군 간의 차이를 관찰할 수 없었지만, 薑黃 1.0g 투여군에서만 통계학적으로 유의하게 체중이 증가하였다. 薑黃은 전통적으로 향신료로써 식욕을 돕는데 사용되었고 담즙배설을 촉진하는 효과 등이 입증되어<sup>21</sup>, 이러한 체중증가는 薑黃으로 인한 섭취량 증가에 기인한다고 볼 수 있다.

전립선 부피 및 무게는 정상군에 비해 대조군에서 모두 통계학적으로 유의하게 증가하였는데 이는 본 실험모델에서 계획한 전립선비대증이 제대로 형성됨을 보여주는 결과이다. 전립선 부피는 대조군에 비해 薑黃 투여군과 Finasteride군 모두 통계학적으로 유의한 감소가 관찰되었고, 체중을 고려한 전립선 무게비는 薑黃 1.0g 투여군만이 대조군에 비해 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 따라서 finasteride보다 薑黃 1.0g 투여가 비대된 전립선조직을 줄이는데 더 효과적이었다.

본 연구에서 kg당 1.0g까지 薑黃을 투여한 결과 간기능과 신기능에 별다른 악영향을 미치지 않았고, ALT 항목은 대조군에 비해 통계학적으로 유의한 개선 효과를 보였으므로, 薑黃은 다량 투여시에도 인체내에서 간독성 및 신독성을 유발하지 않을 것으로 여겨진다. 전립선의 혈류역학적 구조상 약물 치료농도에 도달하기 위해서는 고용량의 약물 투여가 요구된다는 점을 고려할 때, 薑黃의 임상적 응용에 있어 그 안전성을 확인했다는 의의가 있다.

혈중 testosterone 농도를 측정된 결과, 정상군에 비해 대조군에서 통계학적으로 유의하게 증가된 결과를 보였고, 薑黃투여군과 Finasteride군은 대조군과 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 이는 외부적으로 주입한 testosterone양이 정상 rat에서 분비되는 양보다 3배정도 많았음을 의미한다.

전립선조직에 작용하는 남성호르몬은 testosterone 보다는 5 $\alpha$ -reductase에 의한 DHT가 주로 영향을 미치므로 향후 혈중 DHT 측정을 통해서 전립선비대증에 薑黃과 finasteride의 영향을 비교할 필요가 있다<sup>15</sup>.

전립선 조직의 변화를 관찰하기 위해 시행한 H&E 염색 표본에서 대조군은 정상군에 비해 광범위한 선조직의 증식과 섬유성 변성을 동반한 결합조직의 증식을 관찰할 수 있었다. Finasteride 투여군은 포상선이 비교적 정상군과 유사한 모양이고 결합조직에 정도의 증식과 섬유화가 관찰되었는데, 薑黃 0.5g 투여군보다 1.0g 투여군이 finasteride 투여군과 유사한 양상이었다. 따라서 조직학적으로 薑黃은 finasteride와 유사하게 전립선 선조직과 결합조직의 과증식을 억제하였다.

전립선비대증은 세포의 과증식이 선조직을 구성하는 상피세포에 기원하는지 섬유 근육성 결합조직에 기원하는지에 대한 논란이 있지만, 최근 연구에 따르면 상피세포보다는 섬유 근육성 결합조직의 증식에 기원한다고 보고 있다<sup>22</sup>. 현재 사용되는 finasteride는 결합조직보다는 주로 선조직의 세포 자연사와 위축을 유도하므로 결합조직을 포함한 전립선 조직의 광범위한 자연세포사를 유도시킬 수 있는 새로운 방법이 필요하다<sup>23</sup>. 따라서 결합조직을 포함한 전립선 조직의 전반적인 세포자연사를 유도할 수 있는 薑黃이 대안이 될 수 있다. 한편 전립선암 치료약으로 스테로이드 계열과 비스테로이드 계열의 남성호르몬 길항제가 사용되는데, 스테로이드 계열의 경우 비스테로이드 계열에 비해 심각한 심혈관계 문제뿐만 아니라, 성욕저하, 여성형 유방, 발기부전 등의 부작용이 보고된다<sup>24</sup>. 이와 마찬가지로 finasteride 역시 스테로이드 계열로 많은 부작용이 보고된다. 따라서 천연물인 薑黃은 주성분이 curcumin과 같은 비스테로이드 계열의 약물이므로 기존의 스테로이드 계열의 약물이 가지는 부작용 없이 전립선비대증의 치료에 효과적이라 판단된다.

薑黃이 수컷 Sprague-Dawley rat에서 고환 절제술 후에 testosterone의 투여로 유발된 전립선비대증에 미치는 영향을 알아보기 위해 시행한 본 연구에서 薑黃은 전립선의 선조직의 형태 및 기능보호 작용과 결합조직의 증식억제 작용을 가지는 것으로 관찰되었다. 또한 고용량의 薑黃 투여로도 간·신독성이 유발되지 않아 薑黃은 전립선비대증의 치료에 있어 안전하게 사용할 수 있는 유용한 치료제로 기대된다. 아울러 향후 본 실험결과를 바탕으로 薑黃의 전립선 세포자연사를 유도하는 기전에 대한 실험연구 및 전립선비대증 환자에 대한 추가적인 임상연구가 필요하리라 사료된다.

## V. 결 론

薑黃이 수컷 Sprague-Dawley rat에서 고환 절제술 후에 testosterone의 투여로 유발된 전립선비대증에 미치는 영향을 알아보기 위해 시행한 연구에서 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 薑黃 투여군은 대조군에 비해 체중을 증가시킨 반면 전립선의 무게를 줄였다.
2. 薑黃 투여군은 대조군에 비해 간독성 및 신독성을 나타내지 않았다.
3. 薑黃 투여군은 혈중 testosterone의 농도에 영향을 미치지 않았다.
4. 薑黃 투여군은 대조군에 비해 선포 세포 및 선포상피세포의 형태를 정상화시켰고, 결합조직의 증식 및 섬유화를 감소시켰다.

## 참고문헌

1. Arrighi HM, Metter EJ, Guess HA, Fozzard JL. Natural history of benign prostatic hyperplasia and risk of prostatectomy. The Baltimore Longitudinal Study of Aging. Urology. 1991;38(sup1):4-8.

2. 김동선, 김세철, 김진일, 류수방, 박영요, 박윤규 등. 대한 비뇨기과학회. 비뇨기과학. 제3판. 서울: 고려의학; 2001, p. 307-17.
3. Edwards JL. Diagnosis and management of benign prostatic hyperplasia. Am Fam Physician. 2008;77(10):1403-10.
4. Miano R, De Nunzio C, Asimakopoulos AD, Germani S, Tubaro A. Treatment options for benign prostatic hyperplasia in older men. Med Sci Monit. 2008;14(7):94-102.
5. McConnell JD. Prostate growth: new insights into hormonal regulation. Br J Urol. 1995;76:5-10.
6. Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H. Dihydrotestosterone and the concept of 5alpha-reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. World J Urol. 2002;19:413-25.
7. Kaplan SA. AUA Guidelines and Their Impact on the Management of BPH: An Update. Rev Urol. 2004;6:46-52.
8. O'Leary MP. Tamsulosin: current clinical experience. Urology. 2001;58(6):42-8.
9. 변부형, 서부일, 신상기. 전립선비대증의 동서의학적 고찰. 제한동의학술원 논문집. 1999;4(1):542-57.
10. 김호철. 한약약리학. 서울: 집문당; 2001, p. 327-9.
11. Itokawa H, Shi Q, Akiyama T, Morris-Natschke SL, Lee KH. Recent advances in the investigation of curcuminoids. Chin Med. 2008;3:11.
12. Shankar S, Chen Q, Sarva K, Siddiqui I, Srivastava RK. Curcumin enhances the apoptosis-inducing potential of TRAIL in prostate cancer cells: molecular mechanisms of apoptosis, migration and angiogenesis. J Mol Signal. 2007;2:10.
13. Shankar S, Srivastava RK. Involvement of Bcl-2 family members, phosphatidylinositol

- 3'-kinase/AKT and mitochondrial p53 in curcumin (diferulolylmethane)-induced apoptosis in prostate cancer. *Int J Oncol.* 2007;30(4):905-18.
14. Guo QL, Ding QL, Wu ZQ. Effect of baicalein on experimental prostatic hyperplasia in rats and mice. *Biol Pharm Bull.* 2004;27(3):333-7.
  15. Sun H, Li TJ, Sun LN, Qiu Y, Huang BB, Yi B, et al. Inhibitory effect of traditional Chinese medicine Zi-Shen Pill on benign prostatic hyperplasia in rats. *J Ethnopharmacol.* 2008;115(2):203-8.
  16. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol.* 1984;132(3):474-9.
  17. Giuliano F. Impact of medical treatments for benign prostatic hyperplasia on sexual function. *BJU Int.* 2006;97(sup2):34-8.
  18. Sinha R, Anderson DE, McDonald SS, Greenwald P. Cancer risk and diet in India. *J Postgrad Med.* 2003;49(3):222-8.
  19. Liao S, Lin J, Dang MT, Zhang H, Kao YH, Fukuchi J, et al. Growth suppression of hamster flank organs by topical application of catechins, alizarin, curcumin, and myristoleic acid. *Arch Dermatol Res.* 2001;293(4):200-5.
  20. 박청, 박종일, 윤은진, 송경섭, 김종석, 김영래 등. 백서에서 고환적출 후 복측전립선의 Apoptosis 기전. *대한내분비학회지.* 2005;20(3):230-41.
  21. Pari L, Tewas D, Eckel J. Role of curcumin in health and disease. *Arch Physiol Biochem.* 2008;114(2):127-49.
  22. Chagas MA, Babinski MA, Costa WS, Sampaio FJ. Stromal and acinar components of the transition zone in normal and hyperplastic human prostate. *BJU Int.* 2002;89(7):699-702.
  23. Rittmaster RS, Norman RW, Thomas LN, Rowden G. Evidence for atrophy and apoptosis in the prostates of men given finasteride. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(2):814-9.
  24. de Voogt HJ. The position of cyproterone acetate (CPA), a steroidal anti-androgen, in the treatment of prostate cancer. *Prostate.* 1992;4:91-5.