

전립선비대증 모델 쥐에서 Catechin의 경구 투여에 의한 항비대 효과

The Antihyperplastic Effect of Oral Catechin Ingestion in a Rat Model of Benign Prostatic Hyperplasia

Duk Jin Park, Sung Hak Kang, Yong-Hyun Cho

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

Purpose: Benign prostatic hyperplasia (BPH) is one of the common diseases in elderly men. Recently, the old-aged population has increased, with the interest in the clinical importance of BPH ever growing. Catechin, an extract of green tea, has the effect of the 5-alpha reductase inhibitor. Typically, BPH has been shown to be influenced by 5-alpha reductase. Therefore, the relationship between BPH and catechin was evaluated.

Materials and Methods: An experimental prostatic hyperplasia was induced in male Wistar rats by the administration of testosterone propionate, 3mg/kg sc, for 4 weeks. The Wistar rats were divided into four experimental groups: the control, BPH-induced, oral finasteride ingestion and oral catechin ingestion groups. After 4 weeks, the prostates were removed, and analyzed for their prostatic weight and histological examination.

Results: The prostate weights were measured in each group, and found to be 330.0 ± 40.7 , 970.0 ± 1.1 , 358.0 ± 39.9 and 415.0 ± 45.3 mg in the control, BPH-induced, oral finasteride ingestion and oral catechin ingestion groups, respectively. The oral finasteride and catechin ingestion groups showed statistically significant decreases in their prostatic weights compared with the BPH-induced group ($p < 0.05$), but with no significant difference between the oral finasteride and catechin ingestion groups ($p > 0.05$). Histologically injected testosterone lead to prostatic hyperplasia in rats, but oral catechin ingestion decreased this change.

Conclusions: These results suggest that catechin may be effective in BPH, and the consumption of green tea may be effective in preventing BPH. (Korean J Urol 2006;47:1289-1293)

Key Words: Benign prostatic hyperplasia, Catechin, Testosterone, 5 alpha-reductase

대한비뇨기과학회지
제 47 권 제 12 호 2006

가톨릭대학교 의과대학
비뇨기과학교실

박덕진 · 강성학 · 조용현

접수일자 : 2006년 6월 9일
채택일자 : 2006년 9월 25일

교신저자: 조용현
가톨릭대학교 의과대학
성모병원 비뇨기과
서울시 영등포구 여의도동 62
☎ 150-713
TEL: 02-3779-1024
FAX: 02-761-1626
E-mail: cyh0831@catholic.ac.kr

서론

전립선비대증은 노인 남성에서 발생하는 가장 흔한 질환 중의 하나이다. 최근 노인 인구의 증가로 전립선비대증에 관한 관심이 증대되고, 임상적 비중 또한 높아지고 있다. 이에도 불구하고 현재까지 전립선비대증의 병인에 관련된 분자 생물학적인 기전에 대해서는 확실히 알려지지 않고 있는 실정이며, 노화와 고환의 존재가 원인 인자로 알려져 있으나,¹ 이들의 기전도 명확하지는 않은 상태이다. 또한 연령

의 증가와 함께 전립선비대증의 이환율이 증가됨을 알 수 있어 주로 성 호르몬을 비롯한 내분비의 변화와 노화가 전립선 비대의 요소로 작용한다고 알려져 있다.²

전립선비대증의 치료는 경요도적전립선절제술이 가장 보편적인 치료방법이었으나,³ 최근 수술치료에 대한 기피 경향과 출혈, 발기불능, 요실금 등의 합병증 발생 가능성으로 인해 대체 치료를 선호하는 경향이다.⁴ 최근에는 전립선비대증에 대해 효과적인 약물치료가 가능하게 되었으며, 그 중 하나인 finasteride는 5-알파 전환효소 억제제로 혈장과 전립선 내에서 테스토스테론이 보다 활성화된 형태인

dihydrotestosterone (DHT)으로 전환되는 것을 억제하여 전립선 내의 농도를 낮추고 전립선 세포의 위축성 고사를 가져와 전립선의 용적을 감소시키는 것으로 알려져 있다.^{5,6}

일상생활에서 흔히 음용하는 녹차의 효능으로 항암, 항염, 비만, 당뇨, 항균 작용 등의 가능성을 제시하고 있으며,⁷ 녹차의 주 성분인 polyphenol의 일종인 catechin이라는 추출물이 항산화작용 (antioxidant), 유리이온제거 (radical scavengers) 및 종양세포 억제 효과 등이 있는 것으로 보고되고 있다.^{8,9} 또한 여러 가지 호르몬의 분비 조절 및 작용에 관여하며 그 중에서도 5-알파 전환효소의 억제 효과가 있다는 보고가 발표되고 있다.¹⁰

흰쥐의 복측 전립선은 80% 정도가 남성호르몬 의존성인 잘 분화된 원주상피세포로 구성되어있고, 남성호르몬의 차단과 투여에 잘 반응하여 전립선의 발달, 분화, 및 세포사망의 연구에 많이 이용되고 있다.¹¹

이 실험은 수컷 쥐에서 테스토스테론의 투여로 전립선 비대증을 유발하면서, 5-알파 전환효소에 억제효과가 있는 finasteride와 catechin을 투여하여, 각 군 간의 전립선 용적과 조직학적 변화를 측정, 비교함으로써 전립선비대증과 catechin과의 관계를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 실험 동물

실험 동물은 생후 90-100일된 체중 250-350g의 Wistar 수컷 흰쥐 [(주)샘타코 바이오 코리아, 오산, 한국]를 1주일간의 적응기간을 거친 뒤 사용하였다. 플라스틱 케이지에 2마리씩 사육하였고, 정수된 식수와 사료를 자유롭게 먹게 하였으며, 사육실은 18-26°C의 온도와 40-60%의 습도를 유지하였다.

2. 고환 절제

내인성 테스토스테론의 영향을 없애기 위해 정상 대조군을 제외한 나머지 군에서는 투여 3일 전 양측 고환 적출술을 시행하였다. 고환 절제는 ketamine (0.05ml/kg), xylazine (0.05 ml/kg)을 복강 내 주사하여 마취 후 시행하였으며, 양와위에서 양측 음낭을 각각 종절개하여 고환을 노출시킨 후 정삭과 혈관을 3-0 봉합사로 결찰한 후 절제하였다.

3. 실험군 (n=40)

흰쥐를 이용한 전립선비대증 모델은 testosterone propionate (3mg/kg, 삼일제약, 한국)를 4주간 매일 피하 주사로 전립선비대증을 유발하였다.¹²

1) 대조군 (n=10): 실험동물의 전립선의 무게와 전립선비대증 유발을 확인하기 위해 10마리의 정상 흰쥐를 사용하였다.

2) 전립선비대증 유발군 (n=10): 매일 3mg/kg의 testosterone propionate를 4주간 투여하였다.

3) Finasteride (Proscar®, 한국MSD, 한국) 투여군 (n=10): 매일 테스토스테론의 투여와 함께 10mg/kg의 finasteride를 생리 식염수에 녹여 4주간 경구로 투여하였다.

4) Catechin 투여군 (n=10): 매일 테스토스테론의 투여와 함께 40ml/kg의 catechin [(주)아모레퍼시픽/R&D Center, 한국] solution을 50mg/kg의 용량으로 4주간 경구 투여하였다.

4. 전립선 조직 획득

각 군에서 약물 투여 후 4주에 ketamine (75mg/kg)과 xylazine (12mg/kg)을 이용하여 마취 후 양와위에서 하복부에 종절개를 시행해 전체 전립선을 절제한 후 무게를 측정하고 복측전립선에서 조직을 획득하였다.

5. 병리조직학 검사

각 군에서 얻은 전립선을 10% 중성 포르말린에서 고정한 후 파라핀에 포매하여 절편을 얻어 Hematoxylin-eosin 염색을 시행하여 광학 현미경으로 전립선의 상피세포와 기질의 조직학적 변화를 관찰하였다.

6. 통계 분석 방법

전립선의 용적을 평균±표준편차로 표기하였으며 통계는 SPSS® for Microsoft Window® 프로그램을 이용하였다. 통계학적 분석은 Kruskal-Wallis test, Mann-Witney U-test를 이용하여 분석하였으며 각 군 간의 비교는 Tukey 검정법을 시행하여 p값이 0.05 미만인 경우에 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 전립선의 무게

정상 대조군의 전립선 무게는 330.0±40.7mg이었고, 테스토스테론을 투여하여 만든 전립선비대증 유발군의 전립선 무게는 970.0±1.1mg로 유의하게 증가한 소견을 보였다 (p<0.05). Finasteride를 같이 투여한 군의 전립선 무게는 358.0±39.9mg, catechin을 같이 투여한 군의 전립선 무게는 415.0±45.3mg으로 전립선비대증 유발군과 두 약물 투여군 사이에서 각각 통계학적으로 유의한 차이를 보였다 (p<0.05). 두 약물 투여군 사이에서는 통계학적인 유의성을 확

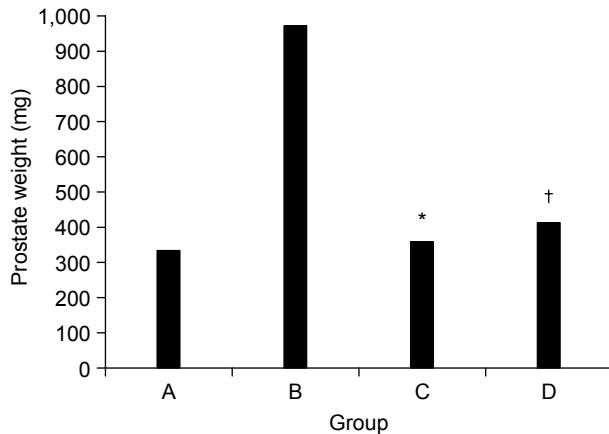


Fig. 1. The mean weight of the specimen of the prostate in the rat model of benign prostatic hyperplasia, 4 weeks after the testosterone injection and in control group. (A) Control group, (B) testosterone injection group, (C) oral finasteride group, (D) oral catechin group. *: significantly different from B group ($p < 0.05$), †: significantly different from B group ($p < 0.05$).

인할 수 없었다 (Fig. 1).

2. 전립선의 조직학적 변화

정상 대조군의 전립선 소견은 1개층의 낮은 원주상피세포가 관강내분비세포 (secretory luminal cell)를 이루고 있고, 강 내에는 옅은 호산성 물질로 채워져 있었다. 테스토스테론으로 전립선비대증을 유발한 군에서는 상피세포의 높이와 수가 증가하는 과증식 소견을 보이며, 기질의 섬유혈관 증식의 소견도 같이 관찰되었다. Finasteride와 catechin을 투여한 군에서의 전립선 소견은 상피세포의 증식이 감소되어 있고, 기질의 증식은 거의 관찰되지 않았다 (Fig. 2).

고 찰

전립선비대증은 비뇨기과에서 매우 흔하게 접하는 질환이며, 하부요로증상을 동반하여 노인 남성의 삶의 질에 큰

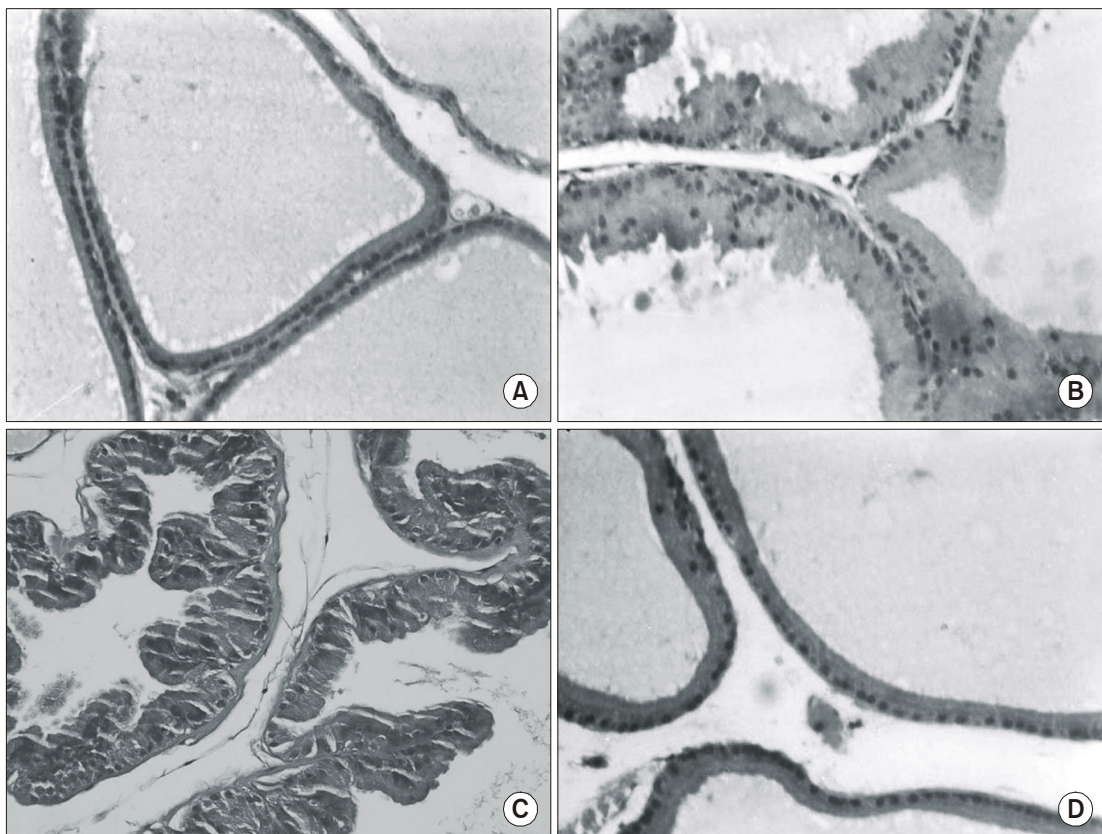


Fig. 2. Histologic findings from specimen of the prostate in the rat model of benign prostatic hyperplasia, 4 weeks after the testosterone injection and in the control group. (A) Secretory luminal cells, lined with a single layer of low columnar epithelium, and the acinus filled with pale eosinophilic material in the control rat (H&E, x200). (B) Epithelial cell hyperplasia and fibrovascular stromal thickening (prostatic hyperplasia) in the testosterone injected rat (H&E, x400). (C) Restricted proliferation of epithelial cells and the absence of stromal connective tissue proliferation in the finasteride treated rat (H&E, x400). (D) Restricted proliferation of epithelial cells and the absence of stromal connective tissue proliferation in the catechin treated rat. Note the normal low columnar epithelium (H&E, x200).

영향을 미치고, 급성요폐나 요로감염, 요실금, 방광기능 저하 등의 합병증을 유발하기도 하는 진행성 질환이다.¹³⁻¹⁵

최근 평균 수명의 증가로 인한 노인 인구의 증가로,^{16,17} 이에 대한 관심은 더욱 증가되고 있고, 인터넷과 각종 매체를 통한 의학 지식의 보편화 등으로 배뇨곤란 등의 증상으로 병원을 찾는 환자들도 계속 증가하고 있으며 전립선비대증으로 진단되는 환자들의 수도 늘어나고 있다. 또한 환자들에게 가장 효과적인 수술적, 약물적 치료법의 개발과 함께, 전립선비대증의 예방에 대한 많은 연구들이 보고되고 있다.

전립선의 증식에는 연령과 고환 내 남성 호르몬의 증가가 필수적인 인자로 알려져 있다.¹⁸ 일반적으로 40세 이전에는 거의 발생하지 않고, 60세 이상에서 50% 정도, 80세 이상에서 90% 이상의 유병률을 보이고 있으며, 연령이 증가하면서 혈장 내의 테스토스테론의 감소에도 불구하고 전립선 내의 DHT 수치는 정상치를 유지하고 있다.¹⁹⁻²² 또한 전립선비대증에서는 테스토스테론을 DHT로 전환시키는 5-알파 환원효소의 활동성이 증가해 있다.²³ 이러한 혈장과 전립선 내의 DHT 수치를 감소시키면서 테스토스테론의 증가는 유발하지 않는 5-알파 환원효소 억제제인 finasteride는 임상적으로 전립선 용적을 감소시켜 배뇨증상을 감소시킨다.^{5,6} 이러한 약제의 개발로 인해 전립선비대증에 대한 효과적인 약물치료가 가능하게 되었다.

녹차는 최근 다양하게 상품화되어 쉽게 접할 수 있게 되었고, 대중적인 건강기호음료로 인식되어 소비가 급격히 상승하고 있는 추세이다. 녹차는 여러 가지 성분들을 함유하고 있어 항암, 피부 노화 억제, 중풍에 의한 뇌 손상 감소, 혈압상승 억제, 혈당상승 억제, 관절염 예방, 이뇨작용 등 다양한 생물학적 활성을 띠는 것으로 알려져 있으며,²⁴⁻²⁷ 5-알파 전환효소억제 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 안드로겐 의존성의 hamster의 옆구리 장기(flank organ)를 테스토스테론의 투여로 증식시키면서 catechin을 투여하면 장기의 증식을 억제할 수 있다는 보고가 있고,²⁸ 또 다른 식물 추출물인 prostane이 전립선비대증 쥐에서 전립선의 증식을 억제한다는 보고가 있다.²⁹ 본 저자들은 쥐의 전립선을 이용해 catechin이 전립선에 미치는 영향을 알아보기 위해 정상 쥐에서 Liao와 Hiipakka³⁰가 시행했던 catechin 투여 실험에서와는 달리 전립선비대증을 유발시키면서 finasteride와 catechin을 투여하였다. Maggi 등¹²이 시행하였던 테스토스테론 투여에 의한 전립선비대증 쥐 모델을 만들어 시행한 본 실험에서도 테스토스테론을 투여한 군에 있어서 정상 대조군과 비교하여 전립선 용적이 유의하게 증가하고, 조직학적으로도 전립선 조직의 과증식을 확인할 수 있었다. 또한 finasteride나 catechin의 투여 시에 전립선의 용적의 증

가가 감소되고, 조직학적으로도 과증식이 억제되는 같은 결과를 확인할 수 있었다. 녹차의 성분인 catechin은 5-알파 환원효소 억제작용을 가지는 (-)-epicatechin-3-gallate, (-)-epigallo-catechin-3-gallate (EGCG)를 포함하고 있다.²⁸ 따라서 이러한 결과는 catechin의 5-알파 전환효소에 대한 억제 작용에 의한 결과로 판단된다.

결 론

녹차 한잔에는 보통 100mg 정도의 catechin이 포함되어 있는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서 녹차의 음용이 전립선비대증의 발현을 억제하는 효과를 확인할 수 있었다. 향후 녹차와 전립선 조직 내의 호르몬과 수용체, 여러 가지 성장인자들의 작용에 대한 분자생물학적인 연구와 임상적인 적용 등의 장기적인 연구가 필요할 것으로 생각되며, 녹차가 전립선비대증의 예방과 새로운 치료제의 개발에 기초적인 실험 자료로 사용될 수 있을 것이다.

REFERENCES

- McConnell JD. Prostate growth: new insights into hormonal regulation. *Br J Urol* 1995;76(Suppl 1):5-10
- Coffey DS, Walsh PC. Clinical and experimental studies of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1990;17:461-75
- Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, Elinson J, Keller AM, Henderson WG. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on transurethral resection of the prostate. *N Engl J Med* 1995;332:75-9
- Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett AT, Peters PC. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. Cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. *J Urol* 2002;167:5-9
- Gormley GJ. Evaluation of men on finasteride. *Semin Urol Oncol* 1996;14:139-44
- Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology* 1996;48:398-405
- Liao S, Kao YH, Hiipakka RA. Green tea: biochemical and biological basis for health benefits. *Vitam Horm* 2001;62:1-94
- Nagai K, Jiang MH, Hada J, Nagata T, Yajima Y, Yamamoto S, et al. (-)-Epigallocatechin gallate protects against NO stress-induced neuronal damage after ischemia by acting as an anti-oxidant. *Brain Res* 2002;956:319-22
- Morre DJ, Morre DM, Sun H, Cooper R, Chang J, Janle EM.

- Tea catechin synergies in inhibition of cancer cell proliferation and of a cancer specific cell surface oxidase (ECTO-NOX). *Pharmacol Toxicol* 2003;92:234-41
10. Liao S. The medicinal action of androgens and green tea epigallocatechin gallate. *Hong Kong Med J* 2001;7:369-74
11. Stanford NL, Searie JW, Kerr JF. Successive waves of apoptosis in the rat prostate after repeated withdrawal of testosterone stimulation. *Pathology* 1984;16:406-10
12. Maggi CA, Manzini S, Giuliani S, Meli A. Infravesical outflow obstruction in rats: a comparison of two models. *Gen Pharmacol* 1989;20:345-9
13. Welch G, Weinger K, Barry MJ. Quality-of-life impact of lower urinary tract symptom severity: results from the health professionals follow-up study. *Urology* 2002;59:245-50
14. Jacobson SJ, Jacobson DJ, Griman CJ, Roberts RO, Rhodes T, Guess HA, et al. Natural history of rostatism: risk factors for acute urinary retention. *J Urol* 1997;158:481-7
15. Barry MJ, Fowler FJ Jr, Bin L, Pitts JC III, Harris CJ, Mulley AG Jr. The natural history of patients with benign prostatic hyperplasia as diagnosed by North American urologists. *J Urol* 1997;157:10-4
16. Population projections for Korea. Korea National Statistical Office. 2001
17. 2001 Life Tables for Korea. Korea National Statistical Office. 2001
18. Mcconnel JD. The pathophysiology of benign prostatic hyperplasia. *J Androl* 1991;12:356-63
19. Boyle P, Maisonneuve P, Steg A. Decrease in mortality from benign prostatic hyperplasia: a major unheralded health triumph. *J Urol* 1996;155:176-80
20. Walsh PC, Hutchins GH, Ewing LL. Tissue content of dihydrotestosterone in human prostatic hyperplasia is not supranormal. *J Clin Invest* 1983;72:1772-7
21. Birkhoff JD, Wiederhorn AR, Hamilton ML, Zinsser HH. Natural history of benign prostatic hypertrophy and acute urinary retention. *Urology* 1976;7:48-52
22. Abrams P. Objective evaluation of bladder outlet obstruction. *Br J Urol* 1995;76(Suppl 1):11-5
23. Wilkin RP, Bruchovsky N, Rennie PS, Comeau TL. Stromal localization of testosterone 5 α -reductase in normal, hyperplastic and carcinomatous prostates. *Proc Am Assoc Cancer* 1979;20:419
24. Curtis CL, Harwood JL, Dent CM, Caterson B. Biological basis for the benefit of nutraceutical supplementation in arthritis. *Drug Discov Today* 2004;9:165-72
25. Chung JH, Han JH, Hwang EJ, Seo JY, Cho KH, Kim KH, et al. Dual mechanisms of green tea extract (EGCG)-induced cell survival in human epidermal keratinocytes. *FASEB J* 2003;17:1913-5
26. McKay DL, Blumberg JB. The role of tea in human health: an update. *J Am Coll Nutr* 2002;21:1-13
27. Negishi H, Xu JW, Ikeda K, Njelekela M, Nara Y, Tamori Y. Black and green tea polyphenols attenuate blood pressure increases in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Nutr* 2004;134:38-42
28. Liao S, Lin J, Dang MT, Zhang H, Kao YH, Fukuchi J, et al. Growth suppression of hamster flank organs by topical application of catechin, alizarin, curcumin, and myristoleic acid. *Arch Dermatol Res* 2001;293:200-5
29. Mitra SK, Sundaram R, Mohan AR, Gopumadhavan S, Venkataranganna MV, Venkatesha U, et al. Protective effect of Prostane in experimental prostatic hyperplasia in rats. *Asian J Androl* 1999;1:175-9
30. Liao S, Hiipakka RA. Selective inhibition of steroid 5 α -reductase isozymes by tea epicatechin-3gallate and epigallocatechin-3-gallate. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 214:833-8