

# 전이 전립선암 환자에서 GAC 섭취가 생화학적 지표 및 삶의 질에 미치는 영향

## The Effects of GAC on the Biochemical Profiles and Quality of Life of Metastatic Prostate Cancer Patients

Sung Joon Hong<sup>1</sup>, Byung Ha Chung<sup>1</sup>, Jung Soo Kim<sup>2</sup>, Min June Lee<sup>3</sup>, Sun Yoon<sup>2</sup>, Hea Young Oh<sup>1</sup>, Eun Jin Lee<sup>1</sup>, Heon Gwan Lim<sup>1</sup>, Sun Buxiang<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Urology, Urological Science Institute and Brain Korea 21 Project for Medical Science, Yonsei University College of Medicine, <sup>2</sup>Department of Food and Nutrition, <sup>3</sup>Research Institute of Food and Nutritional Sciences, Yonsei University, Seoul, Korea, <sup>4</sup>R&D Division, Amino Up Chemical Company, Sapporo, Japan

**Purpose:** In order to evaluate the effects of GAC, which is the combination of active hexose correlated compound (AHCC) and genistein combined polysaccharide (GCP), we investigated the changes in the biochemical profiles and the quality of life of prostate cancer patients with androgen suppression after the administration of GAC.

**Materials and Methods:** Thirty two eligible metastatic prostate cancer patients between the ages of 54 and 84 were enrolled in this study, and they were supplemented with 5g GAC per day (n=23) or placebo (n=9) for a 6 months period. Blood and urine sample analysis were taken and the quality of life (QoL) was assessed using the Visual Analogue Scale (VAS) and the Functional Assessment of Cancer Therapy Scale Questionnaire (FACT-G) at baseline and at post intervention (after 3 and 6 months).

**Results:** Twenty six patients (n=18 in the GAC group and n=8 in the placebo group) completed the 6 months intervention. No statistically significant adverse events were reported by the study participants. GAC had no significant effect on the serum biochemical parameters. However, all 7 GAC-treated hypercholesterolemic patients had their cholesterol level decreased after 3 months treatment ( $p < 0.02$ ). Results of Comet assay showed significant decreases in tail moment ( $p < 0.009$ ) and tail length ( $p < 0.004$ ) at 6 months compared to baseline for the GAC group. Although the results of the VAS were inconsistent, the score for physical well-being was increased in GAC group on the FACT-G analysis ( $p < 0.05$  between baseline and 3 months, respectively).

**Conclusions:** Oral administration of GAC 5g per day for 6 months showed a decrease in DNA damage of blood lymphocytes and in the total serum cholesterol level in hypercholesterolemic patients without any significant influences on the serum biochemical parameters of the metastatic prostate cancer patients. Further studies on the role of GAC are necessary to clarify the advantage of GAC supplementation in prostate cancer patients with androgen suppression. (Korean J Urol 2006;47:467-474)

**Key Words:** Prostate cancer, Genistein combined polysaccharide, Active hexose correlated compound, GAC

대한비뇨기과학회지  
제 47 권 제 5 호 2006

<sup>1</sup>연세대학교 의과대학  
비뇨기과학교실, 비뇨의과학연구소,  
BK21 의과학사업단, <sup>2</sup>연세대학교  
생활과학대학 식품영양학과,  
<sup>3</sup>연세대학교 식품영양과학연구소,  
<sup>4</sup>Amino Up Chemical Company

홍성준<sup>1</sup> · 정병하<sup>1</sup> · 김정수<sup>2</sup> · 이민준<sup>3</sup>  
윤 신<sup>2</sup> · 오혜영<sup>1</sup> · 이은진<sup>1</sup> · 임현관<sup>1</sup>  
Sun Buxiang<sup>4</sup>

접수일자 : 2005년 9월 9일  
채택일자 : 2006년 4월 4일

교신저자: 홍성준  
연세대학교 의과대학  
비뇨기과학교실  
서울시 서대문구 신촌동  
134번지  
☎ 120-752  
TEL: 02-2228-2315  
FAX: 02-312-2538  
E-Mail: sjhong346@yumc.  
yonsei.ac.kr

### 서 론

전립선암은 미국 남성들 사이에서 가장 발생률이 높고,

사망률은 두 번째로 높은 암으로<sup>1</sup> 최근 식습관의 변화, 고령화 및 전립선특이항원 (prostate-specific antigen; PSA)을 이용한 조기 진단으로 인하여 한국을 포함한 아시아 국가에서도 환자수가 급격히 증가하는 추세이다. 전립선암의 조기

진단이 가능함에도 불구하고, 임상적으로 국소 전립선암의 10-50%는 진행성 전립선암으로 발전된다.<sup>2,3</sup> 진행성 전립선암은 연부조직 또는 골전이뿐만 아니라, 근치적 치료 후 전립선특이항원의 상승에 의한 실패까지 포함된다. 이러한 개념에서 전립선암으로 진단된 환자의 반 이상은 잠재적으로 호르몬요법의 대상이 된다. 비록 대부분의 환자들이 호르몬 차단요법을 시작한 지 평균 2년 전후에 호르몬 불응성암으로 전환되지만, 일부 환자들은 상당히 긴 기간 동안 치료 효과를 유지하기도 한다. 호르몬요법은 진행성 전립선암 환자에게 일정기간 암의 진행에 관련된 징후를 줄여줄 수는 있으나 장기적인 호르몬요법과 연관된 성기능저하, 우울, 간 기능 장애, 안면홍조, 빈혈, 구토, 설사, 골다공증 등의 부작용은 환자의 삶의 질을 저하시킨다.<sup>4</sup> 누적 환자수의 증가로 이와 같은 부작용들이 문제점으로 대두되고 있지만, 이러한 부작용을 효과적으로 대처할 수 있는 보완적인 방법이 마련되어 있지 않은 실정이다.

GAC는 대두에서 추출한 제니스테인 (genistein)을 함유한 genistein combined polysaccharide (GCP)와 담자균에서 추출한 active hexose correlated compound (AHCC)가 혼합된 기능성 식품이다. GCP는 대두 이소플라본 (isoflavone)에서 얻어진 식물성 에스트로겐 (phytoestrogen)의 일종으로 정상적인 체액 구성 성분이며, 전립선액에서도 이소플라본의 대사물질인 제니스테인과 다이드제인 (daidzein) 등이 검출되는데, 이는 식물성 에스트로겐이 전립선에 축적하여 그 영향을 미칠 수 있음을 보여 준다.<sup>5</sup> 이소플라본은 5- $\alpha$  환원효소, 아로마타제, tyrosine-specific protein kinase의 활성과 신생혈관 생성을 억제한다. 또한 이소플라본의 발암 억제 효과는 26편의 동물실험 중 17편 (65%)에서 입증되었으며, 전립선암을 포함한 많은 세포 수준의 암 연구에서도 증명되고 있다.<sup>6,8</sup>

AHCC는 1989년에 개발된 기능성 식품으로 여러 종류의 담자균 균사체를 장기간 배양하여 제조된 균사체 추출물로 실험적으로 자연살세포 (NK cell) 활성 증가를 보이고,<sup>9</sup> 쥐 실험에서 대표적인 항암물질인 IL-12의 혈중수준을 증가시키는 효과를 나타내<sup>10</sup> 암환자의 치료에 잠재적인 효과가 예상된다. 최근 AHCC가 간암 환자에서 간 해독효소 생산을 강화하는 것으로 발표되었고, CCl<sub>4</sub>로 유도된 간 손상을 억제하고 간 기능을 강화시키며, 간암의 수술 후 재발을 억제하는 것으로 보고되었다.<sup>11</sup> 이것은 진행성 전립선암 환자에게서 나타날 수 있는 항남성호르몬제제로 인한 간 손상<sup>12</sup> 감소에 긍정적인 영향을 미칠 것으로 기대된다.

이에 본 연구에서는 호르몬 요법을 받는 전립선암 환자를 대상으로 GCP와 AHCC의 혼합물인 GAC가 환자들의 생화학적 지표의 변화와 삶의 질에 미치는 영향을 평가하고자 전임상연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

본원에 내원한 32명의 골전이 전립선암 환자를 대상으로 동의서를 받은 후 진행하였으며, 이들의 연령은 54세부터 84세 사이에 분포하였다. ECOG 수행능력이 2 이상, 혈중 크레아틴 수치가 정상 한계치보다 1.5배 이상 높거나 calculated creatinine clearance가 분당 60ml 이하인 신기능 장애, 혈중 칼슘농도가 8.0mg/dl (2.00mmol/l)보다 낮은 경우, 뇌전이를 동반하였거나 또는 이소플라본에 과민한 환자는 제외하였다. 4주 이상의 선별검사기간 동안 모든 환자는 기본적으로 혈청 전립선특이항원, 골 주사, 복부 골반 컴퓨터 단층촬영과 흉부 방사선 검사를 받은 후, 본 연구에 적합한 사람에게는 임의로 위약군과 GAC군을 1:2 정도의 비율로 분류하여 투여하였고, 3개월 후와 연구 종료 시기에 동일한 검사를 시행하여 평가하였다. 환자들에서 보이는 부작용을 관찰 기록하고, 혈액과 소변을 수집하여 생화학적 검사 및 이소플라본을 측정하였다. 두 군 모두 연구 시작 시점에 반응 여부에 관계없이 호르몬 억제요법을 받고 있는 환자들 모두 포함하였다.

### 2. GAC 투여 및 성분비

본 연구에 사용한 GAC는 일본 아미노업 회사 (Amino Up Co., Sapporo, Japan)에서 제공받았으며, GCP와 AHCC가 1:1로 혼합된 500mg GAC capsule을 하루 10알 복용하도록 함으로서 일일 150mg의 제니스테인과 71.2mg의 다이드제인이 섭취되도록 하였다. 복용방법은 체내 흡수율을 높이기 위해 아침과 저녁 식사 전 각각 5알씩을 복용하도록 하였다. 연구기간은 6개월로 섭취 전 후의 변화를 항목에 따라 투여 전, 투여 3개월 후와 6개월 후에 각각 측정하였다.

### 3. 혈액 채취 및 보관

환자들은 연구시작 시점과 3개월, 6개월에 일반혈액검사와 생화학적지표를 측정하기 위한 sequential multichannel auto-analyzer (SMA)를 측정하였으며, 추가로 공복에 채혈한 8ml 혈액을 반으로 나누어 사용 직전까지 -70°C 냉동고에 보관하였다. Comet assay에 이용하는 림프구 분리를 위해 공복혈액 120 $\mu$ l는 PBS (phosphate-buffered saline) 900 $\mu$ l와 섞은 후 histopaque 100 $\mu$ l를 이용하여 림프구를 분리하였다. 분리한 림프구는 다시 PBS 900 $\mu$ l로 세척하고, 1,400rpm, 4min, 4°C로 원심분리 후 상층액의 PBS를 제거하고 -80°C에서 하루 동안 저장한 후 액체질소에 보관하였다.

4. 이소플라본 섭취량 산출 및 요중 농도 분석

1) 이소플라본 섭취량 산출: 본 연구를 위하여 개발된 식품 섭취 빈도 조사지를 이용하였고, 다음과 같은 공식에 의하여 이소플라본 섭취량을 산출하였다.

$$\text{이소플라본 섭취량} = \text{섭취빈도} / \text{일} \times \text{회} \times \text{섭취량} \times \text{식품 중 이소플라본 함량}$$

2) 요중 농도 분석: High Performance Liquid Chromatography (HPLC)로 분석을 하였으며, 간략히 수집한 소변 중 20ml를 전기영동 (2,500rpm, 10min)한 후, 상층액에 5ml HOAc buffer와 120ppm flavone stock solution 400 $\mu$ l을 첨가하여 전처리한 후, acetonitrile과 정수를 사용하여 유속 0.8 $\mu$ l/min에서 15% acetonitrile: 85% HOAc buffer에서 50%:50%로 40분간 변화시킨 후, 85%:15%로 20분간 흘려주었다. 실험에 사용한 기기는 Waters 3690 separation module이며, detector는 초기 분석 조건을 잡기 위해 WATERS 996 PDA를 사용하여 적정 파장을 구한 후, WATERS 2487 Dual  $\lambda$  detector를 사용하여, 다이드제인은 260nm, 제니스테인은 250nm에서 측정하였다. Column은 Symmetry C18 (4.6x250nm HPLC Column, WATERS)에 동일 회사에서 생산한 Symmetry guard column (4.6x25mm, WATERS)을 연결하여 사용하였다. 수집된 결과는 MILLENNIUM32 data analysis program을 사용하여 적분한 후 계산하였다.

5. Comet assay

DNA 손상은 혈액 내 림프구를 분리하여 single cell gel electrophoresis (SCGE)로 측정하였다.<sup>13</sup> 분리한 림프구 15 $\mu$ l와 0.5% low-melting agarose (LMA) 75 $\mu$ l를 1% NMA가 미리 코팅된 슬라이드에 분산시키고 cover glass를 덮어 10분간 냉장보관 후 gel이 굳으면 다시 그 위에 0.5% LMA 75 $\mu$ l를

Table 1. General characteristics of the subjects at baseline

Variables	Placebo group (n=8)	GAC group (n=18)
Age (years)	70.3 $\pm$ 9.1	74.0 $\pm$ 7.0
Height (cm)	168.1 $\pm$ 5.6	165.7 $\pm$ 5.5
Weight (kg)	67.5 $\pm$ 13.6	68.3 $\pm$ 9.2
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.3 $\pm$ 2.9	25.3 $\pm$ 2.1
PSA (ng/ml)	7.5 $\pm$ 18.3	8.9 $\pm$ 21.5
Patients ratio HRPC: on hormone therapy	6:2	10:8

Data presented are mean $\pm$ SD. BMI: body mass index, PSA: prostate-specific antigen, HRPC: hormone refractory prostate cancer

겉고 cover glass로 덮어 냉장고에 10분 정도 보관한 다음 lysis buffer (triton-X:DMSO:Alkali buffer=1:10:120, v/v/v)에 1시간 침수시켜 암실에 방치하였다. 25V, 300mA에서 202분간 전기영동 후 neutralization buffer와 에탄올로 5분씩 3번 세척하였다. 이후 10 $\mu$ g/ml 농도의 ethidium bromide로 nucleotide를 염색하여 현미경으로 관찰하였다. 인체 림프구의 DNA 손상 정도는 핵으로부터 이동한 DNA 파편의 tail length (TL)와 tail moment (TM=% of the DNA in the tailxlength of the tail in  $\mu$ g) 값으로 결정되었다.

6. 삶의 질(Quality of life)

Functional Assessment of Cancer Therapy Scale Questionnaire (FACT-G)와 Visual Analogue Scale (VAS)를 이용하여 삶의 질 및 통증에 미치는 영향을 알아보았다.

7. 자료 분석방법

자료의 통계분석은 SPSS 통계분석 프로그램 (SPSS for Windows, version 11.0)을 이용하였다. 모든 변수에 대해 평균과 표준편차를 구하였으며, GAC 섭취 전, 3개월 후, 6개월 후의 자료 값의 차이는 repeated measures ANOVA로 분석하였고, 기간별 분석을 위해서 섭취 전과 섭취 후 3개월, 섭취 후 3개월과 6개월, 그리고 섭취 전과 섭취 후 6개월간의 차이

Table 2. Changes in the intake and urinary excretion of isoflavones in the placebo group and the genistein combined polysaccharide (GCP) and active hexose correlated compound (AHCC) mixture/ GAC supplement group at baseline, 3 months and 6 months

Variables	Placebo group		GAC supplement group	
	Intake (mg/day)	Excretion ( $\mu$ g/mg creatinine)	Intake (mg/day)	Excretion* ( $\mu$ g/mg creatinine)
Daidzein				
0M	58.5 $\pm$ 23.1	0.06 $\pm$ 0.06	15.8 $\pm$ 12.5	0.08 $\pm$ 0.08
3M	22.9 $\pm$ 12.8	0.15 $\pm$ 0.25	17.1 $\pm$ 11.8	0.52 $\pm$ 0.49
6M	19.8 $\pm$ 10.8	0.32 $\pm$ 0.37	19.8 $\pm$ 17.2	3.34 $\pm$ 4.02
Genistein				
0M	69.6 $\pm$ 29.8	0.11 $\pm$ 0.22	22.2 $\pm$ 18.4	0.08 $\pm$ 0.11
3M	40.0 $\pm$ 19.1	0.21 $\pm$ 0.34	23.1 $\pm$ 16.1	0.56 $\pm$ 0.89
6M	29.4 $\pm$ 18.2	0.18 $\pm$ 0.18	28.1 $\pm$ 24.3	3.18 $\pm$ 4.16
Isoflavone				
0M	128.2 $\pm$ 52.8	0.19 $\pm$ 0.27	38.0 $\pm$ 30.8	0.18 $\pm$ 0.16
3M	53.9 $\pm$ 31.8	0.36 $\pm$ 0.37	40.2 $\pm$ 27.6	1.12 $\pm$ 1.16
6M	49.2 $\pm$ 28.8	0.50 $\pm$ 0.55	47.9 $\pm$ 41.4	6.52 $\pm$ 7.79

Data presented are mean $\pm$ SD. \*: comparison among the excretion changes of initial, 3 months and 6 months, p<0.02

는 paired t-test와 Wilcoxon signed rank test를 이용하여 검증하였다. 유의수준  $p < 0.05$ 을 통계적으로 유의하다고 보았다.

중단되었으며, 다른 GAC 투여군 중 2명은 항암제 투여를 위해 중지하였다. 양 군의 일반적 사항은 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 1).

결 과

1. 연구대상

GAC 투여군은 18명, 위약군은 8명에서 연구를 종료하였다. GAC 투여군의 3명과 위약군 1명은 연구 도중 추적이

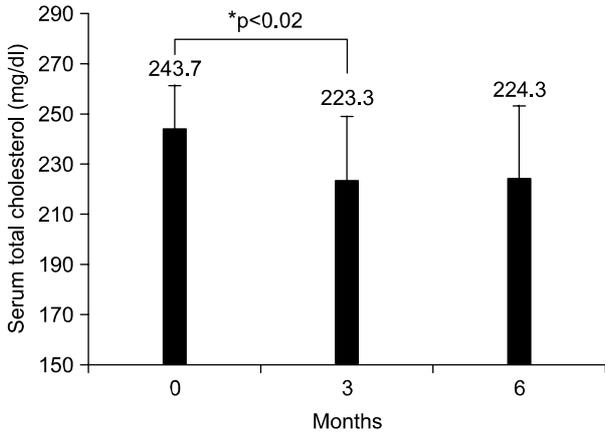
2. 이소플라본 섭취량 및 요중 농도

일일 이소플라본 섭취량은 연구 시작 당시 다이드제인, 제니스테인 그리고 이소플라본의 형태로 위약군에서 각각 일일 58.5±23.1mg, 69.6±29.8mg, 128.2±52.8mg이었고,

Table 3. Changes in the blood and serum biochemical characteristics

Variables		Placebo group	GAC supplement group	Variables		Placebo group	GAC supplement group
Total cholesterol (mg/dl)	0M	195.5±39.6	206.9±37.1	WBC (x10 <sup>3</sup> /μl)	0M	6.89±100.75	7.58±2.28
	3M	201.9±34.6	202.6±34.5		3M	6.69±1.23	7.19±1.83
	6M	201.6±42.5	196.8±42.8		6M	6.48±1.05	7.02±1.73
Glucose, AC (mg/dl)	0M	117±18	108±38	RBC (x10 <sup>6</sup> )	0M	4.47±0.25	4.13±0.62
	3M	112±9	108±24		3M	4.48±0.25	4.10±0.72
	6M	115±15	103±15		6M	4.41±0.20	4.16±0.56
Albumin (g/dl)	0M	4.54±0.22	4.36±0.27	Hb (g/dl)	0M	13.7±0.65	12.8±1.8
	3M	4.98±1.05	4.37±0.21		3M	14.2±0.62	13.0±2.1
	6M	5.80±1.66	4.50±0.21		6M	13.9±0.79	13.2±1.7
AST (IU/l)	0M	27.4±7.7	21.5±4.9	Hct (%)	0M	40.0±2.0	37.5±5.0
	3M	26.6±6.4	22.0±4.9		3M	41.0±1.9	38.3±5.9
	6M	26.8±8.0	21.2±4.9		6M	40.6±2.2	38.6±4.6
ALT (IU/l)	0M	27.4±13.3	18.7±5.7	Platelet (x10 <sup>3</sup> /μl)	0M	237±41	245±75
	3M	29.4±13.7	16.1±5.5		3M	235±43	236±68
	6M	28.4±17.7	16.8±5.5		6M	249±52	236±53
BUN (mg/dl)	0M	18.3±5.2	17.9±5.8	Neutrophil (x10 <sup>3</sup> /μl)	0M	4.16±1.17	7.02±11.32
	3M	17.2±3.9	18.8±6.2		3M	3.64±0.98	4.34±1.52
	6M	18.6±3.5	19.3±8.2		6M	3.56±0.74	4.00±1.62
Creatinine (mg/dl)	0M	1.08±0.13	1.14±0.28	Lymphocyte (x10 <sup>3</sup> /μl)	0M	2.19±0.56	5.91±9.66
	3M	1.04±0.15	1.14±0.33		3M	2.20±0.50	2.11±0.77
	6M	1.08±0.16	1.15±0.32		6M	2.27±0.56	2.07±0.60
Ca (mg/dl)	0M	9.69±0.64	9.47±0.47	Monocyte (x10 <sup>3</sup> /μl)	0M	0.33±0.06	0.77±1.49
	3M	9.83±0.50	9.47±0.41		3M	0.43±0.16	0.39±0.13
	6M	9.96±0.59	9.54±0.51		6M	0.36±0.11	0.41±0.17
Inorganic P (mg/dl)	0M	3.55±0.54	3.54±0.58	Eosinophil (x10 <sup>3</sup> /μl)	0M	0.20±0.12	0.38±0.74
	3M	3.70±0.59	3.80±0.60		3M	0.17±0.11	0.21±0.13
	6M	3.84±0.29	3.77±0.51		6M	0.17±0.09	0.21±0.11
ALP (IU/l)	0M	79.9±36.37	197.7±338.3	Basophil (x10 <sup>3</sup> /μl)	0M	0.06±0.04	0.09±0.15
	3M	82.6±34.39	160.7±218.4		3M	0.04±0.06	0.06±0.10
	6M	77.1±28.19	174.5±225.0		6M	0.04±0.03	0.05±0.03

Data presented are mean±SD. AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, BUN: blood urea nitrogen, ALP: alkaline phosphatase, WBC: white blood cell, RBC: red blood cell, Hb: hemoglobin, Hct: hematocrit



**Fig. 1.** Changes in the concentration of the total cholesterol in the serum of the GAC supplement patients with hypercholesterolemia. \* $p < 0.02$  for comparing the initial mean and the 3 months' mean by using the Wilcoxon signed rank test.

GAC군에서는  $15.8 \pm 12.5\text{mg}$ ,  $22.2 \pm 18.4\text{mg}$ , 그리고  $38.0 \pm 30.8\text{mg}$ 으로 위약군의 이소플라본 섭취량이 GAC군보다 높은 것으로 조사되었으나, 연구 시작 후 3개월과 6개월에 측정된 이소플라본 섭취량은 두 군 간에 차이를 보이지 않았다. GAC군에서는 GAC 섭취에 따라 소변 내 이소플라본의 배설량이 증가하였고, 이는 위약군과 비교 시 유의적인 증가를 보였다 ( $p < 0.02$ ) (Table 2).

### 3. 생화학지표의 변화

두 군에서 각각 측정된 일반적인 혈액 및 생화학적 지표들을 repeated measures ANOVA를 이용하여 분석하였으나 모든 지표에서 부작용으로 간주할 만한 유의한 변화는 없었다 (Table 3). 위약군의 평균 PSA는  $7.5 \pm 18.3\text{ng/ml}$ 에서 연구 시작 후 6개월에서  $17.9 \pm 42.0\text{ng/ml}$ 으로 다소 증가하였으며, GAC군에서도  $8.9 \pm 21.5\text{ng/ml}$ 에서  $22.1 \pm 38.5\text{ng/ml}$ 으로 증가하였다. GAC 섭취 후 연구 대상자의 혈청 내 LDL-, HDL-콜레스테롤 수준은 큰 변화가 없었다. 그러나 혈청 내 총 콜레스테롤 수준은 GAC군에서 섭취 전과 비교하여 다소 감소하였고, 특히 초기 혈청 내 총 콜레스테롤 수준이  $220\text{mg/dl}$  이상으로 고콜레스테롤 혈증을 보였던 7명은 3개월 섭취 후 유의한 감소를 보였다 ( $p < 0.02$ , Wilcoxon signed rank test) (Fig. 1).

### 4. 항산화능 측정

Comet assay에서 GAC군에서만 tail moment가  $26.1 \pm 15.6$ 에서  $10.2 \pm 5.7$ 로 ( $p < 0.009$ ) 그리고 tail length가  $146.2 \pm 51.0$ 에서  $67.3 \pm 40.3$ 로 ( $p < 0.004$ ) 실험기간에 비례하게 매우 유의적인 감소를 보였다 (Table 4). 위약 섭취군에서도 연구시

**Table 4.** Lymphocyte DNA damage using comet assay in the placebo group and the GAC supplement group

Variable	Placebo group	GAC group*
Tail moment	0M	$28.6 \pm 19.6$
	3M	$9.6 \pm 4.4$
	6M	$16.5 \pm 15.0$
Tail length	0M	$171.5 \pm 84.8$
	3M	$98.1 \pm 39.0$
	6M	$125.2 \pm 106.7$

Data presented are mean  $\pm$  SD. \*: comparison among the means of initial, 3 months and 6 months in GAC group,  $p < 0.009$  (repeated measures ANOVA)

**Table 5.** Changes of the pain score in the placebo group and the GAC supplement group

	Placebo group	GAC supplement group
0M	$0.91 \pm 1.29$	$1.30 \pm 2.11$
3M	$1.34 \pm 2.63$	$0.14 \pm 0.40$
6M	$0.88 \pm 2.48$	$0.89 \pm 2.06$

Data presented are mean  $\pm$  SD. \*: comparison between the means of initial and 3 months in GAC group,  $p < 0.04$  (paired t-test)

작 3개월 후 tail moment와 tail length가 일시적인 감소를 보였으나, 6개월 후 다시 증가하는 양상을 보였다.

### 5. 삶의 질

VAS를 이용한 통증수치는 GAC군에서 섭취 전  $1.30 \pm 2.11$ 에서 3개월 후  $0.14 \pm 0.40$ 으로 유의적인 감소를 보였으나 ( $p < 0.04$ , paired t-test), 섭취 6개월 후에는 위약군과 비슷한 수준인  $0.89 \pm 2.06$ 으로 다시 증가하였다 (Table 5). FACT-G의 repeated measures ANOVA 분석결과에서 두 군 모두 total score에는 유의한 변화가 없었으나 Student's t-test (paired)를 이용한 기간별 분석결과에서는 신체적 상태가  $25.1 \pm 2.9$ 에서  $26.2 \pm 2.1$  ( $p < 0.05$ , 0개월과 3개월간 차이)로 GAC군에서 유의한 증가를 보였다 (Table 6).

## 고 찰

본 연구에서는 정규적인 식이 이외에 추가로 6개월간 일일 5g의 GAC를 섭취하도록 한 결과, 혈중 림프구 DNA 손상이 줄어들었고 GAC군 중 고콜레스테롤증상을 가진 환자에게서 섭취 3개월 후에 총 콜레스테롤 수치가 유의하게

Table 6. Changes of the FACT-G subscale and the overall scores

FACT-G subscale	Placebo group			GAC supplement group		
	0M	3M	6M	0M	3M	6M
Physical	26.5±2.1	26.4±1.9	26.0±1.4	25.1±2.9	26.2±2.1	24.8±5.6
Social/Family	16.6±5.3	15.1±5.3	16.0±4.4	19.3±3.7	21.1±5.1	19.2±2.9
Emotional	21.0±2.5	21.4±2.1	20.1±3.4	19.7±3.7	18.4±2.4	20.3±2.9
Functional	19.5±6.7	17.3±4.1	18.3±6.0	22.7±4.7	21.0±7.9	19.7±6.9
FACT-G	83.6±12.0	80.2±9.6	81.4±12.6	86.8±11.5	86.8±12.4	84.0±13.6

Data presented are mean±SD. FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy Scale

감소하였다. 그 외의 혈중 생화학적 지표는 개별적으로 약간의 변화가 있더라도 정상 범주에 포함되었다. 따라서 일일 5g 수준의 GAC 섭취에서는 우려할 만한 독성은 보이지 않는 것으로 판단된다. 전립선암 환자의 삶의 질 향상 측면에서는 통증수치와 신체상태 측정 항목 일부분에서 유의적인 변화를 보여 GAC 섭취가 전립선암 환자의 삶의 질 향상에 부분적인 영향을 미칠 것으로 예상된다.

위약군의 초기 이소플라본 섭취량이 실험군에 비해 높은 것에 비교하여, 초기 배설량이 실험군과 유사한 것은 개인간 이소플라본 대사능의 차이로 생각된다. Xu 등<sup>14</sup>의 여러 연구에서도 이소플라본의 대사 및 생체활성도는 장내 미생물의 능력차이로 나타났으며, 이것이 체내에서 이소플라본의 활성에 영향을 끼치는 것으로 보고되었다.<sup>15,16</sup> 이러한 두 군사이의 이소플라본 섭취 차이는 본 연구에서 의도하는 보조적 투여의 효과를 상쇄하는 결과를 초래할 수도 있을 것으로 그 효과가 기대에 비해 적은 것으로 보였을 가능성을 배제할 수 없을 것으로 보인다.

GAC 섭취로 인한 PSA 수치의 유의한 변화는 없었으며, 실험이 진행되는 동안 위약군과 GAC군 모두의 평균 혈청 PSA가 증가하였다. 그러나 실험대상이 이미 상당히 진행된 전립선암을 지닌 환자들을 포함하였기 때문에 평균적인 PSA 수치 증가를 GAC 섭취 결과와 연관하여 평가하면 안 될 것이다. 또한 혈청 PSA가 상승된 환자를 대상으로 제니스테인과, 다이드제인을 섭취하도록 한 연구 결과에서 혈청 PSA 수준에 유의한 변화가 나타나지 않은 바 있으며,<sup>17</sup> 또 다른 연구에서도 전립선암 환자를 대상으로 식물성 에스트로겐의 일종인 flaxseed와 저지방식을 병행한 결과 proliferation index의 감소와 apoptosis의 증가 결과를 얻었으나, PSA 수준의 변화는 얻지 못하였다.<sup>18</sup> 그러나 최근 flaxseed-supplement와 저지방 식이 등이 혈청 PSA를 유의적으로 감소시키고, 전립선조직 생검의 상피세포 증식을 억제시키는 현상이 보고된<sup>19</sup> 바 있으므로 앞으로 적절한 대상의

선정, 섭취량 및 섭취 기간을 조정한 추가적인 연구가 진행되어야 할 것이다.

1999년, 미국 Food and Drug Administration (FDA)는 고콜레스테롤혈증을 가진 사람들에게 하루에 콩 단백질 25g 이상을 섭취할 것을 권고했으며, Urban 등<sup>17</sup>의 연구에서도 단기간의 이소플라본 섭취가 혈중 콜레스테롤 수준을 낮추는 것으로 보고된 바 있다. 본 연구에서도 혈중 총 콜레스테롤 농도는 GAC군에서 감소하는 양상을 보였으며 지속적인 감소는 아니었지만, 초기 총 콜레스테롤 수준이 220mg/dl 이상이었던 7명에게서는 3개월 섭취 후 유의한 감소를 보였다 ( $p < 0.02$ ). 이것은 지난번 본 연구실에서 2달 동안 실시하였던, 이소플라본 섭취로 인한 전립선 비대증 환자와 전립선암 환자의 혈중 총 콜레스테롤 감소결과와 동일한 것이다.<sup>20</sup> 이와 같은 혈중 콜레스테롤의 감소는 전립선 질환 연령군에서 흔히 발생할 수 있는 심혈관 질환 예방에 도움을 줄 것으로 생각한다. 또한 20세기 초반부터 계속된 전립선암과 콜레스테롤의 상관관계를 조명한 연구 결과들을 미루어볼 때 이러한 콜레스테롤의 저하효과는 전립선암의 진행을 억제할 것으로 예상된다.<sup>21</sup> 최근에는 콜레스테롤이 전립선암 세포의 세포막 lipid rafts 영역에 축적되어 Akt 신호전달을 증폭시키고, Caspase-7을 유도하며 세포사멸을 감소시키는 결과가 보고되었다. LNCaP/sHB 백서 모델에서도 콜레스테롤 섭취군에서 종양의 크기가 증가하는 등의 동일한 결과를 발표되어 콜레스테롤과 전립선암 성장과의 내부적, 외부적 연관성을 실질적으로 증명한 바 있다.<sup>22</sup> 따라서 이소플라본의 섭취는 고콜레스테롤혈증을 완화 시켜 주며, 전립선암 증식을 억제 시켜줄 것으로 기대된다.

항산화 효과는 GCP와 AHCC가 갖는 항암작용기전의 하나로서 Ye 등<sup>23</sup>은 rat에서 ferric nitrilotriacetate (Fe-NTA)에 의해서 유도된 산화적 스트레스를 AHCC 섭취가 완화시켜 줄을 보여준 바 있다. Comet assay에서 GAC군에서만 tail moment ( $p < 0.009$ )와 tail length ( $p < 0.004$ ) 모두가 섭취기간

에 비례하여 2배 이상 감소를 나타내어 GAC 섭취가 DNA 손상을 방어하여 항암작용에 기여할 것으로 생각한다. 실험 시작 3개월 검사에서 위약군의 tail moment와 tail length가 일시적인 감소를 보였으나, 6개월 후 증가하는 양상을 보였는데, 이를 뒷받침할 추가적인 근거는 없으며, 단지 일시적인 위약효과로 예상된다.

과거에는 암에 걸렸을 때 생사의 문제가 주요 관심사였지만, 점차 치료기술이 발전되고 암 환자의 생존율이 높아지면서 삶의 질 향상의 중요성이 부각되고 있다. GAC 섭취를 통한 삶의 질 향상에서는 VAS를 통한 통증수치가 GAC 군에서 섭취 6개월 후에 통증 수치가 초기 값과 비교해 큰 변화가 없었으나, 섭취 3개월 후에는 유의적으로 감소하는 양상을 보였다. 이것으로 GAC의 섭취가 단기간의 통증감소에 영향을 미칠 것으로 예상된다. 또한 FACT-G 조사 결과에서는 신체상태 항목에서 섭취 3개월 후에 유의한 증가를 보였다. 이는 AHCC가 암치료의 강력한 치료방법인 화학요법으로 인해 나타날 수 있는 식욕저하, 간 기능 장애, 혈구감소 등의 부작용을 경감시켜 주어 신체적 기능을 유지하고, 심리적으로 안정된 생활을 하도록 하는 환자의 삶의 질 개선에 기여하는 것과 연관된 작용으로 생각한다.

지금까지의 연구 결과에 의하면, 대두 이소플라본과 AHCC의 섭취는 전립선암 환자의 DNA 손상을 지속적으로 감소시켜 주었고, 섭취 3개월 후에는 고콜레스테롤혈증을 지닌 환자의 콜레스테롤 저하 효과 및 통증수치의 유의적인 감소를 보여주었다. 이것으로 GAC는 투여 시작 3개월부터 환자에게 효과를 나타내고, 점진적으로 환자의 삶의 질 개선에 긍정적인 영향을 미칠 것으로 생각한다.

## 결 론

전이 전립선암 환자군을 대상으로 한 본 연구 결과 GAC 섭취는 혈중 림프구의 DNA 손상을 감소시켰고, 고콜레스테롤혈증을 지닌 전립선암 환자의 혈중 콜레스테롤 수준을 낮추어 주는 효과를 보여 전립선암 진행에 간접적인 영향을 미칠 것으로 생각한다. 또한 GAC 섭취로 인해 PSA 수준과 VAS 및 총 FACT-G scores의 유의적인 변화는 없었으나, 일부 수치에서 부분적으로 유의한 양상을 보여 호르몬 불응성 전립선암 환자의 고통 경감과 삶의 질 향상에 다소 영향을 줄 것으로 예상된다.

## REFERENCES

1. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1997. *CA Cancer J Clin* 1997;47:5-27

2. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate specific antigen-based screening. *JAMA* 1993;270:948-54

3. Epstein JI. Incidence and significance of positive margins in radical prostatectomy specimens. *Urol Clin North Am* 1996; 23:651-63

4. Stege R. Potential side-effects of endocrine treatment of long duration in prostate cancer. *Prostate* 2000;10(Suppl):38-42

5. Hong SJ, Kim SI, Kwon SM, Lee JR, Chung BC. Comparative study of concentration of isoflavones and lignans in plasma and prostatic tissues of normal control and benign prostatic hyperplasia. *Yonsei Med J* 2002;43:235-41

6. Messina MJ, Persky V, Setchell KD, Barnes S. Soy intake and cancer risk: a review of the in vitro and in vivo data. *Nutr Cancer* 1994;21:113-30

7. Geller J, Sionit L, Partido C, Li L, Tan X, Youngkin T, et al. Genistein inhibits the human patient BPH and prostate cancer in histoculture. *Prostate* 1998;34:75-9

8. Bemis DL, Capodice JL, Desai M, Buttyan R, Katz AE. A concentrated aglycone isoflavone preparation (GCP) that demonstrates potent anti-prostate cancer activity in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res* 2004;10:5282-92

9. Matsushita K, Kuramitsu Y, Ohiro Y, Obara M, Kobayashi M, Li YO. Combination therapy of active hexose correlated compound plus UFT significantly reduces the metastasis of rat mammary adenocarcinoma. *Anticancer Drugs* 1998;9:343-50

10. Yagita A, Maruyama S, Wakasugi S, Sukegawa Y. H-2 haplotype-dependent serum IL-12 production in tumor-bearing mice treated with various mycelial extracts. *In Vivo* 2002;16:49-54

11. Matsui Y, Uhara J, Satoi S, Kaibori M, Yamada H, Kitade H, et al. Improved prognosis of postoperative hepatocellular carcinoma patients when treated with functional foods: a prospective cohort study. *J Hepatol* 2002;37:78-86

12. Lin AD, Chen KK, Lin AT, Chang YH, Wu HH, Kuo JY, et al. Antiandrogen-associated hepatotoxicity in the management of advanced prostate cancer. *J Chin Med Assoc* 2003;66: 735-40

13. Betti C, Davini T, Giannessi L, Loprieno N, Barale R. Micro gel electrophoresis assay (comet assay) and SCE analysis in human lymphocytes from 100 normal subjects. *Mutat Res* 1994;307:323-33

14. 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

15. Rafii F, Davis C, Park M, Heinze TM, Beger RD. Variation in metabolism of the soy isoflavonoid daidzein by human intestinal microfloras from different individuals. *Arch Microbiol* 2003;180:11-6

16. Rowland IR, Wiseman H, Sanders TA, Adlercreutz H, Bowey EA. Interindividual variation in metabolism of soy isoflavones and lignans: influence of habitual diet on equol production by the gut microflora. *Nutr Cancer* 2000;36:27-32

17. Urban D, Irwin W, Kirk M, Markiewicz MA, Myers R, Smith M, et al. The effect of isolated soy protein on plasma biomarkers in elderly men with elevated serum prostate specific antigen. *J Urol* 2001;165:294-300
  18. Demark-Wahnefried W, Price DT, Polascik TJ, Robertson CN, Anderson EE, Walther PJ, et al. Pilot study of dietary fat restriction and flaxseed supplementation in men with prostate cancer before surgery: exploring the effects on hormonal levels, prostate-specific antigen, and histopathologic features. *Urology* 2001;58:47-52
  19. Demark-Wahnefried W, Robertson CN, Walther PJ, Polascik TJ, Paulson DF, Vollmer RT. Pilot study to explore effects of low-fat, flaxseed-supplemented diet on proliferation of benign prostatic epithelium and prostate-specific antigen. *Urology* 2004;63:900-4
  20. Hong SJ, Kim JS, Lee MJ, Yoon S, Lee JM, Oh HY. The effect of isoflavone intake on serum biochemical profiles and antioxidant system in patients with prostatic Diseases. *Korean J Urol* 2005;46:360-5
  21. Freeman MR, Solomon KR. Cholesterol and prostate cancer. *J Cell Biochem* 2004;91:54-69
  22. Zhuang L, Kim J, Adam RM, Solomon KR, Freeman MR. Cholesterol targeting alters lipid raft composition and cell survival in prostate cancer cells and xenografts. *J Clin Invest* 2005;115:959-68
  23. Ye SF, Ichimura K, Wakame K, Ohe M. Suppressive effects of Active Hexose Correlated Compound on the increased activity of hepatic and renal ornithine decarboxylase induced by oxidative stress. *Life Sci* 2003;74:593-602
-