

# 비뇨기와 영역에서의 보완대체요법

## Complementary and Alternative Medicine in Urology

Changhee Yoo, Choung-Soo Kim

From the Department of Urology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

An increasing use of complementary and alternative medicine (CAM) is apparent both in Asian and in Western countries for the management of numerous diseases to improve symptoms and to improve general health and well being. Many patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) and lower urinary tract symptoms (LUTS), erectile dysfunction (ED), urinary tract infection (UTI) are using CAM. Complementary and alternative medicines for urologic malignancies such as renal cell carcinoma, bladder cancer, and prostate cancer are also one of the important issues in the management of patients. Dietary supplements and nutraceuticals are commonly used modality for the patients with BPH/LUTS or ED. Vegetables and cruciferous fruits showed significant preventive effect on urologic malignancies in many studies. Phytotherapy for BPH including beta-sitosterols, saw palmetto, pygeum, and nettles etc, is under vigorous research for their therapeutic effect. No solid evidence showing better effective treatment modality for ED than placebo was found yet in CAM area. Recently, a potent NO donor, L-arginine is under research with promising results. Cranberry juice has been used for the patients with recurrent UTI but safety was a limit for its use. Various antioxidants have been studied for prevention of urological malignancies. Lycopene, isoflavone, vitamin A, C, and E, and polyphenols showed the possibility of decreasing cancer incidence in many studies but their effect is still controversial. Vitamin D is known to be associated with cancer progression and the effect of combination treatment with other chemotherapeutic agents for advanced cancer is under trial. CAM is used by a number of patients with urological diseases and urologists need to have both accurate knowledge and apprehension of CAM. The possible effects and side effects should be defined and offered to the urologic patients by urologists. (Korean J Urol 2008;49:193-202)

**Key Words:** Complementary and alternative medicine, Benign prostatic hyperplasia, Urinary tract infections, Erectile dysfunction, Urological malignancy

대한비뇨기과학회지  
제 49 권 제 3 호 2008

울산대학교 의과대학 서울아산병원  
비뇨기과학교실

유창희 · 김청수

교신저자: 김청수  
울산대학교 의과대학  
서울아산병원 비뇨기과  
서울시 송파구 풍납2동 388-1  
☎ 138-736  
TEL: 02-3010-3734  
FAX: 02-477-8928  
E-mail: cskim@amc.seoul.kr

### 보완대체요법의 정의와 역사

보완대체요법은 일반적으로 의과대학의 주된 교육과정에서 제외된 내용으로서 병원에서도 통상적으로 제공되거나 사용되지 않는 가벼운 질병이나 만성 질병을 대상으로 하는 치료법으로 정의한다.<sup>1</sup> 보완대체요법은 동서양을 막론하고 고대사회 이래로 질병의 치료에 이용되었던 수많은 경험적 치료에 기반을 두고 있다. 국내에서도 전통적으로

한의학이 이 범주에 포함되어 있어서 수많은 보완대체요법이 치료에 이용되고 있는 실정이다.<sup>2</sup> 비뇨기계 질환에서는 요로결석에 대하여 통증완화, 결석 배출, 예방을 위하여 중세시대를 거치면서 다양하게 발전하여 왔다.<sup>1</sup> 또한 아랍권에서도 8-11세기에 걸쳐 다양한 보완대체요법이 사용되었고,<sup>3</sup> 15세기에 이집트에서는 전립선비대증에 약초를 사용하였다는 기록도 전해진다.<sup>4</sup> 한국을 비롯한 아시아권에서는 전통적으로 한의학을 중심으로 하는 치료들이 질병 치료의 주된 수단이었으며 1세기 전 서양 의학이 도입되어

현대 의학의 주류로 자리잡았지만 최근까지도 전통적인 치료에 대한 개념들은 사회에 깊이 뿌리를 내리고 있다. 또한 전통의학에 대한 시장 수요도 꾸준히 증가하여 2004년 기준으로 시장 규모가 한국은 연간 17조 원, 중국은 연간 6조 7천억 위안에 달하였으며 매년 증가하는 추세에 있다.<sup>5</sup> 동아시아 지역에 서양의학이 도입된 후 전통의학과 다양한 경험적인 민간 요법들은 정규적인 의과대학 교육과정에서 제외되어 있으며 따로 한의학을 전공하는 제도로 분리되어 있다.<sup>6</sup> 최근에는 한국, 중국, 일본 등을 중심으로 전통의학에 현대의학의 개념들을 접목시켜 과학적 체계를 갖추려는 노력이 진행되고 있다.<sup>7</sup> 미국과 서구 유럽에서도 다양한 질환에 대한 치료, 증상의 완화, 건강 증진 및 well-being을 목적으로 보완대체요법에 대한 관심이 증가하면서 널리 이용되고 있다. 미국에서는 전체 인구의 1/3 이상이 보완대체요법을 받은 경험이 있고 연간 5천만 달러 이상의 비용이 보완대체요법에 쓰이고 있으며, 1차 의료기관보다 척추 지압교정 요법, 침, 생약 등의 보완대체요법을 찾는 사람들이 더 많다고 보고되고 있다.<sup>8</sup> 보완대체요법에는 주로 식이 및 영양요법 (생약, 비타민, 미네랄, 아미노산 등)이 이용되지만 요가와 같은 스트레스 해소법, 침, 아로마 요법, 운동요법 등도 포함된다.<sup>9</sup> 1998년 미국 국립보건원 (National Institute of Health; NIH)은 산하에 국립보완대체의학센터 (National Center for Complementary and Alternative Medicine; NCCAM)를 설립하고 다음과 같이 보완대체요법을 5가지 영역으로 나누었다.<sup>10</sup>

1. 동종요법, 전통 동양의학, 인도의 아유르베다 장수법 등의 대체요법
  2. 명상, 기도, 정신수양 등의 정신-신체 중재요법
  3. 비타민, 미네랄, 아미노산, 생약, 특정 식이요법 등의 생물학기반의 치료
  4. 척추교정, 마사지 등의 신체기반 치료
  5. 기공, 치료적 접촉을 통한 에너지 치료, 일본의 영기요법 (Reiki), 바이오 필드 등의 에너지 치료
- 3번 영역이 비뇨기과에서 가장 많이 사용되는 CAM 요법이다. 국내에서는 한의학에 이와 같은 분야가 일부 포함되어 있으나 아직 보완대체의학 전반에 대한 체계적인 분류가 되어있지 않다.

#### 보완대체요법에 대한 관심의 필요성

한국과 중국, 일본 등 동아시아권 국가들에서는 전술한 바와 같이 이미 전통의학을 중심으로 하는 보완대체요법이 다양한 증상과 질병의 치료에 널리 이용되고 있다. 미국을 비롯한 서구에도 과거 수십 년 사이에 다양한 보완대체요

법이 소개되었으며 환자들의 관심도는 물론 시장규모도 계속 성장해왔다. 환자들은 기존 의학체계가 제공해주지 못하는 좀 더 실생활에 가깝고 쉽게 접할 수 있는 의료서비스를 원하며, 이러한 부분은 보완대체요법이 채워가고 있다. 일부 치료법들은 그 효과에 대한 과학적 검증을 시도하고 있으며 정확한 기전을 설명하기는 어렵지만 효과적인 결과들을 보이는 것들도 있다. 이러한 치료법이 과학적인 연구를 통하여 안전성과 효능이 입증되기 어렵다는 견해도 있지만 넓은 안목을 가지고 이러한 보완대체의학의 영역을 기존 의학에서 수용해야 한다는 의견도 많다. 비뇨기과 영역에서도 보완대체요법은 환자들에게 대중화, 보편화되고 있다. 의사가 직접적으로 질문하기 전에 환자들이 밝히지는 않지만 하부요로증상 및 전립선비대증으로 비뇨기과를 찾는 환자들의 90% 이상에서 보완대체요법을 경험하고 있다.<sup>10</sup> 따라서 비뇨기과 의사들도 보완대체의학에 관심을 가지고 장단점과 위험성 등에 대하여 환자들에게 설명해 줄 수 있어야 한다.

#### 보완대체요법의 문제점

환자들의 관심과 수요에도 불구하고 보완대체요법은 아직 많은 문제점들을 가지고 있다. 우선 대부분의 보완대체요법에 대한 과학적 연구가 부족하고, 현재까지 보고된 연구 결과들도 소규모의 단기간 연구가 대부분이며 결과에 대한 이견들이 많다. 약동학, 약역학적 정보도 부족하며, 성분과 용량에 대한 표준화도 되어있지 않다. 일부의 성분은 기존 치료에 사용하는 약물과 상호작용을 일으킬 수도 있으며 심지어 독성작용을 일으킬 수도 있다. 또한, 대부분의 의사들은 이러한 이유로 질병 및 증상의 치료에 있어서 보완대체요법에 대하여 관심을 가지지 않거나 처방하기를 꺼리고 있다. 보완대체요법의 안전성에 대하여 사회적으로 큰 문제가 제기되었던 일례로 2002년 미국 식품의약국 (US Food and Drug Administration; FDA)에서는 진행성 및 호르몬 불응성 전립선암 환자들에 면역증강제로서 알려진 PC-SPES와 SPES 관련 식이 및 생약요법을 심혈관계 안전성 문제로 중단하도록 한 경우가 있다.<sup>11</sup>

#### 비뇨기계 질환에서의 보완대체요법의 이용실태

비뇨기질환에서 사용되는 보완대체요법 약물은 Table 1과 같다. 국내에서 최근 다기관 연구로서 비뇨기과 외래에 내원한 비뇨기종양 환자 711명을 대상으로 설문조사를 실시한 결과 39.2%에서 대체보완요법을 받은 경험이 있다고 대답하였으며 80.7%는 저지방식, 생식, 금식 등 식사요법을

주로 하였고, 그 외 6.8%는 생약, 6.3%는 뜸, 부항, 3.4%는 침 요법을 선호하는 것으로 조사되었다. 주로 악성종양 환자들이 44.3%로 관심도가 높았는데, 특히 면역치료나 방사선치료를 받는 사람들이 대체보완요법을 선호하였고, 선호도는 교육 정도에 비례하였다. 장기별 악성종양에서는 방광암, 전립선암, 신암에서 각각 40.7%, 45.0%, 45.2%의 환자가 대체보완요법에 관심을 가지고 있었다.<sup>2</sup> 발기부전 환자들을 대상으로 한 다른 조사에서는 38.2%의 환자들이 보완대체요법을 이용하고 있었으며, 48%의 환자들이 관심을 가지고 있었고 14%의 환자가 의사에게서 보완대체요법에 대하여 설명을 들었다고 대답하였다. 발기부전 환자들에서는 77%가 식이요법을 사용하고 있었으며 이 중 62%는 콩, 인삼, 버섯 등의 가공된 건강식품을, 15%는 토마토, 콩, 인삼 등의 가공되지 않은 건강식품을 사용하고 있는 것으로 조사되었다. 생약을 복용한 경우는 45%였으며, 그 외에도 25%가 침 요법을 17%는 뜸 및 부항요법, 11%는 마사지요법을 사용한 것으로 조사되었다.<sup>12</sup> 미국에서 조사된 자료에 의하면 교육 정도가 높고, 수입이 많은 젊은 사람들에서 보완대체요법에 더 관심을 가지는 것으로 보고되었다.<sup>8</sup> 하부요로증상/전립선비대증, 악성종양의 치료와 예방, 전립선염, 요로감염, 발기부전, 요로결석, 불임 등 많은 비뇨기질환에서도 다양한 보완대체요법이 이용되고 있는 것으로 조사되었다.<sup>10</sup>

## 전립선비대증에서의 보완대체요법

### 1. 전립선비대증과 식이

섭유질이 많은 과일이나 채소, 항산화 물질이 풍부한 식품, phytoestrogen이 포함된 콩으로 만들어진 된장, 두부 등의 음식에 함유된 isoflavone이 많은 음식, carotenoid 등은 하부요로증상, 전립선비대증, 전립선염 및 전립선암 등의 유병률을 낮춘다는 많은 보고들이 있다. 반면에 붉은 고기류, 우유를 비롯한 낙농제품은 전립선비대증의 증가와 관련이 있다. 아시아인에서는 저지방식이 및 식물성 에스트

Table 1. Complementary medicine in urology

BPH	Saw palmetto, pygeum
Prostatitis	Quercetin, rye pollen
Prostate cancer	Vitamin E, selenium, PC-SPES
UTI	Cranberry juice, acidophyllius
OAB	Ginger
ED	Ginseng, yohimbine, L-arginine
Infertility	L-carnitine

BPH: benign prostatic hyperplasia, UTI: urinary tract infection, OAB: overactive bladder, ED: erectile dysfunction

로겐이 풍부한 고식이섬유로 인하여 서구사회의 인구보다 전립선암을 비롯한 전립선질환 유병률이 낮은 것으로 생각된다. 이를 뒷받침하는 과학적 배경으로서 아시아인에서는 서구인에 비하여 식이를 통하여 전립선 내에서 세포고사율이 높아지고, DNA를 변화시키는 free-radical이 낮아지며, insulin-like growth factor-1 (IGF-1)의 생산이 줄어들고 angiogenesis factors, 5-알파 환원효소, aromatase, estrogen 수용체 활성도가 줄어들어 세포의 성장이 억제된다는 보고들이 있다.<sup>9</sup> Bravi 등<sup>13</sup>은 곡류와 빵이 혈당을 높여 고 인슐린혈증, IGF의 증가로 인하여 전립선의 조직성장이 활성화되어 전립선비대증이 증가하였다고 하였으나 이 점에 있어서는 아직 논란이 있다.

### 2. 전립선비대증에서의 생약 치료

유럽에서는 식물 추출물이 전립선비대증의 일차 치료제로서 흔히 처방되고 있으며 미국에서는 건강보조식품으로서 대부분 처방 없이 구입이 가능하다. 이 중 전립선비대증에서 가장 많이 사용되는 생약제제는 beta-sitosterol, pygeum (*Pygeum africanum*) 나무 추출물, 톱야자 (saw palmetto), 쉼기풀류 (nettles) 등이다 (Table 2).<sup>10</sup> 이러한 식물 추출물이 함유하고 있는 성분들은 phytosterols (beta-sitosterol, campesterol, stigmasterol, delta-5-sterol, delta-7sterols), phytoestrogens (lignins, flavonoids, isoflavonoids (genistein, daidzein)), fatty acids (lauric and myristic acid), lectins, plant oils, polysaccharides, lupenone, lupeol, terpenoids 등이다. 그리고 식물 추출물들이 가지고 있는 기전들은 항안드로겐 효과, 안드로겐 및, 에스트로겐 수용체억제, 5 알파환원효소억제, 전립선요도 저항 감소, 알파교감신경억제효과, 항염증효과, 항부종효과, prostaglandin 대사억제, phospholipase A2와 5-lipoxygenase의 억제, arachidonic acid 분비억제, 전립선세포

Table 2. The origin of phytotherapeutic preparations used for treating LUTS/BPH and prostatitis

Plant (species)	Part used
American dwarf palm/Saw palmetto ( <i>Sabal serrulata</i> / <i>Serenoa repens</i> )	Fruit
African plum tree ( <i>Pygeum africanum</i> , <i>Prunus africana</i> )	Bark
South African star grass ( <i>Hypoxis rooperi</i> )	Root
Pine, spruce ( <i>Pinus</i> , <i>Picea</i> )	Root
Stinging nettle ( <i>Urtica dioica</i> )	Root
Rye ( <i>Secale cereale</i> )	Pollen
Pumpkin ( <i>Cucurbita pepo</i> )	Seed

LUTS: lower urinary tract symptoms, BPH: benign prostatic hyperplasia

대사 및 성장 억제, prolactin의 전립선성장효과 억제, 방광근의 보호 및 강화, aromatase 억제, cholesterol 대사 변화, sex-hormone binding globulin 감소, free radical 청소 및 세포막 안정화, apoptosis 유도 등이다.<sup>10</sup> Beta-sitosterol은 가장 풍부한 식이 phytosterol로서 채소류와 콩류에 많이 함유되어 있다. 이 성분은 pygeum, 톱야자 등과 같은 전립선에 특이적인 생약에서 중요한 성분으로 생각되고 있다. 이 성분은 실험실적으로 주로 전립선암 세포주 또는 xenograft 모델로 연구되었으며 전립선비대증에 관련된 증상에 대한 효능 및 안전성과 관련된 많은 임상연구가 진행되었다. 전립선비대증 환자 177명을 대상으로 beta-sitosterol 130mg으로 7개월 이상 시행한 무작위 이중 맹검 위약대조시험에서 beta-sitosterol은 위약군에 비하여 유의하게 국제전립선증상점수를 감소시켰다.<sup>15</sup> 그러나, 이 성분을 전립선비대증에서 사용한 여러 임상시험들을 체계적으로 분석한 결과는 아직 효과에 대하여 논란이 많았다.<sup>16</sup> Pygeum은 중남부 아프리카에서 흔히 발견되는 나무로서 껍질 부분이 하부요로 증상을 완화시키는 것으로 알려지면서 전립선비대증의 생약제제로서 사용되기 시작하였다. 이 껍질의 성분은 항산화제, beta-sitosterol, ferrulic ester 등으로 밝혀졌다. 쥐의 전립선 기질세포의 증식에 대한 pygeum (Tadenan<sup>®</sup>)의 영향을 알아보기 위한 전-임상시험에서 pygeum은 epidermal growth factor (EGF), IGF-1, basic fibroblast growth factor (bFGF)를 각각 4.5, 7.7, 12.6  $\mu\text{g/ml}$ 의 IC<sup>50</sup> 값에서 억제하여 쥐의 섬유아세포의 증식을 억제할 수 있었다.<sup>17</sup> 10개월간 100mg의 pygeum을 209명의 전립선비대증 환자들에게 투여한 임상연구에서 국제 전립선증상점수 (International Prostate Symptom Scores; IPSS)를 16점에서 9점까지 46%를 감소시켰다는 보고가 있다.<sup>18</sup> 또한 85명의 전립선비대증 환자들을 대상으로 한 시험에서는 치료 2개월 후에도 유의한 IPSS의 감소를 나타냈다는 결과를 보고하였다.<sup>19</sup> 최근 pygeum의 작용기전이 크게 두 가지로 정리되었다. 첫째는 protein kinase C 수준에서 b-FGF, EGF 및 남성호르몬 매개 전립선 증식을 억제하는 기전이며, 둘째는 myosin isoform을 표현하고 synaptic denervation을 줄이며, mitochondria의 기능을 향상 시킴으로써 방광기능을 증진시키는 것이다.<sup>20</sup> 그러나 pygeum의 전립선비대증 관련 증상에 대한 효과에 대한 임상연구 결과들을 분석한 연구에서는 관련 연구들이 대부분 소규모면서 방법적으로 상이한 문제점들을 가지고 있다고 기술하였다. Pygeum이 전립선비대증 치료에 도움을 줄 수 있을 것으로 추정하고 있으나 위약대조시험, 장기간의 추적 관찰에 의한 결과 등 좀 더 잘 디자인된 연구가 필요하다. 톱야자 (*Serona repens*)는 American dwarf palm tree의 표준화된 지방 추출물로서 Permixon<sup>®</sup>이라는 상품명으로 판매되

고 있으며 비뇨기계에 특이성을 가진 생약 중 가장 잘 알려진 약재 중 하나이다. 이 식물 열매는 beta-sitosterol, 지방산, 항산화제 등을 함유하고 있다. 초기의 전임상 실험에서는 이러한 성분들이 알파환원효소 억제제의 효능과 비슷한 결과를 얻었다.<sup>21</sup> 톱야자는 전립선비대증에 대하여 비교적 많은 임상시험이 실시되었다. 톱야자 추출물의 전립선에 대한 항염증 효과를 평가한 다기관 연구에서 치료군이 대조군에 비하여 전립선 조직에서 림프구가 적었으며 ( $p=0.097$ ), 치료 3개월 후 국제전립선증상점수가 유의하게 낮아졌다 ( $p<0.006$ ). 혈청의 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 역시 치료군에서 유의하게 낮았다.<sup>22</sup> 또한 12개월간 매일 320mg의 톱야자를 투여한 군과 매일 tamsulosin 0.4mg 투여한 군을 비교한 연구에서 평균 IPSS 감소치가 톱야자 치료군에서 높았다 ( $p=0.051$ ). 같은 연구에서 방광자극증상 역시 tamsulosin 치료군에 비하여 톱야자 치료군에서 유의하게 개선되었으며 ( $p=0.049$ ) 이러한 효과는 12개월 후에도 유지되는 결과를 얻었다.<sup>23</sup> 톱야자 치료가 성기능에 미치는 영향을 tamsulosin 및 finasteride와 비교한 연구에서 전체적으로 성기능의 변화가 유의한 차이를 보이지는 않았으나 tamsulosin과 finasteride가 사정장애를 포함하여 성기능을 감소시킨 반면, 톱야자는 성기능을 약간 호전시켰다.<sup>24</sup> 그러나 톱야자의 전립선비대증에 대한 효능에 대한 연구들을 분석한 여러 종설들에서는 긍정적, 부정적 결론이 양립하고 있으며 아직 이견이 있다. 최근에는 225명의 환자들을 대상으로 1년 이상 치료하며 위약군과 비교한 무작위 임상시험에서 효과가 없는 것으로 보고된 후 전립선비대증의 치료에 대한 이용이 줄고 있는 추세이다.<sup>25</sup> 췌기풀류 (*Urtica dioica*)의 뿌리 부분이 비뇨기계에 영향을 주는 것으로 생각되며 전립선비대증 관련 증상을 완화시킬 수 있는 지에 대한 연구들이 있었다. 작용기전은 약한 이뇨효과와 항염증효과가 있는 것으로 알려져 있다. 543명의 전립선비대증 환자들을 대상으로 하여 finasteride 단독 치료군과 췌기풀과 병합 치료한 군을 비교한 연구에서 치료 24주 후에 전립선 크기와 IPSS점수에는 유의한 차이가 없었다.<sup>26</sup> 다른 연구에서는 톱야자와 췌기풀을 병합하여 24주간 치료하여 대조군에 비하여 IPSS 점수가 유의하게 감소되었다.<sup>27</sup> 전립선비대증에 대한 췌기풀의 효과는 아직 확실치는 않으며 아직 많은 연구가 필요하다. 그 외에도 Roystonea regia는 전립선비대증 쥐 모델에서 전립선 무게를 톱야자에 비하여 75% 감소시켰고,<sup>28</sup> 영지버섯 (Reishi mushroom: *Ganoderma lucidum*)은 역시 쥐 모델에서 전립선의 성장을 방해하는 강한 알파환원효소 억제제 효과를 보였다.<sup>29</sup> 반면에 다른 종류의 버섯인 상황버섯 (*Phellinus linteus*)는 전립선을 증식시키는 효과를 보여<sup>30</sup> 전립선비대증 환자는 주의하여 섭취하여

야 할 것으로 생각한다.

### 발기 부전

의학에서 약물치료를 할 경우에 위약효과는 잘 알려져 있으며 특히 발기부전에서는 위약효과가 뚜렷이 나타나는 경향이 있다. 발기부전 치료제에 대한 임상시험에서 위약 효과는 25-41%에 달한다. 발기부전에서 보완대체요법의 효과는 제5형 phosphodiesterase (PDE-5) 억제제에 대한 임상시험에서의 위약군에 비해 높지 않다. 침요법, androstenedione, dehydroepiandrosterone (DHEA), 아연 등의 식이 보충요법과 여러 생약제제들은 소규모 연구에서 위약에 비해 유의한 효과를 보이지 못하였다.<sup>10</sup> 은행나무 추출물 (*Ginkgo biloba*)은 주로 치매 환자에서 뇌 혈류를 개선시키는 효과가 있는 것으로 알려져 있는데, 선택적 세로토닌 수용체 차단제 사용으로 인한 발기부전을 개선시키는 효과가 있을 것으로 추정되었으나 입증되지는 않았다. 더구나 다른 많은 약물과의 교차반응, 간질을 일으키거나 출혈시간을 연장시키는 등 부작용으로 사용에 제한이 많다.<sup>31</sup> 서아프리카 yohim 나무 껍질의 추출물인 yohimbine은 alpha-2 adrenergic antagonist로서 PDE-5 억제제가 쓰이기 전까지 발기부전에 많이 사용되었다. 7개의 무작위 대조군 시험을 분석한 메타 분석에서 yohimbine은 특히 비기질성 발기부전에 효과가 있었다.<sup>32</sup> 5.4mg씩 하루 3회, 그리고 10.8mg씩 하루 4회 사용한 두 개의 대규모 임상시험에서 각각 34%, 42%의 환자에서 발기능을 개선시켰다.<sup>33</sup> 최근 6년간 이 약제에 대한 임상시험은 이루어지지 않았으나 L-arginine과 병합했을 경우 효과가 있었다는 보고가 있다.<sup>34</sup> 심계항진, 고혈압, 불안, 동맥수축 등 부작용이 많아 1997년 미국 식품의약청에서는 yohimbine을 불안전 약제로 분류하였다. 한국 홍삼 (*Panax ginseng*)은 다른 나라의 인삼제품에 비하여 발기부전에 대한 효과에 대하여 가장 많은 연구가 이루어졌다. 동물모델에서 홍삼의 saponin glycoside 성분이 일산화질소 합성효소를 유도하여 음경혈관확장을 유도하는 것으로 알려졌으며,<sup>35</sup> 음경해면체의 일산화질소 방출, 세포 내의 칼슘이온감을 유발하는 반면에 역설적으로 자유 라디칼 이온뿐만 아니라 일산화질소 자체도 제거하는 기능을 가지고 있다. Trazodone 및 위약과 비교한 임상시험에서 다른 약제를 투여한 환자군에서는 30%에서 발기능 개선효과가 있었으나 홍삼을 투여한 군에서는 60%에서 발기능 개선효과를 보였다.<sup>36</sup> 8주간 투여한 소규모의 교차시험에서 홍삼은 국제발기능점수 및 음경혈류를 60%에서 향상시켰다.<sup>37</sup> 아미노산인 L-arginine은 신경 및 혈관내피세포 일산화질소 합성효소에 대한 일산화질소 공여자로서 3.0g/day의 고용량을 투

여한 통제시험에서는 31%의 발기능 개선을 보였으나 1.5g/day를 투여한 경우에는 위약에 비하여 효능에 차이가 없었다.<sup>38</sup> 일산화질소의 농도를 증가시키기 위하여 L-arginine은 일산화질소 합성 자극물질인 소나무 껍질에서 추출한 pycnogenol과 병합 투여하여 92%의 환자에서 발기능 개선 효과를 보였다.<sup>39</sup>

### 요로감염

Cranberry juice의 proanthocyanidin은 세균이 방광 점막에 붙는 것을 방지하여 요로감염을 줄인다고 알려져 있다. 153명의 고령 여성환자들을 대상으로 한 무작위, 이중 맹검 위약-대조군 시험에서 cranberry juice가 농뇨를 동반한 세균뇨의 빈도를 줄이는 것으로 보고되었다.<sup>40</sup> 4편의 잘 디자인된 무작위 대조군 시험을 종합하였을 때 특히 재발성 요로감염을 호소하는 성인 여성에서 cranberry juice는 12개월 이상 증상을 동반한 요로감염 빈도를 위약/대조군에 비하여 유의하게 낮추었다.<sup>41</sup> 위장 장애, 오심, 설사 등 소화기계 부작용, 요로결석 등의 부작용이 있으며 특히 coumadine을 복용하는 환자에서 출혈을 증가시킨다.

### 비뇨기계 악성 종양

가장 흔한 비뇨기종양인 신암, 방광암, 전립선암에 대한 보완대체요법에 대하여 살펴보고자 하며 본 논문에서는 약제에 의한 화학적 항암 예방효과에 관한 연구들은 제외하였다.

#### 1. 신암

주로 야채, 과일섭취 등 식이요법과 비타민 등이 신암의 예방에 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 야채와 과일 섭취와 신암 발생에 대한 대부분의 증례-대조군 연구는 대부분 역상관 관계를 보이는 결과를 보고하고 있다. 주로 청록색 야채와 양배추나 브로콜리 등의 평지과 야채 (cruciferous vegetables), 오렌지 등이 신암의 발생을 예방하는 것으로 조사되었다. 채소에 풍부한 flavonoids 중에서 flavone과 flavonol 또는 채소의 섬유질이 신암의 발생을 낮춘다는 보고도 있었다.<sup>42</sup> 커피와 차는 신암과의 연관성에 대하여 이견이 많지만 최근 774,952명을 대상으로 13개의 전향적 연구를 분석한 meta-analysis에서 커피와 차는 신암 발생의 위험도를 낮추는 효과가 있다고 보고하였다.<sup>43</sup> 고기, 햄버거, 소시지 등 가공된 육류의 섭취가 많은 서양식 식이습관이 신암 발생과 연관이 있다는 보고도 많이 있으나 이에 대하여는 아직 이견이 많다.<sup>44</sup> 또한 총에너지 섭취량이 많을수록 신암

위험도가 증가하며 탄수화물, 지방 또는 단백질 섭취가 위험도를 높인다는 보도들도 있다. 비타민은 비타민 A, C, D, E 등이 신암과 관계가 있을 것으로 생각되고 있으나 임상시험이 이루어진 것은 비타민 C, E 등으로 이들은 특히 비흡연자에서 신암의 예방에 효과가 좋았다. 비타민 D는 신암 발생보다는 진행과 연관이 있는 것으로 생각되고 있으며 종양의 성장 및 혈관생성을 억제한다는 보고가 있다. Carotinoid에는 alpha-, beta-carotene 및 cryptoxanthine, lutein 등이 있으며 이들 모두 신암과 연관이 있는 것으로 보고되고 있다. 그러나 최근 carotinoid 및 비타민 섭취는 VHL 유전자 변이와 관련이 없다는 보고도 있다. 알코올 및 와인 섭취는 주로 여성에서 신암의 발생을 낮추는 효과가 있는 것으로 알려져 있으나 이 역시 이견이 많다.

## 2. 방광암

수분섭취가 방광암의 발생을 낮출 것이라는 의견도 있으나 방광암의 발생 및 재발에 대하여는 이견이 많다.<sup>45</sup> 수분에 포함된 비소, 질산염 등은 방광암의 위험인자이며<sup>46</sup> 많은 소변량은 방광을 팽창시켜 기저세포가 발암물질과 장시간 접촉될 기회가 많아 방광암 발생이 증가할 것이라는 가설도 있다.<sup>45</sup> 녹차의 polyphenol 역시 in vivo 실험에서 방광암을 억제하는 효과를 보였으나 임상시험에서는 일관된 결과를 보이지 못하고 있다.<sup>47</sup> 지방 및 콜레스테롤의 섭취가 방광암의 발생과 연관이 있을 것으로 생각되고 있다. 반면에 신암과 마찬가지로 채소와 과일의 섭취는 방광암의 발생을 낮추는 효과가 있다고 보고되고 있다. 특히 브로콜리와 양배추가 유의한 효과를 보인다는 보고도 있었다.<sup>48</sup> 방광암과 비타민에 관한 연구도 많았다. 비타민 A 유사체인 retinoid는 항산화작용과 함께 면역증강 작용이 있다. 방광암과의 관련성에 대하여도 많은 실험실적 연구와 임상연구가 있었지만 효과는 불분명하다. 비타민 B6 (pyridoxine)과 그 대사산물은 여러 아미노산 대사의 보조소로서 특히 발암성질이 있는 tryptophan 대사산물의 제거에 관련하여 항암작용이 있을 것으로 추정되고 있다.<sup>49</sup> 그러나, pyridoxine 20mg/day를 291명의 방광암 환자들에게 투여하여 위약군과 비교한 임상시험에서 재발 방지에 이득이 없었다.<sup>50</sup> 비타민 C는 항산화작용과 환원작용이 있어 자유 라디칼을 제거하고 방광암 발암물질인 N-nitroso compound 형성을 억제하여 방광암 억제 작용이 있을 것으로 생각되며 식이 비타민 C 섭취보다는 비타민 C 보충제가 이러한 효과가 있는 것으로 생각되고 있다.<sup>51</sup> 비타민 E 역시 항산화제로서 nitrosamine 형성을 억제한다. 비타민 E 보충제는 10년 이상 장기 복용한 경우 방광암의 위험성 및 방광암으로 인한 사망률을 낮출 수 있는 것으로 보고되었다.<sup>52</sup> 셀레늄은 항산화작용, 면역증강

기능이 있어서 여러 암에서 효과가 있을 것으로 생각되고 있다. 방광암 환자에서는 혈청 셀레늄 치가 낮게 측정되었고 흡연을 계속하는 경우 이러한 셀레늄 치가 낮아 방광암 위험성이 증가할 수 있다는 가설이 제시되었다.<sup>53</sup> 콩 단백질 isoflavone과 phytoestrogen 역시 in vivo 실험에서 nitrosoamine에 의해 유발된 방광 점막의 이형성 및 방광암을 감소시키는 효과가 있었으나<sup>54</sup> 임상시험에서는 효과가 불분명하였다.<sup>55</sup> 마늘 (*Allium sativum*)은 발암물질의 제거, 암세포의 성장 억제, 면역증강 등의 작용이 있으며, 많은 in vivo 실험에서 방광암 억제에 대한 효과가 유망한 것으로 제시되고 있으나 아직 임상 연구는 없다.

## 3. 전립선암

전립선암은 보완대체요법분야에서 가장 많은 관심을 모으고 있는 비뇨기계 악성 종양이다. 1,000명 이상의 새로이 진단된 전립선암 환자를 대상으로 한 캐나다 연구에서 39%의 환자들이 기능성 건강보조식품 (dietary supplements and nutraceuticals; DS/N)을 사용한 것으로 조사되었다.<sup>56</sup> 2,500명을 대상으로 한 미국의 연구에서도 약 1/3의 환자들이 보완대체요법을 사용하고 있는 것으로 조사되었다.<sup>57</sup> 형제에게서 전립선암의 가족력이 있었던 성인 남성에 대한 조사에서는 55%가 보완대체요법을 이용하였고 이들이 가장 많이 사용한 약제는 톱아자 추출물과 비타민 E였다. 그러나, 최근의 화학적 예방에 대한 연구는 보완대체요법 분야보다는 Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT), Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Event (REDUCE) 등 알파환원효소 억제제의 효과에 대한 대규모 연구에 관심이 집중되고 있다. Lycopene, 비타민 A, 비타민 E, 셀레늄, 폴리페놀 (polyphenols), 석류즙 (pomegranate juice), 콩 단백질 (isoflavone) 등은 항산화 효과를 가지고 있어서 전립선암에 대한 예방효과를 기대하여 이들에 대한 많은 연구들이 진행되었다. 토마토의 성분인 lycopene은 전립선 조직에 상대적으로 고농도로 존재하며 혈중에 고농도로 존재하는 경우 전립선암 발생 위험도를 25-80%까지 낮출 수 있다는 많은 보고들이 있었다. 그러나 최근 30,000명을 대상으로 한 다기관 관찰연구에서는 lycopene이 전립선암을 예방하지 못하였다고 보고하였다.<sup>58</sup> 비타민 A는 beta-carotene이 낮은 남성에서 전립선암의 유병률이 낮다는 보고가 있었으나 반대의 결과도 보고되어 아직 전립선암과의 관련성은 확실치 않다. 비타민 E는 전술하였듯이 강한 항산화 효과를 가지고 있어서 많은 연구에서 그 혈중 농도가 낮은 경우 전립선암의 발생률이 높아짐을 보고하였다. 30,000명의 남성 흡연자를 대상으로 한 Alpha-Tocopherol Beta-Carotene (ATBC) 항암 임상시험에서 비타민 E 보충제는 전립선암의 발생률을 40%가

지 낮추는 것으로 보고되었다.<sup>59</sup> 비흡연자를 대상으로 한 몇몇 소규모 임상 시험들을 제외한, 다른 대규모 연구에서도 같은 결과를 얻을 수 있었다. 최근 gamma-tocopherol은 특히 전립선암 예방에 효과가 있는 것으로 보고되었다.<sup>60</sup> 셀레늄 및 아미노산 selenomethionine과 같은 셀레늄 함유 성분들은 세포고사를 유도하고 자유 라디칼에 의한 세포손상을 방지함으로써 항암 효과를 가진다.<sup>61</sup> 셀레늄은 남성호르몬과 여성호르몬 조절에도 관여하는 것으로 알려져 있다.<sup>62</sup> 상이한 결과들도 있으나 대체로 낮은 혈중 농도에서 전립선암의 발병률이 높은 것으로 알려져 있으며 이러한 남성들에게 셀레늄 보충요법을 시행함으로써 유의하게 전립선암 발병률을 낮춘 보고도 있었다. 최근에는 비타민 E와 셀레늄을 병합하여 전립선암에 대한 예방효과를 조사하는 임상시험(Selenium and Vitamine E Cancer Prevention Trial; SELECT)이 2013년 종료를 목표로 진행 중이다.<sup>63</sup> 녹차는 강한 항산화작용을 가지는 polyphenol 계열인 catechins을 다량 함유하고 있다. 녹차의 전립선암에 대한 예방효과에는 이견이 많으며 Mayo Clinic에서 전립선암 환자들을 대상으로 녹차를 섭취하게 한 연구에서는 약 2%에서 PSA 반응이 있었으며 구토, 불면, 피로감, 설사 복통 등의 부작용이 약 69%에서 발현되었다.<sup>64</sup> 석류즙은 elagic acid, gallotannins, anthocyanins 등의 polyphenol을 함유하고 있으며 실험실적으로 전립선암 세포주에 대한 항암효과를 보였다.<sup>65</sup> 최근 전립선암환자에게 방사선치료 후 석류즙을 하루 8온스(227g)를 마시게 하여 PSA doubling time을 15개월에서 54개월로 늘렸다는 보고도 있었다.<sup>66</sup> 콩 단백질인 isoflavone은 성호르몬 합성과 작용에 영향을 준다고 알려져 있다. 많은 연구에서 콩의 소비와 전립선암의 역상관 관계가 보고되고 있다. 전립선암 환자에서는 테스토스테론과 PSA를 떨어뜨리는 효과가 있다는 보고도 있다.<sup>67</sup> 아연은 높은 혈중 농도와 낮은 전립선암 발병률 관계에 대한 보고가 있었으나 최근 하루 100mg 이상의 아연을 복용한 경우 전립선암의 발병률이 2배 증가하였다는 보고도 있어<sup>68</sup> 이견이 많다.

적포도주는 전립선암의 위험성을 약 24% 정도 낮추는 것으로 보고되고 있다. 또한 적포도주를 1주일에 1잔을 더 마신다면 약 6% 정도 전립선암의 위험성이 낮아지며 1주에 4잔 이상을 마신다면 전립선암의 빈도가 절반까지 감소한다고 한다.<sup>69</sup> 그러나 과음으로 위, 간질환 발생의 위험성이 있고 그 외에도 해로운 점들이 있어 이에 대한 더 많은 연구가 필요할 것이다.

## 결 론

보완대체요법은 최근 의료시장에서 그 관심도 및 시장

규모가 계속 증가하는 추세이며 일부는 과학적 검증을 통하여 기존 의료체계에서 이용되고 있다. 이러한 현상은 비뇨기 질환의 영역에서도 예외는 아니며 비뇨기과 의사들은 보완대체요법에 대하여 좀 더 관심을 가져야 할 것이다. 전립선비대증, 발기부전, 요로감염의 치료 및 예방, 신암, 방광암, 전립선암 등 비뇨기계 악성 종양의 예방에 있어서 식이요법, 비타민, 항산화 성분이 풍부한 채소, 과일류가 사용되고 있다. 이들 질환에 대한 보완대체요법의 효과에 대하여는 아직 체계적인 과학적 검증 과정이 좀 더 필요한 실정이며, 이 과정에서 항암 기전 및 새로운 치료제의 발견도 기대해 볼 수 있을 것이다. 보완대체요법에 대한 효과나 치료법이 불확실한 상황이지만 비뇨기과 의사는 적절한 지식을 가지고 비뇨기과영역에서 환자들이 사용하는 보완대체요법에 대한 지침을 하고 부작용에 대한 지도를 할 수 있는 지식과 경험을 갖추어야 할 것으로 생각한다.

## REFERENCES

1. Zimmerman RA, Thompson IM Jr. Prevalence of complementary medicine in urologic practice. A review of recent studies with emphasis on use among prostate cancer patients. *Urol Clin North Am* 2002;29:1-9
2. Kim CS, Park S, Lee SB, Lee JM, Chung H, Chung MK, et al. The use of complementary and alternative medicine in patients with a urological malignancy. *Korean J Urol* 2006;47:620-4
3. Hanafy HM, Saad SM, El-Rifaie M, Al-Ghorab MM. Early arabian medicine: contribution to urology. *Urology* 1976;8:63-7
4. Wilt TJ, Ishani A, Stark G, MacDonald R, Lau J, Mulrow C. Saw palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *JAMA* 1998;280:1604-9
5. Kim JY. Market analysis and research and development strategy on traditional korean medicine. Report from Korea Institute of Oriental Medicine, Seoul, Korea, 2006
6. Shin HK, Bae SH. A study on implication by comparing current status of educational systems between Korea and China in connection with traditional medicine of each country. *J KIOM* 2005;11:83-95
7. Lee KK, Bae SH, Shin HK. An investigation about the present states of clinical trial for traditional medicine in Korea, China, Taiwan and Japan. *J KIOM* 2005;12:13-22
8. Fair WR. Back to the future - the role of complementary medicine in urology. *J Urol* 1999;162:411-20
9. McClure MW. An overview of holistic medicine and complementary and alternative medicine for the prevention and treatment of BPH, prostatitis, and prostate cancer. *World J Urol* 2002;20:273-84
10. Dreikorn K. Complementary and alternative medicine in

- urology. BJU Int 2005;96:1177-84
11. Oh WK, Small EJ. PC-SPEs and prostate cancer. Urol Clin North Am 2002;29:59-66
12. Park BH, Kim SW, Kim SW, Kim JJ, Kim HS, Min KS, et al. Evaluation of complementary and alternative medicine for treating patients with erectile dysfunction. Korean J Urol 2006; 47:987-93
13. Bravi F, Bosetti C, Dal Maso L, Talamini R, Monella M, Negri E, et al. Food groups and risk of benign prostatic hyperplasia. Urology 2006;67:73-9
14. Capodice JL, Katz AE. What patients take without telling you: holistic approach for BPH. World J Urol 2006;24:378-82
15. Wilt T, Ishani A, MacDonald R, Stark G, Mulrow C, Lau J. Beta-sitosterols for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev 2000;2:CD001043
16. Klippel KF, Hiltl DM, Schipp B. A multicentric, placebo-controlled, double-blind clinical trial of beta-sitosterol (phytosterol) for the treatment of benign prostatic hyperplasia. German BPH-Phyto Study group. Br J Urol 1997;80:427-32
17. Yablonsky F, Nicolas V, Riffaud JP, Bellamy F. Antiproliferative effect of Pygeum africanum extract on rat prostatic fibroblasts. J Urol 1997;157:2381-7
18. Chatelain C, Autet W, Brackman F. Comparison of once and twice daily dosage forms of Pygeum africanum extract in patients with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind study, with long-term open label extension. Urology 1999;54:473-8
19. Breza J, Dzurny O, Borowka A, Hanus T, Petrik R, Blane G, et al. Efficacy and acceptability of Tadenan (Pygeum africanum extract) in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH): a multicentre trial in central Europe. Curr Med Res Opin 1998;14:127-39
20. Edgar AD, Levin R, Constantinou CE, Denis L. A critical review of the pharmacology of the plant extract of Pygeum africanum in the treatment of LUTS. Neurourol Urodyn 2007; 26:458-63
21. Habib FK, Ross M, Ho CK, Lyons V, Chapman K. Serenoa repens (Permixon) inhibits the 5 $\alpha$ -reductase activity of human prostate cancer cell lines without interfering with PSA expression. Int J Cancer 2005;114:190-4
22. Vela Navarrete R, Garcia Cardoso JV, Barat A, Manzarbeitia F, Lopez Farre A. BPH and inflammation: pharmacological effects of Permixon on histological and molecular inflammatory markers. Results of a double blind pilot clinical assay. Eur Urol 2003;44:549-55
23. Debruyne F, Boyle P, Calais Da Silva F, Gillenwater JG, Handy FC, Perrin P, et al. Evaluation of the clinical benefit of Permixon and tamsulosin in severe BPH patients-PERMAL study subset analysis. Eur Urol 2004;45:773-9
24. Zlotta AR, Teillac P, Raynaud JP, Schulman CC. Evaluation of male sexual function in patients with Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) associated with Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) treated with a phytotherapeutic agent (Permixon), tamsulosin or finasteride. Eur Urol 2005;48:269-76
25. Bent S, Kane C, Shinohara K, Neuhaus J, Hudes FS, Goldberg H, et al. Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 2006;354:557-66
26. Sokeland J. Combined sabal and urtica extract compared with finasteride in men with benign prostatic hyperplasia: analysis of prostate volume and therapeutic outcome. BJU Int 2000; 86:439-42
27. Lopatkin N, Sivkov A, Walther C, Schlafke S, Medvedev A, Avedichuk J, et al. Long-term efficacy and safety of a combination of sabal and urtica extract for lower urinary tract symptoms--a placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. World J Urol 2005;23:139-46
28. Carbajal D, Molina V, Mas R, Arruzazabala ML. Therapeutic effect of D-004, a lipid extract from Roystonea regia fruits, on prostate hyperplasia induced in rats. Drugs Exp Clin Res 2005;31:193-7
29. Fujita R, Liu J, Shimizu K, Konishi F, Noda K, Kumamoto S, et al. Anti-androgenic activities of Ganoderma lucidum. J Ethnopharmacol 2005;102:107-12
30. Shibata Y, Kashiwagi B, Arai S, Fukabori Y, Suzuki K. Administration of extract of mushroom Phellinus linteus induces prostate enlargement with increase in stromal component in experimentally developed rat model of benign prostatic hyperplasia. Urology 2005;66:455-60
31. Kupiec T, Raj V. Fatal seizures due to potential herb-drug interactions with Ginkgo biloba. J Anal Toxicol 2005;29:755-8
32. Ernst E, Pittler MH. Yohimbine for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Urol 1998;159:433-6
33. Susset JG, Tessier CD, Wincze J, Bansal S, Malhotra C, Schwacha MG. Effect of yohimbine hydrochloride on erectile impotence: a double-blind study. J Urol 1989;141:1360-3
34. Kernohan AF, McIntyre M, Hughes DM, Tam SW, Worcel M, Reid JL. An oral yohimbine/L-arginine combination (NMI 861) for the treatment of male erectile dysfunction: a pharmacokinetic, pharmacodynamic and interaction study with intravenous nitroglycerine in healthy male subjects. Br J Clin Pharmacol 2005;59:85-93
35. Kim JY, Lee HJ, Kim JS, Ryu JH. Induction of nitric oxide synthase by saponins of heat-processed ginseng. Biosci Biotechnol Biochem 2005;69:891-5
36. Choi HK, Seong DH, Rha KH. Clinical efficacy of Korean red ginseng for erectile dysfunction. Int J Impot Res 1995; 7:181-6
37. Hong B, Ji YH, Hong JH, Nam KY, Ahn TY. A double-blind crossover study evaluating the efficacy of Korean red ginseng in patients with erectile dysfunction: a preliminary report. J Urol 2002;168:2070-3
38. Klotz T, Mathers MJ, Braun M, Bloch W, Engelmann U. Effectiveness of oral L-arginine in first-line treatment of



- erectile dysfunction in a controlled crossover study. *Urol Int* 1999;63:220-3
39. Stanislavov R, Nikolova V. Treatment of erectile dysfunction with pycnogenol and L-arginine. *J Sex Marital Ther* 2003;29: 207-13
40. Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol* 2002;9:1558-62
41. Jepson RG, Craig JC. A systematic review of the evidence for cranberries and blueberries in UTI prevention. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:738-53
42. Galeone C, Pelucchi C, Talamini R, Negri E, Montella M, Ramazzotti V, et al. Fibre intake and renal cell carcinoma: a case-control study from Italy. *Int J Cancer* 2007;121:1869-72
43. Lee JE, Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Bernstein L, van den Brandt PA, et al. Intakes of coffee, tea, milk, soda and juice and renal cell cancer in a pooled analysis of 13 prospective studies. *Int J Cancer* 2007;121:2246-53
44. Rashidkhani B, Akesson A, Lindblad P, Wolk A. Major dietary patterns and risk of renal cell carcinoma in a prospective cohort of Swedish women. *J Nutr* 2005;135: 1757-62
45. Kunze E, Chang-Claude J, Frentzel-Beyme R. Life style and occupational risk factors for bladder cancer in Germany. A case-control study. *Cancer* 1992;69:1776-90
46. Chiu HF, Tsai SS, Yang CY. Nitrate in drinking water and risk of death from bladder cancer: an ecological case-control study in Taiwan. *J Toxicol Environ Health A* 2007;70:1000-4
47. Bushman JL. Green tea and cancer in humans: a review of the literature. *Nutr Cancer* 1998;31:151-9
48. Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci E. Prospective study of dietary supplements, macronutrients, micronutrients, and risk of bladder cancer in US men. *Am J Epidemiol* 2000;152:1145-53
49. Kamat AM, Lamm DL. Chemoprevention of bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2002;29:157-68
50. Newling DW, Robinson MR, Smith PH, Byar D, Lockwood R, Stevens I, et al. Tryptophan metabolites, pyridoxine (vitamin B6) and their influence on the recurrence rate of superficial bladder cancer. Results of a prospective, randomised phase III study performed by the EORTC GU Group. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. *Eur Urol* 1995;27:110-6
51. Steineck G, Hagman U, Gerhardsson M, Norell SE. Vitamin A supplements, fried foods, fat and urothelial cancer. A case-referent study in Stockholm in 1985-87. *Int J Cancer* 1990;45:1006-11
52. Jacobs EJ, Henion AK, Briggs PJ, Connell CJ, McCullough ML, Jonas CR, et al. Vitamin C and vitamin E supplement use and bladder cancer mortality in a large cohort of US men and women. *Am J Epidemiol* 2002;156:1002-10
53. Zeegers MP, Goldbohm RA, Bode P, van den Brandt PA. Prediagnostic toenail selenium and risk of bladder cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1292-7
54. Zhou JR, Mukherjee P, Gugger ET, Tanaka T, Blackburn GL, Clinton SK. Inhibition of murine bladder tumorigenesis by soy isoflavones via alterations in the cell cycle, apoptosis, and angiogenesis. *Cancer Res* 1998;58:5231-8
55. Sun CL, Yuan JM, Wang XL, Gao YT, Ross RK, Yu MC. Dietary soy and increased risk of bladder cancer: a prospective cohort study of men in Shanghai, China. *Int J Cancer* 2004; 112:319-23
56. Eng J, Ramsum D, Verhoef M, Guns E, Davison J, Gallagher R. A population-based survey of complementary and alternative medicine use in men recently diagnosed with prostate cancer. *Integr Cancer Ther* 2003;2:212-6
57. Chan JM, Elkin EP, Silva SJ, Broering JM, Latini DM, Carroll PR. Total and specific complementary and alternative medicine use in a large cohort of men with prostate cancer. *Urology* 2005;66:1223-8
58. Kirsh VA, Mayne ST, Peters U, Chatterjee N, Leitzmann MF, Dixon LB, et al. A prospective study of lycopene and tomato product intake and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:92-8
59. Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, Yaylor PR, Huttunen JK, Hartman AM, et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:440-6
60. Giovannucci E. Gamma-tocopherol: a new player in prostate cancer prevention? *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1966-7
61. Waters DJ, Shen S, Cooley DM, Bostwick DG, Quian J, Combs GF, et al. Effects of dietary selenium supplementation on DNA damage and apoptosis in canine prostate. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:237-41
62. Chun JY, Nadiminty N, Lee SO, Onate SA, Lou W, Gao AC. Mechanisms of selenium down-regulation of androgen receptor signaling in prostate cancer. *Mol Cancer Ther* 2006;5:913-8
63. Lippman SM, Goodman PJ, Klein EA, Parnes HL, Thompson IM Jr, Kristal AR, et al. Designing the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *J Natl Cancer Inst* 2005;97:94-102
64. Jatoi A, Ellison N, Burch PA, Sloan JA, Dakhil SR, Novotny P, et al. A phase II trial of green tea in the treatment of patients with androgen independent metastatic prostate carcinoma. *Cancer* 2003;97:1442-6
65. Albrecht M, Jiang W, Kumi-Diaka J, Lansky EP, Gommersall LM, Patel A, et al. Pomegranate extracts potently suppress proliferation, xenograft growth, and invasion of human prostate cancer cells. *J Med Food* 2004;7:274-83
66. Pantuck AJ, Leppert JT, Zomorodian N, Aronson W, Hong J, Barnard RJ, et al. Phase II study of pomegranate juice for men with rising prostate-specific antigen following surgery or radiation for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:4018-26

67. Kumar NB, Cantor A, Allen K, Riccardi D, Besterman-Dahan K, Saigne J, et al. The specific role of isoflavones in reducing prostate cancer risk. *Prostate* 2004;59:141-7
  68. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Wu K, Colditz GA, Willett WC, Giovannucci EL. Zinc supplement use and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1004-7
  69. Schoonen WM, Salinas CA, Kiemeny ALM, Stomford JL. Alcohol consumption and risk of prostate cancer in middle-aged men. *Int J Cancer* 2005;113:133-40
-