대한한방내과학회지 제39권 4호(2018년 9월)
J. Int. Korean Med. 2018;39(4):592-604
http://dx.doi.org/10.22246/jikm.2018.39.4.592

양성 전립선 비대증 유발 쥐에 단미 한약재가 미치는 영향에 관한 연구 분석

배인숙, 정승현
동국대학교 분당한방병원 한방내과

Effects of the Korean Medicinal Herbs for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia Induced in Rat Models: A Review

In-suk Bae, Seung-hyun Jung
Dept. of Korean Internal Medicine, Dong-Guk University Bundang Korean Medicinal Hospital

ABSTRACT

Objectives: This study is to review the effect of Korean medicinal herbs on treatment of benign prostatic hyperplasia induced in rat models, as reported in domestic and foreign journals.

Methods: Six electronic databases (EMBASE, PubMed, Oasis, RISS, CENTRAL, and Koreankt) were searched with terms including benign prostatic hyperplasia to identify study reports on treatment of benign prostatic hyperplasia impairment with Korean medicinal herbs. After selecting several studies, the analysis focused on items reflected in the diagnosis of benign prostatic hyperplasia, such as prostate weight, thickness of the prostate epithelium, and prostate specific antigen.

Results: Six studies were reviewed. Testosterone propionate was used as a benign prostatic hyperplasia induction material in all the included studies. *Cinnamomum verum* (CV), *Cynanchum wilfordii* (CW), *Ponciri fructus* (PF), *Quisqualis indica* (QI), *Acorus gramineus* (AG), and *Melandrium firmum* (MF) had reduced prostate weight statistically significantly. The QI gave a better response than finasteride in terms of reducing epithelium thickness, and the response was statistically significant. The prostate specific antigen level was lower in the group treated with CV than in the control group.

Conclusions: CV, CW, PF, QI, AG, and MF had distinct therapeutic effects. However it is difficult to determine which of these is better by comparing them numerically because the observation items evaluated in a rat model of benign prostatic hyperplasia.

Key words: benign prostatic hyperplasia, Korean medicinal herbs, rat model, review

Ⅰ. 서 론

전립샘비대증은 50대 남성에서는 42%, 60대에서는 70% 이상이, 70대에서는 90%까지 유병률이 증가하는, 노년기 남성에서 흔히 나타나는 질환이다[1]. 주로 지연뇨, 약뇨, 야간뇨, 요실금, 반복적인 요로감염 등의 배뇨장애가 대표적인 증상이며, 드물게는 급성 요로폐색이나 비가역적인 신장 손상 등의 심각한 합병증을 일으키기도 한다[2].

전립샘비대증은 다양한 요소들에 의해 영향을 받으며 아직 그 기전이 명확히 알려진 바가 없으나 노화에 따른 성호르몬의 변화로 인한 전립샘내

· 투고일: 2018.09.03, 심사일: 2018.09.23, 게재확정일: 2018.09.29
· Corresponding author: Seung-hyun Jung Dept. of Korean Internal Medicine, Dong-Guk University Bundang Korean Medicinal Hospital, 268, Buljeong-ro, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do, Korea
TEL: 031-710-3727 FAX: 031-710-3780
E-mail: omdjeong@naver.com

간질세포와 상피세포의 증식이 주된 특징이다[3]. 혈중 testosterone의 농도는 노화에 따라 감소하나, testosterone을 dihydrotestosterone(DHT)로 전환해 주는 5α-reductase type Ⅰ과 type Ⅱ의 활성은 오히려 증가 된다[4]. 이 중 전립샘 내에서는 testosterone이 5α-reductase type Ⅱ(5-AR2)를 통해 DHT로 전환되는데[5], DHT는 androgen receptor(AR)와 결합하여 전립샘특이항원(prostate specific antigen, PSA)의 생성을 촉진시키고 testosterone보다 강력하게 전립샘에 작용하여 epidermal growth factor(EGF)와 fibroblastic growth factor(FGF) 등의 성장인자를 통해 전립샘 세포의 증식을 유도 한다[16].

전립샘비대증의 의학 치료는 크게 외과적 수술을 통해 물리적 폐색을 제거하는 방법과 내과적 약물을 통해 하부요로증상(lower urinary tract symptom, LUTS)을 개선하여 삶의 질을 향상시키는 방법으로 구분된다. 전립샘비대증 환자의 대부분이 고령이기에 외과적 수술에 대한 부담감이 크며, 개인별로 증상이 다양하여 반드시 수술을 해야 하는 경우는 극소수에 지나지 않는다[17]. 약물치료의 경우 알파교감신경억제제를 1차적으로 복용하며 5α-reductase inhibitor인 finasteride는 증상 개선을 위해 지속적으로 약물을 복용해야 하는데, 교감신경억제로 인한 혈압강하, 어지럼증, 빈맥 등의 부작용 및 성기능 장애가 보고된다[8].

이에 따라 국내외로 이를 대체할 수 있는 천연물에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있으며 유럽에서는 쏘팔메토[19]와 피자임[20]을 그 대안으로 사용하고 있다. 전립샘 비대증에 대한 한약 연구는 중국과 한국을 중심으로 진행되어오고 있기는 하나 그 효능 입증이 여러 처방 및 약재에 산재되어있다[6-15].

국내에서 연구되어진 전립샘 비대증에 대한 실험연구를 살펴보면 유의성 있는 결과들이 보고되어 있으나[7-15], 실험에 사용된 처방 및 약재간의 유효성에 관한 비교와 정리의 부재로 실제 임상에서 필요한 정보를 제공하기에는 부족하다. 이에, 본 논문에서는 testosterone propionate(TP)로 유도된 전립샘 비대 병태 모델에 대한 단미 한약재의 효과를 알아본 실험연구들을 비교 고찰하여 향후 연구에 도움이 되고자 하였다.

Ⅱ. 대상 및 방법

1. 데이터베이스 선택 및 검색

2018년 7월 19일까지 국내외에 발표된 모든 논문을 대상으로, 한국전통지식포탈(http://www.koreantk.com), 학술연구정보서비스(http://www.riss.kr), 오아시스(http://oasis.kiom.re.kr), Pubmed(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/), cochrane(https://www.cochrane.org/welcome), EMBASE(http://www.embase.com)의 6가지 온라인 데이터베이스를 활용하여 단미 한약재로 전립샘비대증 동물실험에 활용한 연구를 검색하였다. 한국전통지식포탈, 학술연구정보서비스, 오아시스에서는 검색어를 '전립샘 비대증', 'benign prostatic hyperplasia'로 하되 각 사이트의 검색전략을 이용하였고 검색 범위는 제목 및 키워드로 하였다. Pubmed, cochrane, EMBASE에서는 검색어로 'benign prostatic hyperplasia', 'herb', 'phytotherapy'를 사용하였다.

2. 자료추출

국내외에 발간된 문헌 중, 전립샘 비대증에 대하여 단미 한약재 추출물을 이용한 동물실험연구를 대상으로 하였다. 자료 추출은 두 명의 독립된 연구자에 의해 분석 대상 선정 과정을 거쳤고 내용에 대한 의견의 불일치는 재논의와 함께 제 3의 다른 연구자의 의견도 구하였다. 1차 배제 시에는 검색된 논문들의 제목과 초록을 통해 검토하였으며, 2차 배제 시에는 원문을 검토하여 연구방법이 쥐를 대상으로 하는 실험논문이면서, 전립샘 비대를 실험적으로 유발한 개체를 대상으로 하고, 단미 한약재를 중재한 연구를 선정하였다. 3차 배제 시에는 과학기술논문 인용색인(science citation index, SCI)

에 등재 된 논문만을 선정하여 최종 선정 된 각 논문들의 원문을 검토한 뒤 핵심 정보를 추출하였다.

1) 선정 기준

(1) 쥐를 대상으로 한 실험연구 중 in vivo를 다룬 경우

(2) 전립샘 비대를 유발시켜, 그에 대한 치료 효과가 예상되는 단미 한약재를 소재로 한 경우

(3) 치료 효능에 대한 평가지표를 측정한 경우

(4) SCI에 등재된 문헌

2) 배제 기준

(1) 쥐를 대상으로 한 실험연구가 아닌 경우

(2) 임상시험 대상이 사람인 경우

(3) 전립샘 비대 치료의 소재가 단미 한약재가 아닌 경우

(4) 한약에서 몇몇 성분만을 추출한 경우

(5) 개발된 약품 재제를 사용한 경우

(6) SCI에 등재되지 않은 문헌

Ⅲ. 결 과

1. 자료 추출 결과

6개의 데이터베이스에서 전립샘 비대증(benign prostatic hyperplasiam, BPH)으로 검색된 논문은 총 46592편이었으며, 한약과의 관련성이 없는 논문을 제외한 후 총 923편이 남았다. 이 후 중복되는 논문을 제외하여 총 167편이 남았다. 167편의 논문을 선정기준과 배제기준을 바탕으로 추출한 결과 149편이 탈락되고 13편이 되었다. 그 중 SCI에서 검색되지 않는 문헌 7편을 추가로 제외시키고 최종 6편을 선정하였다(Fig. 1).

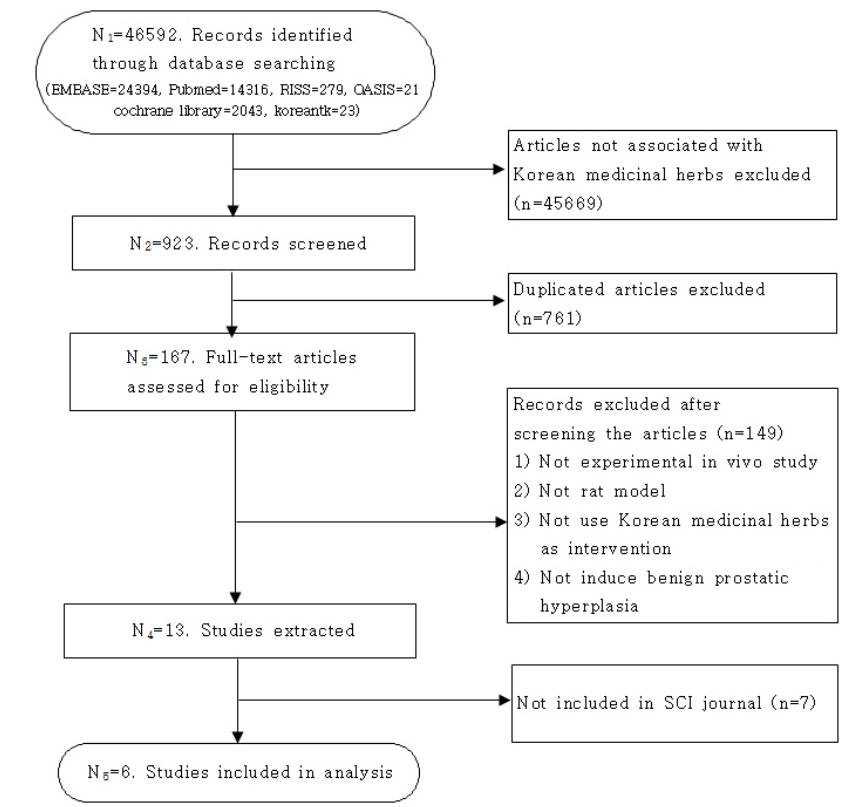

Fig. 1. Flow chart for searching strategy.

2. 실험 동물에 대한 분석

선정된 6편의 논문에서 연구대상으로 삼은 실험동물은 쥐로, 그 종은 Spargue-Dawley(SD)가 주를 이루었고, 1편의 논문에서 Wistar계를 이용하였다. 각각의 실험에서는 6주에서 12주 사이의 성체 수컷 쥐를 사용하였으며, 무게는 200 g에서 406 g까지로 확인되었다.

3. 중재내용 분석

각 연구의 실험군(experimental group, EG)에서 사용된 약물은 왕불류행(*Melandrium firmum*, MF), 석창포(*Acorus gramineus*, AG), 지실(*Ponciri fructus*, PF), 계피(*Cinnamomum verum*, CV), 백하수오(*Cynanchum wilfordii*, CW), 사군자(*Quisqualis indica*, QI)로 총 6가지였다. 각 실험에서 투여된 추출약물의 용량(혹은 최대용량)은 왕불류행 200 mg/kg, 계피 5 mg/kg, 지실 200 mg/kg, 백하수오 200 mg/kg, 석창포 500 mg/kg, 사군자 150 mg/kg이었다. 전립샘 비대 유도 방법의 경우 3편은 고환 절제술 후 testosterone propionate(TP)를 투여하였으며 나머지 3편은 고환 절제술 시행여부에 대한 언급하지 않고 TP 투여만을 기술하였다. TP용량은 대부분의 실험에서 3 mg/kg을 4주 동안 매일 피하주사 하였으며, 계지는 5 mg/kg을, 백하수오는 20 mg/kg을 8주간 매일 피하주사 하였다. 모든 연구는 전립샘 비대 유발 모델을 하나의 군(BPH group)으로 설정하였으며, 대부분 고환 절제술을 받지 않은 쥐로 대조군(control group, CG)을 설정하였으나, 왕불류행의 경우 고환 절제술을 받은 쥐를 대조군으로 설정하였다. 6편의 실험 모두 양성대조군(positive control group)을 추가하여 전립샘 비대증 환자에서 5α-reductase 억제효능을 나타내는 finasteride를 사용하였다. Finasteride 용량의 경우 계피 1 mg/kg, 백하수오 5 mg/kg이었으며 나머지 4편에서는 10 mg/kg을 투여하였다. 대부분의 연구는 증류수를 용매로 사용하였고 에탄올 2편, 메탄올을 사용한 경우가 1편이었다. 중재 기간의 경우 연구 3편에서는 4주, 나머지 3편은 8주였다(Table 1).

Table 1. List of Articles

N	Author (year)	Intervention (solvent)	Administration (dose)	Subject	Method (dose)	Duration
1	Lee[11] (2012)	*Melandrium Firmum* (MF) (methanol)	PO† (200 mg/kg)	Wistar (adult)	TP (3 mg/kg)	4 w*
2	Choi[12] (2016)	*Cinnamomi Cortex* (CC) (water)	PO (5 mg/kg)	SD (adult)	TP (5 mg/kg)	8 w
3	Jeon[13] (2017)	*Ponciri Fructus* (PF) (ethanol)	PO (200 mg/kg)	SD (adult)	TP (3 mg/kg)	4 w
4	Lee[14] (2017)	*Cynanchum Wilfordii* (CW) (water)	PO (200 mg/kg)	SD (adult)	TP (20 mg/kg)	8 w
5	Moon[15] (2017)	*Acorus Gramineus* (AG) (water)	PO (500 mg/kg)	SD (adult)	TP (3 mg/kg)	8 w
6	Wijerathne[16] (2017)	*Quisqualis Indica* (QI) (ethanol)	PO (150 mg/kg)	SD (adult)	TP (3 mg/kg)	4 w

*w : weeks, †PO : per oral

4. 전립샘 비대에 대한 한약물의 효과 평가

동물모델에서 전립샘 비대를 회복시키는 단미 한약재에 대한 효과 평가 방법은 크게 물리적 관찰(physical analysis), 조직학적 관찰(histological analysis), 생화학(biochemical) 및 면역조직화학적 관찰(immunohistochemical analysis) 등으로 나뉘었다.

전립샘비대증 진단 과정에 반영되는 항목 중 전립샘 무게(prostate weight, PW), 상피의 두께(thickness of epithelium), PSA에 추가적으로 전립샘비대증 환자에서 높은 수치로 나타나는 DHT, AR, 5-AR2를 중심으로 비교하였다(Table 2).

Table 2. Effect of Single Herbal Extract for Value Index about Diagnosis Criteria of BPH

Herb	MF	CC	PF	CW	AG	QI
PW	▽*	▽	▽	▽	▽	▽
Thickness	▽	▽	▽	▽	▽	▼|
DHT	▽	–§	▽	▽	▽	▽
PSA	-	▼†	-	▽	-	▽
5AR2	-	▼	-	▽	▽|	▼
AR	-	▼|‡	-	▼	▽	▽

* △ or ▽ : 'BPH<EG<CG' or 'BPH>EG>CG'
† ▲ or ▼ : 'BPH<CG<EG' or 'BPH>CG>EG'
‡ ⌈ or | : 'Finasteride group<EG' or 'Finasteride group>EG'
§ - : not included

전립샘 비대 정도를 물리적으로 평가하는 방법은 크게 무게, 전립샘무게지수, 부피 등이 있었으며, 모든 연구는 관찰한 모든 항목에서 BPH군에 비해 유의하게 감소하는 것을 확인하였다. 6가지 연구에서 공통으로 평가한 전립샘 무게의 변화를 비교하여 그래프로 나타내었다(Fig. 2).

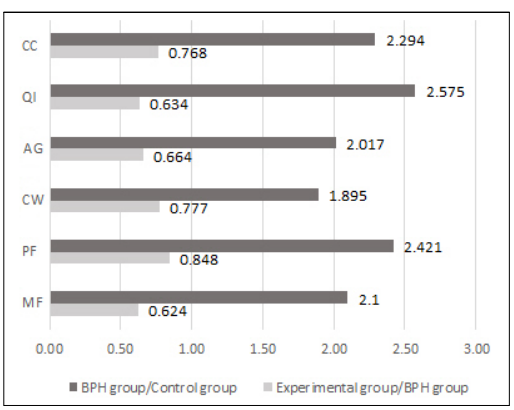

Fig. 2. Ratio of BPH to control group and experimental to BPH group on the prostate weight.

상피 두께는 선정한 6가지 약물 모두 BPH군에서 증가된 두께를 유의하게 감소시켰다. 이를 수치화하여 비교한 연구가 부족해 그래프로 비교할 수는 없었으나, 사군자의 경우 대조군 및 양성대조군에 비해서도 현저한 감소율을 보이는 것으로 나타났다(Table 2).

PSA 수치는 계피, 백하수오, 사군자에서 측정되었다. 계피와 사군자는 TP로 증가된 전립샘 조직의 PSA 단백질 발현을 유의하게 감소시켰으며 백하수오는 혈청 PSA 수치를 유의하게 감소시켰다. 특히 계피는 대조군과 비교 시에도 현저하게 PSA를 감소시키는 모습을 보였다(Fig. 3).

혈청 DHT 수치는 왕불류행, 지실, 백하수오, 석창포에서 측정되었으며, 전립샘의 DHT 수치는 사군자에서 관찰되었다. 이들은 모두 TP투여로 증가된 혈청 또는 전립샘의 DHT 수치를 유의하게 감소시켰으며 그 비율은 석창포에서 현저하였다(Fig. 4).

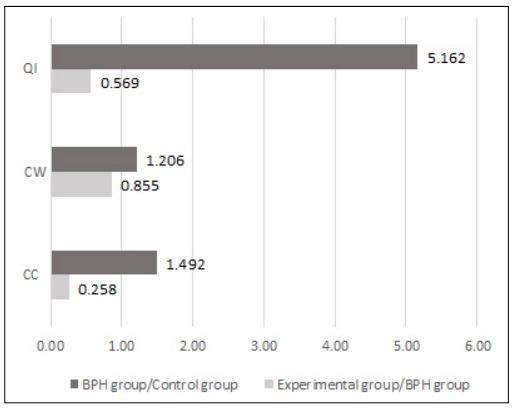

Fig. 3. Ratio of BPH to control group and experimental to BPH group on the PSA level.

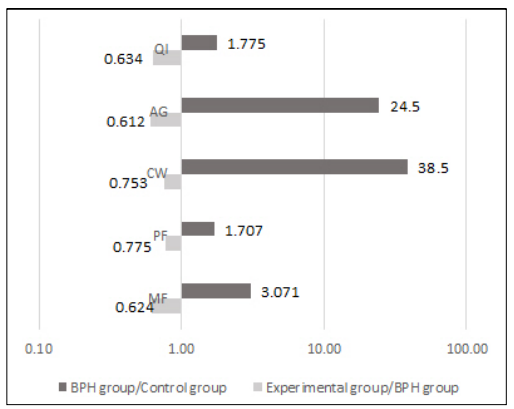

Fig. 4. Ratio of BPH to control group and experimental to BPH group on DHT level.

5-AR2 수치는 계피, 백하수오, 석창포, 사군자에서 측정되었다. 백하수오, 석창포, 사군자는 TP 투여 후 높아진 5-AR2 수치를 유의하게 감소시켰다. 계피는 TP투여 후 낮아진 5-AR2 수치를 유의하게 감소시켰다(Fig. 5).

AR수치는 계피, 백하수오, 석창포, 사군자에서 측정되었다. 이들은 모두 BPH군에서 증가된 AR 수치를 유의하게 감소시켰다. 특히 계피와 백하수오는 대조군과 비교했을 때에도 더 낮아진 결과를 보였으며, 계피의 경우 양성대조군 보다 더 높은 감소율을 나타냈다(Fig. 6).

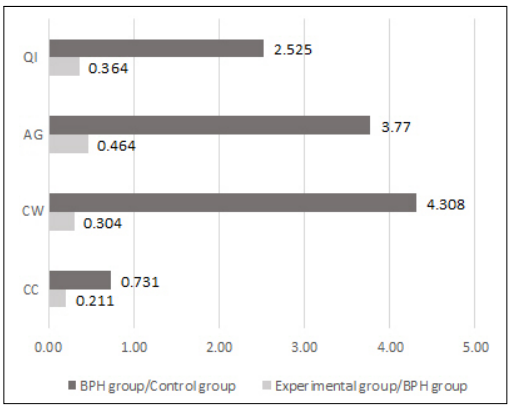

Fig. 5. Ratio of BPH to control group and experimental to BPH group on 5-AR2 level.

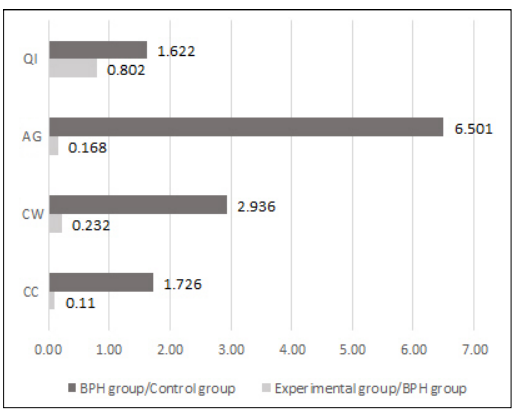

Fig. 6. Ratio of BPH to control group and experimental to BPH group on AR level.

이 밖에도 물리적 관찰에서는 체중(body weight, BW) 및 전립샘무게지수(prostate weight index, PWI)를 측정하였으며, 조직학적 관찰에서는 결합조직세포 공간(stromal cell space) 등을 관찰하였고, 혈청학적 관찰에서는 testosterone(T), 생화학 및 면역조직화학적 분석에서는 estrogen receptor α(ERα)의 전립샘 내 단백질 또는 mRNA 발현, steroid receptor coactivator 1(SRC1), B-cell lymphoma-2(Bcl-2), proliferating cell nuclear antigen(PCNA), cyclin D1, cleaved caspase-3 와 -9의 전립샘 내 발현, B-cell lymphoma 2(Bcl-2)/Bcl-2-associated X protein(Bax)

ratio, v-Akt murine thymoma viral oncogene(AKT), glycogen synthase kinase 3β(GSK3β) 등의 활성 및 iNOS, IL-1β, cyclooxygenase-2(COX-2), interleukin-6 (IL-6), nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells(NF-κB), catalase(CAT), superoxide dismutase(SOD), glutathione S-transferase(GST), glutathione reductase(GR), glutathione peroxidase (GPx), glutathione(GSH) 등이 사용되었다(Table 3).

Table 3. Effect of Single Herb Extract for Other Value Items

Herb	MF	CC	PF	CW	AG	QI
BW	-	≒‖	-	≒	▽	≒
PWI	▽*	▽	▽	-	▽	-
Stromal cell sapce	▽	-§	-	-	-	-
Testosterone	▽	-	▽	▽	▽	▽|
5AR1	-	-	-	▽	▼|	-
ER-α	-	▼†	-	-	-	-
SRC1	-	▽	-	-	-	-
CAT	-	-	△⌈‡	-	△	-
GPx	-	-	△	-	△	-
GR	-	-	▲	-	△	-
GST	-	-	-	-	△	-
GSH	-	-	-	-	△	-
SOD	-	-	△	-	△	-
PCNA	-	-	▽	-	-	▼|
Bcl-2/Bax ratio	-	-	-	-	-	▼
Bcl-2	-	-	-	▼|	-	▽
iNOS	-	-	-	-	▼|	-
IL-1β	-	-	-	-	▼|	-
IL-6	-	-	-	-	▼|	-
COX-2	-	-	-	-	▼|	-
NF-κB	-	-	-	-	▼|	-
Cyclin D1	-	-	-	-	-	▼|
Cleaved caspase-3	-	-	-	-	-	△
Cleaved caspase-9	-	-	-	-	-	△
AKT	-	-	-	-	-	▼
GSK3β	-	-	-	-	-	▽

* △ or ▽ : 'BPH<EG<CG' or 'BPH>EG>CG'
† ▲ or ▼ : 'BPH<CG<EG' or 'BPH>CG>EG'
‡ ⌈ or \| : 'Finasteride group<EG' or 'Finasteride group>EG'
§ - : not included
‖ ≒ : 'BPH≒CG≒EG'

Ⅳ. 고 찰

전립샘은 영아에서도 존재하나 그 크기가 발견하기 어려울 정도로 매우 작다. 사춘기가 되면서 남성호르몬의 작용으로 인해 전립샘이 조금씩 성장하다가 30세 전후에 약 20 g 정도가 되며, 그 후로는 변화가 없다가 40세 이후에 다시 성장하여 비대성 병변을 야기한다. 따라서 전립샘비대증 발생의 주요 인자는 연령증가와 남성호르몬이라고 볼 수 있다[27].

전립샘비대증이 생활요법으로 개선이 되지 않거나 중증도 이상의 증상이 있는 경우, 서양의학에서는 우선적으로 약물요법을 적용하는데 현재 서양의학에서 전립샘비대증 치료에 사용하는 대표적인 약물은 알파교감신경억제제와 5α-reductase inhibitor 두 가지이다[2]. 알파교감신경억제제는 전립샘비대증으로 인한 해부학적 폐색을 해소하는 것은 아니지만, 전립샘의 평활근에 위치한 알파교감신경 수용체에 작용하여 방광출구의 긴장도를 줄여준다. 그러나 임상증상 개선을 위해서는 지속적인 약물 복용이 필요하고, 교감신경차단에 의한 기립성 저혈압, 현훈, 두통, 전신무력, 성기능 장애 등의 부작용이 발생할 수 있다[28]. 전립샘의 성장이 남성호르몬 중에서 주로 DHT에 의해서 영향을 받는다는 것이 알려지면서 테스토스테론을 DHT로 전환하는 효소인 5α-reductase을 억제하는 약물인 finasteride가 개발되었다[16]. 이러한 5α-reductase inhibitor는 전립샘의 크기를 줄여 병의 진행을 막는데 효과적이나, 배뇨증상의 즉각적인 개선이 힘들고 적어도 6개월 이상 복용해야 임상 증상의 개선을 기대할 수 있으며 성욕감퇴, 사정장애, 발기부전 등의 부작용이 있다[29]. 또한 복용 중단 후 3개월이 지나면 배뇨증상, 전립샘 크기, DHT 수치가 치료 전 수준으로 다시 돌아간다. 뿐만 아니라 국내에서 비약물요법 중 81.0%에 이를 정도로 광범위하게 시행되고 있는 경요도전립샘절제술(Transurethral resectionof the prostate, TURP) 역시 수술 후 발기부전의 부작용이 4~10%로 보고되었고, 수술 후 5년내 전립샘비대증의 재발률이 2~10%에 이르는 것으로 나타나 문제시되고 있다[30-22]. 이처럼 지금까지 전립샘비대증 치료는 궁극적인 전립샘비대증의 개선에는 많은 한계가 있어 새로운 약물의 개발이 필요한 상황이다.

한약에 대한 연구는 중국과 한국을 중심으로 진행되어오고 있기는 하나 그 효능입증이 여러 처방 및 약재에 산재되어 있으며 실험에 사용된 처방 및 약재간의 유효성에 관한 비교가 부족하고 연구결과 정리가 여러 처방 및 약물에 산재되어 있어 실제 임상에 필요한 정보를 선택하는 데에는 용이하지 않다[6-15]. 이에, 이 논문에서는 TP로 유도된 전립샘 비대 병태 모델에 대한 한약물의 효과를 알아본 실험연구들을 비교 고찰하여 향후 연구에 도움이 되고자 하였다.

선정된 6편의 논문에서 사용된 실험동물, 용매, 전립샘 비대 유도 방법, 측정 지표 및 주요 결과에 대해 비교 고찰하였다. 또한 진단기준에 포함되는 항목을 반영할 수 있는 전립샘의 물리적 변화는 전립샘 무게로, 조직학적 변화는 상피 두께로, 혈청학적 변화는 PSA 및 DHT 등으로 관찰하였다.

전립샘 비대에 대한 단미 한약제의 효과를 평가하기 위해 사용된 대상은 SD 쥐가 주를 이루었고 Wistar를 대상으로 한 논문은 1편이었으며, 6주~12주 사이의 성체 수컷 쥐를 사용하였다. 이는 SD 쥐가 독성학과 약물학을 포함하는 생의학 연구의 거의 모든 분야에서 폭넓게 사용되고 있는 종이며, Wistar와 함께 양성과 비특이 전립샘 비대를 유발하기에 가장 적합하다는 선행연구를 따른 것으로 생각된다[33].

선정된 모든 연구는 전립샘 비대 모델 유발 물질로 TP를 이용하였다. 3편의 연구에서는 고환 절제술을 시행하였으나 나머지 3편에서는 고환 절제술에 대한 언급이 없어 시행 유무를 알 수 없었다. 한편 전립샘 비대 동물 실험에는 TP를 사용하는 것 외에도 estradiol과 testosterone을 동시에 주입하거나 DHT, 또는 prolactin을 주입하는 방법, 비만식이 투여 등 다양한 모델이 있다[34-36]. 앞서 언급

한 바 있듯, testosterone이 노화에 따라 감소하는데에 반해 5-AR2의 활성은 유지되어 상대적으로 DHT의 활성은 우세해지는 것이 전립샘 비대증 환자의 병태생리이다. 이를 반영하여 TP 유도법이 아닌, 다른 방식의 동물모델에서도 동일한 효능을 입증한다면 그 쓰임에 대한 근거수준을 높일 수 있을 것으로 사료된다.

전립샘 비대 정도를 물리적으로 평가하는 방법은 크게 무게, 전립샘무게지수, 부피 등이 있었으며, 모든 연구는 관찰한 모든 항목에서 BPH군에 비해 유의하게 감소하는 것을 확인하였다. 6가지 연구에서 공통으로 평가한 전립샘 무게의 변화는 BPH군과 비교 시, 왕불류행 37.6%, 사군자 36.6%, 석창포 33.6%, 육계 23.2%, 백하수오 22.3% 순의 회복률을 보였다(Fig. 2).

상피 두께는 선정한 6가지 약물 모두 BPH군에서 증가된 두께를 유의하게 감소시켰다. 이를 수치화하여 비교한 연구가 부족해 그래프로 비교할 수는 없었으나, 사군자의 경우 대조군 및 양성대조군에 비해서도 현저한 감소율을 보이는 것으로 나타났다(Table 2).

PSA 감소율을 수치화하면 육계 74.2%, 사군자 43.1%, 백하수오 14.5%로 나타낼 수 있다. 다만 육계와 사군자는 전립샘 조직의 PSA 단백질 발현 정도를, 백하수오는 혈청 PSA 수치를 보고한 것이기에 단면적으로는 비교할 수 없는 부분으로 생각된다. 한편 육계의 경우, 대조군과 비교했을 때에도 두드러지게 PSA 단백질 발현을 감소시킨 것으로 보고되었다(Fig. 3).

혈청 DHT 수치는 왕불류행, 지실, 백하수오, 석창포에서 측정되었으며 전립샘의 DHT 수치는 사군자에서 관찰되었다. 이들은 모두 TP투여로 증가된 혈청 또는 전립샘의 DHT 수치를 유의하게 감소시켰으며 그 비율은 석창포 38.8%, 왕불류행 37.6%, 사군자 36.6%, 백하수오 24.7%, 지실 22.5% 순으로 석창포에서 현저하였다(Fig. 4).

5AR-2 수치의 변화를 확인한 모든 연구에서는 실험군이 대조군 대비 유의하게 감소한다고 보고하였으며 그 비율은 육계 78.9%, 백하수오 69.6%, 사군자 63.6%, 석창포 53.6% 순이었다. 다만 다른 연구와는 달리, 육계 실험에서는 대조군보다 BPH군에서 5AR-2 수치가 낮아졌는데, 이러한 결과가 고환 절제술을 하지 않은 점과 대체로 4주간 투여하는 TP를 8주간 투여한 점이 결합되어 내인성 성호르몬 조절반응의 일환으로 나타났는지에 대해서는 추가적인 연구가 필요한 부분으로 사료된다.

AR수치를 확인한 모든 연구에서는 실험군이 대조군 대비 유의하게 그 발현을 감소시킨다고 하였다. 보고된 수치 중 육계와 석창포는 각각 89.0%, 83.2%의 감소율로 대조군에 비해서도 더 낮은 결과를 보였으며, 백하수오 76.8%, 사군자 19.8% 순이었다. 이 중에서도 육계는 finasteride와 비교 시에도 더 유의한 감소경향을 나타내었는데, 이는 육계의 주 성분인 engenol이 AR 길항작용을 활성하여[37] 인간 전립샘암 세포주인 DU145의 세포성장을 유의하게 억제한다는 기존의 연구결과와도 일치되는 부분이다[38].

이외의 약물에서도 성분으로 살펴본 바에 의하면 왕불류행에서는 DHT를 감소시키는 것으로 알려진 α-spinasterol[39], 사군자의 경우 5AR-2 수치를 감소시키는 ellagitannin[40], 석창포에서 지질생성 억제 및 지방분해에 관여하는 asarone[41], 지실에서 전립샘 무게를 감소시키는 naringin[42], 백하수오에서는 알데하이드산화효소 활성 및 지질 과산화를 저해하는 gagaminine[43]과 혈관신생을 억제하여 암세포 침범을 막는 wilfoside K1N[44,45] 및 산화스트레스로 유발된 독성에 대해 신경보호효과를 갖는 cynandione A[46]의 작용이 복합되어 효능을 나타낸 것으로 생각된다.

한편, 다낭성 난소 및 골다공증 동물모델을 유도할 때에도 TP 주입[47] 및 생식기 제거[48] 등 전립샘 비대와 유사한 방법을 사용하는 것으로 알려졌는데, 성호르몬의 불균형에서 말미암은 병적 상태에 영향력을 나타낸다는 공통분모를 고려할 때, 이들

연구에서 효능을 보인 한약재를 전립샘비대 모델에 적용할 경우에도 의미 있는 결과를 보일 것으로 사료된다.

이처럼 TP로 유발된 전립샘 비대증 병태 모델의 전립샘 무게, 상피 두께, PSA, DHT, 5-AR2 및 AR 수치에 대한 단미 한약재의 영향력을 보고한 연구를 살펴보았다. 이 외에 면역 및 염증 관련 인자 등에 대해서도 각 실험연구에서 평가된 부분이 있었으나(Table 3), 같은 항목을 평가한 연구가 50% 미만이며, cleaved caspase-3, Bcl-2 등의 경우, 전립샘 비대증 환자와 정상인에서 그 차이가 유의하지 않다는 보고[49]가 있어 아직 연구가 더 필요한 부분으로 사료된다. 이러한 요소들은, 전립샘 비대증후군의 병태생리를 파악을 위한 연구에서는 그 중요도를 높게 둘 수 있는 부분이나, 약의 효능을 보고자 할 때는 주요 진단 기준과 관련된 항목들이 먼저 평가된 후에 추가적으로 다뤄져야하는 부분이라고 생각된다.

본 연구는 국내외 데이터베이스를 대상으로 전립샘 비대 유발 동물 모델에게 단미 한약재를 적용하여 그 효과를 연구한 논문들을 비교 분석하였다. 이는 향후 전립샘 비대 증후군 관련 한약 연구에 유용한 기초자료로 활용 될 수 있을 것으로 사료되지만, 각 실험의 중재내용이나 환경적 요소에 상이한 부분이 있어 그 비교 결과의 신뢰도에 한계를 가지고 있다.

V. 결 론

국내외 발표된 전립샘 비대 쥐 모델에 대하여 효능을 실험한 6가지 단미 한약재를 전립샘 무게, 전립샘의 상피 두께, PSA 및 DHT 수치, 5-AR2, AR의 발현 정도를 중심으로 살펴본 바에 따르면 육계, 백하수오, 석창포, 지실, 사군자, 왕불류행은 각 연구의 평가항목에서 유의한 결과를 나타내었다.

참고문헌

1. Nickel JC. Inflammation and Benign Prostatic Hyperplasia. *Urol Clin North Am* 2008;35(1):109-15.
2. Edwards JL. Diagnosis and management of benign prostatic hyperplasia. *Am Fam Physician* 2008;77(10):1403-10.
3. McConnell JD. The pathophysiology of benign prostatic hyperplasia. *J Androl* 1991;12(6):356-63.
4. Thigpen AE, Silver RI, Guileyardo JM, Casey ML, McConnell JD, Russell DW. Tissue distribution and ontogeny of steroid 5alpha-reductase isozyme expression. *J Clin Invest* 1993;92(2):903-10.
5. Steers WD. 5alpha-reductase activity in the prostate. *Urology* 2001;58(6):17-24.
6. Ma CH, Lin WL, Lui SL, Cai XY, Wong VT, Ziea E, et al. Efficacy and safety of Chinese herbal medicine for benign prostatic hyperplasia: systematic review of randomized controlled trials. *Asian J Androl* 2013;15(4):471-82.
7. Kim JS, Han YH, Kim YS. The Effects of Scutellaria baicalensis on Experimental Rat Model of 7. Benign Prostatic Hyperplasia. *Korean J Orient Int Med* 2009;30(2):327-37.
8. Park JJ. The Effects of Phellodendri Cortex Ex on Experimental Rat Model of Benign Prostatic Hyperplasia. *Dongshin university* 2009.
9. Lee SH, Ahn YM, Ahn SY, Kim YO, Lee BC. The Antihyperplastic Effect of Oral Curcuma longa Ingestion in a Rat Model of Benign Prostatic Hyperplasia. *Korean J Orient Int Med* 2009;30(2):355-64.
10. Lee DH. The Effects of Lygodium japonicum on Experimental Rat Model of Benign Prostatic Hyperplasia. *Dongshin university* 2010.
11. Lee MH. The Effects of Anemarrhena asphodeloides on Experimental Rat Model of Benign Prostatic

Hyperplasia. *Dongshin university* 2011.
12. Kim CW, Lee KH. Effects of Paljeong-san Pharmacopuncture on Experimental Rat Model of Benign Prostatic Hyperplasia. *J Korean Acupunct Mox Med Sci* 2014;31(1):95-103.
13. Lee BS. Effects of corni fructus extract on testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats. *Kyunghee university* 2015.
14. Lee KH. Effects of Igongsan on testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats. *Kyunghee university* 2016.
15. Yoon DY. Effects of Angelicae Gigantis Radix Water Extract on Testosterone-induced Benign Prostatic Hyperplasia in Rats. *Kyunghee university* 2017.
16. Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H. Dihydrotestosterone and the concept of 5alpha-reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 2002;19(6):413-25.
17. Kaplan SA. AUA Guidelines and Their Impact on the Management of BPH: An Update. *Rev Urol* 2004;6(9):S46-52.
18. Traish A, Haider KS, Doros G, Haider A. Long-term dutasteride therapy in men with benign prostatic hyperplasia alters glucose and lipid profiles and increases severity of erectile dysfunction. *Mol Biol Clin Investig* 2017;30(3). Available from: URL:https://doi.org/10.1515/hmbci-2017-0015.
19. McPartland JM, Pruitt PL. Benign prostatic hyperplasia treated with saw palmetto: a literature search and an experimental case study. *J Am Osteopath Assoc* 2000;100(2):89-96.
20. Fagelman E, Lowe FC. Herbal medications in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH). *Urol Clin North Am* 2002;29(1):23-9.
21. Lee MY, Shin IS, Seo CS, Lee NH, Ha HK, Son JK, et al. Effects of Melandrium firmum methanolic extract on testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in Wistar rats. *Asian J Androl* 2012;14(2):320-4.
22. Choi HM, Jung Y, Park J, Kim H, Youn D, Kang J, et al. Cinnamomi Cortex (Cinnamomum verum) Suppresses Testosterone-induced Benign Prostatic Hyperplasia by Regulating 5α-reductase. *Sci Rep* 2016;6:31906. Available from: URL: https://doi:10.1038/srep31906
23. Jeon WY, Kim OS, Seo CS, Jin SE, Kim JA, Shin HK, et al. Inhibitory effects of Ponciri Fructus on testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats. *BMC Complement Altern Med* 2017;17(1):384-93.
24. Lee G, Shin J, Choi H, Jo A, Pan S, Bae D, et al. Cynanchum wilfordii Ameliorates Testosterone-Induced Benign Prostatic Hyperplasia by Regulating 5α-Reductase and Androgen Receptor Activities in a Rat Model. *Nutrients* 2017;9(10):E1070. Available from: URL:https://doi:10.3390/nu9101070.
25. Moon JM, Sung HM, Jung HJ, Seo JW, Wee JH. In vivo evaluation of hot water extract of Acorus gramineus root against benign prostatic hyperplasia. *BMC Complement Altern Med* 2017;17(1):414. Available from: URL:https://doi:10.1186/s12906-017-1887-9.
26. Wijerathne C, Park HS, Jeong HY, Song JW, Moon OS, Seo YW, et al. Quisqualis indica Improves Benign Prostatic Hyperplasia by Regulating Prostate Cell Proliferation and Apoptosis. *Biol Pharm Bull* 2017;40(12):2125-33.
27. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984;132(3):474-9.
28. O'Leary MP. Tamsulosin : current clinical experience. *Urology* 2001;58(6):42-8.

29. Giuliano F. Impact of medical treatments for benign prostatic hyperplasia on sexual function. *BJU Int* 2006;97(2):34-8.
30. Levy A, George PS. Benign prostatic hyperplasia: when to 'watch and wait,' when and how to treat. *Cleve Clin J Med* 2007;74(3):S15-20.
31. Lourenco T, Pickard R, Vale L, Grant A, Fraser C, MacLennan G, et al. Alternative Approaches to Endoscopic Ablation for Benign Enlargement of the Prostate: Systematic Review of Randomised Controlled Trials. *BMJ* 2008;337(7660):36-9.
32. Patel AK, Chapple CR. Benign prostatic hyperplasia: treatment in primary care. *BMJ* 2006;333(7567):535-9.
33. Scolnik MD, Servadio C, Abramovici A. Comparative study of experimentally induced benign and atypical hyperplasia in the ventral prostate of different rat strains. *J Androl* 1994;15(4):287-97.
34. Carbajal D, Arruzazabala Mde L, Rosa M, Molina V, Rodríguez E, González V. Effects of D-004, a lipid extract from Cuban royal palm fruit, on inhibiting prostatic hypertrophy induced with testosterone or dihydrotestosterone in a rat model: A randomized, controlled study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2004;65(6):505-14.
35. Herrera-Covarrubias D, Coria-Avila GA, Chavarría-Xicoténcatl P, Fernández-Pomares C, Manzo J, Aranda-Abreu GE, et al. Long-term administration of prolactin or testosterone induced similar precancerous prostate lesions in rats. *Exp Oncol* 2015;37(1):13-8.
36. Colado-Velázquez J, Mailloux-Salinas P, Medina-Contreras J, Cruz-Robles D, Bravo G. Effect of Serenoa Repens on Oxidative Stress, Inflammatory and Growth Factors in Obese Wistar Rats with Benign Prostatic Hyperplasia. *Phytother Res* 2015;29(10):1525-31.
37. Ogawa Y, Akamatsu M, Hotta Y, Hosoda A, Tamura H. Effect of essential oils, such as raspberry ketone and its derivatives, on antiandrogenic activity based on in vitro reporter gene assay. *Bioorg Med Chem Lett* 2010;20(7):2111-4.
38. Carrasco AH, Espinoza CL, Cardile V, Gallardo C, Cardona W, Lombardo L, et al. Eugenol and its synthetic analogues inhibit cell growth of human cancer cells (Part I.). *J Braz Chem Soc* 2008;19(3):543-8.
39. Lee MY, Shin IS, Hwangbo K, Seo CS, Son JK, Shin HK. α-spinasterol from Melandrium firmum attenuates benign prostatic hyperplasia in a rat model. *Mol Med Rep* 2014;9(6):2362-6.
40. Hirano Y, Kondo R, Sakai K. 5α-Reductase inhibitory tannin-related compounds isolated from Shorea laeviforia. *J Wood Sci* 2003;49(4):339-43.
41. Lee SH, Kim KY, Ryu SY, Yoon Y, Hahm DH, Kang SA, et al. Asarone inhibits adipogenesis and stimulates lipolysis in 3T3-L1 adipocytes. *Cell Mol Biol* 2010;56:1215-22.
42. Naresh KN, Aparna B, Veeresh B. Protective Effect of Naringin on Testosterone Induced Benign Prostatic Hyperplasia in Rats. *Int J Pharm Res Scholars* 2013;2(2):239-44.
43. Lee DU, Shin US, Huh K. Structure-activity relationships of gagaminine and its derivatives on the inhibition of hepatic aldehyde oxidase activity and lipid peroxidation. *Arch Pharm Res* 1998;21(3):273-7.
44. Hwang BY, Kim SE, Kim YH, Kim HS, Hong YS, Ro JS, et al. Pregnane glycoside multidrug-resistance modulators from Cynanchum wilfordii. *J Nat Prod* 1999;62(4):640-3.
45. Kim MS, Baek JH, Park JA, Hwang BY,

Kim SE, Lee JJ, et al. Wilfoside K1N isolated from Cynanchum wilfordii inhibits angiogenesis and tumor cell invasion. *Int J Oncol* 2005;26(6):1533-9.

46. Lee MK, Yeo H, Kim J, Markelonis GJ, Oh TH, Kim YC. Cynandione A from Cynanchum wilfordii protects cultured cortial neurons from toxicity induced by H2O2, L-glutamate, and kainite. *J Neurosci Res* 2000;59(2):259-64.
47. Zhou J, Qu F, Barry JA, Pan JX, Wang FF, Fu ZZ, et al. An atractylodes macrocephala koidz extract alleviates hyperandrogenism of polycystic ovarian syndrome. *Int J Clin Exp Med* 2016;9(2):2758-67.
48. Tang YQ, Li C, Sun XJ, Liu Y, Wang XT, Guo YB, et al. Fructus Ligustri Lucidi modulates estrogen receptor expression with no uterotrophic effect in ovariectomized rats. *BMC Complement Altern Med* 2018;18(1):118-25.
49. Ruan Y, Jiang CY, Wang XH, Jiang Qi, Han BM, Sun XW, et al. Clinical relevance and implications of autophagy-related proteins in benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Exp Pathol* 2017;10(4):4705-18.