

만성 세균성 전립선염 모델 쥐에서 Ginsenoside 혹은 Urovaxom[®]과 Ciprofloxacin의 상승효과

Synergistic Effect between Ginsenoside or Urovaxom[®] with Ciprofloxacin on Chronic Bacterial Prostatitis Rat Model

Yong-Sun Choi, Yong-Hyun Cho, Chang-Hee Han

From the Department of Urology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose: Chronic bacterial prostatitis (CBP) is one of the most common urological diseases in adult males, for which antibiotic therapy is the gold standard treatment. However, long-term therapy has many side effects and results in antibiotic resistance. For these reasons, a new treatment modality, which can replace the traditional antibiotic therapy, is required. Ginsenoside has various confirmed bacterial clearance effects in the respiratory system and on immune modulation. Urovaxom[®] also has confirmed effects on immune modulation, with a preventive effect on recurrent urinary tract infection (UTI). Therefore, the anti-bacterial and synergistic effects of ginsenoside and Urovaxom[®] were evaluated for the treatment of CBP in animal model.

Materials and Methods: The 60 rats demonstrating CBP were randomly divided into 6 groups; the control, ciprofloxacin, ginsenoside, Urovaxom[®], ciprofloxacin with ginsenoside, and ciprofloxacin with Urovaxom[®] groups. All drug treatments were conducted for 2 weeks. After treatment, the results were analysed microbiologically and histopathologically.

Results: The microbiological cultures of the prostate and urine samples and the histological findings of the prostate demonstrated reduced bacterial growth and improved inflammatory responses in all the experimental groups compared with the control group. The ciprofloxacin, and Urovaxom[®] with ciprofloxacin groups showed statistically significant decreases in bacterial growth and improvements in inflammatory responses compared to the control group ($p < 0.05$). The ginsenoside with ciprofloxacin group showed no statistical significance ($p > 0.05$), but the mean difference was very large.

Conclusions: Ginsenoside and Urovaxom[®] may be effective materials in CBP treatment, and has synergistic effects as a combination treatment. Therefore, the combination therapy of ginsenoside with ciprofloxacin or Urovaxom[®] with ciprofloxacin will be effective treatments of CBP. (Korean J Urol 2007;48:849-857)

Key Words: Ginsenosides, Urovaxom[®], Antibiotics, Prostatitis

대한비뇨기과학회지
제 48 권 제 8 호 2007

가톨릭대학교 의과대학
비뇨기과학교실

최용선 · 조용현 · 한창희

접수일자 : 2007년 5월 3일
채택일자 : 2007년 6월 25일

교신저자: 한창희
의정부성모병원 비뇨기과
경기도 의정부시 금오동 65-1
☎ 480-717
TEL: 031-820-3128
FAX: 031-847-2548
E-mail: urohan@catholic.ac.kr

서 론

만성 세균성 전립선염은 남성에서 재발성 요로 감염의

가장 흔한 원인 중 하나로 알려져 있으며, 이로 인해 고통 받는 환자로 인한 사회, 경제적 비용은 매년 증가하고 있는 추세이다. 만성 세균성 전립선염은 전립선의 지속적인 병 원성 세균을 특징으로 하며, 그 원인과 병리기전이 매우 다

양하여 비뇨기과 의사들과 환자들에게 그 진단과 치료에 어려움을 주고 있다.^{1,2} 이런 와중에 1980년대 중반에 등장한 quinolone 계통의 약물은 전립선 조직 내로의 침투력이 매우 우수한 약제로 각광을 받았으나, 장기적인 관점에서 볼 때, 치료 효과의 우수성은 아직 입증되지 않은 것으로 알려져 있다.³ 이러한 원인으로는 감염으로 인한 환경의 변화와 전립선 내의 석회화로 인해 세균들이 항생제로부터 보호받고 있기 때문이라는 의견이 있다.³ 이런 이유로 재발이 잦은 환자들에게는 항생제를 장기 복용시키거나, 항생제 중지 후 증상이 심해지는 환자에게는 저용량의 항생제 지속 투여를 권하게 되며, 치료의 목적 자체를 완치에서 증상의 개선으로 전환시키게 되었다. 이러한 삶의 질을 개선시키기 위한 방법의 하나로, 항생제 약물 요법에 더불어 병합요법이나, 식이 요법 혹은 대증 요법을 병행하는 경우를 생각해 볼 수 있으며, 최근 인삼에서 추출한 성분 중 하나인 ginsenoside가 만성 염증에서 세균의 제거에 효과가 있음을 보여주는 연구 결과가 대두되고 있어^{4,8} 본 실험에서 우리는 만성 세균성 전립선염 동물 모델을 이용하여 ginsenoside가 만성 세균성 전립선염 치료에 얼마만큼 효과가 있는지의 여부를 확인하고자 하였다. 또한 이미 재발성 요로감염에 예방적으로 쓰이고 있는 Urovaxom[®],^{9,10}을 전립선염에 광범위하게 사용되고 있는 항생제인 ciprofloxacin¹¹과 함께 사용했을 때, 만성 세균성 전립선염 치료에 상승효과가 있을지 여부를 확인하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 실험동물

실험동물은 체중 250-350g의 Wistar 수컷 흰쥐를 일주일간의 적응기간을 거친 뒤 사용하였다.

2. 만성 세균성 전립선염 모델

흰쥐를 이용한 만성 세균성 전립선염 모델은 10⁸CFU/ml의 *E. coli*를 요도에 주입하는 방법을 사용하였다.¹²⁻¹⁵ 전립선염의 주요 병원균으로 알려진 *Escherichia coli* Z17 (02:K1: H⁻)을 사용하였으며, 이 병원균은 70°C의 배양기 내에서 배양액인 tryptic soy broth (TSB)에 24시간 배양 후 주입 직전에 세균수가 1x10⁸CFU/ml이 되도록 TSB에서 정량 재배양하였다.¹⁶ 실험동물 (n=72)을 Ether를 이용하여 마취 후 요도 주위를 70% alcohol로 소독하였다. 멸균된 polyethylene tube를 실험동물의 요도에 삽입하고 인슐린 주사기를 사용하여 실험동물 각각의 전립선 요도에 *Escherichia coli* Z17 (02:K1: H⁻) 현탁액 (1x10⁸CFU/ml) 0.2ml씩을 주입 후 마취를 1시간 동안 유지하여 쥐의 움직임에 의한 소변의 누출이 없도록

하여 세균이 전립선 내로 침투할 충분한 시간을 유지하도록 하였다.

모델의 확인 검증을 위해서 *E. coli* 주입 후 4주째에 전립선 조직검사를 시행하며, 동시에 소변을 채취하여 McConkey agar 배양검사를 시행하였다. 현미경학적으로 만성 세균성 전립선염은 염증세포의 침윤 및 간질 섬유화, 선소포의 폐쇄를 특징으로 하므로, 각 표본에서 조직학적으로 만성 세균성 전립선염을 만족하며 배양 검사에서 세균 균주수가 조직의 gram당 20CFU 이상인 것을 만성 세균성 전립선염 모델로 선택하였다.

3. 실험군

60마리의 만성 세균성 전립선염 모델을 무작위로 6개 군으로 나누었다.

1) 대조군 (n=10): *E. coli* 현탁액 주입 후 4주째부터 2주일간 1일 2회씩 경구 위관을 이용하여 1cc의 phosphate buffered saline (PBS, pH 7.2)를 투여하였다.

2) Ciprofloxacin 투여군 (n=11): *E. coli* 현탁액 주입 후 4주째부터 2주일간 1일 2회씩 경구 위관을 이용하여 ciprofloxacin (Cycin[®], 일동제약, 서울, 한국) 2.5mg/kg을 증류수 1cc에 희석 후 투여하였다.

3) Ginsenoside 투여군 (n=11): *E. coli* 현탁액 주입 후 4주째부터 2주일간 1일 2회씩 경구 위관을 이용하여 ginsenoside (비트로시스, 경북, 한국) 50mg/kg의 농축액을 1cc의 증류수에 희석 후 투여하였다.

4) Urovaxom[®] 투여군 (n=13): *E. coli* 현탁액 주입 후 4주째부터 2주일간 1일 2회씩 경구 위관을 이용하여 Urovaxom[®] (Urovaxom[®], 아주약품, 서울, 한국) 50mg/kg을 증류수 1cc에 희석 후 투여하였다.

5) Ginsenoside와 ciprofloxacin 병용 투여군 (n=13): *E. coli* 현탁액 주입 후 4주째부터 2주일간 1일 2회씩 경구 위관을 이용하여 ciprofloxacin 2.5mg/kg을 증류수 1cc에 희석하고 ginsenoside 50mg/kg의 농축액을 1cc 증류수에 희석 후 투여하였다.

6) Urovaxom[®]과 ciprofloxacin 병용 투여군 (n=13): *E. coli* 현탁액 주입 후 4주째부터 2주일간 1일 2회씩 경구 위관을 이용하여 ciprofloxacin 2.5mg/kg을 증류수 1cc에 희석하여 주고 Urovaxom[®] 50mg/kg 농축액을 1cc의 증류수에 희석 후 투여하였다.

4. 조직과 표본의 검체 채취

2주간의 실험을 마친 후, 실험동물들은 ketamine (50mg/kg)과 xylazine (12mg/kg)을 이용하여 전신 마취 후 전립선을 절제하여, 전립선 조직을 취하였으며, 방광천자를 통해 소

변 검체를 채취하였다.

5. 미생물학 검사

약물투여 후 2주째 (*E. coli* 현탁액 주입 후 6주째) 실험동물에서 얻은 전립선 조직의 일부를 10ml의 PBS에서 15분간 초음파 처리한 후 *E. coli* 배양검사를 시행하였다. 또한, 방광 천자를 통해 채취한 소변으로 *E. coli* 배양검사를 시행하였으며, 전립선 조직에서의 세균 균주수 (CFU) 평가는 전립선의 gram당 CFU의 평균 $\log \pm$ 표준편차로 표시하였다.

6. 병리 조직학 검사

각 군에서 채취한 전립선 조직을 10% 중성 포르말린에서 고정하였으며, 이후 얻은 절편을 Hematoxylin-Eosin 염색을 시행하여 실험군을 모르는 병리학자 2명에 의해 만성 염증 세포의 침윤, 선 소포 변화, 간질 섬유화의 세 가지 기준에 따라 만성 세균성 전립선염의 정도를 기술하였다. 각 항목 정도에 따라 만성 세균성 전립선염의 증거가 없으면 0점, 10% 미만에서 1점, 10-25%에서 2점, 25-50%에서 3점, 50-75%에서 4점 75-100%에서 5점을 기록하여 전립선염의 정도를 기술하였다.¹²

7. 통계 분석 방법

모든 실험 자료는 SPSS[®] for Microsoft Windows[®]를 이용하여 평균값 \pm 표준편차로 자료를 분석하였고, 각 군의 감염률과 세균수는 Wilcoxon signed rank sum test와 ANOVA를 이용하여 분석하였으며, 결과의 확인을 위해 Turkey 사후 검정을 시행하였다. 통계적 유의 수준은 p값이 0.05 미만인 경우로 한정하였다.

결 과

미생물학적 소견과 조직학적 소견으로 만성 세균성 전립선염 동물 모델은 83.3% (72마리 중 60마리)에서 만들어졌다. 2마리는 실험 시작 직후 사망했으며 10마리는 전립선염증 소견이 없는 것으로 나타났다.

1. 전립선 조직과 요 세균 배양의 미생물학적 자료

60마리 중 58마리가 실험 자료에 사용되었다. 2마리는 실험 중 질식 및 패혈증으로 사망하였다. 전립선 조직배양검사 결과 대조군과 비교하였을 때 ciprofloxacin 투여군 (68.700 ± 13.439 , $p < 0.05$), ginsenoside 투여군 (45.778 ± 13.807 , $p < 0.05$), Urovaxom[®] 투여군 (46.111 ± 13.807 , $p < 0.05$), ginsenoside와 ciprofloxacin 병용투여군 (82.300 ± 13.439 , $p < 0.05$), Urovaxom[®]과 ciprofloxacin 병용투여군 (93.100 ± 13.439 , $p <$

0.05)에서 통계학적으로 유의한 수준의 세균수의 감소를 보였다.

Ginsenoside 단독 투여군과 ginsenoside와 ciprofloxacin 병용투여군을 비교하였을 때, 통계적으로 유의한 정도의 세균수 차이는 없는 것으로 확인되었다 (36.522 ± 13.807 , $p > 0.05$).

Urovaxom[®] 단독 투여군과 Urovaxom[®]과 ciprofloxacin 병용투여군을 비교하였을 때, 통계적으로 의미 있는 세균수의 감소 결과를 확인할 수 있었다 (46.989 ± 13.807 , $p < 0.05$).

Table 1. Microbiological data of the prostate tissue and urine culture samples

(I) group	(J) group	Mean difference (I-J)	Standard error	p-value	Culture negative
1	2	68.7000 (*)	13.43868	<0.001	0% (0/10)
	3	45.7778 (*)	13.80694	0.020	
	4	46.1111 (*)	13.80694	0.018	
	5	82.3000 (*)	13.43868	<0.001	
	6	93.1000 (*)	13.43868	<0.001	
2	1	-68.7000 (*)	13.43868	<0.001	60% (6/10)
	3	-22.9222	13.80694	0.564	
	4	-22.5889	13.80694	0.579	
	5	13.6000	13.43868	0.912	
	6	24.4000	13.43868	0.465	
3	1	-45.7778 (*)	13.80694	0.020	11% (1/9)
	2	22.9222	13.80694	0.564	
	4	0.3333	14.16562	1.000	
	5	36.5222	13.80694	0.105	
	6	47.3222 (*)	13.80694	0.014	
4	1	-46.1111 (*)	13.80694	0.018	33% (3/9)
	2	22.5889	13.80694	0.579	
	3	-0.3333	14.16562	1.000	
	5	36.1889	13.80694	0.110	
	6	46.9889 (*)	13.80694	0.015	
5	1	-82.3000 (*)	13.43868	<0.001	80% (8/10)
	2	-13.6000	13.43868	0.912	
	3	-36.5222	13.80694	0.105	
	4	-36.1889	13.80694	0.110	
	6	10.8000	13.43868	0.966	
6	1	-93.1000 (*)	13.43868	<0.001	100% (10/10)
	2	-24.4000	13.43868	0.465	
	3	-47.3222 (*)	13.80694	0.014	
	4	-46.9889 (*)	13.80694	0.015	
	5	-10.8000	13.43868	0.966	

*: $p < 0.05$, compare with the control group. Group 1: control, Group 2: ciprofloxacin treatment for 2 weeks, Group 3: ginsenoside treatment for 2 weeks, Group 4: Urovaxom[®] treatment for 2 weeks, Group 5: ginsenoside with ciprofloxacin treatment for 2 weeks, Group 6: Urovaxom[®] with ciprofloxacin treatment for 2 weeks

요배양검사상에서는 총 28마리에서 세균배양을 관찰할 수 없었으며, ciprofloxacin 단독투여군에서 60% (6/10), Ginsenoside 단독투여군에서 11% (1/9), Urovaxom[®] 단독투여군에서 33% (3/9), ciprofloxacin과 ginsenoside 병용투여군에서 80% (8/10), ciprofloxacin과 Urovaxom[®] 병용투여군에서 100% (10/10)로 세균 배양 검사에서 음성 소견을 나타냈다 (Table 1).

2. 전립선 조직의 조직학적 자료

치료 시행 2주 후 채취한 전립선 조직에서 염증세포의 조직 내 침윤, 선소포의 변화와 간질 섬유화 각각을 확인한 후 이를 점수화하여 평가하였다 (Fig. 1-6).

조직 내 염증세포 침윤 정도는 대조군과 비교하였을 때,

ciprofloxacin 투여군 (2.900 ± 0.506 , $p < 0.05$), Urovaxom[®] 투여군 (1.889 ± 0.520 , $p < 0.05$), ginsenoside와 ciprofloxacin 병용 투여군 (3.800 ± 0.506 , $p < 0.05$), Urovaxom[®]과 ciprofloxacin 병용투여군 (3.900 ± 0.506 , $p < 0.05$)에서 통계학적으로 유의한 수준의 차이를 확인할 수 있었으나, ginsenoside 단독투여군에서는 통계적으로 유의한 차이를 확인하지 못하였다 (1.444 ± 0.520 , $p > 0.05$). 또한 ginsenoside 단독투여군과 ginsenoside와 ciprofloxacin 병용투여군을 비교하였을 때, 통계적으로 유의한 차이가 있음을 확인하였으며 (2.356 ± 0.520 , $p < 0.05$), Urovaxom[®] 단독투여군과 Urovaxom[®]과 ciprofloxacin 병용투여군의 비교에서도 같은 결과를 확인할 수 있었다 (2.011 ± 0.520 , $p < 0.05$) (Table 2).

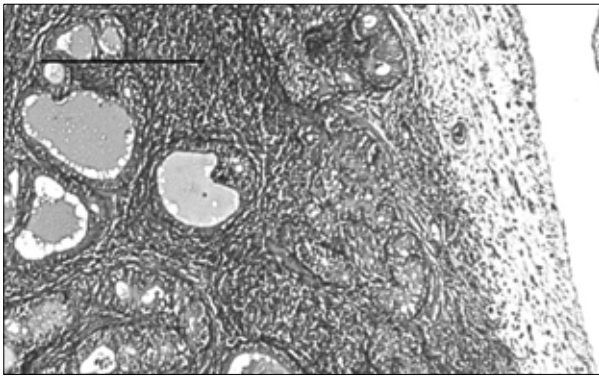


Fig. 1. Prostate section of a rat with chronic bacterial prostatitis obtained 2 weeks after PBS treatment. The acinar structures are severely shrunken and obliterated. Marked chronic inflammatory cell infiltration and interstitial fibrosis are seen (H&E, Bar=200 μ m). PBS: phosphate buffered saline.

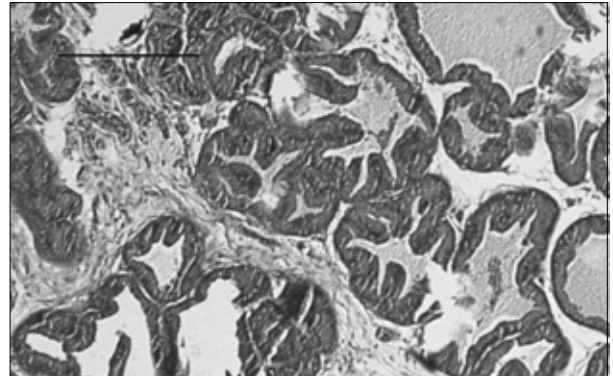


Fig. 3. Prostate section of a rat with chronic bacterial prostatitis obtained 2 weeks after ginsenoside treatment. The acinar structures are moderately atrophied, shrunken and obliterated. Lymphocyte infiltration, with interstitial fibrosis, is clearly seen (H&E, Bar=200 μ m).

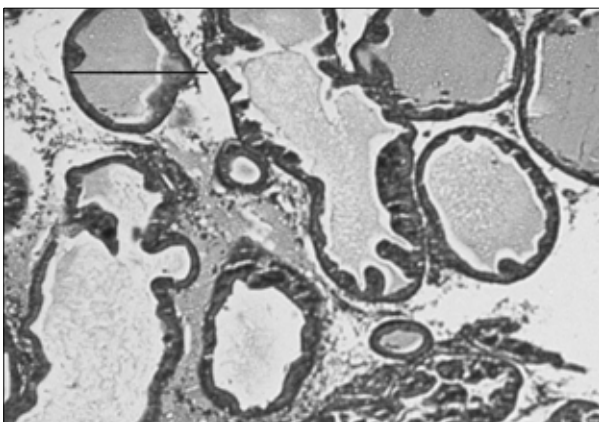


Fig. 2. Prostate section of a rat with chronic bacterial prostatitis obtained 2 weeks after ciprofloxacin treatment. The acinar structures are partially atrophied, and mild lymphocytic infiltration, with partial interstitial fibrosis, is seen (H&E, Bar=200 μ m).

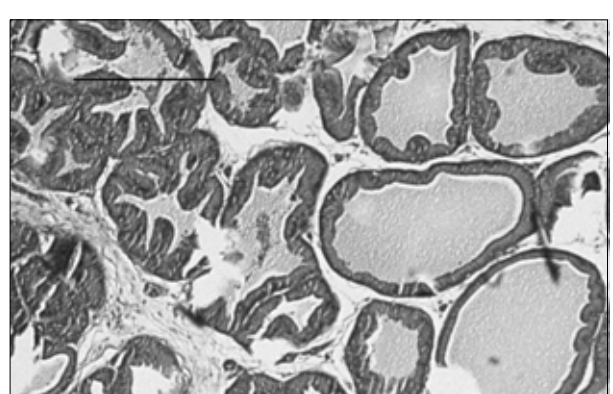


Fig. 4. Prostate section of a rat with chronic bacterial prostatitis obtained 2 weeks after Urovaxom[®] treatment. The acinar structures are moderately atrophied and obliterated. Chronic lymphocytic infiltration, with moderate interstitial fibrosis, is seen (H&E, Bar=200 μ m).

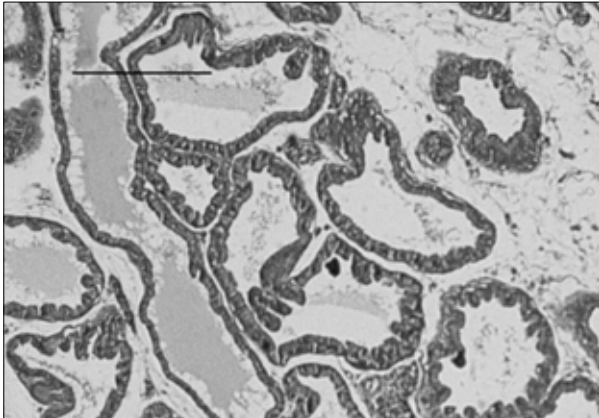


Fig. 5. Prostate section of a rat with chronic bacterial prostatitis obtained 2 weeks after ginsenoside with ciprofloxacin treatment. The acinar structures are slightly atrophied and obliterated. A few chronic lymphocytic infiltrations, with minimal interstitial fibrosis, are seen (H&E, Bar=200 μ m).

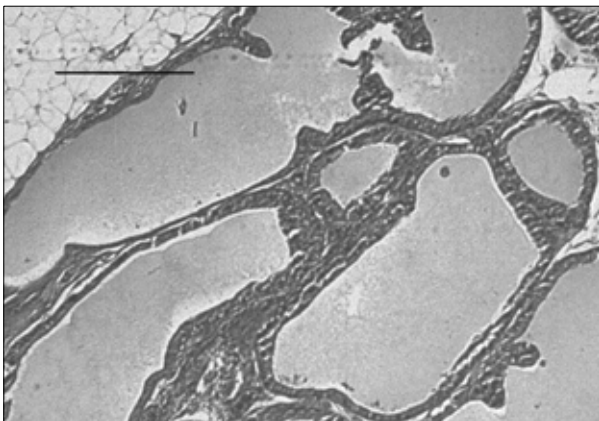


Fig. 6. Prostate section of a rat with chronic bacterial prostatitis obtained 2 weeks after Urovaxom[®] with ciprofloxacin treatment. The acinar structures are almost normal in appearance. Minimal interstitial fibrosis, with focal lymphocytic infiltrations, is seen (H&E, Bar=200 μ m).

선소포의 변화 정도도 마찬가지로 측정되었다. 대조군과 비교하였을 때 ciprofloxacin 투여군 (2.900 ± 0.533 , $p < 0.05$), ginsenoside 투여군 (1.778 ± 0.548 , $p < 0.05$), Urovaxom[®] 투여군 (2.111 ± 0.548 , $p < 0.05$), ginsenoside와 ciprofloxacin 병용투여군 (3.500 ± 0.533 , $p < 0.05$), Urovaxom[®]과 ciprofloxacin 병용투여군 (4.000 ± 0.533 , $p < 0.05$)에서 통계학적으로 유의한 수준의 선소포 변화정도를 확인하였다. Ginsenoside 단독투여군과 ginsenoside와 ciprofloxacin 병용투여군도 비교하여, 통계적으로 유의한 차이를 확인하였으며 (1.722 ± 0.548 , $p < 0.05$), Urovaxom[®] 단독투여군과 Urovaxom[®]과 ciprofloxacin 병용투여군의 비교에서도 같은 결과를 확

Table 2. Inflammatory cell infiltration of prostate tissue

(I) group	(J) group	Mean difference (I-J)	Standard error	Significance
1	2	2.9000 (*)	0.50578	<0.001
	3	1.4444	0.51964	0.077
	4	1.8889 (*)	0.51964	0.008
	5	3.8000 (*)	0.50578	<0.001
	6	3.9000 (*)	0.50578	<0.001
2	1	-2.9000 (*)	0.50578	<0.001
	3	-1.4556	0.51964	0.073
	4	-1.0111	0.51964	0.387
	5	0.9000	0.50578	0.488
	6	1.0000	0.50578	0.369
3	1	-1.4444	0.51964	0.077
	2	1.4556	0.51964	0.073
	4	0.4444	0.53314	0.960
	5	2.3556 (*)	0.51964	<0.001
	6	2.4556 (*)	0.51964	<0.001
4	1	-1.8889 (*)	0.51964	0.008
	2	1.0111	0.51964	0.387
	3	-0.4444	0.53314	0.960
	5	1.9111 (*)	0.51964	0.007
	6	2.0111 (*)	0.51964	0.004
5	1	-3.8000 (*)	0.50578	<0.001
	2	-0.9000	0.50578	0.488
	3	-2.3556 (*)	0.51964	<0.001
	4	-1.9111 (*)	0.51964	0.007
	6	0.1000	0.50578	1.000
6	1	-3.9000 (*)	0.50578	<0.001
	2	-1.0000	0.50578	0.369
	3	-2.4556 (*)	0.51964	<0.001
	4	-2.0111 (*)	0.51964	0.004
	5	-0.1000	0.50578	1.000

*: $p < 0.05$, compare with the control group. Group 1: control, Group 2: ciprofloxacin treatment for 2 weeks, Group 3: ginsenoside treatment for 2 weeks, Group 4: Urovaxom[®] treatment for 2 weeks, Group 5: ginsenoside with ciprofloxacin treatment for 2 weeks, Group 6: Urovaxom[®] with ciprofloxacin treatment for 2 weeks

인할 수 있었다 (1.889 ± 0.548 , $p < 0.05$) (Table 3).

간질 섬유화 비교에서는 대조군과 비교하였을 때 ciprofloxacin 투여군 (2.900 ± 0.556 , $p < 0.05$), Urovaxom[®] 투여군 (1.889 ± 0.571 , $p < 0.05$), ginsenoside와 ciprofloxacin 병용투여군 (3.500 ± 0.556 , $p < 0.05$), Urovaxom[®]과 ciprofloxacin 병용투여군 (4.000 ± 0.556 , $p < 0.05$)에서 통계학적으로 유의한 수준의 간질 섬유화를 확인할 수 있었으나, ginsenoside 단독투여군에서는 대조군과 비교하였을 때, 통계적으로 의미 있는 수치를 얻지는 못하였다 (1.667 ± 0.571 , $p > 0.05$). Gin-

Table 3. Acinar cell structural change of prostate tissue

(I) group	(J) group	Mean difference (I-J)	Standard error	Significance
1	2	2.9000 (*)	0.53293	<0.001
	3	1.7778 (*)	0.54754	0.024
	4	2.1111 (*)	0.54754	0.004
	5	3.5000 (*)	0.53293	<0.001
	6	4.0000 (*)	0.53293	<0.001
2	1	-2.9000 (*)	0.53293	<0.001
	3	-1.1222	0.54754	0.329
	4	-0.7889	0.54754	0.702
	5	0.6000	0.53293	0.868
	6	1.1000	0.53293	0.322
3	1	-1.7778 (*)	0.54754	0.024
	2	1.1222	0.54754	0.329
	4	0.3333	0.56176	0.991
	5	1.7222 (*)	0.54754	0.031
	6	2.2222 (*)	0.54754	0.002
4	1	-2.1111 (*)	0.54754	0.004
	2	0.7889	0.54754	0.702
	3	-0.3333	0.56176	0.991
	5	1.3889	0.54754	0.132
	6	1.8889 (*)	0.54754	0.014
5	1	-3.5000 (*)	0.53293	<0.001
	2	-0.6000	0.53293	0.868
	3	-1.7222 (*)	0.54754	0.031
	4	-1.3889	0.54754	0.132
	6	0.5000	0.53293	0.935
6	1	-4.0000 (*)	0.53293	<0.001
	2	-1.1000	0.53293	0.322
	3	-2.2222 (*)	0.54754	0.002
	4	-1.8889 (*)	0.54754	0.014
	5	-0.5000	0.53293	0.935

*: $p < 0.05$, compare with the control group. Group 1: control, Group 2: ciprofloxacin treatment for 2 weeks, Group 3: ginsenoside treatment for 2 weeks, Group 4: Urovaxom[®] treatment for 2 weeks, Group 5: ginsenoside with ciprofloxacin treatment for 2 weeks, Group 6: Urovaxom[®] with ciprofloxacin treatment for 2 weeks

senoside 단독투여군과 ginsenoside와 ciprofloxacin 병용투여군 비교에서는 통계적으로 유의한 차이를 확인하였으며 (1.833 ± 0.571 , $p < 0.05$), Urovaxom[®] 단독투여군과 Urovaxom[®]과 ciprofloxacin 병용투여군의 비교에서도 마찬가지로의 결과를 확인할 수 있었다 (2.111 ± 0.571 , $p < 0.05$) (Table 4).

이상의 결과들을 종합해 볼 때, ginsenoside 단독투여군은 다른 실험군에 비해 선소포의 변화 정도에서는 명확한 호전을 확인할 수 있었으나, 그 외의 조직 내 염증세포 침윤의 정도와 간질섬유화에서는 통계적으로 유의할 만한 결과를

Table 4. Interstitial fibrosis with structural change in prostate tissue

(I) group	(J) group	Mean difference (I-J)	Standard error	Significance
1	2	2.9000 (*)	0.55570	<0.001
	3	1.6667	0.57093	0.055
	4	1.8889 (*)	0.57093	0.020
	5	3.5000 (*)	0.55570	<0.001
	6	4.0000 (*)	0.55570	<0.001
2	1	-2.9000 (*)	0.55570	<0.001
	3	-1.2333	0.57093	0.274
	4	-1.0111	0.57093	0.493
	5	0.6000	0.55570	0.887
	6	1.1000	0.55570	0.368
3	1	-1.6667	0.57093	0.055
	2	1.2333	0.57093	0.274
	4	0.2222	0.58576	0.999
	5	1.8333 (*)	0.57093	0.026
	6	2.3333 (*)	0.57093	0.002
4	1	-1.8889 (*)	0.57093	0.020
	2	1.0111	0.57093	0.493
	3	-0.2222	0.58576	0.999
	5	1.6111	0.57093	0.070
	6	2.1111 (*)	0.57093	0.007
5	1	-3.5000 (*)	0.55570	<0.001
	2	-0.6000	0.55570	0.887
	3	-1.8333 (*)	0.57093	0.026
	4	-1.6111	0.57093	0.070
	6	0.5000	0.55570	0.945
6	1	-4.0000 (*)	0.55570	<0.001
	2	-1.1000	0.55570	0.368
	3	-2.3333 (*)	0.57093	0.002
	4	-2.1111 (*)	0.57093	0.007
	5	-0.5000	0.55570	0.945

*: $p < 0.05$, compare with the control group, Group 1: control, Group 2: ciprofloxacin treatment for 2 weeks, Group 3: ginsenoside treatment for 2 weeks, Group 4: Urovaxom[®] treatment for 2 weeks, Group 5: ginsenoside with ciprofloxacin treatment for 2 weeks, Group 6: Urovaxom[®] with ciprofloxacin treatment for 2 weeks

얻지는 못하였다. 이에 비해 Urovaxom[®]은 단독투여군에서 염증세포의 침윤, 선소포의 변화 정도, 간질섬유화의 3가지 모든 부문에서 통계적으로 유의한 정도의 호전을 확인할 수 있었다.

고 찰

세계적으로 만성 전립선염 증후군은 남성에서 발생하는 비뇨기계 질환 중 가장 흔한 것 중의 하나로 알려져 있으며,

전체 남성 인구 중에서 50% 정도가 적어도 한번은 이에 이환되는 것으로 알려져 있으나, 임상양상이 비특이적이며, 아직까지 명확히 알려진 병인론이 없어 진단과 치료에 있어서 어려움이 많은 실정이다.¹⁷⁻¹⁹ 이러한 만성 세균성 전립선염은 비록 생명을 위협하는 중대한 질환은 아니지만, 발병 시 수 개월 동안 지속될 수 있으며, 재발이 잦아 환자의 삶의 질에 지대한 영향을 미칠 수 있다. 그럼에도 불구하고 아직 정확한 통계는 없는 실정이다.²⁰

만성 세균성 전립선염의 임상적 특징은 하부요로에서 기인한 상행감염이라는 점이다. 이를 기초로 저자들은 본 실험에서 만성 세균성 전립선염 실험 모델을 만들어 시행하였으며, 상기 실험 모델은 인간의 만성 세균성 전립선염과 발생 및 경과의 유사성이 많으므로 이를 통해 향후 만성 세균성 전립선염의 자연경과에 대해 설명이 가능할 것으로 기대된다.¹⁴ 저자들은 실험 모델에서 세균을 인위적으로 요도를 통해 전립선에 주입하여 급성 혹은 아급성 전립선염을 유발시켰으며, 급성, 아급성 시기가 지나면서 숙주의 방어기제에 의한 세포면역기전에 의해 세균이 사멸되지 않으면 만성 세균성 전립선염을 유발시킨 것으로 정의하였다.

만성 세균성 전립선염을 유발하는 원인은 세균감염이며 이중 가장 흔한 것은 *E. coli*로 알려져 있다. 만성 세균성 전립선염의 가장 적절한 치료는 보존적 치료로서 항생제를 사용하는 것이다. 그러나 만성 세균성 전립선염에서 모든 항생제 치료가 효과가 있는 것은 아닌 것으로 알려져 있다. 이는 일반적인 만성 세균성 전립선염의 치료에 사용되는 약제는 분자무게가 가볍고 및 지용성으로 혈장 단백질에 결합이 용이하지 않아 전립선을 싸고 있는 상피막을 통과하기가 어렵기 때문으로 생각한다. 이것이 만성 세균성 전립선염의 치료가 어려운 것이고, 치료 시 고용량, 장기간의 항생제 치료가 필요한 이유이다.^{20,21}

Fluoroquinolone은 세포내액과 세포외액에 모두 침투할 수 있기 때문에 전립선염의 치료에 우수한 약제로 알려져 있다. 이러한 이유 때문에 fluoroquinolone을 이용한 약제인 ciprofloxacin은 전립선염을 유발하는 병인에 대해 항균작용을 하는 약물로 널리 이용되고 있다.³ 저자들의 실험에서도 ciprofloxacin으로 치료를 시행한 모델 집단은 세균배양에서 집락수의 의미 있는 감소와 염증소견의 개선을 확인할 수 있었다. 그러나 장기적인 관점에서 보았을 때, 치료효과는 60% 정도로 기대에 미치지 못하는 것으로 보고되고 있다. 이의 이유로 Nickel 등은 감염에 전립선 내의 환경의 변화와 전립선 조직 내의 석회화가 감염의 원인이 되는 세균 군주들을 항생제로부터 보호하기 때문일 것으로 언급하였다.

Ginsenoside는 인삼에서 얻어진 추출물로, 이미 그 anti-tumor effect에 대해서는 국내외의 많은 실험에서 그 효과가

임증된 바 있다.^{22,23} 또한 최근 들어 myocardial infarction 환자에게 있어 myocardial cell regeneration 및 항산화작용 등의 positive effect와^{24,25} chronic bacterial pneumonia 환자에게 사용 시 bacterial clearance rate의 증가⁴ 등 cell regeneration 및 anti-inflammatory effect가 보고되고 있으며, 또한 최근에는 prostate cancer에서 paclitaxel과 함께 사용하였을 때, synergistic effect가 있는 것으로 보고되었다.²²

Urovaxom[®]은 18 *Escherichia coli* strains에서 얻어진 immuno-stimulating component의 bacterial extract로서 주로 재발성 요로감염에 예방적으로 쓰이고 있다. 주로 interleukin-6 (IL-6), IL-10 등을 통한 T 세포의 면역기전에 작용하여 항염 효과를 나타내는 것으로 알려져 있으며, 경구 투여 시 재발성 요로감염에 효과를 나타내는 것으로 보고되었다.^{9,10}

저자들은 실험을 통해 전립선 조직과 요 배양 검사에서 염증의 호전이 통계학적으로 유의하지는 않지만 ginsenoside를 투여한 실험군 모델에서 대조군 모델에 비해 전립선 염증의 개선을 확인하였으며, 세균배양결과에서도 대조군 모델에 비해 실험군 모델에서 세균의 집락수가 적게 측정됨을 확인하였다. 또한, Urovaxom[®]을 경구 투여한 실험군 모델에서는 대조군 모델에 비해 전립선 조직의 미생물학적 지표와 조직학적 지표가 모두 통계적으로 의미 있는 개선을 확인할 수 있었다. 이는 Urovaxom[®]만을 단독으로 처리한 군과, Urovaxom[®]과 ciprofloxacin을 병용투여한 군을 비교하였을 때, 병용투여군에서 더욱 치료 효과가 좋은 것으로 확인되어 Urovaxom[®]을 항생제와 함께 복용 시 그 상승효과를 기대할 수 있을 것으로 예상된다.

전술한 바와 같이 항생제의 장기 복용으로 인한 경제적 부담이나, 항생제 내성균의 발전, 그리고 약제 장기 복용으로 인한 부작용 등 여러 원인으로 항생제만의 단독치료는 어느 정도의 치료한계를 가진다.³ 저자들은 ginsenoside와 ciprofloxacin의 병용투여, 혹은 Urovaxom[®]과 ciprofloxacin의 병용투여가 이러한 항생제 단독치료의 한계를 극복할 수 있을 것이라고 생각하였고 이를 실험을 통해 알아보고자 하였으며, 실험 결과 ginsenoside와 ciprofloxacin을 병용투여한 군에서 세균수의 의미 있는 감소와 염증정도의 개선을 확인할 수 있었으나, 이를 ciprofloxacin 혹은 ginsenoside를 단독 투여한 군과 비교하였을 때 통계적으로 의미 있는 차이는 확인할 수 없었다. 이의 이유로는 실험에 시행한 동물의 수가 적어 충분한 양의 자료가 확보되지 않았을 가능성에 무게를 둘 수 있을 것이다. 그 이유로 통계 처리 과정에서 확인된 ginsenoside와 ciprofloxacin의 병용투여군과 ginsenoside 단독투여군, ciprofloxacin 단독투여군 간의 평균값의 차이가 매우 높기 때문이며, 비록 본 실험에서는 통계적으로 의미 있는 수치는 얻지 못했지만, 향후 충분한 실험이

다시 행해진다면 본 실험과는 다른 조금 더 의미 있는 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각한다. 또한 Urovaxom[®] 단독투여군과 Urovaxom[®]과 ciprofloxacin 병용투여군 사이에서는 통계학적으로 의미 있는 차이를 확인할 수 있었고, 이는 만성 세균성 전립선염 모델에서 ginsenoside와 ciprofloxacin, 혹은 Urovaxom[®]과 ciprofloxacin의 병용투여 시 상승효과를 기대할 수 있으며, 향후 만성 세균성 전립선염 환자들의 삶의 질 개선에 효과적인 대안이 될 수 있을 것으로 생각한다.

결 론

만성 세균성 전립선염 치료 모델에 있어 본 실험은 ciprofloxacin의 단독투여, Urovaxom[®]의 단독투여 및 ginsenoside와 ciprofloxacin 혹은 Urovaxom[®]과 ciprofloxacin의 병용투여를 비교해 보았을 때, ciprofloxacin의 단독투여는 만성 세균성 전립선염의 치료에 효과적이지만, ginsenoside와 ciprofloxacin을 병용투여하였을 때, 혹은 Urovaxom[®]과 ciprofloxacin을 병용투여하였을 때 만성 세균성 전립선염 치료에 더욱 효과적이었음을 확인할 수 있었으며, 이로 인해 향후 재발의 가능성을 줄일 여지가 더 높을 것으로 추측된다. 더 나아가 ginsenoside 혹은 Urovaxom[®]과 ciprofloxacin의 병용투여는 장기적인 관점에서 볼 때, 항생제 장기 복용의 필요기간을 단축시킴으로써 항생제 부작용을 줄이고 세균내성을 줄일 수 있다는 점에서 임상적으로 유용할 것으로 생각되며 이에 대해서는 향후 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Pfau A. Prostatitis. A continuing enigma. Urol Clin North Am 1986;13:695-715
2. Nickel JC, Olson ME, Costerton JW. Rat model of experimental bacterial prostatitis. Infection 1991;19(Suppl 3):S126-30
3. Nickel JC. Antibiotics for bacterial prostatitis. J Urol 2000; 163:1407
4. Song ZJ, Johansen HK, Faber V, Hoiby N. Ginseng treatment enhances bacterial clearance and decreases lung pathology in athymic rats with chronic *P. aeruginosa* pneumonia. APMIS 1997;105:438-44
5. Ahn JY, Song JY, Yun YS, Jeong G, Choi IS. Protection of *Staphylococcus aureus*-infected septic mice by suppression of early acute inflammation and enhanced antimicrobial activity by ginsan. FEMS Immunol Med Microbiol 2006;46:187-97
6. Park EK, Choo MK, Han MJ, Kim DH. Ginsenoside Rh1 possesses antiallergic and anti-inflammatory activities. Int Arch Allergy Immunol 2004;133:113-20
7. Matsuda H, Samukawa K, Kubo M. Anti-inflammatory activity of ginsenoside ro 1. Planta Med 1990;56:19-23
8. Yu SC, Li XY. Effect of ginsenoside on IL-1 beta and IL-6 mRNA expression in hippocampal neurons in chronic inflammation model of aged rats. Acta Pharmacol Sin 2000;21:915-8
9. Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA, Blessmann GS. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active *E. coli* fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. Int J Antimicrob Agents 2002;19:451-6
10. Lee SJ, Kim SW, Cho YH, Yoon MS. Anti-inflammatory effect of an *Escherichia coli* extract in a mouse model of lipopolysaccharide-induced cystitis. World J Urol 2006;24:33-8
11. Naber KG, Sorgel F, Kees F, Jaehde U, Schumacher H. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in young (healthy volunteers) and elderly patients, and concentrations in prostatic fluid, seminal fluid, and prostatic adenoma tissue following intravenous administration. Am J Med 1989;87:57S-9
12. Seo SI, Lee SJ, Kim JC, Choi YJ, Kim SW, Hwang TK, et al. Effects of androgen deprivation on chronic bacterial prostatitis in a rat model. Int J Urol 2003;10:485-91
13. Lee YS, Shin MS, Cho YH. Experimental animal model of bacterial prostatitis. Korean J Urol 2001;42:636-41
14. Nickel JC, Olson ME, Barabas A, Benediktsson H, Dasgupta MK, Costerton JW. Pathogenesis of chronic bacterial prostatitis in an animal model. Br J Urol 1990;66:47-54
15. Cho YH, Lee SJ, Lee JY, Kim SW, Lee CB, Lee WY, et al. Antibacterial effect of intraprostatic zinc injection in a rat model of chronic bacterial prostatitis. Int J Antimicrob Agents 2002;19:576-82
16. Jantos C, Altmannsberger M, Weidner W, Schiefer HG. Acute and chronic bacterial prostatitis due to *E.coli*. Description of an animal model. Urol Res 1990;18:207-11
17. Moon TD. Questionnaire survey of urologist and primary care physicians' diagnostic and treatment practices for prostatitis. Urology 1997;50:543-7
18. Terai A, Yamamoto S, Mitsumori K, Okada Y, Kurazono H, Takeda Y, et al. *Escherichia coli* virulence factors and serotypes in acute bacterial prostatitis. Int J Urol 1997;4:289-94
19. Neal DE Jr, Moon TD. Use of terazosin in prostatodynia and validation of a symptom score questionnaire. Urology 1994;43: 460-5
20. Winningham DG, Nemoy NJ, Stamey TA. Diffusion of antibiotics from plasma into prostatic fluid. Nature 1968;219: 139-43
21. Stamey TA, Meares EM Jr, Winningham DG. Chronic bacterial prostatitis and diffusion of drugs into prostatic fluid. J Urol 1970;103:187-94
22. Xie X, Eberding A, Madera C, Fazli L, Jia W, Goldenberg L, et al. Rh2 synergistically enhances paclitaxel or mitoxantrone in prostate cancer models. J Urol 2006;175:1926-31
23. Kim HS, Lee EH, Ko SR, Choi KJ, Park JH, Im DS. Effects of ginsenosides Rg3 and Rh2 on the proliferation of prostate

- cancer cells. Arch Pharm Res 2004;27:429-35
24. Tian JM, Li H, Ye JM, Guo WF, Li LY, Wang LP. Effect of ginsenoside Rg2 on chemical myocardial ischemia in rats. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi 2003;28:1191-2
25. Cho WC, Chung WS, Lee SK, Leung AW, Cheng CH, Yue KK. Ginsenoside Re of Panax ginseng possesses significant antioxidant and antihyperlipidemic efficacies in streptozotocin-induced diabetic rats. Eur J Pharmacol 2006;550:173-9
-