

전립선 비대증 유발 백서에서 복분자를 주성분으로 한 생약제제 KH-305가 미치는 영향

김성대, 이병희, 손동완, 조용현, 이승민¹, 김정옥¹, 김세웅*
가톨릭대학교 의과대학 비뇨기과학교실, ¹(주)KMSI 부설 한국의과학연구소

The Effect of Herbal Formulation KH-305 Mainly consisted of Rubus Coreanus on Benign Prostatic Hyperplasia-Induced Rat

Sung Dae Kim, Byung Hee Lee, Dong Wan Sohn, Yong-Hyun Cho, Seung Min Lee¹,
Jeong Ok Kim¹, Sae Woong Kim*

From the Department of Urology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul 150-713, Korea
¹Korea Medical Science Institute, Incheon 7-20, 406-130, Korea

Abstract – 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. This study is designed to investigate the effects of KH-305 on BPH induced rat. The herb formulation KH-305 is consisted of Rubus coreanus, Cornus officinalis and Cuscuta chinensis. An experimental prostatic hyperplasia was induced in male rats by the administration of testosterone propionate, 3 mg/kg SC, for 2 months. The rats were divided into 3 experimental groups: the control, BPH-induced, oral KH-305 ingestion group. After 2 months, the prostates were removed, and analyzed for their prostatic weight and histological examination. The prostate weights were measured in each group, and found to be 820±38mg, 3140±26mg, 1880±21mg in the control, BPH-induced, and oral KH-305 ingestion group, respectively. The BPH induced group showed statistically significant increases in their prostatic weights compared with control group($p<0.05$) but oral KH-305 ingestion group showed more significant decreases than BPH-induced group statically($p<0.05$). Histologically injected testosterone lead to prostatic hyperplasia in rats, but oral KH-305 ingestion decreased this change. These results suggest that KH-305 may be effective in treatment of BPH, and complementary medicine of BPH.

key words – BPH (benign prostatic hyperplasia), rubus coreanus, rat model

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 연령의 증가와 함께 전립선비대증의 이환율이 증가됨을 알 수 있어 주로 성 호르몬을 비롯한 내분비의 변화와 노화가 전립선 비대의 요소로 작용한다고 알려져 있다.²⁾ 전립선비대증은 두 가지 기전에 의해서 방광하부폐색을 유발한다. 즉

커진 전립선에 의한 해부학적인 폐색과 전립선평활근을 지배하고 있는 신경조절에 의한 기능적 폐색에 의해서 환자에게 고통스런 배뇨증상을 나타낸다.

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⁾ 따라서, 내과적 약물요법은 전립선평활근을 지배하는 교감신경을 차단하여 평활근을 이완시켜 증상의 호전을 기대할 수 있으며, 전립선 성장에 관여하는 내분비작용을 억제하여 전립선 크기를 경감시켜 효과적인 치료를 할 수 있을 것이다. 최근에는 전립선비대증에 대해 효과적인 약물치료가 가능하게 되었으며, 가장 많이 쓰이는 약물로는 알파차단제와 5-알파 환원효소

*교신저자(E-mail): ksw1227@catholic.ac.kr

억제제를 들 수 있다. 그 중 5-알파 환원효소 억제제는 남성호르몬에 영향을 미쳐 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)}

한편, 우리나라를 비롯한 동양권 국가에서는 남성의 전립선 및 배뇨질환을 치료하기 위해 오래전부터 자연친화적인 생약제제를 사용해 왔었다. 가장 대표적인 것이 복분자이며, 이 외에도 산수유, 토사자 등을 들 수 있다. 한의서에 기록된 약리 효과를 보면, 이들 천연약재가 인체에 안전하면서도 약효가 다른 생약에 비해 뛰어나며, 간 기능을 강화하여 시력을 증진시키고, 기운을 돋우는 효과 외에도, 성기능을 높여주고 소변의 배설을 쉽게 해주어 천연 자연강장제 외에 남성의 전립선 및 배뇨기능에 탁월한 효과가 있는 것으로 알려져 있다.⁷⁾

따라서, 본 연구진은 복분자를 주성분으로 산수유, 토사자를 배합한 생약제제 (KH-305)를 이용하여 실제 전립선비대증 유발쥐에서 생약제제의 효능을 알아보고자 하였다. 실험동물로는 흰쥐를 이용하였는데, 이는 흰쥐의 복측 전립선이 80% 정도가 남성호르몬 의존성인 잘 분화된 원주상피세포로 구성되어있고, 남성호르몬의 차단과 투여에 잘 반응하여 전립선의 발달, 분화, 및 세포사망의 연구에 많이 이용되고 있기 때문이다.⁸⁾

재료 및 방법

1. 생약제제의 제조

본 실험에 사용되는 생약제제 KH-305는 복분자 (*Rubus coreanus*, 64%), 산수유 (*Cornus officinalis*, 18%), 토사자 (*Cuscuta chinensis*, 18%) 등의 3가지 식물의 추출물로 제조되었다. 복분자, 산수유는 대영제약 (부천, 한국)에서, 토사자는 경원 (영천, 한국)에서 구입하여 사용하였다. 3가지 천연약제들은 각각의 비율로 총 100 g이 되게 혼합하여 증류수로 2번 세척한 다음 4 L 증류수에 90분간 방치 후 3시간 동안 열수 추출하였다. 가열하여 얻은 추출액을 여과지로 여과한 후 감압 농축하여 동결 건조 과정을 거쳐 갈색 분말로 만들어 시료로 사용하였다.

2. 실험동물 및 사육조건

실험동물은 생후 10주 된 300-350 g의 Wistar 수컷 흰쥐를 (주)샘타코 바이오 (오산, 한국)에서 제공받아 1주일간의 적응기간을 거친 뒤 플라스틱 케이지에 2마리씩 사육하였다. 사육장은 인공조명에 의하여 아침 7시부터 저녁 7시까지 12시간으로 조절하였으며, 실내온도는 18-23°C와 40-60%의 습도를 유지하고 정수된 식수와 사료를 자유롭게 먹게 하였다.

3. 고환 절제

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

4. 전립선비대증 유발

정상대조군 (n=4, 평균 367.5 g)와 전립선비대유발군 (n=16, 평균 360.5 g)으로 나누어 생후 10주의 수컷 백서에 testosterone propionate (3 mg/kg, 삼일제약, 한국)를 4주간 매일 피하 주사로 전립선비대증을 유발하였다.⁹⁾ 1개월 후 정상대조군과 전립선비대유발군 중 4마리에서 ketamine (75 mg/kg)과 xylazine (12 mg/kg)을 이용하여 마취 후 양외위에서 하복부에 종절개를 시행해 전체 전립선을 절제한 후 무게를 측정하고 복측전립선에서 조직을 획득하여 전립선비대가 유발되었음을 확인할 수 있었다.

5. 생약제제의 투여

나머지 전립선비대유발군 (n=12)을 다시 1군(n=6)과 2군(n=6)으로 1군에는 테스토스테론 피하주사와 증류수를, 2군에는 테스토스테론 피하주사와 생약제제 300 mg/kg 경구투여를 다시 1개월간 시행하였다.

6. 전립선 조직의 획득과 병리조직학 검사

약물투여 2개월 후 각 군으로부터 마취후 하복부 절개를 통해 전립선을 절제한 후 무게를 측정하고 조직을 획득하여 10% 중성 포르말린에서 고정된 후 파라핀에 포매하여 절편을 얻어 Hematoxylin-Eosin 염색을 시행하여 광학 현미경으로 전립선의 상피세포와 기질의 조직학적 변화를 관찰하였다.

7. 통계분석방법

전립선의 용적을 평균±표준편차로 표기하였으며 통계는 SPSS for Microsoft Window 프로그램 (ver. 12.0)을 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

1개월 짜 정상 대조군의 전립선 무게는 820±38 mg이었고, 테스토스테론을 투여하여 만든 전립선비대증 유발군의 전립선 무게는 1560.0±24 mg로 통계학적으로 유의하게 증가한 소견을 보였다 ($p<0.05$)(Fig. 1). 2개월 후 1군과 2군의 전립선 무게는 각각 3.14±0.26 g, 1.88±0.21 g으로 생약제제를 투여

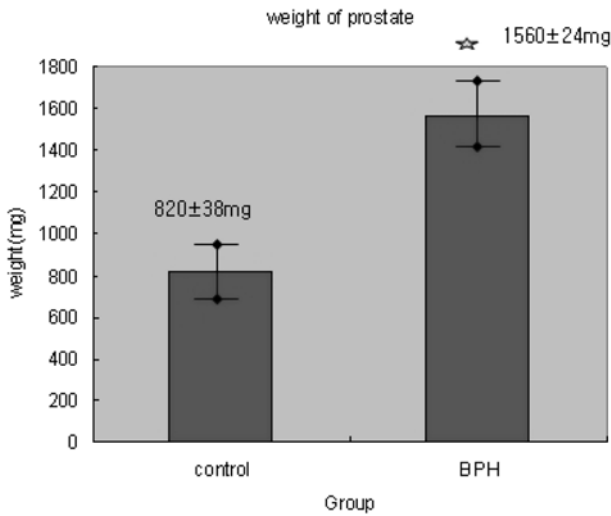


Fig. 1. The mean weight of the specimen of the prostate in the rat model of benign prostatic hyperplasia (BPH), 4 weeks after the testosterone injection and in control group. The weight are more increased BPH group than control group. star mark: significantly different from control group in statistics.

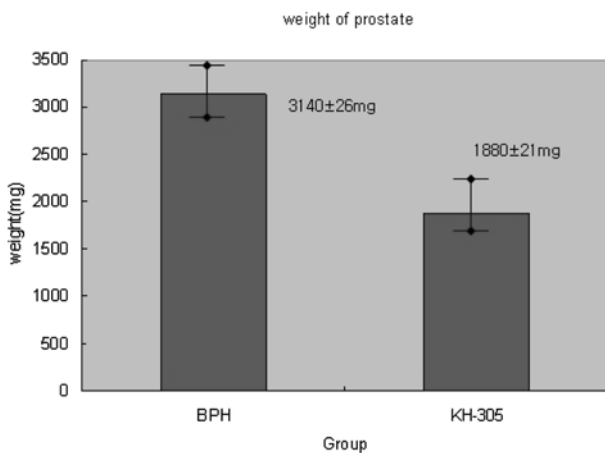


Fig. 2. The mean weight of the specimen of the prostate in group of benign prostatic hyperplasia (BPH) and KH-305, 8 weeks after the testosterone injection. The weight are more decreased KH-305 group than BPH group. star mark: significantly different from control group in statistics.

한 2군에서 전립선 무게가 통계학적으로 유의하게 감소하였음을 확인하였다 ($p < 0.05$) (Fig. 2).

2. 전립선의 조직학적인 변화

정상 대조군의 전립선 소견은 1개 층의 낮은 원주상피세포가 관강내분비세포(secretory luminal cell)를 이루고 있고, 강 내에는 열은 호산성 물질로 채워져 있었다. 전립선의 선(gland)을 이루는 상피세포가 발달하지 않은 채 단층으로 배열되어 있는데 비해, 테스토스테론으로 전립선비대증을 유발한 군에서는 상피세포의 여러 층으로 불균등하게 배열되

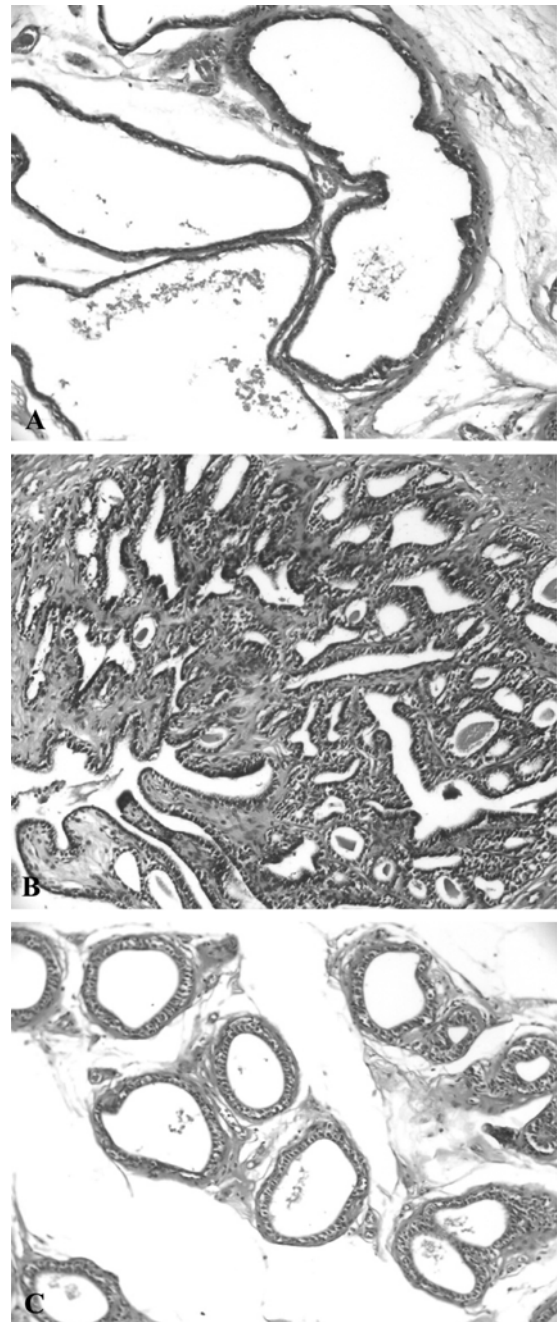


Fig. 3. Histologic findings from specimen of the prostate in the rat model of benign prostatic hyperplasia (BPH). (A): Secretory luminal cells, lined with a single layer of low columnar epithelium, and the acinus filled with pale eosinophilic material in control rat (H&E, x200) (B): Larger glandular nodule with focus of stromal hyperplasia. Tangent ducts bordering nodule show epithelial hypertrophy and formation of new gland branches and severe fibrovascular stromal thickening in BPH induced rat (H&E, x100) (C): Restricted proliferation of columnar epithelial cells, limited the development of gland and the absence of stromal connective tissue proliferation in the KH-305 treated rat. Note the normal low columnar epithelium (H&E, x200)

어 선이 과대하게 발달하였음을 알 수 있었고, 또한 선수가 최소 정상 대조군의 2~3배 이상 증가하는 과증식 소견을 보였다. 간질 사이에도 빈 공간이 없을 정도로 간질세포 또한 증식되어 있었으며, 간질의 섬유혈관증식의 소견도 같이 관찰되었다. 생약제제 KH-305를 투여한 군에서의 전립선 소견은 원주상피세포가 1~2층으로 배열되어 있어서 정상 대조군보다는 상피세포 증식 및 선수가 증가되어 있으나 전립선비대유발군에 비해서는 현저히 전립선의 증식과 선의 발달이 감소되어 있었고, 기질의 증식은 거의 관찰되지 않았다(Fig. 3).

고 찰

노인남성에서 하부요로증상(Lower Urinary Tract Symptoms, LUTS)은 매우 흔한 증상으로 나이가 많을수록 증가하는 경향을 보여 Madersbacher 등의 보고에 따르면 50세 이상 남성에서 LUTS의 유병률이 30%에 이른다고 한다. 노인 남성에서 LUTS의 가장 흔한 원인은 전립선비대증(Benign prostatic hyperplasia, BPH)이다. BPH는 양성전립선비대(Benign prostatic enlargement, BPE)를 유발하고 BPE는 시간이 지남에 따라 방광출구폐색(Bladder outlet obstruction, BOO)을 야기하는데 BPH에 의한 방광출구폐색을 양성전립선폐색(Benign prostatic obstruction, BPO)이라 한다.

전립선비대증은 비뇨기과에서 매우 흔하게 접하는 질환이며, 하부요로증상을 동반하여 노인 남성의 삶의 질에 큰 영향을 미치고, 급성요폐나 요로감염, 요실금, 방광기능 저하 등의 합병증을 유발하기도 하는 진행성 질환이다.¹⁰⁻¹²⁾ 최근 평균 수명의 증가로 인한 노인 인구의 증가로,^{13,14)} 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.¹⁵⁾ 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.¹⁶⁻¹⁹⁾ 또한 전립선비대증에서는 테스토스테론을 DHT로 전환시키는 5-알파 환원효소의 활동성이 증가해 있다.²⁰⁾ 이러한 혈장과 전립선 내의 DHT 수치를 감소시키면서 테스토스테론의 증가는 유발하지 않는 5-알파 환원효소 억제제는 임상적으로 전립선의 과성장을 억제하고, 전립선 용적을 감소시켜 배뇨증

상을 감소시킨다.^{5,6)} 이러한 5-알파 환원효소 억제제와 함께 배뇨평활근의 수축력을 향상시켜주는 알파차단제의 등장은 전립선비대증치료에 있어서 1차치료에 있어서 수술에서 약물치료를 전환을 야기하는 획기적인 변화를 가져왔다.

그러나, 이 두 약물에도 부작용이 있어 주의가 요구된다. 알파차단제의 경우 혈관에 분포하는 알파 수용체의 차단으로 인해 심혈관계 및 중추신경계의 기립성 저혈압, 두통, 어지러움, 무기력, 코막힘 등의 부작용이 나타나며, 5-알파 환원효소 억제제는 발기부전, 성욕장애, 사정장애 등의 성기능장애가 나타나는 것으로 알려져 있다.^{21,22)} 따라서, 저혈압, 뇌경색 등 심한 만성 질환을 동반하고 있는 환자의 경우 약물치료를 시행하는 경우 소수에서 위의 부작용이 나타나 환자들의 순응도가 감소하고, 좀더 안전한 대체 약물의 필요성이 제기되었다.

한편, 우리나라에서는 예로부터 전립선 및 배뇨장애 질환에 대한 민간요법으로 복분자, 산수유, 토사자, 인삼, 홍삼 등의 다양한 약제가 이용되고 있었고, 외국의 경우에도 미국 플로리다의 톱 야자수(Saw Palmetto) 열매를 기능성 성분만을 추출해 만들어 미국 FDA의 공인을 받아 대체치료 약물로써 각광받고 있다.²³⁾ 최근에 생약제제에 대한 국내의 관심이 많아지면서 인삼 등이 실제 임상에서도 전립선염에는 효과가 있다²⁴⁾고 보고되나, 아직까지 전립선비대증에 대한 생약제제의 실험적인 보고는 드문 실정이다. 복분자(Rubus coreanus Miquel)는 장미과에 속하고, 우리나라 중부 이남의 산기슭 양지에 자라는 식물로 간과 신장, 비장에 작용하여 간기능을 향상시켜 해독작용을, 신장기능을 도와 빈뇨, 야간뇨 증상을 감소시켜 주고, 성기능에는 성욕 증가, 발기능 향상시킨다고 한다.²⁵⁾ 복분자의 생리활성성분은 tannin(ellagic acid, sanguin H-5)과 4종의 flavonoid(kaempferol, quercetin, quercetin-3-O-β-D-gucuronide-sodium salt, quercetin-3-O-β-D-gucuronide-sodium carboxylate) 등이 약제의 효능에 영향을 미치는 것으로 생각된다.²⁶⁾ 산수유(Cornus officinalis)는 층층나무과에 속한 낙엽소과목인 산수유 열매의 육질을 건조한 것으로 신맛이 난다. 이 추출물에도 flavonoid인 kaempferol, loganin, malic acid, morroniside 등을 함유하고 있어 면역증강작용 및 항염증 작용, 이노작용 등이 있는 것으로 알려져 있다.²⁷⁾ 토사자(Cuscuta chinensis)는 메꽃과에 속하는 한해살이 덩굴성 식물로 칩이나 썩 등 다른 생물에 기생하여 꽃과 열매를 맺는 특성이 있다. 생리활성성분으로 flavonoid인 tetraoxanthin, lutein, α-carotene, β-carotene 등이 들어있으며, acetylcholinesterase 활성을 저해하여 기억력을 높이고 항산화작용 및 배뇨작용, 성욕 증가 등의 효과가 있다고 한다.^{28,29)}

KH-305는 복분자를 주성분으로 산수유, 토사자 등의 3가지 천연물을 주원료로 KMSI부설 한국의과학연구소에서 2002년에서 2006년까지 연구결과를 토대로 제조된 전립선

비대증을 치료하기 위한 천연물 신약 후보물질이다. 위에서 언급한 여러 약리 효과를 바탕으로 이들 약제의 생리활성 성분이 하부요로증상이 있는 전립선비대증 치료에 효과가 있을 것이라는 가정하에 실험을 진행하여 위와 같은 결과를 얻었다. Maggi 등⁹⁾이 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 생약제제 KH-305 투여시에 전립선의 용적의 증가가 감소되고, 조직학적으로도 과증식이 억제되는 전립선증식 억제 및 용적 감소 효과를 확인할 수 있었다.

이 생약제제들이 전립선에서 작용하는 기전은 다음과 같은 것으로 생각된다.³⁰⁾

첫째, 이 3가지 천연 약제들의 생리활성성분인 flavonoid 가 5-알파 환원효소의 작용을 억제하는 작용이 가장 많이 효과를 나타내는 것으로 추측된다. 이러한 효과로서 전립선 상피세포가 증식이 억제되고 apoptosis를 유발하여 선(gland) 수의 감소, 위축을 유발한다.

둘째, 항염증 작용이 어느 정도 역할을 하는 것으로 생각된다. 국내 실험에서 Coxyoxygenase와 lipooxygenase 효소 둘 다 억제를 하여 하부요로증상의 완화를 일으키는 것으로 생각된다.³¹⁾

셋째, 성장인자 (Growth factor)의 변화이다. b-Fibroblast Growth Factor (FGF)와 Endothelial Growth Factor (EGF)은 인간의 전립선과 쥐의 전립선에서 모두 섬유모세포 (fibroblast)의 증식을 유도하는데 생약제제의 flavonoid 성분이 이 성장인자들을 억제하는 것으로 밝혀졌다.³⁰⁾ 이 외에도 항안드로겐 작용, 에스트로겐 작용 등이 있을 수 있으나, 위의 세 가지가 주로 작용하는 것으로 판단된다.

결 론

전립선비대증의 약물치료에는 알파차단제와 5-알파 환원 효소억제제 외에 대체치료약물에 최근 관심이 증가하고 있다. 본 연구에서는 복분자를 주성분으로 산수유, 토사자를 사용한 생약제제 KH-305를 대체치료약물의 하나로 보고, 전립선비대 유발 흰쥐 모델을 이용하여 전립선의 증식을 억제시키고, 전립선 크기를 유의하게 감소시킴을 확인하였다. 향후 생약제제와 전립선 조직 내의 호르몬과 수용체, 여러 가지 성장인자들의 작용에 대한 분자생물학적인 연구와 임상적인 적용 등의 장기적인 연구가 필요할 것으로 생각되며, KH-305가 전립선비대증의 예방과 새로운 대체치료약물로서 기초적인 실험 자료로 사용될 수 있을 것이다.

인용문헌

1. McConnell, J.D. (1995) Prostate growth: new insights into hormonal regulation. *Br J Urol.* **76**(Suppl 1):5-10
2. Coffey, D.S. and Walsh, P.C.. (1990) Clinical and experimental studies of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* **17**: 461-475
3. Wasson, J.H., Reda, D.J., Bruskewitz, R.C., Elinson, J., Keller, A.M. and Henderson WG (1995) 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* **332**:75-79
4. Mebust, W.K., Holtgrewe, H.L., Cockett, A.T. and Peters, P.C. (2002) Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. Cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. *J Urol* **167**:5-9
5. Gormley, G.J. (1996) Evaluation of men on finasteride. *Semin Urol Oncol* **14**:139-144
6. Boyle, P., Gould, A.L. and Roehrborn, C.G (1996) Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology* **48**:398-405
7. Ahn, D.K. (1998) Illustrated Book of Korea Medicinal Herbs. pp. 946-947. Kyohak Publishing Co., Ltd., Seoul, Korea
8. Stanford, N.L., Searie, J.W. and Kerr, J.F. (1984) Successive waves of apoptosis in the rat prostate after repeated withdrawal of testosterone stimulation. *Pathology* **16**:406-410
9. Maggi, C.A., Manzini, S., Giuliani, S. and Meli, A. (1989) Infravesical outflow obstruction in rats: a comparison of two models. *Gen Pharmacol* **20**:345-349
10. Welch, G., Weinger, K. and Barry, M.J. (2002) Quality-of-life impact of lower urinary tract symptom severity: results from the health professionals follow-up study. *Urology* **59**:245-250
11. Jacobson, S.J., Jacobson, D.J., Griman, C.J., Roberts, R.O., Rhodes, T. and Guess, H.A., et al. (1997) Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. *J Urol* **158**:481-487
12. Barry, M.J., Fowler, F.J. Jr., Bin, L., Pitts, J.C. III, Harris, C.J. and Mulley, A.G. Jr. (1997) The natural history of patients with benign prostatic hyperplasia as diagnosed by North American urologists. *J Urol* **157**:10-14
13. Population projections for Korea. Korea National Statistical Office. 2001
14. 2001 Life Tables for Korea. Korea National Statistical Office. 2001
15. Mcconnel, J.D. (1991) The pathophysiology of benign prostatic hyperplasia. *J Androl* **12**:356-363
16. Boyle, P., Maisonneuve, P. and Steg, A. (1996) Decrease in mortality from benign prostatic hyperplasia: a major unheralded health triumph. *J Urol* **155**:176-180
17. Walsh, P.C., Hutchins, G.H. and Ewing, L.L. (1983) Tissue

- content of dihydrotestosterone in human prostatic hyperplasia is not supranormal. *J Clin Invest* 72:1772-1777
18. Birkhoff, J.D., Wiederhorn, A.R., Hamilton, M.L. and Zinsser H.H. (1976) Natural history of benign prostatic hypertrophy and acute urinary retention. *Urology* 7:48-52
 19. Abrams, P. (1995) Objective evaluation of bladder outlet obstruction. *Br J Urol* 76(Suppl 1):11-15
 20. Wilkin, R.P., Bruchofsky, N., Rennie, P.S. and Comeau, T.L. (1979) Stromal localization of testosterone 5 α -reductase in normal, hyper-plastic and carcinomatous prostates. *Proc Am Assoc Cancer* 20:419
 21. Oh, S.H., Oh, B.R. and Ryu, S.B. (2002) Effect of finasteride on sexual function in patients with benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol* 43:611-618
 22. Choi, W.S. and Moon, K.H. (2004) The effect of finasteride, tamsulosin and doxazosin therapy on sexual function in patients with benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol* 45:777-782
 23. Shi, R., Xie, Q., Gang, X., Lun., J., Cheng, L., Pantuck, A. and Rao, J. (2008) Effect of saw palmetto soft gel capsule on lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized trial in Shanghai, China. *J Urol*. 179(2):610-615.
 24. 최용선, 조용현, 김세웅, 손동완, 김성대 (2007) 만성세균성전립선염 모델 쥐에서 Ginsenoside 와 Urovaxom의 항균 효과. 2007년도 대한비뇨기과학회 추계학술대회 초록.
 25. 이은정, 김희석, 손동완, 김세웅, 조용현, 황성완, 황성연 (2007) 고지혈증 흰쥐에서 생약제제 KH-204의 발기부전 치료연구. *생약학회지*. 38(1):50-55
 26. Lee, M.W. (1995) Phenolic compounds from the leaves of *Rubus coreanum*. *Yahak Hoeji*. 39(2):200-204
 27. Lee, Y.C., Kim, Y.E., Lee, B.Y. and Kim, C.J. (1992) Chemical compositions of Corni Fructus and separating properties of its flesh by drying. *Kor J Food Sci Technol* 24:447-450
 28. 한국생약학교수협의회 (2004) 본초학. 863-5, 768, 802, 845. 아카데미서적. 한국
 29. Lue, S.Y., Park, Y.G. and Kang, B.S. (2003) Studies on the acetylcholinesterase inhibitors effects of *Cuscutae Semen*. *Kor J Herbology* 18:289-299
 30. 이해원 (2007) Complementary medicine in BPH. 제2회 대한전립선학회-대한요실금배뇨장애학회 공동심포지엄. 초청강좌.
 31. Yang, H.M., Lim, S.S., Lee, Y.S., Shin, H.K., Oh, Y.S. and Kim, J.K. (2007) Comparison of the anti-inflammatory effects of the extracts from *Rubus coreanus* and *Rubus occidentalis*. *Kor J Food Sci Technol*. 39(3):342-347

(2008년 5월 12일 접수)