

미슬토 추출물(Mistletoe Extract)이 위암환자의 수술 후 면역기능에 미치는 효과

서울의료원¹외과, ²내과, ³임상의학연구소, ⁴가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

양성우¹ · 신동규¹ · 김일명¹ · 윤성민² · 이용직³ · 허수학³ · 김태희⁴

목적: 미슬토 추출물은 서양에서 오래전부터 사용되어진 면역치료 물질로 위암에 대해서는 연구가 부족한 실정이다. 본 연구에서 수술 받은 위암환자를 대상으로 항암제와 미슬토 추출물의 병합투여가 면역기능에 미치는 효과를 파악하기 위해 시행되었다.

대상 및 방법: 원발성 위암으로 진단받고 근처적 수술을 받은 10명의 환자를 선정하여 항암화학요법과 병행하여 수술 후 7일째부터 미슬토 추출물(ABNOVA viscum-Q)을 주 3회, 총 16주간 피하주사 하였다. 면역기능에 미치는 효과는 환자의 말초혈액에서 백혈구수와 그 분획, 백혈구에 대한 총림프구의 분율 그리고 시토카인들(Interleukin-1 β , Interleukin-2, Interleukin-6, Interferon- γ , Tumor necrosis factor- α)의 변화를 분석하였다. 상기 항목들은 수술 전과 수술 후 8주, 16주 총 3회 측정되었다.

결과: 남녀비는 9 : 1이며, 평균연령은 55.9세(range 33~74세)였다. 병기는 stage Ib가 4명, II가 6명이었다. 백혈구수와 총호중구수는 기저치에 비해 치료 후 8주와 16주에 유의한 감소를 보였다. 총호산구수는 기저치에 비해 8주와 16주에 증가하는 경향을 보였지만 통계적 유의성은 없었다(P=0.15). 총림프구의 수치는 치료 전후 유의한 감소를 보이지만 백혈구 수에 대한 총 림프구의 분율은 유의하지는 않지만(P=0.91) 오히려 증가하고 있다. 각각의 시토카인들은 치료 전후 큰 변화를 보이지 않았다.

결론: 치료 전후 의미있는 면역반응의 증가는 관찰하기 어려웠다. 이것은 미슬토 추출물과 항암제의 병용투여에 의한 면역활성과 억제의 상쇄반응으로 생각된다. 총호산구수가 증가하였고, 백혈구에 대한 림프구의 분율이 감소하지 않고 증가하는 양상을 보인 것은 미슬토 추출물에 의해 유발된 면역반응으로 생각된다.

중심 단어: 위암, 대체의학, 미슬토 추출물, 면역기능

책임저자: 신동규, 서울시 강남구 삼성동 171-1
서울의료원 외과, 135-740
Tel: 02-3430-0665, Fax: 02-554-3736
E-mail: shinedk@seoulmc.or.kr

접수일: 2007년 7월 18일, 게재승인일: 2007년 8월 31일
본 논문의 요지는 2007년 대한위암학회 제23회 춘계학술대회에서 발표되었음.

서 론

위암의 진단과 치료에 있어서 지난 수십 년간 괄목할만한 성장이 있었다. 수술적 술기의 향상과 다양한 항암제가 개발되었고 영양상태의 개선은 이전 치료에 비해 생존률을 향상시키는 결과를 가져왔다. 그러나 여전히 위암은 우리나라 국민에게 가장 흔한 암이며 폐암에 이어 높은 암 사망률이 보고되고 있다.(1) 암 치료에 있어서 1980년대에 들어서면서 유전자요법 및 면역요법이 부각되기 시작하였는데, 이것은 인체의 자연치유력과 방어능력이라고 말할 수 있는 면역체계에 영향을 미침으로써 암을 치료하고자 하는 새로운 시도인 것이다. 그러므로 현대의학은 암의 치료에 있어서 수술요법, 방사선요법, 항암화학요법으로 대변되는 암세포 공격적인 치료의 한계가 있음을 인식하였다고 볼 수 있다. 이와 같은 치료의 대표적인 예가 미슬토 추출물(mistletoe extract)을 이용한 면역치료이다.

미슬토(mistletoe, *Viscum album*)는 1917년, 인지학의 창시자인 Rudolf Steiner (1861~1925, 오스트리아)에 의해 소개되어, 약 80년간 주로 독일, 스위스, 오스트리아 등 유럽 각지에서 암환자의 치료에 사용돼왔다. 겨우살이, 상기생, 기생혹, 동정, 기생목, 해기생이라는 다양한 명칭으로 불리우며, 전 세계적으로 1,400여 종이 존재하고 있다. 우리나라에서도 5종이 서식하고 있으며 예로부터 민간의학 약물로 사용되어왔다. 미슬토 추출물의 생물학적 활성성분에 대한 연구들을 종합해 볼 때, 효능은 크게 세 가지로 분류된다. 첫째는 직접적인 세포독성 효과이다. 둘째는 면역계에 항원특이적 혹은 비특이적인 반응을 유발함으로써 얻는 항암 면역효과이다.(2,3) 셋째는 β -endorphine 유리를 증가시킴으로써 통증을 경감시키고 삶의 질을 상승시키는 효과이다.(4) 이 밖에도 신생혈관 억제작용과 telomerase 억제작용이 보고된 바 있다.(5)

미슬토 추출물을 이용한 연구의 대부분은 서양에서 흔한 유방암, 대장암, 폐암, 두경부암, 피부암 등이며, 국내에서 가장 흔한 암 중 하나인 위암에 대해서는 현재까지 실험실 및 임상에서도 연구가 부족한 실정이다.(6) 더구나, 위암은

고형암 중에서도 방사선요법이나 항암화학요법에 대한 성적이 비교적 낮은 것으로 알려져 있기 때문에 수술적 치료를 제외하면 수술 후 보조치료에 대한 표준치료는 확립되지 않은 상태이다. 이에 본 연구는 수술받은 위암환자를 대상으로 항암화학요법과 병행하여 면역치료로서 미슬토 추출물을 투여하여 림프구, 호산구, 호중구를 포함한 백혈구와 혈중 시토카인의 변화를 관찰함으로써 미슬토 추출물의 면역기능에 미치는 효과를 파악하기 위해 시행되었다.

방 법

1) 연구대상

2006년 3월부터 2006년 12월까지 원발성 위암으로 진단 받고 수술적 치료와 항암화학요법을 시행한 환자 중 10명을 선발하여 진행하였다. 선정기준으로는 타장기에 전이가 없어야하며, 수술 후 TNM 병기 Ib, II인 경우만 포함하였다. 75세 이상이거나 장기간의 조절되지 아니하는 당뇨병, 신장질환, 간질환과 같은 만성 질환을 갖고 있는 경우, 수술 후 합병증으로 2주 이상 입원한 경우는 대상에서 제외하였다. 본 연구는 임상시험 심사위원회(institutional review board)의 승인을 득하였고, 연구에 포함된 모든 환자들에게 연구내용을 설명하고 서면동의서를 받은 후 수행하였다.

2) 연구방법

면역기능에 미치는 효과는 일차적으로 환자의 말초혈액에서 백혈구수, 총림프구수, 총호산구수, 총호중구수 및 백혈구에 대한 총림프구의 비율을 분석하였다. 그와 함께 혈중 시토카인으로서 Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-2 (IL-2), Interleukin-6 (IL-6), Interferon- γ (IFN- γ), Tumor necrosis factor- α (TNF- α)의 변화를 분석하였다. 또한 약물의 독성, 부작용 및 안전성을 평가하기 위하여 AST, ALT, Total bilirubin 및 BUN/Creatinine을 측정하였다. 상기 항목들은 수술 전과 수술 후 8주, 16주 총 3회 측정되었다.

3) 연구도구

(1) 미슬토 추출물: 본 연구를 위한 시료는 ABNOVA-*viscum Q*[®] (Heilmittel GmbH, Germany)를 사용하였다. 이것은 락갈나무를 숙주로 삼은 미슬토로부터 추출한 것이며, 1 앰플(1 ml)에 함유된 미슬토 추출물의 양은 다음과 같다.

- 5단위(Viscum album에서 추출한 0.015 mg압축액),
- 4단위(Viscum album에서 추출한 0.15 mg압축액),
- 3단위(Viscum album에서 추출한 1.5 mg압축액),
- 2단위(Viscum album에서 추출한 15 mg 압축액).

수술 후 본 연구대상에 해당되는 환자로 선정되면 7일째부터 ABNOVA-*viscum Q*[®]를 투여하였다. 방법은 주 3회 오

전 중에 피하 주사하는 것을 원칙으로 했다. 첫 2주 동안은 5단위 주사액을 투여했고, 다음 2주는 4단위 주사액을, 그 다음 2주는 3단위 주사액을 주사하였다. 그 이후에는 연구 종료 시까지 2단위 주사액을 유지용량으로 투여했다. 주사 도중 38°C 이상의 고열이 발생하거나, 주사 부위에 직경 10 cm 이상의 경결을 동반한 심한 부종이 발생한 경우는 1회에 한해서 주사시기를 연기하기로 했다.

(2) 항암화학요법: 위암 수술 후 3주경에 Mitomycin 15 mg/m²을 정주하고, 수술 후 7주에 Cisplatin 60 mg/m²을 매 주기의 첫날 정주하여 4주 간격으로 총 6회 투여하며, 경구용 항암제인 Doxifluridine[®]은 Cisplatin이 투여되는 시점부터 200~300 mg을 하루에 3회 매일 투여하여 수술 후 1년까지 복용하게 하였다.

(3) 시토카인의 분석: 각각의 시토카인을 측정하기 위하여 미국 BioSource사의 kit를 사용하였다. solid phase sandwich ELISA 방법으로 처리하고 마지막으로 Streptavidin-Peroxidase라는 발색제를 첨가하여 발색의 강도를 측정함으로써 시토카인의 농도를 예측하였다.

4) 분석방법

임상검사 자료에 대한 분석은 비모수검정의 하나인 Friedman test를 적용하였으며 통계프로그램 SAS 9.1에 의해 평가되었다. P값이 0.05 미만인 것을 통계적인 의의가 있는 것으로 분류했다.

결 과

연구에 참여한 환자는 12명이었으나 연구 도중 2명의 환자가 탈락(1명은 자체 중단, 1명은 혈당 높고 전신상태 불량하여 중단됨)되어 최종 10명이 등록되었다. 남녀비는 남 : 여 = 9 : 1로 남자환자가 우세하였으며, 평균연령은 55.9세 (range 33~74세) 였다. 병기는 stage Ib가 4명, II가 6명이었 다. stageIb 4명중 2명은 pT2b,N0 였으며, 2명은 pT2a,N0였으나 두 환자 모두 종양의 크기가 5 cm 넘고 분화도가 낮아 보조항암치료를 하기로 하였다. 평균체중은 63.2 \pm 13 kg이었고, 체질량지수는 22.7 \pm 2.7 kg/m²이었다. 10명 모두에게서 미슬토 추출물 투여 중 의사의 도움이 필요하거나 미슬토 투여를 중단할 만한 주사제의 부작용은 관찰되지 않았다. 수술 전과 수술 후 8주, 16주에 시행한 백혈구에대한 림프구 비율, 혈소판수, AST, ALT, Total bilirubin, BUN, creatinine은 Table 1과 같다.

일반적인 기대와 같이 항암제 치료중인 환자들은 미슬토 추출물이 투여되고 있음에도 불구하고 백혈구 수는 기저치에 비해 치료 후 8주와 16주에 통계적으로 의미 있는 감소를 보였다(P=0.001). 총호중구수도 유사한 결과를 보였다(P=0.001). 그러나, 총호산구수는 기저치에 비해 8주와 16주에 통계적 유의성은 없으나 지속적으로 증가함을 관찰하였

Table 1. Changes of each hematologic variables

	0 week	8 week	16 week	P-value
Lymphocyte /WBC ratio	0.3	0.33	0.353	0.91
Platelet count (/mm ³)	223,900 ±66,987	141,700 ±53,806	134,600 ±52,073	0.003
AST (IU/L)	17±4.3	23.2±11.5	21.3±10.58	0.2
ALT (IU/L)	15.5±6	28.8±26.2	14.8±6.25	0.007
Total bilirubin (mg/dl)	0.42±0.22	0.33±0.13	0.4±0.12	0.11
BUN (mg/dl)	19.5±11.2	13.4±4.1	15.9±3.7	0.09
Creatinine (mg/dl)	0.98±0.13	0.92±0.1	0.86±0.007	0.3

*Value = mean±SD.

다(P=0.15). 총 림프구의 수치는 치료 전후 유의한 감소를 보이지만 백혈구 수에 대한 총 림프구의 비율은 유의하지는 않지만(P=0.91) 오히려 증가하고 있다. 미슬토의 유해성을 살펴보기 위한 검사에서 특이한 변화는 없었으나 ALT 수치가 유의하게 증가한 것으로 통계가 나왔으나 이것은 환자 중 한명에서 1차 혈액검사에서 23 IU/L이었으나 2차 혈액검사에서 102 IU/L로 올랐다가 3차 검사에서 15 IU/L로 정상화 된 경우에 의해 전체 평균에 영향을 미쳐서 ALT 수치가 증가한 것처럼 해석이 된 것으로 생각된다(Table 1, Fig. 1). IL-1 β , IL-2, IL-6, IFN- γ , TNF- α 의 측정값은 Fig. 2와 같다. IL-2가 유의하게 감소된 것으로 관찰되었으며 나머지 시토카인들은 유의하지는 않지만 기저치에 비해 8주와 16주에 약간의 증가를 관찰할 수 있었다.

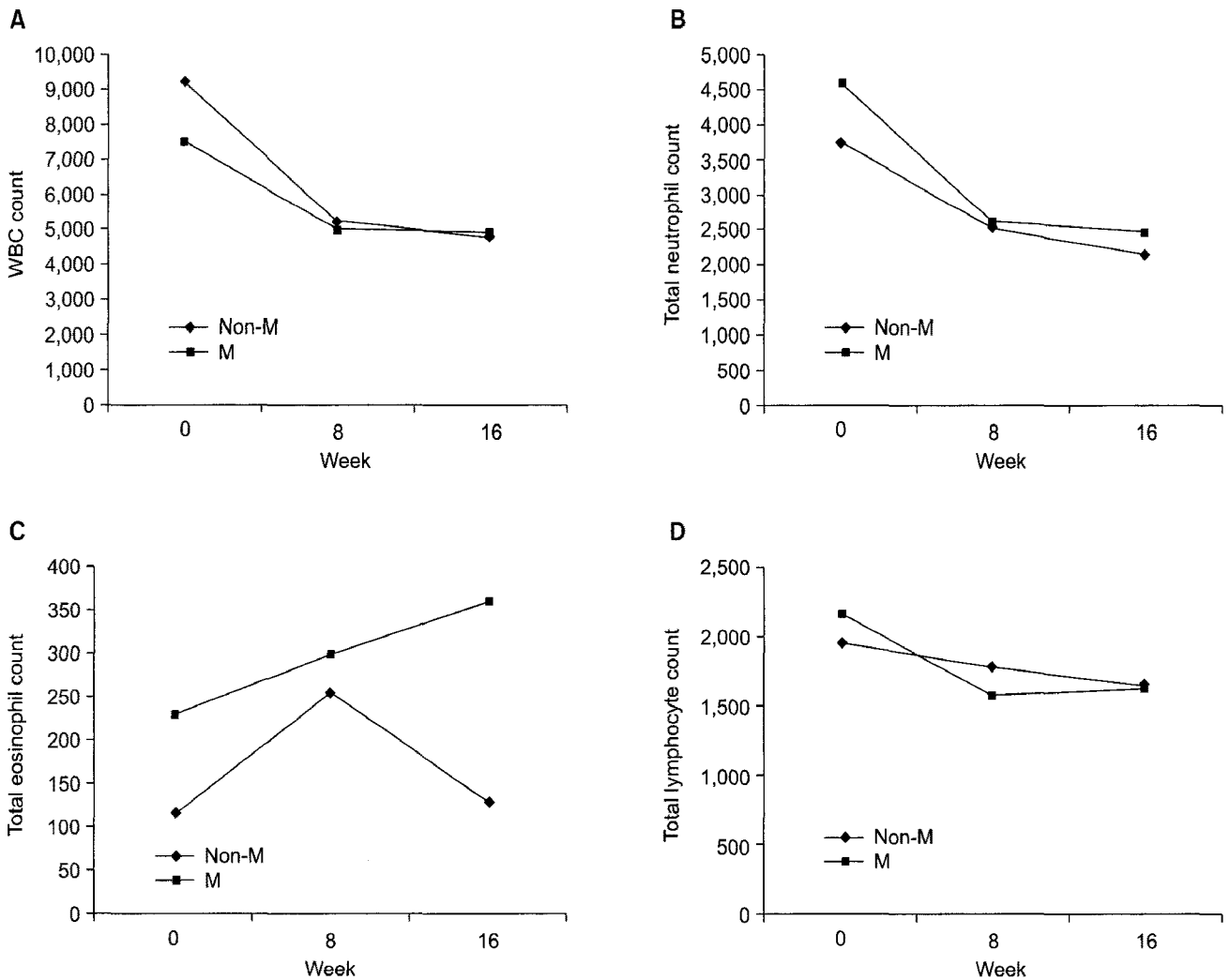


Fig. 1. Changes of each mean variable count. (A) change of WBC count. (B) Change of total neutrophil count. (C) Change of total eosinophil count. (D) change of total lymphocyte count. non-M = non-mistletoe, MDP Chemotherapy only group; M = mistletoe+MDP Chemo therapy group.

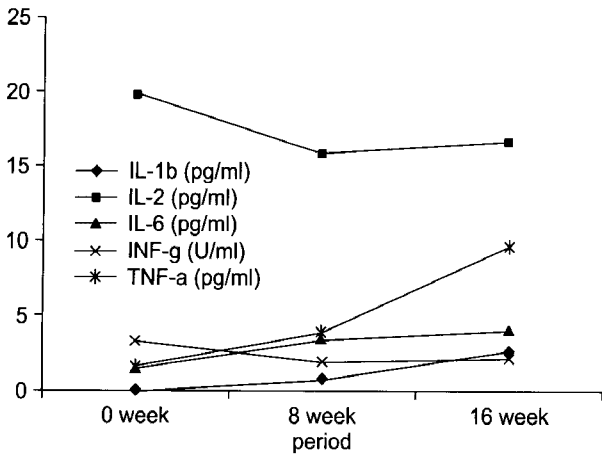


Fig. 2. Changes of each mean cytokine levels.

고 찰

위암은 전세계적으로 4번째로 흔한 암으로 일 년에 약 93 만명의 환자가 새로 진단되고 또한 75%의 높은 치사율을 가지는 암이다.(7) 예전에 비하여 점점 더 초기에 발견되는 위암의 빈도가 증가되고 수술이 유일한 완치의 치료방법으로 알려져 있지만 진행성 위암의 적절한 수술적 치료 후 보조치료에 대한 표준치료는 확립되지 않은 상태이다. 최근 들어 대규모 무작위 임상실험에서 수술만 시행한 경우보다 수술 전후에 보조치료를 추가하여 생존율을 증가시키고 있다는 고무적인 결과들이 나오고 있으며 또한 대체의 학이라고 불리워지는 영역에서 다양한 면역치료들이 이미 활발하게 이루어지고 있는 실정이다.

현재 면역치료로 사용되고 있는 미슬토 추출물은 주로 독일을 중심으로 발달하였으며, ABNOVAviscum®은 미슬토 추출물의 한 종류로 기생하는 숙주에 따라 다양한 아형이 있다. 미슬토에 함유되어 있는 생물학적 활성성분은 총 1,700여 개이며, 이들 중 렉틴, 비스코톡신, 다당체, 폴리알코올, 플라보노이드, 알칼로이드가 주요 성분으로 알려져 있다. 미슬토 추출물을 구성하는 성분들은 단독으로 보다는 서로 어우러져서 상승효과를 가져오는 것으로 알려져 있다.(8,9) 이 중에서 미슬토 렉틴(mistletoe lectin, ML)은 가장 주된 성분이며, 강력한 항암성분으로서 암세포와 직접 결합함으로써 세포사멸(apoptosis)을 유도한다.(10,11)

미슬토 렉틴은 당특이성에 따라 세 가지로 분류된다. galactose에 특이성을 지니는 ML-I, galactose와 N-acetylgalactosamine에 특이성을 지니는 ML-II, 그리고 N-acetylgalactosamine에만 특이성을 가지는 ML-III이다.(12) 미슬토 렉틴은 A사슬과 B사슬로 연결된 구조를 가지고 있으며, 이중 B사슬이 암세포의 당 성분과 결합하여 세포질 내로 유입되면, A사슬에 의해 세포내의 리보솜에서 단백질 합성이 억제된다. 그 결과 미토콘드리아에서 caspase 체계가 활성화

화되면서 세포사멸이 진행된다.(3,12)

비스코톡신은 고용량에서 세포막 투과성을 증가시킴으로써 암세포 괴사(necrosis)를 유도하며, 저용량에서는 자연살해세포를 활성화시킴으로써 항암면역반응을 보이는 것으로 알려져 있다.(13)

활성화된 대식세포는 TNF- α , IL-1 및 IL-12를 분비하며 이들에 의해 활성화된 T-세포는 IL-6를 분비하는 것으로 알려져 있다.(14-16) 또 미슬토 추출물은 자연살해세포와 같은 비특이적 면역세포를 활성화함으로써 IFN- γ 의 생성을 촉진시킨다.(15) 이와 함께 미슬토 추출물에 의해 감작된 helper T-세포는 이온통로형성을 강화시키는 IL-2와 같은 시토카인을 분비하여 세포독성 T-세포와 B-세포를 전적으로 활성화시킴으로써 면역반응은 증폭되어진다.(17)

본 연구에서는 미슬토 추출물 투여 전후로 IL-2는 유의하게 감소한 것으로 관찰된 것을 제외하고는 시토카인의 유의한 변화는 관찰되지 않았다. 이것은 면역세포를 공격하는 항암제와 면역세포를 활성화시키는 미슬토 추출물이 동시에 투여됨으로써 두 반응이 서로 상쇄되어 나타난 결과로 해석할 수 있을 것이다. 하지만 IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- α 는 감소하기보다는 유의하지는 않지만 약간씩 증가하고 있음을 관찰할 수 있었다. 아마도 미슬토 추출물의 투여 기간이 길어지고 농도가 증가함으로 인해 면역계에 영향을 미쳤을 것으로 생각된다.

Schoffski 등은 41명의 다양한 고형암 환자를 대상으로 재조합 미슬토 렉틴을 투여한 1상 실험에서 여러 가지 시토카인의 증감을 관찰한 결과, IL-1 β 와 IL-6는 TNF- α , IFN- α , IL-10에 비해 보다 많은 환자에서 증가되는 양상을 보였다고 보고하였다.(8) 본 연구에서는 비록 두 명만이 이와 같은 면역증강반응을 보여서 수적으로 미미하지만 결과에 있어서 Schoffski의 연구와 같은 맥락으로 이해될 수 있다고 본다. 한편, 모든 환자에서 치료 8주와 16주에 지속적으로 총 호산구수가 증가하는 것을 관찰할 수 있었다. 이미 Huber 등은 미슬토 렉틴의 양과 호산구증가증이 상관관계가 있다는 것을 밝혔으며, 이것은 아마도 IL-5와 granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF)의 자극에 의한 이차적인 현상으로 해석할 수 있을 것이다.(18,19,20)

또한 많은 연구에서 미슬토 렉틴에 대한 항체 생성을 언급하고 있다. Hajto 등은 사람 말초혈액 단핵구 배양시, 미슬토 렉틴-I (ML-1)과 항미슬토 렉틴항체를 함께 투여한 경우 TNF- α 의 생성이 현저히 억제되는 것을 보고한 바 있다.(21) 항미슬토 렉틴항체가 TNF- α 뿐 아니라 다른 사이토카인의 생성에도 영향을 미치는지, 전반적인 항암면역반응에 어떤 영향을 미치는지에 대한 연구도 필요할 것으로 생각된다.

미슬토 추출물에 대한 많은 연구가 있었으나 그중 상당수는 긍정적인 것만이 아닌 부정적인 면도 지적하고 있다는 것을 상기해볼 필요가 있다.(22,23) 또한 대부분의 연구

는 20~30명을 전후한 소규모의 연구라는 것에 아쉬움이 있다. 그럼에도 불구하고 지금까지 연구는 진행 중에 있으며, 유럽을 중심으로 암 환자의 치료에 있어서 단독 혹은 보조적인 치료제로서 자리를 지켜왔다고 보아야 할 것이다.

그리고 미슬토 추출물의 한 구성성분으로서 카페인산은 MCF-7사람 유방암 세포주에서 세포군락 형성을 억제하며, 다제 내성을 보이는 세포주에서 doxorubicin의 IC50 (50% inhibitory concentration of cell growth)을 의미 있게 감소시켰다. 이것은 카페인산이 약제내성이 있는 유방암세포에서 화학요법에 민감성을 더해주는 제제로서의 가능성을 높이고 있다.(24) 그러므로 미슬토 추출물 자체에 대한 연구 뿐 아니라 개별적인 생물학적 활성성분에 대해서도 효능이 함께 연구되어야 할 필요가 있다는 것을 기억해야 할 것이다. 또한 최근 경구용 미슬토 제제가 연구 중에 있다.(25) 주사제의 단점을 보완한 경구용 제제에 대한 임상연구도 또 하나의 과제로 남겨져 있다.

한편 미슬토 추출물이 면역기능에 미치는 영향을 총체적으로 파악하기 위해서는 시토카인에 대한 변화뿐 아니라 림프구 아형에 대한 분석이 시행되어야 하나 본 연구에서는 실험의 편이성과 경제적인 문제로 생략되었다. 이미 Büssing 등은 23명의 다양한 종양환자를 대상으로 7개월간 미슬토 추출물을 피하주사하면서 림프구 아형의 변화를 보고한 바 있다. 그에 따르면 미슬토 추출물을 투여하면서 CD19+B-세포, CD4+helper T-세포, CD8+CD28-suppressor T-세포, CD8+CD28-cytotoxic T-세포가 증가하였으며, 특히 치료 2~3개월에 통계적으로 유의한 상승을 보였다. 환자별로는 기저 T-세포수가 정상인 군에서 더욱 뚜렷한 증가를 보였으며, T-세포가 다소 감소한 군에서는 이와 같은 림프구 아형의 증가가 유의하지 않았다고 하였다.(26) 본 연구에서는 치료 전후 총림프구수는 유의한 감소를 보이지만 백혈구 수에 대한 총 림프구의 비율은 유의하지는 않지만 (P=0.91) 오히려 증가하고 있으며, 이러한 사실은 항암제에 의해 백혈구수와 총호중구수가 유의하게 감소한 것을 감안한다면 미슬토에 의한 면역증강 작용이 미미하게나마 반영된 것으로 생각된다. 실제로 본 연구 디자인 이전에 시행되었던 MDP 항암치료만을 시행한 군(n=9명)을 미슬토치료+MDP 항암치료 군(n=10명)과 혈액학적인 변화를 비교해 보았을 때 MDP 항암치료만 시행한 군은 지속적으로 유의하게 백혈구와 총호중구, 총림프구등이 감소하며 총호산구는 변화가 없지만 미슬토+MDP 항암치료군에서는 시간이 지남에 따라 미미하지만 다시 증가하기 시작하며 총호산구는 MDP만 시행한 군과 비교하여 유의하게 증가하는 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 2). 타 연구들에서 보았듯이 미슬토 치료의 특성상 장기적 투여 후에 면역계의 영향이 뚜렷하였듯이 이와 같은 연구에서는 최소 6개월 이상의 투여가 이루어 질 경우 좀 더 명확한 결론을 얻을 수 있을 것으로 생각되었다.

본 연구는 항암제와 미슬토 추출물과의 병합요법을 시도하여 미슬토 추출물 고유의 면역기능에 대한 평가가 불완전하였으며, 본 제제의 위암환자들에 대한 면역기능에 미치는 효과를 보다 명확히 파악하기 위해서는 면역기능에 영향을 미칠 수 있는 다른 변수들이 모두 배제된 가운데 연구가 수행되어야 할 것으로 생각된다. 또한 이번 연구에서는 백혈구와 시토카인의 변화만을 측정함으로써 미슬토 추출물의 면역기능에 미치는 효과 중 일부만이 평가되었다. 림프구 아형, NK-세포, 대식세포, 수지상세포에 미치는 영향 및 항미슬토 렉틴항체의 역할에 대해서도 연구가 필요하며, 위암환자들에게 1년 이상의 장기적인 미슬토 추출물 투여를 통한 면역력의 변화와 생존율에 미치는 영향을 관찰하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

결론

본 연구는 위암환자에서 항암제와 병행하여 미슬토 추출물을 투여하는 것이 면역계에 미치는 영향을 백혈구와 시토카인을 중심으로 살펴보았다. 백혈구수와 총호중구수는 치료 후 8주와 16주에 크게 감소하였고(P=0.001), 반면에 총호산구수는 유의하지는 않지만 증가하였다(P=0.15). 총림프구수는 치료 전후 유의한 감소를 보이나(P=0.008) 백혈구에 대한 림프구의 비율은 치료 후 8주와 16주에 유의하지는 않지만 증가하는 추세를 보였다(P=0.91). 각각의 시토카인은 치료 전후 큰 변화를 보이지 않았다. 결론적으로 치료 전후 의미있는 면역반응을 관찰하기 어려웠는데 이것은 미슬토 추출물과 항암제의 병용투여에 의한 면역활성과 억제의 상쇄반응으로 해석할 수 있다. 그러나 총호산구수가 증가하였고, 백혈구에 대한 림프구의 비율이 감소하지 않고 미미하나 증가하는 양상을 보인 것도 미슬토 추출물에 의해 유발된 면역반응으로 보는 것이 타당하다. 이번 연구는 위암환자를 대상으로 미슬토 추출물을 이용하여 면역반응을 본 국내최초의 연구이다. 현재 국내에는 미슬토 이외에도 다양한 종류의 암대체요법이 임상에 적용되고 있다. 향후 이에 대한 깊이 있는 임상연구가 이루어져서 대체요법에서 근거 중심의 의학으로 통합이 이루어질 수 있도록 부단한 노력이 요구된다.

REFERENCES

1. 2002 Annual report of the Korea central cancer registry.[cited 2007 jun 5]; Available from: URL:http://www.ncc.re.kr.
2. Stripe F, Legg RF, Onyon LJ, Zlska P, Franz H. Inhibition of protein synthesis by a toxin lectin from *Viscum album* L (mistletoe). *Biochem J* 1980;190:843-845.
3. Franz H. Mistletoe lectins and their A and B chains. *Oncology* 1986;43(suppl):23-34.
4. Heiny BM, Beuth J. Mistletoe extract standardized for the

- Galactoside-specific lectin (ML-1) induces β -endorphine release and immunopotiation in breast cancer patients. *Anticancer Res* 1994;14:1339-1342.
5. Park WB, Lyu SY, Kim JH, Choi SH, Chung HK, Ahn SH, Hong SY, Yoon TJ, Choi MJ. Inhibition of tumor growth and metastasis by Korean Mistletoe Lectin is associated with apoptosis and antiangiogenesis. *Cancer Biother Radiopharm* 2001;16:439-447.
 6. Bock PR, Friedel WE, Hanisch J. Efficacy and safety of long-term complementary treatment with standardized European mistletoe extract (*Viscum album L.*) in addition to the conventional adjuvant oncologic therapy in patients with primary non-metastasized mammary carcinoma. Results from multicenter, comparative, epidemiological cohort study in Germany and Switzerland. *Arzneimittelforschung* 2004;54:456-466.
 7. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006;24:2137-2150.
 8. Schoffski P, Riggert S, Fumoleau P, Campone M, Bolte O, Marreaud S, Lacombe D, Baron B, Herold M, Zwierzina H, et al. Phase I trial of intravenous aviscumine(rViscumin) in patients with solid tumors; a study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer New Drug Development Group. *Ann of Oncol* 2004;15:1816-24.
 9. Scheffler VA, Fiebig HH, Kabelitz D, Metelman HR. Zur direkten Zytotoxizität von Mistelpräparaten. *Erfahrungshilfskunde* 1993;6:338-346.
 10. Büssing A, Schietzel M. Apoptosis-inducing properties of *Viscum album L.* extracts from different host trees, correlate with their content of toxic mistletoe lectins. *Anticancer Res* 1999;19:23-28.
 11. Büssing A, Multani AS, Pathak S, Pfüller U, Schietzel M. Induction of apoptosis by the N-acetylgalactosamine-specific toxic lectin from *Viscum album L.* is associated a decrease of nuclear p53 and bcl-2 proteins and induction of telomeric associations. *Cancer letters* 1998;130:57-68.
 12. Franz H, Ziska D, Kindt A. Isolation and properties of three lectins from mistletoe (*Viscum album L.*). *Biochem J* 1981;195:481-484.
 13. Tabiasco J, Pont F, Fournié JJ, Vercellone A. Mistletoe viscotoxins increase natural killer cell-mediated cytotoxicity. *Eur J Biochem* 2002;269:2591-2600.
 14. Yoon TJ, Yoo YC, Hong EK, Cho YH, Lee SW, Azuma I, Yoo BI, Kim JB. Effect of Korean mistletoe extract on the induction of IL-1 and TNF- α from mouse macrophages. *Kor J Pharmacognosy* 1994;25:132-139.
 15. Yoon TJ, Kang TB, Song SK, Lee KB, Her E, Song KS, Kim JB. Anti-tumor activity of the Korean mistletoe lectin is attributed to activation of macrophages and NK cells. *Arch Pharm Res* 2003;26:861-867.
 16. Yoon TJ, Yoo YC, Kang TB, Song SK, Doo MS, Kim JB. Immunoadjuvant activity of Korean mistletoe extract (*Viscum album coloratum*) to enhance humoral and cellular immune response. *Korean J Immunol* 1999;21:63-70.
 17. Yoon TJ, Yoo YC, Kang TB, Her E, Kim SH, Kim K, Azuma I, Kim JB. Cellular and humoral adjuvant activity of lectins isolated from Korean mistletoe (*Viscum album coloratum*). *Int Immunopharm* 2001;1:881-889.
 18. Huber R, Rostock M, Goedel R, Ludtke R, Urech K, Klein R. Immunologic effects of mistletoe lectins; a placebo-controlled study in healthy subjects. *J Soc Integr Oncol* 2006;4:3-7.
 19. Abbas AK, Lichtman AH, eds. *Cellular and Molecular Immunology*. 5th ed. W.B. Saunders, 2003.
 20. Huber R, Barth H, Schmitt-Graff A, Klein R. Hypereosinophilia induced by high-dose intratumoral and peritumoral mistletoe application to a patient with pancreatic carcinoma. *J Alternative Complement Med* 2000;6:305-310.
 21. Hajto T, Hostanska K, Frei K, Rordorf C, Gabius HJ. Increased secretion of tumor necrosis factor- α , Interleukin-1 and Interleukin-6 by human mononuclear cells exposed to β -galactoside-specific lectin from clinically applied mistletoe extract. *Cancer Res* 1990;50:3322-3326.
 22. Ernst E, Schmidt K, Steuer-Vogt MK. Mistletoe for cancer? A systemic review of randomised clinical trials. *Int J Cancer* 2003;107:262-267.
 23. Mansky PJ. Mistletoe and cancer: controversies and perspectives. *Semin Oncol* 2002;29:589-594.
 24. Büssing A. *Mistletoe, The Genus Viscum*. Herdecke: Harwood Academic Publishers, 2000.
 25. Lyu SY, Kwon YJ, Joo HJ, Park WB. Preparation of alginate-chitosan microcapsules and enteric coated granules of mistletoe lectin. *Arch Pharm Res* 2004;27:118-126.
 26. Büssing A, Rosenberger A, Stumpf C, Schietzel M. Development of lymphocytes subsets in tumor patients after subcutaneous administration of mistletoe extracts. *Forsch Komplementarmed* 1999;6:196-204.

= Abstract =

The Immunological Effect of Mistletoe Extract on Gastric Cancer Patients

Sung-Woo Yang,¹ Dong Gue Shin, M.D.¹, Il Myung Kim, M.D.¹, Seong Min Yoon, M.D.², Yong Jik Lee, Ph.D.³, Su Hak Heo, Ph.D.³ and Tae Hee Kim, M.D.⁴

Departments of ¹Surgery, ²Internal Medicine, and ³Research Institute, Seoul Medical Center, ⁴Department of Oncology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose: Mistletoe (*Viscum album L.*) extract is one of the most widely used agents in alternative cancer therapeutic regimens in Europe. This study was conducted to determine the effect of mistletoe extract on immune function in gastric cancer patients.

Materials and Methods: Ten patients that had undergone a curative gastrectomy were enrolled in the prospective study. ABNOBaviscum Q[®] was injected subcutaneously three times a week from postoperative-day 7 to week 16 with an increasing dose. All of the patients simultaneously received chemotherapy with mitomycin, oral 5-FU and a cisplatin regimen. The WBC count, differential count, lymphocyte/WBC ratio and the level of cytokines (IL-1 β , IL-2, IL-6, IFN- γ , TNF- α) were checked in the peripheral blood preoperatively, at postoperative week 8 and at postoperative week 16.

Results: The WBC and neutrophil counts significantly decreased after treatment on week 8 and week 16 (P=0.001), but the total eosinophil count was slightly increased (P=0.15). The total lymphocyte count also decreased during treatment but the lymphocyte/WBC ratio was slightly increased without statistical significance (P=0.91). The cytokine levels did not significantly change during treatment.

Conclusion: It is somewhat difficult to determine the direct effect of mistletoe therapy on immune function as the effect may be compromised by the concurrent chemotherapy. It can be assumed that the slightly increased lymphocyte/WBC ratio and eosinophil count may be a result of the immunomodulatory effect of the mistletoe extract. (**J Korean Gastric Cancer Assoc 2007;7:167-173**)

Key Words: Gastric cancer, Alternative therapy, Mistletoe extract, Immune function