

海金沙가 Rat의 전립선비대에 미치는 영향

이두현, 이장식*, 김용성

동신대학교 한의과대학 내과학교실, *동신대학교 목포한방병원

The Effects of *Lygodium japonicum* on Experimental Rat Model of Benign Prostatic Hyperplasia

Doo-hyun Lee, Jang-sik Lee*, Young-seung Kim

Dept. of Internal Medicine of Oriental Medicine, Dongshin University

*Dongshin University Mokpo Oriental Medicine Hospital

ABSTRACT

Objective : In benign prostatic hyperplasia, dihydrotestosterone acts as a potent cellular androgen and promotes prostate growth. Inhibiting enzyme 5 α -reductase that is involved in the conversion of testosterone to the active form dihydrotestosterone reduces this excessive prostate growth. The mechanism on benign prostatic hyperplasia is substantiating evidence to support the clinical value in the evaluation of therapeutic efficacy. In this study, we investigated the effects of *Lygodium japonicum* on cyto-pathological alterations and expression of 5 α -reductase in the rat model of benign prostatic hyperplasia induced by castration and testosterone treatment.

Methods : Sprague-Dawley rats were treated with testosterone after castration for induction of experimental benign prostatic hyperplasia, which is similar to human benign prostatic hyperplasia in histopathological profiles. *Lygodium japonicum* as an experimental specimen, and finasteride as a positive control, were administered orally. The prostates were evaluated by histopathological changes and testosterone levels. Also, the prostates were observed by hematological alterations of AST, ALT, γ -GTP, BUN and creatinine.

Results : The rats treated with *Lygodium japonicum* showed a diminished range of luminal cell and duct epithelial cell damage. The stromal elements and connective tissue proliferation of *Lygodium japonicum* treated group as compared to the control group decreased.

Conclusions : These findings suggest that *Lygodium japonicum* may protect the glandular epithelial cells. We concluded that *Lygodium japonicum* could be a useful remedy agent for treating the benign prostatic hyperplasia.

Key words : benign prostatic hyperplasia, *Lygodium japonicum*

1. 緒 論

전립선비대증은 중년이후의 남성에서 발생하는 가장 흔한 병 중 하나로, 60~70대 남성의 40~70%에서 발생하며, 비뇨기과 병의 25% 이상을 차

지한다¹. 초기 증상으로 빈뇨, 야간뇨, 급박뇨 등의 자극 증상을 보이고, 폐쇄 증상으로 요류의 힘과 굵기가 감소되고 배뇨 시작이 늦어지며, 이후 잔뇨가 나타나고 요의감을 쉽게 느낀다. 점차로 방광의 배뇨력이 더욱 악화되어 방광 내압의 상승, 방광요관 역류, 신우 확장증, 수신증을 초래하여 서서히 신기능이 저하된다^{2,3}.

전립선비대의 가장 큰 유발인자는 남성호르몬과 연령 증가로, 우리나라에서도 노인 인구가 증가함

· 교신저자: 김용성 전남 목포시 상동 834번지
동신대학교 목포한방병원
TEL: 061-280-7902 FAX: 061-330-7788
E-mail: underlo@hanmail.net

에 따라 환자 또한 점차 증가하고 있으며, 배뇨 기능 장애는 노인 삶의 질을 저해하는 건강문제로 대두되고 있다⁴.

전립선비대증의 원인은 현재까지 분명하지 않지만, 노화에 따른 자연스러운 현상이며 그 외에도 내분비적 조절을 비롯한 다양한 원인이 있다고 추정한다⁵. 특히 남성호르몬 dihydrotestosterone(DHT)은 전립선 세포의 증식과 세포자멸사의 비정상적 불균형을 일으켜 전립선비대증을 유도하는 주요한 원인이 된다고 추정하고 있다⁶.

전립선비대증의 치료는 외과적 치료, 내과적 치료, 저침습적 치료 등이 있다. 외과적 치료로 요도경유 전립선절제술이 시행되었으나 배뇨장애 및 감염, 발기부전, 요실금, 요도협착 등의 합병증이 발생하였고, 내과적 치료로 α_1 -아드레날린성 수용체 차단제와 5 α -reductase inhibitor인 finasteride가 사용되었지만 두통, 현기, 피로, 코막힘 및 성욕 감퇴, 발기력 저하 등의 부작용이 보고되었다^{7,8}. 최근에 치료효과는 좋고 합병증도 적은 방법으로서 풍선확장술, 고주파 침박리술 등의 저침습적 치료법이 개발되고 있다⁹.

한의학에서는 전립선비대를 배뇨곤란, 소변불통의 증상을 통해 癃閉, 淋病의 범주로 보고 있으며 病因은 濕熱下注, 氣滯血瘀, 腎虛가 있다¹⁰. 治方으로는 八正散, 二陳湯, 導氣除燥湯, 金櫃當歸丸, 八味丸, 四物湯, 六味地黃丸을 사용하고 있다¹¹.

海金沙는 실고사리 *Lygodium japonicum* Sw.의 성숙한 포자를 건조한 것으로 清熱利水, 通淋止痛의 효능이 있고, 熱淋, 石淋, 血淋, 尿道澀痛 등을 치료한다¹². 현재 김¹³, 이¹⁴ 등의 연구에서 黃芩, 薑黃이 전립선비대에 유효한 효과를 거둔 보고가 있을 뿐, 海金沙에 대한 연구는 부족한 실정이다. 이에 고환절제술 및 testosterone 투여로 유발된 전립선비대증 모델 rat을 통해 혈액학적 변화와 조직병리학적 형태를 분석함으로써 전립선비대증에 대한 海金沙의 효능과 안전성을 검증하고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 검체의 제조

총량 1,000g의 海金沙(*Lygodium japonicum*)를 1,500ml의 80% 에탄올에 넣어 heating mantle를 이용하여 2시간 동안 가열 추출하고 여과한 여액을 500ml 플라스크에 applicator를 이용하여 넣은 후 filter로 걸러냈다. 걸러진 여과액을 rotary evaporator (Model NE-1, 東京理化學株式會社, Japan)로 건조시키고, 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 上清液을 수거하였다. 이 上清液을 직경 0.2 μ m의 필터에 통과시켜 여과 멸균하였으며, 사용할 때까지 -70°C에 보관하였다. 海金沙의 최종 수거율은 63%였다.

2. 고환절제술 및 testosterone 유발 전립선 비대증 동물 모델의 제작

체중 200~220g의 수컷 Sprague-Dawley rat(중앙실험동물, Korea)을 구입하여 12시간씩 낮과 밤이 교대되는 환경으로 40~70%의 습도를 유지하며 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 실험 방법

본 연구의 실험군은 각 군당 6마리씩 정상군 (Normal group), 대조군(Control group), 海金沙 0.5 g 투여군(Lygodium 0.5 group), 海金沙 1.0 g 투여군(Lygodium 1.0 group) 및 양성대조군인 finasteride 투여군(Finasteride group)의 5군으로 나누어 진행하였다.

대조군은 sham-castration으로 음낭을 절개하여 고환부분을 확인한 후 어떠한 조직의 절제나 결박 없이 그대로 봉합하고, 연구기간동안 어떤 약물도 투여하지 않았다. 대조군의 rat에게는 고환절제술 후 2일째부터 testosterone을 30일간 피하로 주사하면서, 생리식염수 5ml/kg만을 경구 투여하였다. 海金沙 투여군은 고환절제술 다음날부터 testosterone을 30일간 피하로 주사하면서, 海金沙를 생리식염수에 현탁하여 0.5g/kg(海金沙 0.5 g 투여군) 및 1.0g/kg(海金沙 1.0 g 투여군)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.

4. 체중 측정

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

5. 간, 신 독성검사에 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), gamma glutamyltranspeptidase (γ -GTP), blood urea nitrogen(BUN) 및 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 절제하여 전립선 주변의 지방 및 이물질을 제거한 후 전립선 상하 좌우의 최장길이와 최단 길이를 측정하였다. 전립선의 크기는 다음의 공식을 이용하여 계산하였다.

Prostate volume (cm^3) = $1/2(a \times b^2)$ (a and b refer to longer and shorter dimension)

또한 체중당 전립선 비율은 다음의 공식을 이용하여 계산하였다.

Prostate weight ratio (mg/100 g of BW) = prostate weight(mg) \times 100 (g) / body weight (g)

전립선의 무게는 전립선의 크기를 측정된 다음 전립선 주위의 습기를 제거한 후 전자저울을 이용하여 측정하였다.

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℃에 보관한 후 DPC's Coat-A-Count testosterone RIA kit (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA)를 이용하여 γ -count를 사용하여 측정하였다.

8. 전립선 조직의 조직병리학적 평가

크기와 무게를 측정 후 각 전립선을 10% 중성 완충 포르말린 용액에 고정된 후 70%, 80%, 95%, 100% 에탄올에 차례로 담가 탈수시킨 후 파라핀 블록을 만들었다. 이후 microtome을 이용하여 4 μ m의 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 광

학현미경하에서 조직학적으로 평가하였다.

9. 통계 분석

통계학적 비교분석은 GraphPad PRISM statistical package(ver 2.00, Graphpad software inc., San Diego, USA)를 이용하여 각 군간의 비교는 one-way analysis of variance(ANOVA)에 이어 Tuckey's post-hoc test로 사후 검증하였다. 각각의 수치는 평균 ± 표준편차(mean ± S.D.)로 표시했으며, 양방 검정 유의도(Two-tailed p value)는 p값이 <0.05 수준일 때를 기준으로 하였다.

III. 結果

1. 체중의 변화

고환절제술 및 testosterone 투여 후 海金沙의 투여가 체중에 미치는 영향을 관찰하였다. 체중은 대조군의 경우 294.33±17.93 g으로 정상군의 335.17±47.43 g에 비해 체중이 감소하였으나 통계학적 유의성은 관찰되지 않았다(Table 1). 실험군에서 연구 종료 후 체중감소는 대조군에 비해 海金沙 0.5 g 투여군에서 307.0±39.26 g, 海金沙 1.0 g 투여군 292.0±43.01 g 및 finasteride 투여군에서 281.0±10.10 g으로 통계학적 차이는 나타나지 않았다(Table 1).

Table 1. Body wight of each experimental group

Group	Body weight(g)
Normal	335.17±47.43
Control	294.33±17.93
Lygodium 0.5	307.0±39.26
Lygodium 1.0	292.0±43.01
Finasteride	281.0±10.10

Normal : not treated group
 Control : testosterone injection after castration and saline 5 ml/kg orally treatment group
 Lygodium 0.5 : testosterone injection after castration and Lygodium japonicum 0.5 g/Kg orally treatment group
 Lygodium 1.0 : testosterone injection after castration and Lygodium japonicum 1.0 g/Kg orally treatment group
 Finasteride : testosterone injection after castration and finasteride orally treatment group(positive control).

2. 전립선 크기, 무게 및 체중당 전립선 비율의 변화

고환절제술 및 testosterone 투여 후 海金沙의 투여가 전립선 크기 및 무게에 미치는 영향을 관찰하였다. 연구 종료 시점에서의 전립선 크기는 대조군에서 1.95±0.22 cm³으로 정상군의 1.24±0.21 cm³에 비해 유의하게 증가하였으며(P<0.01), 海金沙 0.5 g 투여군은 1.30±0.32 cm³, 海金沙 1.0 g 투여군은 1.63±0.16 cm³으로 대조군에 비해 유의하게 감소하는 효과를 보였으며(P<0.01, P<0.05), 양성대조군인 finasteride 투여군 역시 1.26±0.21 cm³으로 유의한 감소 효과를 나타냈다(P<0.001).

전립선의 무게는 대조군에서 1.39±0.08 g으로 정상군의 0.90±0.07 g에 비해 유의하게 증가하였으며(P<0.001), 海金沙 0.5 g 투여군은 1.23±0.21 g, finasteride 투여군은 1.28±0.13 g으로 대조군에 비해 감소하는 경향을 보였으나 통계학적 유의성은 관찰되지 않았다.

최종적으로 체중당 전립선의 비율은 대조군에서 0.48±0.04로 정상군의 0.27±0.05에 비해 유의하게 증가하였으며(P<0.001), 海金沙 0.5 g 투여군은 0.41±0.09, 海金沙 1.0 g 투여군은 0.49±0.08로 뚜렷한 차이가 없었다. 양성대조군인 finasteride 투여군은 0.46±0.05로 정도의 감소를 보였으나 통계학적 유의성은 관찰되지 않았다(Table 2).

3. 간기능 및 신기능의 변화

고환 절제술 및 testosterone 투여 후 海金沙 투여가 간기능 및 신기능에 미치는 영향을 알아보기 위해 생화학 분석을 시행하였다. 연구 종료시점에서 정상군에 비해 대조군에서 ALT의 감소와 AST의 약간의 상승이 관찰되었다. 海金沙 0.5 g 투여군은 대조군에 비해 γ-GTP의 유의한 상승이 나타났으며(P<0.001), 海金沙 1.0 g 투여군에서는 오히려 AST의 유의한 감소(P<0.05)와 γ-GTP의 유의한 상승(P<0.01)이 관찰되었다. Finasteride 투여군은 대조군에 비해 AST의 정도 감소 및 γ-GTP의 유의한 증가(P<0.01)가 관찰되었다.

BUN과 creatinine 항목에서는 정상군 및 대조군 사이의 뚜렷한 차이는 관찰되지 않았으며, 海金沙 0.5 g 투여군 및 finasteride 투여군 모두에서 creatinine의 유의한 감소가 관찰되었다(P<0.05)(Table 3).

Table 2. Prostate volume, weight and prostate weight ratio of each experimental group

Group	Prostate volume(cm ³)	Prostate weight(g)	Prostate weight ratio (mg/100 g of BW)
Normal	1.24±0.21	0.90±0.07	0.27±0.05
Control	1.95±0.22***	1.39±0.08***	0.48±0.04***
Lygodium 0.5	1.30±0.32##	1.23±0.21	0.41±0.09
Lygodium 1.0	1.63±0.16*	1.41±0.08	0.49±0.08
Finasteride	1.26±0.21###	1.28±0.13	0.46±0.05

Normal : not treated group
 Control : testosterone injection after castration and saline 5 ml/kg orally treatment group
 Lygodium 0.5 : testosterone injection after castration and Lygodium japonicum 0.5 g/Kg orally treatment group
 Lygodium 1.0 : testosterone injection after castration and Lygodium japonicum 1.0 g/Kg orally treatment group
 Finasteride : testosterone injection after castration and finasteride orally treatment group(positive control).
 *Significantly different from the normal group (***P<0.001)
 #Significantly different from the control group (*P<0.05, ##P<0.01, ###P<0.001)

Table 3. Blood chemistry of each experimental group

Group	AST(u/l)	ALT(u/l)	γ-GTP(u/l)	BUN(mg/dl)	Cr(mg/dl)
Normal	155.40±36.75	47.80±6.91	1.00±0.0	22.48±2.68	0.56±0.11
Control	174.67±28.22	44.83±8.73	1.00±0.0	20.40±1.51	0.60±0.0
Lygodium 0.5	159.0±45.92	47.33±6.74	2.50±0.84###	21.87±1.51	0.55±0.06#
Lygodium 1.0	125.20±27.82#	44.00±5.20	2.20±0.45##	20.06±1.39	0.62±0.04
Finasteride	146.00±33.51	44.67±2.88	2.00±0.63##	21.95±3.13	0.52±0.07#

Normal : not treated group
 Control : testosterone injection after castration and saline 5 ml/kg orally treatment group
 Lygodium 0.5 : testosterone injection after castration and Lygodium japonicum 0.5 g/Kg orally treatment group
 Lygodium 1.0 : testosterone injection after castration and Lygodium japonicum 1.0 g/Kg orally treatment group
 Finasteride : testosterone injection after castration and finasteride orally treatment group(positive control).
 #Significantly different from the control group (*P<0.05, ##P<0.01, ###P<0.001)

4. 혈중 testosterone 농도 변화

고환 절제술 및 testosterone 투여 후 海金沙 투여가 혈중 testosterone 농도에 미치는 영향을 알아보기 위해 RIA분석법을 이용하여 분석하였다. 연구 종료시점에서 대조군은 54.58±20.54 pg/ml로 정상군의 3.00±1.89 pg/ml에 비해 유의하게 증가하였으며 (P<0.01), 海金沙 0.5 g 투여군은 59.15±8.49 pg/ml, 海金沙 1.0 g 투여군은 59.58±12.24 pg/ml으로 대조군에 비해 증가하는 양상을 보였다. 양성대조군인 finasteride 투여군에서는 48.3±15.59 pg/ml

로 대조군에 비해 정도의 감소를 보였으나 통계학적 유의성은 관찰되지 않았다(Table 4).

5. 전립선의 조직병리학적 변화

海金沙 투여가 전립선의 조직학적 변화에 미치는 영향을 알아보기 위하여 시행한 H&E 염색 표본의 광학 현미경상 관찰에서, 정상군은 acinar gland가 둥근 형태로 위축없이 잘 유지되고 있었고, duct epithelial cell 역시 원주형의 형태로 정상 세포핵과 분비선들이 정상 형태를 유지하고 있었으

며, 결합 조직의 증식이나 섬유화 및 임파구와 단핵구의 침윤은 관찰되지 않았다.

고환 절제술과 testosterone를 투여한 대조군에서는 정상군에 비해 광범위한 epithelial elements의 luminal cells의 flatten이 관찰되었고, 선포 세포는 타원형 및 선형의 형태로 위축되어 불규칙하게 분포되어 있으며, 도관 세포 역시 편평세포의 형태로 위축되어 있었고, stromal elements에서의 증식이 관찰되었다.

海金沙 투여군에서 epithelial elements의 luminal cells는 대조군보다 비교적 등근 형태로 경도의 위축이 관찰되었고, duct cell은 입방형으로 세포핵과 분비선들의 형태 및 공간이 대조군에 비해 정상군에 가까운 형태를 유지하고 있었으며, 결합 조직 및 간질성분에서의 증식이 감소된 양상을 보였다. 이러한 조직학적 변화 양상은 海金沙 0.5 g 투여군보다 1.0 g 투여군에서 더 뚜렷하게 관찰되었다. Finasteride 투여군에서는, epithelial elements의 luminal cells는 대조군에 비해 비교적 등근 형태로 정상군에 가까운 형태를 보였고, duct cell 역시 원주모양으로 유지되었으며, 결합 조직 및 간질성분은 경도의 증식과 섬유화가 관찰되었다(Fig. 1).

Table 4. Testosterone levels of each experimental group

Group	Testosterone (pg/ml)
Normal	3.00±1.89
Control	54.58±20.54***
Lygodium 0.5	59.15±8.49
Lygodium 1.0	59.58±12.24
Finasteride	48.3±15.59

Normal : not treated group
 Control : testosterone injection after castration and saline 5 ml/kg orally treatment group
 Lygodium 0.5 : testosterone injection after castration and Lygodium japonicum 0.5 g/Kg orally treatment group
 Lygodium 1.0 : testosterone injection after castration and Lygodium japonicum 1.0 g/Kg orally treatment group
 Finasteride : testosterone injection after castration and finasteride orally treatment group (positive control).

*Significantly different from the normal group(***P<0.001)

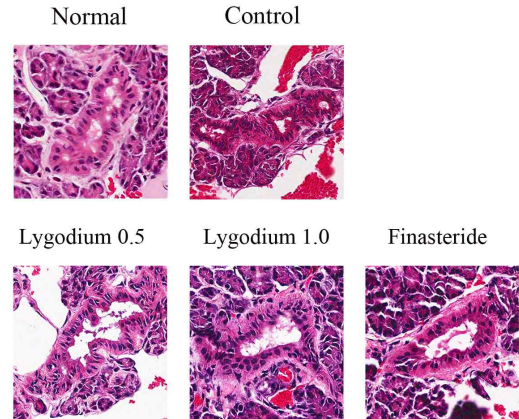


Fig. 1. Morphological profiles of the prostate tissues from the rats with benign prostate hypertrophy experimentally induced by castration and testosterone injection.

Normal prostate: Duct cells were long columnar in shape and fibrous tissues were poorly developed in the surrounding stroma. Control group: Duct cells were flattened to low cuboidal or squamous type. The stroma showed a severe infiltration of lymphocyte and monocyte and remarkable fibrosis. Lygodium 0.5 group: Duct cells demonstrated a typical cuboidal feature and the mild proliferation of the acinar cells were seen in the periductal area. A few lymphocytes, monocytes and fibroblasts were infiltrated in the stroma of the tissue. Lygodium 1.0 group: Duct cells were recovered to high cuboidal profile. Finasteride group: Duct cells showed cuboidal appearance and fibrous tissues were poorly developed in the stroma. ×400.

Normal : not treated group

Control : testosterone injection after castration and saline 5 ml/kg orally treatment group

Lygodium 0.5 : testosterone injection after castration and Lygodium japonicum 0.5 g/Kg orally treatment group

Lygodium 1.0 : testosterone injection after castration and Lygodium japonicum 1.0 g/Kg orally treatment group

Finasteride : testosterone injection after castration and finasteride orally treatment group(positive control).

IV. 考 察

전립선은 남성 생식기관의 하나로 방광 바로 밑에 위치하며, 전립선 가운데에 나 있는 구멍으로 사정관과 요도가 통과한다¹⁵. 오줌이 배출되는 통로인 요도가 전립선의 가운데를 통과하기 때문에, 후부 요도의 점막하에 위치한 요도 주위선이 과증식하면 전립선 요도가 좁아지거나 아주 폐쇄되어 배뇨 장애를 일으킨다. 이는 남성의 배뇨 장애 중 가장 높은 빈도를 나타내는 질환인 전립선 비대로, 40대 전후의 남성에서 나타나기 시작하여 나이가 들수록 발생 빈도가 높아지며 80대에서는 50% 이상 발생한다¹⁸. 전립선 비대에 의한 야간뇨, 잔뇨감, 요절박, 소변 주저 등의 배뇨기능 장애는 노인 삶의 질을 저해하는 큰 요인으로 자리잡고 있다.

전립선비대증의 원인은 아직까지 분명하지 않으나 나이에 따른 변화이며 남성호르몬인 dihydrotestosterone (DHT)의 존재와 관련이 있다고 알려져 있다. 고환에서 분비된 testosterone은 정낭의 크기를 증대시켜 과당의 생성을 촉진하며, 전립선과 요도선을 크게 만들어 분비기능을 촉진시킨다¹⁶. 그리고 testosterone은 5 α -reductase에 의해 DHT로 전환되고 전립선에 작용하게 되는데, DHT의 전립선에 대한 역할은 testosterone의 약 10배에 해당한다. DHT는 전립선 상피와 간질세포의 핵에 존재하는 남성호르몬 수용체에 결합하여 구조적 변화를 유도하게 되고, 남성호르몬 수용체에 의해 분비된 EGF, FGF 등은 간질과 상피세포의 세포막에 위치하는 성장인자 수용체와 결합하여 전립선의 성장을 유도한다^{17,18}. 반면에 이런 증식은 정상 전립선에서 세포자멸사의 기전을 통해 억지로 평형을 유지하게 된다. 이처럼 전립선비대증의 유발기전으로 간질세포에 의해 분비되는 물질의 과도한 자가분비 작용을 통해 상피세포 또는 간질세포의 증식이 촉진되고, 세포자멸사의 결함으로 인한 억제기전의 약화의 비정상적 불균형이 전립선비대증을 유도하는 중요한 원인으로 알려져 있다^{17,18}. 5 α -reductase 억제제

인 finasteride는 testosterone에서 DHT로의 전환을 차단하여 전립선 세포내 DHT 농도를 낮추어 전립선의 퇴화를 유도한다. 단, finasteride 복용시 성욕 감퇴, 사정량 감소, 발기부전 등의 부작용이 발생할 수 있으며, 6개월 이상 복용한 환자에서 전립선암이 발견되기도 한다. 이와 더불어 현재 사용되는 α_1 -아드레날린성 수용체 차단제는 20~30%의 요속 개선과 50~60%의 증상점수의 개선이 보고되지만 부작용으로 두통, 현기, 피로, 코막힘, 기립성 저혈압 등이 있다¹⁹. 이처럼 현재 전립선 비대를 치료하는 약물에 대한 부작용을 줄일 수 있는 새로운 약물연구의 필요성이 제기되고 있다.

본 실험에서 사용한 海金沙는 실고사리과에 속한 *Lygodium japonicum* Sw.의 성숙한 포자를 건조한 것으로, 性은 寒하고, 味는 甘鹹하여, 淸利濕熱, 通淋止痛의 효능이 있어, 熱淋, 砂淋, 石淋, 血淋, 膏淋, 尿道澀痛 등을 치료한다¹². 海金沙를 구성하는 주요 성분은 (1)-cis-transabscisic acid와 palmitic, stearic, oleic, linoleic, (1)-8-hydroxyhexadecanoic acids 등의 fatty acids와 gibberellin A₇₃의 methylester 등으로 구성되어 있으며 배뇨장애, 요로결석, 요로감염 등의 질환에 효능이 있다고 보고되고 있다^{12,20}. 海金沙가 淋病에 응용되고 만성 비세균성 전립선염에서 선조직의 보호 작용과 결합조직의 증식억제 작용을 보고한 이²¹의 연구가 있으나 海金沙가 전립선비대증에 미치는 영향에 대한 연구는 아직 없었다.

본 실험에서는 수컷 Sprague-Dawley rat의 고환을 절제한 후 testosterone을 피하주사하여 전립선비대증을 유발하였다. 이 rat에 5 α -reductase 억제제인 finasteride와 海金沙를 경구 투여하여 혈액학적 변화와 조직병리학적 형태를 분석함으로써 전립선비대증에 대한 海金沙의 효능을 검증하고자 하였다.

우선 체중의 변화를 살펴보면, 대조군의 체중은 정상군 체중에 비해 감소하였으나 통계학적 유의성은 관찰되지 않았다. 또한 대조군에 비해 海金沙

투여군과 finasteride 투여군에서 통계학적 차이는 나타나지 않았다. 이를 통해 海金沙가 체중에 미치는 영향이 없었다.

전립선의 크기, 무게, 체중당 전립선 비율은, 대조군에서 정상군에 비해 크기와 무게, 체중당 전립선 비율이 유의하게 증가하였다. 전립선의 크기는 海金沙 투여군과 finasteride 투여군에서 대조군에 비해 유의하게 감소하였다. 전립선 크기와 체중당 전립선 비율은 대조군과 비교해 볼 때 통계학적 유의성은 없었다. 海金沙 0.5 g 투여군이 海金沙 1.0 g 투여군에 비해 전립선 크기와 무게, 체중당 전립선 비율이 감소하고 finasteride 투여군에 비해 체중당 전립선 비율이 낮음을 고려하면, 海金沙 0.5 g 투여가 비대된 전립선조직을 줄이는데 더 효과적일 것으로 생각한다.

간기능과 신기능의 변화에서 정상군과 대조군 사이에서는 별다른 차이는 없었다. 본 연구에서 실험동물의 체중 1kg당 1g까지 투여했는데, 海金沙 투여가 신기능에는 별다른 악영향을 미치지 않았고, AST가 海金沙 1.0g 투여군에서 유의한 감소가 관찰되었다. 그러나 γ -GTP가 대조군에 비해 海金沙 투여군과 finasteride 투여군에서 유의성 있게 증가하였다. γ -GTP가 증가하는 질환으로는 알콜성 간염, 간내외 담즙울체, 활동성 만성간염, 간경변증, 지방간, 간암 등의 질환이 있다. 간기능 검사치가 정상이면서 γ -GTP만 상승한 경우 알코올 음주력을 알 수 있고, γ -GTP는 약물을 대사하는 효소로도 유도되므로 전간의 치료약이나 정신 안정제 등을 복용을 의미할 수도 있다²². 간손상 지표인 ALT, AST는 정상이고, 약물 복용, 음주가 없었으므로 γ -GTP의 상승만으로 海金沙가 간에 미치는 영향을 추정하는 건 어려우며, 추가적인 검사가 필요하다고 판단된다. 그리고 전립선 치료에 필요한 농도에 도달하기 위해 혈류역학적 구조상 고용량의 약물 투여가 요구되는데, 海金沙 1.0 g 투여군이 0.5 g 투여군에 비해 AST, ALT, γ -GTP가 감소됨을 고려해보면, 海金沙의 임상적 응용에서 안정성

에 대한 추가적인 연구가 필요하리라 생각한다.

혈중 testosterone의 농도는 대조군이 정상군에 비해 유의하게 증가하였으며, 海金沙 투여군은 대조군에 비해 증가하는 양상을 보였다. 양성대조군인 finasteride 투여군은 대조군에 비해 정도의 감소를 보였으나 통계학적 유의성은 관찰되지 않았다. 5 α -reductase 억제제인 finasteride는 testosterone이 DHT로 전환되는 것을 차단하고 전립선 조직에 testosterone 보다 DHT가 10배 정도의 영향을 미치므로^{16,17} DHT의 축적을 통해 海金沙와 finasteride가 전립선 비대증에 미치는 영향의 추가적인 연구가 진행되어야 할 것이다.

고환 절제술과 testosterone을 투여한 대조군에서는 정상군에 비해 광범위한 상피성분의 luminal cells과 duct cells가 편평세포의 형태로 위축되어 있었고, acinar cells는 타원형 및 선형의 형태로 위축되어 불규칙하게 분포되어 있으며, 간질성분에서의 증식이 관찰되었다. 이는 인간의 전립선 비대증과 유사한 병태로, finasteride 투여군에서 epithelial elements의 luminal cells와 duct cells는 대조군에 비해 비교적 정상군에 가까운 형태를 보였고, 결합조직 및 간질성분은 정도의 증식과 섬유화가 관찰되었다. 海金沙 투여군에서 상피성분의 luminal cells과 duct cells는 대조군에 비해 정상군에 가까운 형태를 유지하고 있었으며, 결합조직 및 간질성분에서의 증식이 감소된 양상을 보였다. 이 같은 조직학적 변화 양상은 海金沙 0.5 g 투여군보다 1.0 g 투여군에서 더 확실히 관찰되었다. 이러한 결합조직과 간질성분의 감소, 전립선 acinar epithelial cells의 보호작용은 海金沙가 전립선의 분비기능을 유지하게 하는 작용을 하고, 전립선비대증에서 나타나는 조직의 병리학적 손상을 억제하는 효능을 가졌다고 할 수 있다.

V. 結論

海金沙가 고환절제술 및 testosterone 투여로 유

발된 전립선비대증모델 rat에서 체중, 전립선의 크기, 무게 및 체중 당 전립선 비율, 간기능, 신기능, testosterone 농도, 조직병리학적 변화를 관찰한 바 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 海金沙 투여군과 대조군 사이에 체중변화, 전립선 무게 및 체중당 전립선 비율은 유의한 차이가 없었다.
2. 海金沙 투여군은 대조군에 비해 전립선의 크기가 유의하게 감소하였다.
3. 海金沙 1.0 g 투여군은 대조군에 비해 AST가 유의하게 감소하였다.
4. 海金沙 투여군은 대조군에 비해 γ -GTP가 유의하게 증가하였다.
5. 海金沙 0.5 g 투여군은 대조군에 비해 creatinine 이 유의하게 감소되었다.
6. 海金沙 투여군은 대조군에 비해 epithelial elements의 luminal cells과 duct cells의 형태를 정상화시켰으며 결합조직 및 간질성분의 증식의 감소가 관찰되었다.

海金沙가 고환절제술 및 testosterone 투여로 유발된 전립선비대증에 미치는 영향을 알아보기 위해 시행한 본 연구에서, 海金沙는 전립선의 크기를 감소시키고 γ -GTP를 증가시켰다. 또한 전립선의 선조직 보호작용과 결합조직의 증식억제 작용이 있는 것으로 나타났다.

參考文獻

1. 대한비뇨기과학회. 비뇨기과학. 서울: 일조각; 2008, p. 311-5.
2. 대한일차의료학회. 일차진료지침. 서울: 한우리; p. 530-6.
3. 대한가정의학과 개원의협의회. 질환별 환자관리 지침. 서울: 한우리; 2003, p. 55-456.
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. Jacobsen SJ, Girman CJ, Lieber MM. Natural history of benign prostatic hyperplasia. Urology. 2001;58:5-16.
6. Carson C, 3rd, Rittmaster R. The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. Urology. 2003;62:2-7.
7. Stoner E. The clinical development of a 5 α -reductase inhibitor. finasteride. J Steroid Biochem Mol Biol. 1990;37:375-8.
8. 대한남성과학회. 남성과학. 서울: 군자출판사; 2003, p. 557-65.
9. 전국의과대학교수. 오늘의 진단 및 치료. 서울: 한우리; 2000, p. 1018-22.
10. 두호경. 東醫腎系學. 서울 : 정보사; 2003, p. 705-8.
11. 김철중, 조충식. 癰閉의 治法 治方 및 外治法에 對한 文獻的 考察. 惠和醫學 학술지. 2000;7-25.
12. 한의과대학 본초학 편찬위원회. 본초학. 서울: 영림사; 2004, p. 362-3.
13. 김진성. 黃芩이 전립선비대증 Rat에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2009;30(2):327-37.
14. 이상헌, 안영민, 안세영, 김영옥, 이병철. 薑黃이 고환절제술 및 testosterone으로 유발된 rat의 전립선비대증에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2009;30(2):355-64.
15. 이원덕, 이종은, 박승화. 인체해부생리학. 서울: 정담; 2004, p. 890-1.
16. Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H. Dihydrotestosterone and the concept of 5 α -reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. World J Urol. 2002;19:413-25.
17. Cabelin MA, Te AE, Kaplan SA. Benign prostatic hyperplasia, challenges for the new millennium. Curr Opin Urol. 2000;10:301-6.

18. Shapiro E, Lepor H. Pathophysiology of clinical BPH. UCNA. 1995;22:285-90.
19. Herbert Lepor. Alpha Blockers for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. Rev Urol., 2007;9(4):181-90.
20. Li S, Bencao-gangmu, ed, by Miyashta S. Orient Publishing Co. Ltd, Osaka; 1992, p. 579-80.
21. 이병철, 김상우, 안영민, 두호경, 안세영. 海金沙가 만성 비세균성 전립선염 모델에서 혈액학적 및 세포조직학적 변화에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2006;27(3):664-76.
22. 이귀녕, 권오현. 임상병리과일 제3판. 서울: 의학문화사; 2000, p. 367-70.