

콩 대사산물이 전립선암에 미치는 효과

Effects of Soybean Metabolites on Prostate Cancer

Wun-Jae Kim, Seung-Chan Lee, Hoon Jang, Jae Mann Song¹, Jin Han Yoon², Sang Eun Lee³, Jung Sik Rim⁴, Sung Joon Hong⁵

From the Department of Urology, Chungbuk National University College of Medicine, Cheungju, ¹Wonju Yonsei University College of Medicine, Wonju, ²Dong-A University College of Medicine, Busan, ³Seoul National University College of Medicine, Seoul, ⁴Wonkwang University College of Medicine, Iksan, and ⁵Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: It has been postulated that soybean isoflavones act as inhibitory factors in several cancers. Recently, various *in vitro* and *in vivo* experimental studies have demonstrated that these isoflavones inhibit prostate cancer. Therefore, we investigated whether soybean isoflavones influenced the development of prostate cancer by comparing the levels of circulating isoflavones between prostate cancer patients and controls.

Materials and Methods: The serum levels of genistein, daidzein and equol were determined using reverse-phase, high-performance liquid chromatography-multiple reaction ion monitoring mass spectrometry (HPLC-MS) and compared in 122 experimental subjects (61 prostate cancer patients and 61 cancer-free controls) from 6 hospitals.

Results: The serum concentrations of genistein, daidzein and equol in the patients were 130.7±181.4ng/ml, 53.6±69.3ng/ml and 11.37±43.4ng/ml, with control values of 95.6±95.2ng/ml, 55.2±121.8ng/ml and 23.2±34.5ng/ml, respectively. There was no statistical difference between the 2 groups. Daidzein non-metabolizers who were unable to degrade daidzein into equol were compared between the patients and the controls, and were found to be significantly more common in the patient group (p=0.001, OR=3.44, 95% CI=1.6243-7.2855). However, the equol/daidzein ratio was significantly lower in the patients than in the controls (p=0.0072). No association between age, stage, Gleason score or isoflavone concentrations was found.

Conclusions: These results suggest that the capability to produce equol (i.e., the mechanism for the metabolism of daidzein into equol) is closely involved in the lower incidence of prostate cancer, and that a diet based on soybean isoflavones would be useful in preventing prostate cancer. (Korean J Urol 2003;44:1093-1097)

Key Words: Isoflavones, Genistein, Daidzein, Equol, Prostate cancer

대한비뇨기과학회지
제 44 권 제 11 호 2003

충북대학교 의과대학 비뇨기과학교실,
¹원주 연세대학교 의과대학
비뇨기과학교실, ²동아대학교
의과대학 비뇨기과학교실,
³서울대학교 의과대학
비뇨기과학교실, ⁴원광대학교
의과대학 비뇨기과학교실,
⁵연세대학교 의과대학 비뇨기과학교실

김원재 · 이승찬 · 장 훈 · 송재만¹
윤진한² · 이상은³ · 임정식⁴ · 홍성준⁵

접수일자 : 2002년 8월 12일
채택일자 : 2003년 8월 29일

교신저자 : 김원재
충북대학교병원 비뇨기과
충북 청주시 흥덕구 개신동
산 68
☎ 360-763
Tel: 043-269-6371
Fax: 043-269-6129
E-mail: wjkim@chungbuk.
ac.kr

서 론

역학조사를 통해서 유방암, 전립선암, 대장암 등 서구인에서 흔한 암은, 콩 함유음식의 섭취가 많은 아시아인에서는 상대적으로 그 발생률이 낮은 것으로 보고되고 있다.¹ 서구인에 비하여 동양인에서 이러한 암들의 낮은 발생률은 콩에 함유되어 있는 isoflavones의 발암억제능력 때문이라는 주장이 오랜 기간 제기되어 왔었다.² 최근 몇 년간 *in*

vitro 및 *in vivo* 실험을 통해 isoflavones이 전립선암을 억제한다는 사실이 보고되었다.³ 그러나 현재까지 수집된 역학조사결과는 해석상에 큰 결함이 있다. 서구인에서 전립선암의 발생률이 높다는 것과 그들의 식단에는 isoflavones이 적게 함유되어 있는 것은 사실이지만⁴ 단지 이러한 사실들만으로 서양인과 동양인의 전립선암 발생률의 차이를 논리적으로 설명할 수는 없다. 또한 어떤 연구자도 콩의 성분인 isoflavones이 전립선암의 억제에 대한 중요한 역할을 한다고 보고하지 않았다.⁵ 만약 isoflavones이 전립선암을 예방해

주는 것이 사실이라면 적어도 각 지역마다 전립선암 환자군과 대조군 사이의 isoflavones 섭취 및 혈중 isoflavones 농도를 반드시 비교하여야 할 것이다. 본 연구는 전립선암 환자군과 대조군 사이의 혈중 isoflavones 농도를 비교하여 isoflavones이 전립선암에 예방 효과가 있는지를 환자-대조군 연구를 통하여 조사하였다.

대상 및 방법

실험대상군은 6개 대학병원에서 모집하였다. 연구시행 전에 모든 대상군으로부터 동의서를 받았다. 대상군은 두 개의 그룹으로 나누었는데, 하나는 조직학적으로 전립선암으로 진단받은 환자군과 다른 하나는 나이로 짝지어진, 비뇨기과적 질환이 없고 건강검진상 다른 암이 없는 것으로 확인된 남자 대조군이였다. 전립선암 환자군은 3년 이내에 진단된 환자들을 대상으로 하였으며 치료법이나 임상경과 등은 본 조사에 포함시키지 않았다. 전립선암 환자 및 건강대조군의 혈액채취는 아침 식전에 시행되었고 분리된 혈장은 실험의뢰기관에 전달할 때까지 -20°C 이하에서 냉동보관하였다. Isoflavones의 혈중농도를 구하기 위하여 2ml의 혈청을 분리한 후 일본 SRL 회사에 검사를 의뢰하였다. 혈액검체에서 isoflavones 농도검사를 위하여 reverse-phase high-performance liquid chromatography-multiple reaction ion monitoring mass spectrometry (HPLC-MS)가 사용되었다.⁶ 분석된 isoflavones들은 genistein, daidzein 및 equol이었다. Equol은 daidzein의 대사산물이며 daidzein을 대사할 수 있는 능력을 가진 사람 (daidzein metabolizer)과 없는 사람 (daidzein non-metabolizer)이 있는 것으로 알려져 있다.^{7,8} 따라서 두개의 실험군에서 이러한 세 가지 isoflavones의 혈중농도를 비교하는 것이 필요하였고 이에 본 연구자들은 daidzein metabolizer와 non-metabolizer를 기초로 비교 조사하였다. Daidzien non-metabolizer는 혈중 equol 농도가 현재의 실험 방법으로 검출할 수 있는 최소 농도 이하, 즉 0.5ng/ml 이하인 경우로 규정하였다. 통계분석은 Wilcoxon test (비변수), Kruskal-Wallis test 및 Chi-square test를 이용하였으며, p-value가 0.05 미만인 경우를 통계적 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

전립선암 환자군 및 대조군 각각 61명씩 전체 122명의 검체를 분석하였다. 실험군 개개인의 나이 및 혈중 isoflavones 농도는 Table 1과 같다. 혈액을 채취한 병원 사이에 혈중 isoflavones 농도의 의미 있는 차이는 없었다. 평균연령은 환

자군이 71.4세 (± 8.6) 및 대조군이 65.3 (± 7.3)였다. 환자군의 TNM 병기는 T1N0M0 10명, T2N0M0 13명, T3N0M0 8명 및 T4 혹은 전이성 병변이 관찰된 경우가 30명이였다. Gleason 점수는 2-4가 7례, 5-7은 18례였고, 8-10인 경우가 36례였다.

전체 실험군을 연령별로 혈중 isoflavones의 농도를 비교하였는데 daidzein은 어떠한 차이도 보이지 않았으며 환자군과 대조군 모두에서 equol의 농도는 젊은 연령에서 높은 경향을 보였고, genistein은 고연령층에서 높게 관찰되었으나 통계적 유의성은 관찰되지 않았다 ($p > 0.05$). 대조군의 genistein, daidzein 및 equol의 농도는 각각 $95.6 \pm 95.2\text{ng/ml}$, $55.2 \pm 121.8\text{ng/ml}$ 및 $23.1 \pm 34.5\text{ng/ml}$ 였으며 전립선암 환자의 경우 $130 \pm 181.4\text{ng/ml}$, $53.6 \pm 69.3\text{ng/ml}$ 및 $11.4 \pm 43.4\text{ng/ml}$ 로서 두 군 사이에 통계적 유의성은 관찰되지 않았다 (각각 $p > 0.05$). 통계적 유의성은 관찰되지 않았으나 genistein의 경우 기대와는 달리 대조군에 비하여 환자군에서 높게 관찰되었고 equol의 경우는 환자군에 비하여 대조군에서 높게 측정되었다.

그러나 equol/daidzein의 비는 대조군에서 0.72 ± 0.14 및 전립선암 환자군에서는 0.29 ± 0.08 로 전립선암 환자군에서 대조군에 비하여 낮게 관찰되었다 ($p = 0.0072$). 또한 전립선암 환자군에서는 daidzein metabolizer (18/61)의 수가 대조군 (36/61)에 비하여 적게 관찰되었으며 ($p = 0.001$), daidzein non-metabolizer의 경우 daidzein metabolizer에 비하여 전립선암이 발생할 가능성이 약 3배 이상 높았다 (OR=3.44, 95% CI=1.6243-7.2855).

환자군을 병기 및 Gleason 점수에 따라서 각각의 isoflavone의 농도와 daidzein을 equol로 대사하는 능력을 비교분석하였으나 통계적으로 의미 있는 차이는 관찰되지 않았다. 또한 daidzein metabolizer와 non-metabolizer에 따라 혈중 genistein과 daidzein 농도를 비교하였으나 두 군 사이에도 의미 있는 차이는 없었다.

고 찰

이 연구에서 시행한 일 회의 혈중 검사로는 혈중 isoflavones 농도의 일반적인 경향을 나타내지는 못한다. 특히 환자군에서 전립선암 진단 당시는 더욱 그러하다. 한국인을 대상으로 시행한 결과는 일본인들에서 측정된 결과와는 다른 점도 많이 관찰되었다. 일본인을 대상으로 Akaza 등⁹은 isoflavone의 농도를 본 연구와 동일한 방법에 의하여 시행하였는데 본 연구와는 달리 환자군을 입원환자와 외래환자로 나누어서 시행하였다. 입원환자군과 외래환자군 간의 혈중 isoflavones 농도를 비교한 결과 입원환자군에서 혈중

Table 1. Patient's and control's age, stage, Gleason score and serum isoflavones concentration

| CaP No. | Age (years) | Stage | | | Gleason score | Genistein (ng/ml) | Daidzein (ng/ml) | Equol (ng/ml) | Control No. | Age (years) | Genistein (ng/ml) | Daidzein (ng/ml) | Equol (ng/ml) |
|---------|-------------|-------|----|----|---------------|-------------------|------------------|---------------|-------------|-------------|-------------------|------------------|---------------|
| | | T | N | M | | | | | | | | | |
| 1 | 70 | Tx | Nx | M1 | 8 | 57.3 | 34.7 | ND* | 1 | 73 | 104.7 | 69.2 | ND |
| 2 | 67 | T2 | N0 | M0 | 8 | 7.5 | 3.7 | 1.9 | 2 | 60 | 36.7 | 22.1 | 42.4 |
| 3 | 74 | T1a | N0 | M0 | 7 | 55.4 | 34.9 | 107.2 | 3 | 65 | 83.2 | 70.3 | ND |
| 4 | 66 | T1a | N0 | M0 | 3 | 25.0 | 14.6 | 20.5 | 4 | 67 | 21.1 | 10.2 | ND |
| 5 | 73 | T2 | N0 | M0 | 6 | 147.9 | 50.7 | ND | 5 | 80 | 26.3 | 9.7 | 7.2 |
| 6 | 66 | T1c | N0 | M0 | 9 | 108.9 | 52.5 | ND | 6 | 54 | 26.9 | 12.3 | ND |
| 7 | 43 | T1a | N0 | M0 | 4 | 65.1 | 28.3 | ND | 7 | 74 | 91.6 | 36.4 | ND |
| 8 | 80 | T4 | N0 | M0 | 3 | 70.6 | 23.9 | 12.1 | 8 | 74 | 38.4 | 9.6 | 11.1 |
| 9 | 88 | T4 | N0 | M0 | 7 | 72.5 | 47.6 | ND | 9 | 63 | 6.3 | 2.3 | 9.5 |
| 10 | 74 | T1a | N0 | M0 | 3 | 56.2 | 22.1 | ND | 10 | 60 | 16.5 | 9.6 | ND |
| 11 | 79 | T4 | N1 | M1 | 9 | 66.1 | 29.8 | ND | 11 | 72 | 7.2 | 3.0 | ND |
| 12 | 78 | T3 | Nx | M1 | 9 | 125.1 | 46.3 | ND | 12 | 66 | 36.9 | 15.3 | ND |
| 13 | 63 | T1a | N0 | M0 | 3 | 64.2 | 20.2 | ND | 13 | 69 | 12.9 | 4.9 | ND |
| 14 | 75 | T3a | N0 | M0 | 4 | 50.3 | 15.4 | ND | 14 | 62 | 193.0 | 84.0 | ND |
| 15 | 82 | Tx | Nx | Mx | 3 | 31.2 | 28.5 | ND | 15 | 58 | 149.3 | 46.4 | 101.3 |
| 16 | 83 | T3b | N0 | M0 | 7 | 694.2 | 273.4 | 32.3 | 16 | 64 | 28.1 | 20.6 | ND |
| 17 | 74 | Tx | Nx | M1 | 9 | 62.3 | 39.3 | 63.5 | 17 | 61 | 32.6 | 13.2 | 11.2 |
| 18 | 78 | T4 | N1 | M1 | 10 | 36.3 | 5.4 | ND | 18 | 77 | 13.8 | 5.1 | ND |
| 19 | 80 | Tx | Nx | M1 | 8 | 92.5 | 70.3 | 4.4 | 19 | 60 | 44.3 | 31.7 | ND |
| 20 | 68 | T4 | N1 | M0 | 9 | 42.5 | 21.7 | 20.2 | 20 | 65 | 236.2 | 218.5 | 13.6 |
| 21 | 75 | T1c | Nx | Mx | 8 | 278.3 | 101.4 | ND | 21 | 60 | 149.0 | 47.4 | 78.3 |
| 22 | 83 | T4a | N0 | M0 | 9 | 260.2 | 46.6 | 15.0 | 22 | 63 | 131.4 | 36.2 | ND |
| 23 | 82 | T2b | N0 | M0 | 8 | 973.6 | 151.0 | ND | 23 | 59 | 376.2 | 144.9 | ND |
| 24 | 81 | T3b | N0 | M0 | 9 | 235.6 | 151.6 | ND | 24 | 62 | 17.2 | 8.7 | ND |
| 25 | 63 | T3 | N0 | M0 | 7 | 3.9 | 3.5 | ND | 25 | 57 | 76.0 | 86.5 | 89.3 |
| 26 | 63 | T3c | N2 | M0 | 10 | 71.7 | 22.8 | 6.6 | 26 | 58 | 35.5 | 13.5 | ND |
| 27 | 81 | T2b | N0 | M0 | 7 | 66.0 | 77.8 | ND | 27 | 61 | 118.9 | 63.2 | 72.4 |
| 28 | 70 | Tx | Nx | M1 | 9 | 275.8 | 197.6 | ND | 28 | 59 | 62.3 | 30.3 | 141.0 |
| 29 | 65 | T2a | N0 | M0 | 7 | 47.4 | 27.5 | ND | 29 | 64 | 17.2 | 17.4 | 36.8 |
| 30 | 87 | T4 | N2 | M1 | 9 | 85.3 | 21.2 | ND | 30 | 64 | 297.3 | 138.1 | 94.7 |
| 31 | 69 | T3a | N0 | M0 | 9 | 601.1 | 371.9 | 41.4 | 31 | 74 | 176.9 | 35.2 | 4.9 |
| 32 | 69 | T1c | N0 | M1 | 9 | 99.4 | 18.8 | ND | 32 | 64 | 106.1 | 49.0 | 33.8 |
| 33 | 69 | T1c | N0 | M1 | 8 | 123.0 | 24.1 | ND | 33 | 55 | 85.7 | 60.8 | 0.8 |
| 34 | 76 | T2a | N0 | M1 | 7 | 303.1 | 79.1 | ND | 34 | 64 | 24.0 | 18.1 | 8.5 |
| 35 | 73 | T1c | N0 | M1 | 7 | 40.4 | 30.0 | ND | 35 | 58 | 50.3 | 6.9 | 4.3 |
| 36 | 89 | T2a | N0 | M1 | 7 | 40.3 | 1.4 | ND | 36 | 79 | 76.8 | 25.7 | ND |
| 37 | 87 | T3a | N1 | M1 | 7 | 40.6 | 31.8 | ND | 37 | 55 | 84.4 | 22.3 | 2.9 |
| 38 | 63 | T1c | N1 | M0 | 8 | 625.8 | 117.4 | ND | 38 | 62 | 46.6 | 45.3 | 32.7 |
| 39 | 56 | T2b | N0 | M1 | 7 | 66.8 | 21.8 | 1.0 | 39 | 62 | 112.4 | 21.8 | ND |
| 40 | 76 | T2b | N0 | M1 | 8 | 25.3 | 7.6 | ND | 40 | 74 | 86.8 | 55.8 | 16.0 |
| 41 | 75 | T2b | N0 | M1 | 7 | 82.6 | 21.2 | ND | 41 | 65 | 69.8 | 52.2 | 48.3 |
| 42 | 69 | T1c | N2 | M1 | 9 | 264.3 | 52.8 | ND | 42 | 67 | 90.9 | 22.4 | 85.9 |
| 43 | 70 | T1b | N0 | M0 | 9 | 40.1 | 18.3 | 3.2 | 43 | 79 | 381.0 | 128.8 | 67.3 |
| 44 | 63 | T1b | N0 | M0 | 9 | 24.6 | 8.3 | ND | 44 | 81 | 177.6 | 44.5 | ND |
| 45 | 73 | T1c | N0 | M0 | 9 | 89.4 | 63.8 | ND | 45 | 67 | 59.4 | 23.4 | 52.7 |
| 46 | 66 | T4 | N1 | M1 | 10 | 25.3 | 14.5 | 9.8 | 46 | 65 | 46.5 | 18.6 | 12.6 |
| 47 | 72 | T2b | N0 | M0 | 8 | 1.8 | ND | ND | 47 | 60 | 63.3 | 16.6 | 9.2 |
| 48 | 59 | T3a | N0 | M0 | 9 | ND | ND | ND | 48 | 63 | 26.7 | 11.4 | 0.6 |
| 49 | 65 | T2b | N0 | M0 | 10 | 1.7 | ND | ND | 49 | 63 | 219.3 | 45.8 | 115.7 |
| 50 | 70 | T4 | N0 | M0 | 7 | 92.6 | 49.4 | 6.7 | 50 | 74 | 97.8 | 33.4 | 38.3 |
| 51 | 65 | T2b | N0 | M0 | 7 | 30.6 | 11.4 | ND | 51 | 58 | 31.2 | 21.8 | ND |
| 52 | 60 | T2b | N1 | M0 | 9 | 199.8 | 218.8 | ND | 52 | 84 | 30.3 | 6.3 | 10.8 |
| 53 | 69 | T2b | N0 | M0 | 7 | 5.4 | 0.8 | ND | 53 | 73 | 258.7 | 73.2 | 33.5 |
| 54 | 60 | T4 | N0 | M1 | 9 | 185.4 | 65.7 | ND | 54 | 66 | 64.9 | 31.0 | ND |
| 55 | 63 | T3a | N0 | M0 | 10 | 311.4 | 115.3 | ND | 55 | 57 | 72.7 | 58.3 | ND |
| 56 | 67 | T2b | N0 | M0 | 7 | 81.1 | 128.0 | 317.6 | 56 | 72 | 108.1 | 49.2 | 27.0 |
| 57 | 71 | T3b | N0 | M0 | 9 | 68.1 | 26.3 | 17.9 | 57 | 54 | 43.4 | 94.6 | 0.6 |
| 58 | 72 | T2a | N0 | M0 | 8 | 21.5 | 2.4 | ND | 58 | 55 | 46.8 | 36.6 | 70.7 |
| 59 | 76 | T2a | N0 | M0 | 7 | 9.3 | 2.5 | 1.5 | 59 | 69 | 59.3 | 21.2 | ND |
| 60 | 62 | T3b | N1 | M1 | 9 | 118.0 | 52.4 | ND | 60 | 70 | 98.8 | 24.9 | 19.9 |
| 61 | 68 | T4 | N1 | M1 | 10 | 123.2 | 49.8 | ND | 61 | 65 | 448.0 | 83.2 | ND |

*: ND<0.5ng/ml, Cap: prostate cancer

농도가 더 낮았다. 이는 입원환자군에 제공된 병원식사에 외래환자군의 가정 내 식사에서보다 isoflavone의 함량이 적었을 가능성을 제시해 준다.

한국인을 대상으로 한 본 연구에서는 환자의 나이에 따른 차이를 관찰할 수 없었으나 일본인의 경우 70세 미만과 70세 이상의 환자군 사이에 혈중 daidzein의 농도가 의미 있게 차이가 있었다. 이것은 일본인들이 나이가 들어가면서 식습관이 변해서인지 혹은 일본인들 세대 간의 식습관의 변화를 반영하는 것인지는 정확히 알 수는 없으나 이러한 흥미로운 결과는 이에 대한 더 많은 연구가 필요할 것으로 여겨진다. 그 이유는 다른 아시아인들처럼 일본인에서도 전립선암의 발생률과 이로 인한 사망률이 급증한다는 사실 때문이다.¹⁰

본 연구에서는 대조군과 환자군 사이에 혈중 isoflavones의 농도 차이가 없었으나 Akaza 등⁹의 결과에서는 혈중 isoflavones 농도가 대조군보다 환자군에서 더 높았다. 일반적으로, 혈중 isoflavone은 전립선암의 발암과정을 억제한다고 알려져 있고 논문들 중에는 isoflavone을 적게 섭취했을 때 전립선암의 발생률이 증가한다는 보고도 있다.¹³ 이들의 결과를 설명하기는 어렵지만 식이습관에 대한 최근 결과를 보면 전립선암 진단 후에 환자들이 콩과 관련된 음식을 많이 섭취한다는 것이 본 연구의 결과에서 보여주었던 genistein의 경우, 대조군에 비하여 환자군에서 통계적 유의성은 없었으나 높게 관찰된 것이 아닌가 생각한다. Isoflavones의 대사와 관련된 풀리지 않은 많은 의문점들이 있다. 그 예로 equol은 daidzein의 대사산물로 알려져 있으나 그 분해에 대한 기전은 아직까지 명백하지 않다.^{7,8} 일본 여성의 경우 daidzein metabolizer의 비율이 약 50%인¹¹ 반면에 미국 남성의 경우는 약 35%로 보고되고 있으나¹² 모든 결과가 정상 건강인을 대상으로 한 연구였으며 현재까지 전립선암에서 daidzein 대사능력의 중요성에 대해서는 아직까지 보고된 바가 없다. Ingram 등¹³은 유방암의 위험도를 낮추는 데 equol이 중요한 작용을 한다고 발표하였으나 daidzein metabolizer와 non-metabolizer를 구분하는 시도는 한 바가 없다. 본 연구에서는 daidzein metabolizer의 비가 대조군에 비하여 전립선암 환자에서 현저히 낮았다. 이러한 사실은 daidzein의 대사산물인 equol이 콩에 함유된 isoflavones 중에서 전립선암을 예방하는 데 가장 강력하고 중요한 역할을 할 것으로 생각한다.

본 연구에서는 전립선암의 병기 및 분화도와 혈중 isoflavones 농도사이에는 관련성이 없었다. 그러나 Akaza 등⁹의 보고에서는 분화도가 나쁜 전립선암 환자군 (Gleason 점수 8-10)에서 비교적 분화도가 좋은 군 (Gleason 점수 2-7)에 비하여 daidzein metabolizer가 의미있게 적게 관찰되었다. 전립선암의 경우 잠재적 전립선암의 발생률은 전 세계적으로

차이가 없으나 임상적으로 진단되는 전립선암의 발생률은 지역마다 큰 차이를 보인다.¹⁴ 이러한 사실은 암 병기의 진행이 지역마다 큰 차이가 있음을 의미하는데 여기에 관여하는 요소로는 지역마다 서로 다른 환경 및 식이가 중요할 것으로 여겨진다.¹⁵ 또한 전립선암의 진행은 분화도가 좋은 암에 비하여 분화도가 나쁜 암에서 훨씬 빈번하다.¹⁶ 이러한 점을 고려할 때 daidzein metabolizer의 비율이 분화도가 나쁜 전립선암군에서 낮다는 것은 equol이 전립선암 진행에 있어서 억제적 역할을 할 것으로도 생각된다.

Fritz 등¹⁷은 식이성 genistein이 성호르몬 수용체의 표현을 감소시킨다고 보고하였으나 본 연구에서는 환자수가 적어 개개 환자의 치료법에 관하여는 비교 분석할 수가 없었다. 그러나 Akaza 등⁹은 호르몬 치료군과 비치료군 사이의 혈중 isoflavone 농도와 daidzein metabolizer/non-metabolizer를 비교하였으나 이들 사이에 의미있는 차이는 관찰할 수 없었다. 비록 daidzein의 대사과정은 아직 정확히 알려져 있지 않으나 장내세균과 관계가 있다고 보고되고 있다.¹⁸⁻²⁰ 본 연구의 결과는 daidzein의 대사과정을 조절할 수만 있다면 전립선암을 예방하는 데 크게 기여할 수 있음을 시사한다. 따라서 daidzein의 대사과정에 관여하는 장내세균을 밝혀내고 이들의 성장에 필요한 요소들을 밝혀내는 것이 매우 시급한 과제라고 생각한다. 또한 전립선암의 발암과정과 진행을 억제하는 equol의 생물학적 능력을 조사해야 할 뿐 아니라 daidzein non-metabolizer의 국가적 연구를 통하여 전립선암의 유병률이 지역마다 상당한 차이를 보이는 이유를 밝혀야 할 것이다.

결 론

한국인을 대상으로 한 본 연구에서는 daidzein metabolizer의 비가 대조군에 비하여 전립선암 환자에서 현저히 낮았다. 이러한 사실은 daidzein의 대사산물인 equol이 콩에 함유된 isoflavones 중에서 전립선암을 예방하는 데 가장 강력하고 중요한 역할을 할 것으로 생각한다. 따라서 daidzein의 대사과정을 밝힐 수 있다면 전립선암의 지역적, 인종적 차이를 규명하는 데 한 걸음 더 나아가갈 수 있을 뿐 아니라 전립선암의 발생을 낮출 수 있을 것으로 기대한다.

REFERENCES

- Adlercreutz H, Honjo H, Higashi A, Fotsis T, Hamalainen E, Hasegawa T, et al. Urinary excretion of lignans and isoflavonoid phytoestrogens in Japanese men and women consuming a traditional Japanese diet. *Am J Clin Nutr* 1991;54: 1093-100

2. Bingham SA, Atkinson C, Liggins J, Bluck L, Coward A. Phyto-oestrogens: Where are we now? *Br J Nutr* 1998;79: 393-406
3. Onozawa M, Fukuda K, Ohtani M, Akaza H, Sugimura T, Wakabayashi K. Effect of soybean isoflavones on cell growth and apoptosis of the human prostatic cancer cell line LNCaP. *Jpn J Clin Oncol* 1998;28:360-3
4. Onozawa M, Kawamori T, Baba M, Fukuda K, Toda T, Sato H, et al. Effects of a soybean isoflavone mixture on carcinogenesis in prostate and seminal vesicles of F344 rats. *Jpn J Cancer Res* 1999;90:393-8
5. Severson RK, Nomura AM, Grove JS, Stemmermann GN. A prospective study of demographics, diet, and prostate cancer among men of Japanese ancestry in Hawaii. *Cancer Res* 1989;49:1857-60
6. Coward L, Kirk M, Albin N, Barnes S. Analysis of plasma isoflavones by reversed-phase HPLC-multiple reaction ion monitoring-mass spectrometry. *Clin Chim Acta* 1996;247:121-42
7. Morton MS, Wilcox G, Wahlqvist ML, Griffiths K. Determination of lignans and isoflavonoids in human female plasma following dietary supplementation. *J Endocrinol* 1994;142: 251-9
8. Lampe JW, Karr SC, Hutchins AM, Slavin JL. Urinary equol excretion with a soy challenge: influence of habitual diet. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998;217:335-9
9. Akaza H, Miyanaga N, Takashima N, Naito S, Hirao Y, Tsukamoto T, et al. Is daidzein non-metabolizer a high risk for prostate cancer? A case controlled study of serum soybean isoflavone concentration. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32:296-300
10. Coleman MP, Esteve J, Damiecki P, Arslan A, Renard H. Trends in cancer incidence and mortality. *IARC Sci Publ* 1993;121:1-806
11. Arai Y, Uehara M, Sato Y, Kimira M, Eboshida A, Adlercrutz H, et al. Comparison of isoflavones among dietary intake, plasma concentration and urinary excretion for accurate estimation of phytoestrogen intake. *J Epidemiol* 2000;10:127-35
12. Wiseman H. The therapeutic potential of phytoestrogens. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9:1829-40
13. Ingram D, Sanders K, Kolybaba M, Lopez D. Case-control study of phyto-estrogens and breast cancer. *Lancet* 1997;350: 990-4
14. Yatani R, Chigusa I, Akazaki K, Stemmermann GN, Welsh RA, Correa P. Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. *Int J Cancer* 1982;29:611-6
15. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 1993;150:379-85
16. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 1991;63:963-6
17. Fritz WA, Wang J, Eltoum IE, Lamartiniere CA. Dietary genistein down-regulates androgen and estrogen receptor expression in the rat prostate. *Mol Cell Endocrinol* 2002;186: 89-99
18. Joannou GE, Kelly GE, Reeder AY, Waring M, Nelson C. A urinary profile study of dietary phytoestrogens. The identification and mode of metabolism of new isoflavonoids. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;54:167-84
19. Evans AM. Influence of dietary components on the gastrointestinal metabolism and transport of drugs. *Ther Drug Monit* 2000;22:131-6
20. Xu X, Harris KS, Wang HJ, Murphy PA, Hendrich S. Bioavailability of soybean isoflavones depends upon gut microflora in women. *J Nutr* 1995;125:2307-15