

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-24-001-27 (2025.12.)



의료기술재평가보고서 2025

# 비스쿰 알BUM (Viscum album)

## 의료기술재평가사업 총괄

---

김민정 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 본부장

서재경 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 재평가기획팀 팀장

정진희 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 재평가사업팀 팀장

## 연구진

---

### 담당연구원

심정임 한국보건의료연구원 재평가사업팀 주임연구원

### 부담당연구원

이현아 한국보건의료연구원 재평가사업팀 주임연구원

## 주 의

---

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-24-001)의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 평가사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가내용 중 문의사항이 있을 경우에는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

요약문 (국문) .....	i
알기 쉬운 의료기술재평가 .....	1
<b>I. 서론 .....</b>	<b>1</b>
1. 평가배경 .....	1
1.1 평가대상 의료기술 개요 .....	1
1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황 .....	5
1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술 .....	7
1.4 국내외 임상진료지침 .....	10
1.5 체계적 문헌고찰 현황 및 일차연구 .....	10
1.6 기존 의료기술평가 .....	11
2. 평가목적 .....	11
<b>II. 평가방법 .....</b>	<b>12</b>
1. 체계적 문헌고찰 .....	12
1.1 개요 .....	12
1.2 핵심질문 .....	12
1.3 연구검색 .....	13
1.4 연구선정 .....	13
1.5 비뚤림위험 평가 .....	14
1.6 자료추출 .....	14
1.7 자료합성 .....	14
1.8 근거수준 평가 .....	15
2. 의료기술재평가 권고등급 결정 .....	15
<b>III. 평가결과 .....</b>	<b>16</b>
1. 연구선정 개요 .....	16
2. 안전성과 유효성 .....	17
2.1 선택연구 특성 .....	17
2.2 비뚤림위험 평가 .....	22
2.3 안전성 .....	23
2.4 유효성 .....	30
2.5 GRADE 근거수준 평가 .....	38
<b>IV. 결과요약 및 결론 .....</b>	<b>41</b>
1. 평가결과 요약 .....	41
1.1 안전성 .....	41

1.2 유효성 .....	42
2. 결론 .....	43

**V. 참고문헌 ..... 44**

**VI. 부록 ..... 46**

1. 의료기술재평가위원회 .....	46
2. 소위원회 .....	47
3. 연구검색현황 .....	48
4. 비뿔림위험 평가 및 자료추출 양식 .....	52
5. 최종선택연구 .....	54

## 표 차례

표 1.1 식품의약품안전처 허가사항	2
표 1.2 비스쿰 알BUM 용법용량 및 주의사항	3
표 1.3 비스쿰 알BUM 허가제품	5
표 1.4 비급여 보고항목 일부	6
표 1.5 건강보험심사평가원 비급여의약품 품목(2024.3.1.기준)	7
표 1.6 국내 암환자 연도별 연령표준화 발생률 및 유병자수	8
표 1.7 비스쿰 알BUM 종별 다빈도 상병(2019년~2022년 전체 통합)	9
표 1.8 체계적 문헌고찰 요약	11
표 2.1 PICOTS-SD 세부 내용	12
표 2.2 국외 전자 데이터베이스	13
표 2.3 국내 전자 데이터베이스	13
표 2.4 연구의 선택 및 배제 기준	14
표 2.5 권고등급 체계	15
표 3.1 선택연구 특성	18
표 3.2 비스쿰 알BUM 중재 특성	20
표 3.3 심각한 이상반응 등	23
표 3.4 일반적인 이상반응 및 부작용	24
표 3.5 항암치료 관련 부작용	25
표 3.6 백혈구감소증 및 호중구감소증	26
표 3.7 국소 피부반응	27
표 3.8 구토, 메스꺼움, 설사	28
표 3.9 통증, 열, 감염 및 그 외 기타	28
표 3.10 생존율	30
표 3.11 중앙 생존기간	31
표 3.12 무질병, 무진행, 무재발 생존율	32
표 3.13 무질병, 무진행, 무재발 기간	33
표 3.14 관해율	34
표 3.15 악성흉막삼출액 환자의 임상반응률	34
표 3.16 삶의 질-시점별 측정값	35
표 3.17 삶의 질-군 내 변화량	35
표 3.18 삶의 질-군 간 평균차이	37
표 3.19 GRADE 근거 평가	39

## 그림 차례

---

그림 1.1 연도별 영양기관종별 약제비용 기준 .....	8
그림 3.1 연구 선정 흐름도 .....	16
그림 3.2 비뿔림위험 그래프 .....	22
그림 3.3 비뿔림위험에 대한 평가결과 요약 .....	22
그림 3.4 항암치료 관련 부작용 .....	26
그림 3.5 백혈구감소증 및 호중구감소증 .....	27
그림 3.6 무질병, 무재발률 .....	33
그림 3.7 삶의 질 .....	38

# 요약문(국문)

## 평가배경

비스쿰 알BUM(*Viscum album*), '이뮤노시아닌(Immunocyanin)', '싸이모신 알파 1(Thymosin  $\alpha$ 1)'은 암 환자 및 면역기능 저하자를 대상으로 종양 치료, 항암 보조요법, 암 재발 예방, 면역기능 보조요법 등의 목적으로 사용되고 있는 비급여 주사제이다.

'비급여 상세내역조사' 자료에 따르면, 해당 약제들은 종양용약 중에서도 진료비 규모가 큰 항목에 속한다.

이들 기술은 '건강보험 비급여 관리강화 종합대책' 수립(20.12.31.)에 따라, 적절한 의료서비스 제공 및 합리적 의료이용을 지원하기 위해 유관기관으로부터 의료기술재평가를 요청받았다. 2024년 제4차 의료기술재평가위원회(2024.4.12.)에서 의료기술재평가 계획서 및 소위원회 구성안을 심의하고, 임상적 안전성과 유효성에 대한 전문적이고 심층적인 검토를 통해 재평가를 수행하였다.

본 평가의 목적은 비스쿰 알BUM(*Viscum album*), 이뮤노시아닌(Immunocyanin) 및 싸이모신 알파 1(Thymosin  $\alpha$ 1)의 임상적 안전성과 유효성에 대한 객관적인 근거를 도출하고, 해당 기술에 대한 의료기술재평가 권고등급을 제시하는 데 있다. 본 보고서에는 그 중 비스쿰 알BUM의 안전성 및 유효성 평가 내용이 포함되어 있다.

## 평가방법

비스쿰 알BUM의 안전성 및 유효성을 평가하기 위해 체계적 문헌고찰(Systematic Review)을 수행하였다. 세부 평가 방법 및 결과는 「비스쿰 알BUM · 이뮤노시아닌 · 싸이모신 알파 1 약물의 안전성 및 유효성 평가 통합 소위원회」(이하 '소위원회')의 검토와 논의를 거쳐 확정하였다.

소위원회는 의료기술재평가위원회에서 심의한 평가계획에 따라 혈액종양내과 2인, 가정의학과 2인, 근거기반의학 전문가 2인으로 구성되어 총 6인이 참여하였다.

본 평가의 대상자는 암 환자로 설정하였다. 안전성 평가는 심각한 이상반응 및 부작용, 일반적인 이상반응 및 부작용 등을 주요 지표로 설정하였다. 유효성은 생존율, 재발 및 질병 진행, 항암반응률, 삶의 질을 결과지표로 설정하였다. 해당 약물이 주로 암 환자에게 사용된다는 점을 고려하여 본 평가는 선택 비뮌립 및 교란 요인 등을 최소화할 수 있는 연구설계인 무작위배정 비교임상시험(Randomized Controlled Trials, RCTs) 연구로 한정하여 문헌을 선정하였다.

문헌 검색은 핵심질문을 기반으로 국외 3개 데이터베이스(Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE, EBM Reviews- Cochrane Central Register of Controlled Trials)와 국내 3개 데이터베이스(KoreaMed, 한국의학논문데이터베이스(KMbase), 한국교육학술정보원(RISS))에서 수행되었다(최종검색일 2024. 7. 25.).

최종 선정된 연구에 대해서는 ‘비뒤림위험(Risk of Bias, RoB)’ 평가 도구를 활용하여 평가를 수행하였고, 자료추출은 사전에 정의한 양식에 따라 시행하였다. 양적 분석이 가능한 경우에는 메타분석을 실시하였다. 모든 과정은 2인의 평가자가 독립적으로 수행하였으며, 의견 불일치 시 합의를 통해 최종 결과를 도출하였다. 본 평가에서 수행한 체계적 문헌고찰 결과는 GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) 방법을 이용하여 근거 수준을 평가하였다.

본 평가는 소위원회의 검토 결과를 바탕으로 의료기술재평가위원회의 심의를 거쳐 의료기술재평가 권고등급이 결정되었다.

## 평가결과

체계적 문헌고찰 결과, 최종 선택연구는 18개의 무작위배정 비교임상시험 연구(문헌 28편)로 임상시험 단위로 평가하였다.

출판연도는 2010년 이전 연구가 12개, 2010년 이후 6개이었고, 출판국가는 독일이 가장 많았다. 연구대상자는 폐암, 유방암, 췌장암, 방광암, 신장암 등 다양하였고, 악성흉막삼출액 환자도 포함하였다. 중재치료는 수술 후 또는 항암치료에 추가적인 치료로 이루어졌고, 비교치료는 수술 후 무치료, 수술 후 표준치료, 항암치료 등이었다.

비뒤림위험 평가는 각 항목별 기준에 따라 수행하였다. 먼저, 무작위배정 순서 생성과 순서 은폐 방법에 대한 기술이 없는 경우에는 관련 정보의 부족으로 인해 비뒤림위험을 ‘불확실’로 평가하였다. 눈가림 항목의 경우, 생존율, 무질병 생존율 등 객관적 지표를 결과로 제시한 연구는 눈가림의 영향을 받지 않을 것으로 판단하여 비뒤림위험을 ‘낮음’으로 평가하였다. 반면, 삶의 질과 같은 주관적 지표를 활용한 연구는 비뒤림위험 ‘불확실’로 평가하였다. 불충분한 결과 자료 항목은 추적관찰 손실이 20% 이상 발생한 경우 ‘불확실’로 평가하였다. 선택적 보고에 대한 항목은 안전성 또는 유효성 지표 중 하나만 보고한 경우 ‘불확실’로 평가하였다. 기타 비뒤림위험 항목은 연구 수행에 있어 약물을 제조사로부터 제공받았거나 연구비를 지원받은 경우는 비뒤림위험 ‘높음’으로 평가하였다.

## 안전성

심각한 이상반응은 총 3편의 연구에서 보고되었으며, 이 중 2편의 연구는 군별 부작용 건수를 보고하였고 나머지 1편의 연구인 Woode 등(2024)은 비스쿰 알BUM군에서 20.7%, 비교군에서 19.6% 발생하였다.

약물 및 연구 중단을 보고한 연구는 5편이었다. 이 중 Kleeberg 등(2004)은 비스쿰 알BUM 치료군에서 WHO grade 3-4에 해당하는 독성으로 인해 연구 중단 사례가 4.9% 발생하였다. Semiglasov 등(2004)은 고용량 비스쿰 알BUM 치료군에서 한 명의 환자가 흥반 발생으로 인해 약물을 중단한 후 회복되었으나 며칠 후 사망한 사례가 보고되었고, 연구자와 약리위원회는 비스쿰 알BUM 치료와는 관련이 없다고 판단하였다. 나머지 3편에서 약물 중단을 보고하였으며 비스쿰 알BUM군에서 5.4~15.4%, 비교군에서 0.0~5.4% 사이로 발생하였다.

일반적인 이상반응 및 부작용은 약물관련 이상반응, 항암치료로 인한 이상반응을 포함하여 연구마다 다양하였다. 전체 이상반응 및 부작용을 보고한 5편 중 3편의 연구는 항암치료 관련 부작용을 포함하여 비스쿰 알BUM군에서 10.0~46.6%, 비교군에서 30.9~45.5% 사이로 보고하였다. Semiglasov 등(2004)은 약물관련 부작용으로 오한, 근육통, 알레르기성 피부반응 등이 비스쿰 알BUM 치료군에서 1.6~4.5%로 발생하였다. 부작용 등으로 인한 입원은 4편의 연구에서 보고하였고, 비스쿰 알BUM군에서 0.0~24.2%, 비교군에서 0.9~53.8% 사이로 나타났다.

항암치료 관련 부작용은 백혈구감소증, 혈액학적 독성, 위장관계 질환 등을 보고하였으며, 7편 중 6편의 연구를 메타분석한 결과, 비스쿰 알BUM 치료군과 비교군 사이 유의한 차이는 없었다(Risk ratio (RR)=0.85, 95% confidence interval (CI) 0.63~1.13,  $I^2=0\%$ ). 메타분석에 포함되지 않은 Piao 등(2004) 연구는 비스쿰 알BUM군에서 부작용 건수가 좀 더 낮게 나타났다. 또한, 백혈구감소증 및 호중구감소증을 보고한 4편 중 3편의 연구를 메타분석한 결과, 군 간 유의한 차이는 없었다(RR=0.83, 95% CI 0.47~1.47,  $I^2=0\%$ ). Longhi 등(2014) 연구는 비스쿰 알BUM군에서 호중구감소증이 발생하지 않았고, 비교군에서 12건을 보고하였다. 비스쿰 알BUM 주사제 사용으로 인한 부작용 중 국소 피부반응을 비롯하여 가려움, 발진, 부분 통증, 두드러기 등을 보고한 연구는 9편이었다. 비스쿰 알BUM은 피하 주사 후 0.0~66.4%의 분포로 부작용을 보고하였으며, 대부분의 증상은 시간이 지나면서 사라지는 경향이 있었다.

## 유효성

5년 생존율, 생존위험비, 사망자 수, 중앙생존기간은 12편의 연구에서 보고되었다. 5년 생존율은 2편의 연구에서 비스쿰 알BUM군 62.0~66.7%, 비교군 40.0~60.0%의 분포를 보였고, 비스쿰 알BUM군과 비교군 간 위험비를 보고한 4편 중 3편은 군 간 유의한 차이가 없었다. 사망자 수를 보고한 3편 중 2편의 연구는 비스쿰 알BUM군에서 사망 발생이 다소 낮은 경향이 있었고, 1편의 연구(Kleeberg 등, 2004)는 비스쿰 알BUM군에서 암 특이적 사망이 높게 나타난 경향이 있었다.

중앙 생존기간은 9편 중 5편은 유의한 차이가 없었고(Lenartz 등, 2000; Brinkmann 등, 2004; Longhi 등, 2020; Bar-Sela 등, 2013; Wode 등, 2024), 2편은 비스쿰 알BUM군에서 중앙 생존기간이 유의하게 길게 나타나는 경향이 있었으며(Cazacu 등, 2003; Troger 등, 2013), 나머지 2편은 통계적 유의성을 확인할 수 없어 군 간 차이를 확인할 수 없었다(Salzer 등, 1991; Heiny 등 1997).

재발 및 질병진행 등은 9편의 연구에서 보고되었다. 무질병, 무재발 생존율을 보고한 연구는 2편으로

Steuer-Vogt 등(2001)은 군 간 유의한 차이가 없었고, Longhi 등(2020)은 비스쿰 알BUM군에서 길게 나타났다. 무질병, 무재발 생존 위험비를 보고한 3편 중 2편의 연구는 군 간 유의한 차이가 없었다. 무질병, 무재발에 대해 각각 메타분석한 결과, 두 결과지표 모두 군 간 유의한 차이가 없었다(무질병에 대한 RR=1.00, 95% CI 0.79~1.27,  $I^2=0\%$ ; 무재발에 대한 RR=1.00, 95% CI 0.82~1.21,  $I^2=22\%$ ). 무질병, 무진행, 무재발 기간을 보고한 6편 중 2편의 연구는 군 간 유의한 차이가 없었고 (Longhi 등, 2020; Bar-Sela 등, 2013), 나머지 4편의 연구는 표준편차 및 범위 등을 제시하지 않아 군 간 차이를 확인할 수 없었다(Salzer 등, 1991; Lenartz 등, 2000; Heiny 등, 1997; Goebell 등, 2002).

항암반응률과 관련해서 관해율은 2편에서 평가되었다. 완전 및 부분 관해율은 비스쿰 알BUM군 0.0~21.4%, 비교군 22.6~29.7%으로 비스쿰 알BUM군에서 낮게 나타나는 경향이 있었다. 악성흉막삼출액 환자의 임상반응률은 2편의 연구에서 보고하였고, 성공 또는 부분 성공 비율이 비스쿰 알BUM군 61.5~76.7%, 비교군 30.0~80.0%로 비스쿰 알BUM군에서 높게 나타나는 경향이 있었다.

삶의 질은 11편의 연구에서 보고하였다. 이 중 시점별 측정값을 보고한 연구 2편 중 Lenartz 등 (1996) 연구는 비스쿰 알BUM 치료군에서 수술 24주 후 삶의 질이 상당히 개선되었다고 보고하였고, Heiny 등(1997)은 비스쿰 알BUM군에서 12주 이후 삶의 질이 비교군에 비해 유의하게 개선되었다고 보고하였다. 군별 변화량을 보고한 6편 중 4편의 연구는 표준화 평균 차이에 대한 메타분석을 수행한 결과, 군 간 유의한 차이는 없었고 이질성이 높아 결과 해석에 주의가 필요하였다(Standardized mean difference (SMD)=0.40, 95% CI -0.25~1.05,  $I^2=83\%$ ). 2편의 연구는 표준편차 등의 정보가 없어 메타분석을 할 수 없었고, 각각의 연구에서 삶의 질이 군 간 유의한 차이가 없다고 보고하였다(Pelzer 등, 2018; Woode 등, 2024). 군 간 평균 차이를 보고한 3편 중 Steuer-Vogt 등(2006)의 연구는 군 간 유의한 차이가 없었고, 나머지 2편의 연구는 비스쿰 알BUM군에서 삶의 질이 유의하게 개선되었다(Kim 등, 2012; Troger 등, 2014).

## 결론 및 의료기술재평가 권고결정

의료기술재평가 소위원회는 국내에서 비스쿰 알BUM이 종양치료 및 종양수술 후 재발 예방 등으로 허가 되었으며 항악성종양제로 분류되어 있는 점을 고려하여 본 평가는 비스쿰 알BUM의 암치료 및 항암 보조요법으로서의 안전성과 유효성을 중심으로 수행하였다.

체계적 문헌고찰 결과, 비스쿰 알BUM은 기존 치료군과 비교하여 심각한 이상반응 및 부작용, 전체 이상반응 및 부작용, 항암치료 관련 부작용 등이 유사한 수준으로 발생하였고, 비스쿰 알BUM군에서 주사 부위에 경미하고 일시적인 피부반응이 있으나 위해가 크지 않아 안전하다고 평가하였다.

유효성은 비스쿰 알BUM이 보조적인 암 치료로 다양한 암(유방암, 폐암, 췌장암 등) 환자를 대상으로 연구되었지만, 생존율, 재발 및 질병 진행, 삶의 질 등을 개선하는데 추가적인 이득이 있다고 판단하기 어려웠다.

본 평가는 무작위배정 비교임상시험 연구를 중심으로 수행하였으나, 개별 연구의 표본 크기가 작은 점, 암 유형과 병기 및 진행 단계가 일관되지 않은 점 등으로 인해 진행성 또는 전이성 암 환자에서 임상적 이점을 입증하기 어렵다고 보았다. 또한, 상당수 연구들이 2010년 이전에 진행되어 현행 암 치료 실태를 반영하지 못한다는 점에서 최신 근거가 부족하다는 의견이었다. 이외에도 비스쿰 알BUM 치료 관련 연구 상당수가 한 국가(독일)에서 수행된 점, 무작위배정 방법, 순서은폐 방법 등을 명확히 보고하지 않는 등 비틀림위험이 존재하였다. 이에 따라 전체적으로 근거수준은 '낮음' 또는 '매우 낮음'으로 평가되었다.

2024년 제12차 의료기술재평가위원회(2024.12.13.)에서는 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제 10항에 근거하여 소위원회 검토 결과를 바탕으로 비스쿰 알BUM에 대한 최종 심의를 진행하였다.

위원회는 비스쿰 알BUM이 암 환자에게 통상적인 항암치료에 추가로 사용될 경우, 안전성은 기존 치료와 유사한 수준으로 판단하였다. 그러나 암종별로 환자 특성이 이질하고 임상 결과가 일관되지 않은 점, 연구의 비틀림위험에 대한 우려, 최신 연구 부족 등으로 인해 유효성에 대한 문헌 근거수준은 낮다고 평가하였다.

이에 따라, 의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 유효성 등에 대한 근거를 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 암 환자에게 종양 치료 및 재발 예방 목적으로 기존 통상적인 암 치료에 비스쿰 알BUM을 추가 투여하는 것을 '권고하지 않음'으로 결정하였다.

## 주요어

비스쿰 알BUM, 암, 안전성, 유효성

Viscum album, Neoplasms, Safety, Efficacy

# 알기 쉬운 의료기술재평가

## 비스쿰 알BUM은 안전하고 효과적인가요?

### 질환 및 의료기술

우리나라 주요 사망원인 1위는 암으로, 2023년 기준 국민 20명당 1명이 암을 경험했거나 현재 암을 앓고 있는 환자이다. 특히 65세 이상은 7명 중 1명이 암 유병자로 그 수는 지속적으로 증가하고 있다. 암을 치료하기 위해 수술, 항암약물 치료, 방사선 치료와 같은 기존 치료와 함께 면역치료, 유전자 치료, 완화 치료 등 다양한 치료방법을 사용하고 있다.

비스쿰 알BUM은 미슬토 치료라고도 하며 암 치료, 재발 예방 등의 목적으로 사용되는 치료법으로 알려져 있다. 주로 방사선 요법, 항암 약물치료 등의 통상적인 항암요법과 함께 사용하며 현재 건강보험 비급여로 사용되고 있다.

### 의료기술의 안전성 · 유효성

암 환자에서 비스쿰 알BUM 치료가 안전하고 효과적인지를 평가하기 위해 2,790편의 논문을 검색하였고, 이 중 선정 기준에 부합하는 28편의 무작위배정 비교임상시험 연구를 최종 포함하였다.

비스쿰 알BUM은 주사 부위에 국소적인 피부 반응이 나타날 수 있으나, 전반적인 이상반응 발생 양상은 기존 항암치료와 유사한 수준으로 나타났다.

한편, 암 환자에게 기존 항암요법에 비스쿰 알BUM을 추가로 투여했을 때, 생존기간 연장이나 암 재발 감소와 같은 임상적 유의성을 보였다고 판단하기에는 근거가 충분하지 않았다.

### 결론 및 권고문

의료기술재평가위원회는 비스쿰 알BUM을 암 환자에게 기존의 통상적인 암 치료에 추가 사용하는 경우, 전반적인 안전성은 양호하였으나 추가적인 치료 효과가 명확히 입증되지 않아 “권고하지 않음”으로 결정하였다.

## 1. 평가배경

‘비스쿰 알BUM(Viscum album)’, ‘이뮤노시아닌(Immunocyanin)’, ‘싸이모신 알파 1(Thymosin  $\alpha$ 1)’은 암 환자 및 면역기능 저하자를 대상으로 종양 치료, 항암 보조요법, 암 재발 예방, 면역기능 보조요법 등의 목적으로 사용되고 있는 비급여 주사제이다.

‘비급여 상세내역조사’ 자료에 따르면, 해당 약제들은 종양용약 중에서도 진료비 규모가 큰 항목에 속한다. 이들 기술은 ‘건강보험 비급여 관리강화 종합대책’ 수립(20.12.31.)에 따라, 적절한 의료서비스 제공 및 합리적 의료이용을 지원하기 위해 유관기관으로부터 의료기술재평가를 요청받았다. 2024년 제4차 의료기술재평가위원회(2024.4.12.)에서 의료기술재평가 계획서 및 소위원회 구성안을 심의하고, 임상적 안전성과 유효성에 대한 전문적이고 심층적인 검토를 통해 재평가를 수행하였다.

본 평가의 목적은 비스쿰 알BUM(Viscum album), 이뮤노시아닌(Immunocyanin) 및 싸이모신 알파 1(Thymosin  $\alpha$ 1)의 임상적 안전성과 유효성에 대한 객관적인 근거를 도출하고, 해당 기술에 대한 의료기술재평가 권고등급을 제시하는 데 있다. 본 보고서에는 그 중 비스쿰 알BUM의 안전성 및 유효성 평가 내용이 포함되어 있다.

### 1.1 평가대상 의료기술 개요

#### 1.1.1 비스쿰 알BUM(*Viscum album*)

겨우살이(mistletoe, 학명 *Viscum album*)는 사과나무, 전나무, 서양물푸레나무, 떡갈나무 등에 반기생하는 식물이다. 유럽에서는 겨우살이(미슬토) 추출물이 발작, 두통, 폐경 증상을 포함한 다양한 질환에서 전통 의학으로 사용되었고, 암 환자에게 주사제 및 식이보충제 등으로 사용되고 있다. 반면, 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)은 이러한 약제를 암이나 기타 질병 치료제로 승인하지 않았다(NIH NCI 홈페이지; NCCIH, 2020).

#### 1.1.2 작용기전

겨우살이 추출물은 빈스톡신(vincetoxins), 렉틴(lectins), 다당류(polysaccharides), 플라보노이드(flavonoids), 트리테르펜(triterpenes) 및 폴리펩티드(polypeptides) 등을 포함하며, 겨우살이 추출물 보충제는 렉틴으로 이루어진 제품(Cefalektin<sup>®</sup>, Eurixor<sup>®</sup>, Lektinol<sup>®</sup>)과 대체요법으로 생산되는 제품(Abnoba

viscum<sup>®</sup>, Helixor<sup>®</sup>, Iscador<sup>®</sup>, Iscucin<sup>®</sup>, Isorel<sup>®</sup>)으로 구분할 수 있다(Lange-Lindberg 등, 2006). 이 추출물은 세포독성 물질이나 면역체계를 활성화하는 렉틴을 통해 직·간접적인 항암 효과가 있고, 엔돌핀(endorphin) 방출을 통해 삶의 질 향상 및 부작용 감소 효과에 도움이 된다는 보고가 있다(Freuding 등, 2019a). 건강인을 대상으로 비스쿰 알BUM 피하주사 결과, 백혈구, 과립구 및 호산구 세포 수 증가(Huber 등, 2005), CD4 T-림프구 증가가 보고되었다(Huber 등, 2011). 암 환자 대상 연구에서 혈청 내 사이토카인(cytokine) 수치가 증가하고(Hajto 등, 1990), 자연살해세포(natural killer cells, NK세포) 및 림프구 수치가 증가함을 보고하였다(Oei 등, 2019).

### 1.1.3 현황

암 환자가 늘어남에 따라 항암치료 뿐만 아니라 그에 대한 대체보완의학에 대한 관심도 높아지고 있다. Richardson 등(2000)에 따르면 미국 성인 암 환자의 68.7%가 최소 1개 이상의 대체보완의학을 사용하고 있고, 그 중 75.2%가 기존 항암치료와 함께 사용하는 것으로 보고하였다. 대체보완의학 사용자 중 비타민제를 사용하는 환자는 62.6%이었다. Keene 등(2019)은 체계적 문헌고찰을 통해 암 환자에서 대체보완의학은 평균적으로 51.0% 사용되며, 젊은 연령군, 여성 환자, 교육 수준이 높고 소득 수준이 있는 사람, 이전에 대체보완의학 치료를 받은 적이 있는 사람일수록 선호하는 경향이 있었다고 보고하였다. 국내 연구 Yun 등(2013)에 따르면, 말기 암환자 42.0% (202/481)가 대체보완 요법을 받는 것으로 보고하였다. 이 환자들은 비타민제 복용 등을 포함하는 생물학적 요법(84.2%)을 가장 많이 받았으며, 그 다음으로 심신요법(18.3%), 대체요법(12.9%) 순으로 나타났다.

### 1.1.4 식품의약품안전처 허가사항

비스쿰 알BUM은 종양 치료 및 종양 수술 후 재발 예방을 위해 압노바비스쿰에이 제품이 1997년 4월 8일 품목허가를 받았으며, 헬릭소 제품이 2002년 10월 5일, 이스카도 제품은 2016년 2월 3일 품목허가를 받았다.

표 1.1 식품의약품안전처 허가사항

주성분	비스쿰 알BUM	
주성분영문	Viscum Album Water Extract Solution	
품목구분	한약(생약)제제등	
제품명	압노바비스쿰에이, 이스카도엠, 헬릭소에이, 헬릭소엠 등 40종(6종 취하, 1종 유효기간 만료)	
ATC코드	L01CX	
식약처 분류	421 항악성종양제	
전문의약품	전문의약품(희귀)	
완제/원료	완제의약품	
효능효과	압노바비스쿰에이, 압노바비스쿰에프, 압노바비스쿰엠, 헬릭소에이, 헬릭소엠	- 종양의 치료(조혈기관의 장애를 동반한 악성종양질환 포함), 종양 수술 후 재발의 예방, 전암성 병변
	압노바비스쿰에프 20 mg	- 종양의 치료(조혈기관의 장애를 동반한 악성종양질환 포함), 종양 수술 후 재발의 예방, 전암성 병변 - 악성 흉막삼출
	이스카도엠, 이스카도큐	- 종양의 치료, 종양 수술 후 재발의 예방, 전암증 병소 조혈기관의 악성질환, 골수기능의 자극

[출처: 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템]

표 1.2 비스쿰 알볼 용법용량 및 주의사항

용법용량
<p>1. 초기단계 (압노바비스쿰)</p> <p>별도의 처방된 경우를 제외하고, 명시된 함량의 압노바비스쿰 주사액 1mL를 사용한다. 초기에는 압노바비스쿰 주사액 0.02mg 1mL를 1주 3회 투여하여 치료하기 시작한다. 그런 다음 최적의 반응을 나타내는 함량(0.02mg, 0.2mg, 2mg, 20mg)에 도달할 때까지 단계적으로 증량한다. 최적의 함량과 용량은 개별적으로 의사의 판단에 따라 정해야 하는데 다음의 반응을 관찰해야 한다. (이스카도엠, 이스카도큐)</p> <p>별도로 처방된 경우를 제외하고는, 치료 시작 시 이 약의 과민반응을 피하기 위하여 시리즈 0에서부터 단계적인 용량 증가가 추천된다. 이전의 다른 비스쿰 알볼 제제의 치료가 있었더라도 이 약의 시리즈 0에서부터 다시 치료를 시작한다. 이 약 1mL를 제품 시리즈 구성에 따라서 주 2~3회 피하주사한다. 시리즈 0단계가 순응되면 개개 환자가 반응 용량에 도달할 때까지 시리즈 I 또는 II 단계로 진행이 가능하다. 최적 용량 또는 투여량은 개별적으로 결정되어야 한다. 현재 단일제 또는 병용투여 시 발생할 수 있는 반응에 기초하여 결정한다. (헬릭소에이, 헬릭소엠)</p> <p>별도로 처방된 경우를 제외하고는, 치료는 일반적으로 이 약 1mg으로 시작한다. 드물게 1mg 투여 후 과도한 국소 반응이나 발열이 발생하는 경우 이 약의 용량을 일시적으로 0.1mg 또는 0.01mg으로 줄인다. 내약성이 좋을 경우 최적 용량에 도달할 때까지 용량을 점진적으로 증가시킨다. 일일 최대 투여량은 400mg이다. 최적 용량은 개별적으로 결정되어야 한다. 다음과 같은 반응이 개별적으로 또는 조합되어 발생할 수 있다.</p> <p>1) 환자의 상태 변화</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 투여 당일에 피로, 떨림, 몸의 불편감, 두통, 일시적인 어지러움이 나타날 수 있지만, 이 약이 적합하지 않아서 나타나는 증상이 아니다. 오히려 이 약이 효과적으로 작용하고 있는 것이며, 함량이 과다함을 나타내는 것일 수 있다. 이러한 증상이 투여 다음 날까지 사라지지 않거나 허용 수준을 넘어서면 함량이나 용량을 줄여서 투여하는 것이 좋다.</li> <li>- 전반적인 건강 상태 호전(식욕 및 체중 증가, 수면 정상화, 온감, 수행 능력), 심리상태 호전(기분이 좋아짐, 의욕 및 주도성 증가), 통증 완화가 관찰되면 함량이 최적의 범위에 있는 것이다.</li> </ul> <p>2) 체온 반응</p> <p>투여 후 몇 시간 동안 평균수준 이상의 체온상승이 나타나며, 0.5°C 이상의 평균 체온수준 상승과 같은 체온 반응이 나타난다. 중앙성 발열이 있는 경우 주기적으로 낮은 함량을 투여하여 온도를 정상화하여 준다.</p> <p>3) 면역 반응</p> <p>백혈구의 증가(특히 절대 림프구 및 호산구 수), recall 항원 시험 또는 림프구 하위군의 측정 시 세포 면역 개선 등이 관찰된다.</p> <p>4) 국소염증반응</p> <p>주사 부위에 최대 5cm 지름의 국소 염증반응이 나타날 수 있다.</p> <p>2. 유지 단계 (압노바비스쿰)</p> <p>1) 별도로 처방된 경우를 제외하고 개별적인 함량을 압노바비스쿰 주사액 0.02mg로 시작할 수 있고, 압노바비스쿰 주사액 0.2mg, 2mg, 20mg으로 1주 2~3회 투여하여 단계적으로 함량을 증량할 수 있다.</p> <p>2) 함량을 한 단계 높일 때 강한 반응이 나타날 수 있으므로 먼저 다음 함량 1mL 앰플의 절반이나 1/3을 투여하는 것이 좋다. 압노바비스쿰 주사액 0.02mg에서 강한 반응이 나타나면 주사 빈도를 바꾸거나 다른 종류의 숙주나무에서 추출한 압노바비스쿰 주사액으로 변경하는 것이 좋다. 이 경우 눈금이 있는 1mL 주사기로 0.5mL 또는 0.3mL의 압노바비스쿰 주사액을 사용할 것을 권장한다.</p> <p>3) 방사선 치료, 화학요법, 호르몬 요법을 진행중이거나 수술 후에는 환자의 개별 반응이 달라져 함량 조절이 필요할 수 있다.</p> <p>4) 약물에 습관화되는 것을 방지하기 위해 낮은 함량을 번갈아 가며 사용하거나 주사 주기를 변경할 수 있다.</p> <p>5) 3~6개월 간격으로 환자의 반응과 증상의 작용에 기반하여 함량을 확인하는 것이 좋다. (이스카도엠, 이스카도큐, 헬릭소에이, 헬릭소엠)</p> <p>별도로 처방된 경우를 제외하고는 개별적으로 결정된 최적 용법용량으로 치료를 지속한다. 유지 기간 동안 시리즈의 치료는 가장 높은 강도를 나타내는 용량, 또는 해당 종류의 묽음을 사용하는 것으로 지속한다.(1가지 용량의 앰플 묽음). 습관화 영향을 피하기 위한 규칙적인 투약이 요구된다:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 높은 용량에서 낮은 용량으로 변경 또는 낮은 용량의 시리즈로 변경</li> <li>- 주사 주기의 규칙화 (예, 매주 1, 2, 5일에 주사)</li> <li>- 일시적 중단 사용 (예, 4주 치료 후에 1~2주간. 치료가 더 길어지면, 치료 시작 3년 이후 중단기간도 더 길어진다.)</li> </ul> <p>치료중단을 4주 또는 그 이상 중단하고 다시 재개하면, 알려진 초기 반응이 증가할 수 있다. 따라서 다음의 더 낮은 시리즈로 시작하는 것이 추천된다 (예, 시리즈II 중단 전의 치료, 중단 이후 이 약의 시리즈 I의 1팩으로 재개, 이후 시리즈 II로 지속). 진행성 질병의 경우 또는 환자가 이 약의 휴지기에 환자가 만족스럽지 않게 느낀다면 중단 없이 매일 1mL를 주사 할 수 있다. 3~6개월 간격으로 환자의 반응 및 증양작용에 기초하여 용량/투여 레벨이 검토되어야 한다.</p> <p>3. 투여빈도</p> <p>1주 2~3회 피하주사한다.</p> <p>4. 투여방식</p> <p>1) 가능하면 중앙 및 전이 부위에 근접하여 피하주사한다. 불가능할 경우 주사 부위를 변경한다(예 : 복부 피부, 상완, 허벅지). 염증이 생긴 부위나 방사능 조사 부위에 주사하지 않으며 주사는 정확하게 피하로 한다.</p>

- 2) 이 약은 동일 주사기 내에 다른 약물과 함께 투여하지 않도록 한다.
- 3) 사용 후 개봉한 앰플은 보관하지 않는다.

5. 투여기간

- 1) 원칙적으로 투여 기간은 제한이 없다. 투여 기간은 의사의 판단에 따라 결정하며, 전이나 재발 위험과 환자 개인의 건강 상태 또는 검사 결과에 따라 달라진다.
- 2) 환자의 상태가 호전되면 2년 후 부터는 주 2회로 감하고, 3년 후에는 8주의 투여 후 4주의 휴지기를 가질 수 있으며, 7년 동안 경과가 좋을 경우 투여를 중단할 수 있다. 치료 중에는 여행이나 휴가 시에도 투여가 계속되어야 한다.

6. 신장에 환자

신기능 장애 환자의 경우 용량 결정을 위한 데이터가 불충분하다. 현재까지 일반적으로 용량 조절의 필요성이 밝혀져 있지 않다.

**사용상 주의사항**

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이 약의 구성 성분에 과민반응의 병력이 있는 환자
- 2) 만성 육아종성 질병, 개화성 자가면역질환이 있거나 면역 억제 치료를 받고 있는 환자
- 3) 빈맥을 동반한 갑상선기능 항진증이 있는 환자
- 4) 급성 염증성 질환 또는 고열 질환이 있는 환자(증상이 가라앉을 때까지 중단한다)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1차 뇌척수 종양 또는 두개내압 상승의 위험이 있는 두개내 전이 환자

3. 이상사례

- 1) 치료 초기에는 경미한 체온 상승, 피하주사 부위의 국소염증반응이 거의 고르게 나타나지만 이는 환자의 정상적인 면역반응을 나타내는 것이다. 또한 국소적으로 발생하는 일시적인 림프부종도 유해한 반응이 아니다.
- 2) 38°C 이상의 체온 상승(피로, 떨림, 몸의 불편감, 두통, 일시적인 어지러움이 동반될 수 있음)이나 지름 5cm를 넘게 부어오르는 국소 반응 증상이 나타나면 먼저 이러한 증상을 가라앉힌 후 함량이나 용량을 줄여 다음 주사를 투여해야 한다.
- 3) 압노바비스콤 주사액 투여에 의한 발열은 해열제로 낮출 필요가 없다. 그러나 발열 기간이 3일을 초과할 경우에는 감염이나 중앙으로 인한 발열인가 의심해 보아야 한다.
- 4) 일반적으로 전신 가려움증, 두드러기 또는 발진의 형태로 나타나는 국소성 혹은 전신적인 알레르기 반응(가끔 켜게 부종, 오한, 호흡곤란 및 기관지 경련과 함께 나타날 수 있으며, 쇼크 또는 다형 삼출성 홍반이 드물게 관찰된다.)이 나타날 수 있다. 이 경우, 이 약의 사용을 중단하고 의사에게 치료를 받아야 한다.
- 5) 이 약의 치료기간 중, 뇌종양/전이가 있는 경우의 두개내압 상승이 보고된 바 있으며, 만성 육아종 염증(유육종증, 결절 홍반) 과 자가면역질환(피부근염)이 보고된 바 있다.

4. 상호작용

- 1) 압노바비스콤 주사액 20mg 제제를 0.2 $\mu$ g/mL, 2.0 $\mu$ g/mL, 200 $\mu$ g/mL의 농도로 사용하는 경우 다양한 CYP450 동종효소가 억제되는지 테스트하였고, 0.2 $\mu$ g/mL, 2.0 $\mu$ g/mL, 4 $\mu$ g/mL의 농도로 사용하는 경우 CYP450 동종효소가 유도되는지 시험하였다. 시험한 농도에서 유도 현상은 명확히 나타나지 않았고, 억제 현상은 전혀 나타나지 않거나 약간의 정도만 관찰되었다. 따라서 다른 의약품과의 상호작용이 예상되지 않는다.
- 2) 다른 면역 조절 물질(예: 흉선 추출물)과의 상호작용에 대한 연구 결과는 알려진 바 없다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

이 약에 노출된 임신부에 관한 임상시험 데이터는 없다.

6. 과량투여시의 처치

과량 투여로 인하여 아나필락시스 반응, 설사, 잦은 배뇨 욕구, 현기증, 피로와 두통과 같은 이상증상이 발생하였다면, 증상이 사라진 다음 투여량을 줄여 치료를 계속할 수 있고, 다른 숙주나무의 압노바비스콤 주사액으로 바꿔야 할 수도 있다.

(헬릭소에이, 헬릭소엔)

아나필락시스 반응이 나타날 수 있다. 아나필락시스 반응의 초기 징후로는 손, 발, 혀 및 구개의 가려움 및 화끈거림 혹은 피부 및 점막에 발적, 홍반 및 두드러기가 나타날 수 있다. 이후 경련, 구역, 구토, 호흡곤란, 빈맥, 쇼크 및 심정지를 동반한 혈압강하가 나타날 수 있다.

[출처: 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템]

표 1.3 비스쿰 알BUM 허가제품

제품명	업체명	허가일	제조/수입
압노바비스쿰에이20mg주사액[비스쿰 알BUM(숙주목:아비에티스)압축추출액(1→50)], 압노바비스쿰엠20mg주사액[비스쿰 알BUM(숙주목:말리)압축추출액(1→50)]	(주)엘비아브노바	1997-04-08	수입
압노바비스쿰에이0.2mg주사액[비스쿰 알BUM(숙주목:아비에티스)압축추출액(1→50)], 압노바비스쿰에이0.02mg주사액[비스쿰 알BUM(숙주목:아비에티스)압축추출액(1→50)], 압노바비스쿰에이2mg주사액[비스쿰 알BUM(숙주목:아비에티스)압축추출액(1→50)], 압노바비스쿰엠0.02mg주사액[비스쿰 알BUM(숙주목:말리)압축추출액(1→50)], 압노바비스쿰엠0.2mg주사액[비스쿰 알BUM(숙주목:말리)압축추출액(1→50)], 압노바비스쿰엠2mg주사액[비스쿰 알BUM(숙주목:말리)압축추출액(1→50)]	(주)엘비아브노바	1999-12-07	수입
압노바비스쿰에프0.2mg주사액[비스쿰 알BUM(숙주목:프락시니)압축추출액(1→50)], 압노바비스쿰에프0.02mg주사액[비스쿰 알BUM(숙주목:프락시니)압축추출액(1→50)], 압노바비스쿰에프20mg주사액[비스쿰 알BUM(숙주목:프락시니)압축추출액(1→50)], 압노바비스쿰큐0.02mg주사액[비스쿰 알BUM(숙주목:쿠에르쿠스)압축추출액(1→50)], 압노바비스쿰큐0.2mg주사액[비스쿰 알BUM(숙주목:쿠에르쿠스)압축추출액(1→50)], 압노바비스쿰큐20mg주사액[비스쿰 알BUM(숙주목:쿠에르쿠스)압축추출액(1→50)], 압노바비스쿰큐2mg주사액[비스쿰 알BUM(숙주목:쿠에르쿠스)압축추출액(1→50)]	(주)엘비아브노바	2001-04-03	수입
헬릭소에이100밀리그램주, 헬릭소에이10밀리그램주, 헬릭소에이1밀리그램주, 헬릭소에이20밀리그램주, 헬릭소에이30밀리그램주, 헬릭소에이50밀리그램주, 헬릭소에이5밀리그램주, 헬릭소엠100밀리그램주, 헬릭소엠10밀리그램주, 헬릭소엠1밀리그램주, 헬릭소엠20밀리그램주, 헬릭소엠30밀리그램주, 헬릭소엠50밀리그램주, 헬릭소엠5밀리그램주	(주)다림바이오텍	2002-10-05	수입
이스카도엠0.01밀리그램주사액[비스쿰 알BUM(아종:말리)수용성추출물(1→5)로써 0.05 밀리그램], 이스카도엠0.1밀리그램주사액[비스쿰 알BUM(아종:말리)수용성추출물(1→5) 로써 0.5밀리그램], 이스카도엠10밀리그램주사액[비스쿰 알BUM(아종:말리)수용성추출물 (1→5)로써 50밀리그램], 이스카도엠1밀리그램주사액[비스쿰 알BUM(아종:말리)수용성추 출물(1→5)로써 5밀리그램], 이스카도엠20밀리그램주사액[비스쿰 알BUM(아종:말리)수용 성추출물(1→5)로써 100밀리그램], 이스카도큐0.01밀리그램주사액[비스쿰 알BUM(아종: 쿠에르쿠스)수용성추출물(1→5)로써 0.05밀리그램], 이스카도큐0.1밀리그램주사액[비 스쿰 알BUM(아종:쿠에르쿠스)수용성추출물(1→5)로써 0.5밀리그램], 이스카도큐10밀리 그램주사액[비스쿰 알BUM(아종:쿠에르쿠스)수용성추출물(1→5)로써 50밀리그램] 이스카 도큐1밀리그램주사액[비스쿰 알BUM(아종:쿠에르쿠스)수용성추출물(1→5)로써 5밀리그 램], 이스카도큐20밀리그램주사액[비스쿰 알BUM(아종:쿠에르쿠스)수용성추출물(1→5)로 써 100밀리그램]	(주)하스피케어	2016-02-03	수입

[출처: 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템]

## 1.2 평가대상 의료기술의 국내외 보험 등재 현황

### 1.2.1 국내 보험 등재 현황

비스쿰 알BUM은 보건복지부 「비급여 진료비용 등의 보고 및 공개에 관한 기준 일부개정고시」(보건복지부 고시 제2023-274호)에 따라 진료내역이 있는 경우에 한하여 보고해야 하는 항목(비급여 보고항목 제5조제1항 관련)으로 확인되며(표 1.4), 건강보험심사평가원 비급여의약품 품목에서 주성분코드 내역은 다음과 같다(표 1.5).

표 1.4 비급여 보고항목 일부

중분류	소분류	상세분류	규격단위	품목기준코드 (약품코드)	코드
중앙용약	항악성증양제	이스카도옴10밀리그램주사액[비스쿰 알BUM(아중:말리) 수용성추출물(1→5)로써50밀리그램_(50mg/1mL)]	1mL/앰플	201600709 (8800531000119)	053100011
		이스카도큐10밀리그램주사액[비스쿰 알BUM(아중:쿠에르쿠스) 수용성추출물(1→5)로써50밀리그램_(50mg/1mL)]	1mL/앰플	201600714 (8800531000218)	053100021
		이스카도큐20밀리그램주사액[비스쿰 알BUM(아중:쿠에르쿠스)수용성추출물(1→5)로써100밀리그램_(0.1g/1mL)]	1mL/앰플	201600713 (8800531000317)	053100031
		이스카도옴0.01밀리그램주사액[비스쿰 알BUM(아중:말리) 수용성추출물(1→5)로써0.05밀리그램_(0.05mg/1mL)]	1mL/앰플	201600712 (8800531000416)	053100041
		이스카도옴1밀리그램주사액[비스쿰 알BUM(아중:말리) 수용성추출물(1→5)로써5밀리그램_(5mg/1mL)]	1mL/앰플	201600710 (8800531000515)	053100051
		이스카도큐0.01밀리그램주사액[비스쿰 알BUM(아중:쿠에르쿠스)수용성추출물(1→5)로써0.05밀리그램_(0.05mg/1mL)]	1mL/앰플	201600717 (8800531000614)	053100061
		이스카도큐1밀리그램주사액[비스쿰 알BUM(아중:쿠에르쿠스)수용성추출물(1→5)로써5밀리그램_(5mg/1mL)]	1mL/앰플	201600715 (8800531000713)	053100071
		이스카도큐0.1밀리그램주사액[비스쿰 알BUM(아중:쿠에르쿠스) 수용성추출물(1→5)로써0.5밀리그램_(0.5mg/1mL)]	1mL/앰플	201600716 (8800531000812)	053100081
		이스카도옴20밀리그램주사액[비스쿰 알BUM(아중:말리) 수용성추출물(1→5)로써100밀리그램_(0.1g/1mL)]	1mL/앰플	201600708 (8800531000911)	053100091
		이스카도옴0.1밀리그램주사액[비스쿰 알BUM(아중:말리) 수용성추출물(1→5)로써0.5밀리그램_(0.5mg/1mL)]	1mL/앰플	201600711 (8800531001017)	053100101
		헬릭소에이1밀리그램주_(1mg/1mL)	1mL/앰플	200209417 (8806646015116)	664601511
		헬릭소에이20밀리그램주_(20mg/1mL)	1mL/앰플	200209420 (8806646015215)	664601521
		헬릭소에이5밀리그램주_(5mg/1mL)	1mL/앰플	200209418 (8806646015314)	664601531
		헬릭소에이10밀리그램주_(10mg/1mL)	1mL/앰플	200209419 (8806646015413)	664601541
		헬릭소에이50밀리그램주_(50mg/1mL)	1mL/앰플	200209422 (8806646015512)	664601551
		헬릭소에이30밀리그램주_(30mg/1mL)	1mL/앰플	200209421 (8806646015611)	664601561
		헬릭소에이100밀리그램주_(0.1g/2mL)	2mL/앰플	200209423 (8806646015710)	664601571
		헬릭소옴1밀리그램주_(1mg/1mL)	1mL/앰플	200209410 (8806646015819)	664601581
		헬릭소옴5밀리그램주_(5mg/1mL)	1mL/앰플	200209411 (8806646015918)	664601591
		헬릭소옴10밀리그램주_(10mg/1mL)	1mL/앰플	200209412 (8806646016014)	664601601
		헬릭소옴20밀리그램주_(20mg/1mL)	1mL/앰플	200209413 (8806646016113)	664601611
		헬릭소옴30밀리그램주_(30mg/1mL)	1mL/앰플	200209414 (8806646016212)	664601621
		헬릭소옴50밀리그램주_(50mg/1mL)	1mL/앰플	200209415 (8806646016311)	664601631
헬릭소옴100밀리그램주_(0.1g/2mL)	2mL/앰플	200209416 (8806646016410)	664601641		

표 1.5 건강보험심사평가원 비급여의약품 품목(2024.3.1.기준)

성분명	분류번호	주성분코드
비스쿰 알BUM	421	248612BIJ, 248613BIJ, 248614BIJ, 248616BIJ, 248615BIJ, 570505BIJ, 570506BIJ, 570507BIJ, 570508BIJ, 570509BIJ, 248506BIJ, 248606BIJ, 248504BIJ, 248605BIJ, 248607BIJ, 248604BIJ, 248505BIJ, 248507BIJ, 570403BIJ, 570404BIJ, 570402BIJ, 570401BIJ, 570503BIJ, 570504BIJ, 570501BIJ, 570502BIJ, 248603BIJ, 248610BIJ, 248602BIJ, 248608BIJ, 248609BIJ, 248601BIJ, 248503BIJ, 248510BIJ, 248502BIJ, 248508BIJ, 248509BIJ, 248501BIJ

[출처: 건강보험심사평가원 요양기관업무포털 홈페이지<모니터링>(DUR대상 의약품<비급여의약품])

### 1.2.2 국외 보험 등재 현황

비스쿰 알BUM에 대한 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA), 유럽의약품청(European Medicines Agency, EMA)의 허가사항은 확인되지 않았다(FDA, 2021; EMA Visci albi herba 홈페이지). 독일 약물 색인(Rote Liste)에서는 겨우살이 추출물을 세포 증식 억제 그룹(cytostatic drugs) 내 식물 세포 증식 억제(phyto-cytostatics) 하위 그룹으로 분류하고 있으며, 겨우살이가 수확된 나무 종류 및 추출물 농도에 따라 6개의 업체에서 총 20종의 관련 약물 목록이 확인되었다(Lange-Lindberg 등, 2006).

## 1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술

### 1.3.1 암의 병태생리

암세포는 정상세포에 비해 성장이 빠르고 증식이 잘 되며 나쁜 환경에 처해서도 잘 사멸되지 않으며, 이러한 특징 때문에 여러 가지 증상을 유발하고 종양의 치료를 어렵게 만든다(대한종양외과학회, 2020). 암세포의 필수적인 6가지 특징은 성장 신호의 자립성(self-sufficiency in growth signal), 성장 억제(항성장) 신호에 대한 무감각(insensitivity to growth-inhibitory (antigrowth) signals), 프로그래밍된 세포 사멸(evasion of programmed cell death (apoptosis)), 무한 복제 잠재력(limitless replicative potential), 지속적인 혈관 생성(sustained angiogenesis), 조직 침습 및 전이(tissue invasion and metastasis)로 대부분의 종양에서 공통으로 나타난다(Hanahan & Weinberg, 2000). 이러한 세포 성장 조절의 이상은 유전자의 변이를 동반하므로 암은 유전자의 이상에 의한 유전자 질환이며, 다양한 발암원 중 직접 발암원은 인체의 정상세포에 존재하는 DNA나 RNA 그리고 단백질에 공유결합을 형성하여 이들의 구조와 기능의 변화가 일어남으로써 여러 단계의 기전으로 암이 발생한다(국가암정보센터 홈페이지).

### 1.3.2 역학

국내 암 환자 규모는 2021년 인구 10만 명당 연령표준화 발생률은 526.7명으로 신규 암 발생자는 증가추세이며, 암 유병자는 약 243만 명으로 증가하고 있다(중앙암등록본부, 2023).

표 1.6 국내 암 환자 연도별 연령표준화 발생률 및 유병자 수

	2017	2018	2019	2020	2021
10만 명당 연령표준화 발생률(명)	503.4	509.3	517	487.9	526.7
유병자(명)	1,867,405	2,005,520	2,147,503	2,276,792	2,434,089

출처: 2021년 국가암등록통계(중앙암등록본부, 2023)

### 1.3.3 암 치료(국가암정보센터 홈페이지)

암 치료의 주요 목적은 암으로 인한 구조적·기능적 손상을 회복시킴으로써 환자를 치유하는 것과, 만일 치유가 불가능한 경우 더 이상의 암 진행을 막고 증상을 완화시킴으로써 수명을 연장하고 삶의 질을 높이는 것이다. 암 치료는 크게 적극적인 암 치료와 완화 치료로 나누기도 하며, 적극적인 암 치료는 암 덩어리를 없애거나 줄이고, 암세포를 죽이기 위한 방법으로 수술 치료, 항암화학요법, 방사선 치료가 주로 사용된다. 이외에도 국소 치료법, 호르몬 치료법, 광역학 치료법, 레이저 치료법 등이 있으며 최근에는 면역요법, 유전자요법 등이 있다. 완화 치료는 환자의 삶의 질을 높이고 증상을 조절하는 것을 목적으로 통증 치료, 피로 치료, 재활 치료, 호스피스 완화의료 등이 있다.

### 1.3.4 국내 이용 현황

국민건강보험공단의 ‘2022년도 비급여 상세내역조사’는 요양기관의 약 2.2%에 해당하는 표본추출 선정 기관들로부터 이용량 및 비용 등에 대한 조사자료로서 이 중 비스쿰 알BUM의 사용량 및 약제 비용 추정 통계를 확인하였다. 2020년~2021년 코로나 시기를 고려하였을 때, 약제비용 규모는 2019년~2022년 유사한 수준이었으며 요양병원 및 한방병원에서 비용부담이 높게 나타났다(그림 1.1). 약물 사용량 기준으로 다빈도 1상병부터 10상병의 분포는 약성 신생물이 72.3~85.8%로 확인되었다(표 1.7). 비급여 진료비용을 공개한 일부 병원에서 비용 분포는 요양병원 및 한방병원, 의원인 경우 35,000~75,000원, 종합병원 및 상급종합병원의 경우 13,000~25,000원으로 확인되었다.

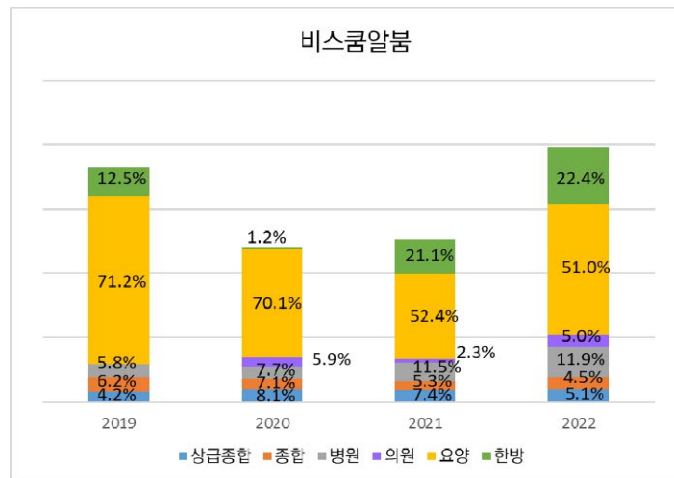


그림 1.1 연도별 요양기관종별 약제비용

[출처: 국민건강보험공단, 2022년도 비급여 상세내역조사 통계요청자료]

표 1.7 비스쿰 알분 종별 다빈도 상병(2019년~2022년 전체 통합)

상병	상급종합		종합		병원		의원		요양		한방	
	상병명*	(%)**	상병명*	(%)**	상병명*	(%)**	상병명*	(%)**	상병명*	(%)**	상병명*	(%)**
1 상병	073, 유방의 악성신생물	(19.9)	073, 유방의 악성신생물	(35.8)	073, 유방의 악성신생물	(39.4)	073, 유방의 악성신생물	(25.0)	073, 유방의 악성신생물	(32.3)	073, 유방의 악성신생물	(39.2)
2 상병	076, 기타 여성생식기 관의 악성신생물	(13.1)	297, 특수처치 및 건강 보호를 위하여 보건서비 스와 접하고 있는 사람	(11.7)	062, 직장S상결장 접 합부, 직장, 항문과 항 문관의 악성신생물	(7.3)	061, 결장의 악성신생물	(17.0)	060, 위의 악성신생물	(8.5)	084, 기타, 부위불명, 속발성, 상세불명 및 다 발성 부위의 악성신생물	(7.8)
3 상병	201, 관절증	(7.6)	290, 검사 및 조사를 위해 보건서비스와 접 하고 있는 사람	(6.9)	061, 결장의 악성신생물	(6.9)	076, 기타 여성생식기 관의 악성신생물	(10.1)	084, 기타, 부위불명, 속 발성, 상세불명 및 다발 성 부위의 악성신생물	(8.2)	067, 기관, 기관지 및 폐의 악성신생물	(7.3)
4 상병	075, 기타 및 상세불명의 자궁부위의 악성신생물	(7.2)	061, 결장의 악성신생물	(5.1)	084, 기타, 부위불명, 속발성, 상세불명 및 다 발성 부위의 악성신생물	(6.0)	067, 기관, 기관지 및 폐의 악성신생물	(8.7)	067, 기관, 기관지 및 폐의 악성신생물	(7.6)	076, 기타 여성생식 기관의 악성신생물	(6.0)
5 상병	297, 특수처치 및 건강 보호를 위하여 보건서비 스와 접하고 있는 사람	(7.0)	060, 위의 악성신생물	(4.7)	067, 기관, 기관지 및 폐의 악성신생물	(4.8)	068, 기타 호흡기와 흉 곽 내 기관의 악성신생물	(5.9)	061, 결장의 악성신생물	(6.2)	060, 위의 악성신생물	(6.0)
6 상병	074, 자궁경의 악성신 생물	(6.8)	067, 기관, 기관지 및 폐의 악성신생물	(4.1)	076, 기타 여성생식기 관의 악성신생물	(4.5)	071, 기타 피부의 악 성신생물	(4.5)	076, 기타 여성생식기 관의 악성신생물	(6.1)	096, 기타 상피내, 양 성신생물 및 행동양식 불명 및 미상의 신생물	(3.3)
7 상병	281, 명시된 상세불명 및 다발성 신체부위의 기타 손상	(3.4)	076, 기타 여성생식기 관의 악성신생물	(3.6)	060, 위의 악성신생물	(4.4)	077, 전립선의 악성신생물	(3.8)	075, 기타 및 상세불 명의 자궁부위의 악성 신생물	(3.9)	064, 췌장의 악성신생물	(3.1)
8 상병	207, 연부조직 장애	(2.6)	075, 기타 및 상세불 명의 자궁부위의 악성 신생물	(3.6)	064, 췌장의 악성신생물	(2.9)	063, 간 및 간내담관 의 악성신생물	(3.8)	062, 직장S상결장 접 합부, 직장, 항문과 항 문관의 악성신생물	(3.4)	074, 자궁경의 악성신생물	(3.1)
9 상병	067, 기관, 기관지 및 폐의 악성신생물	(2.4)	064, 췌장의 악성신생물	(3.3)	096, 기타 상피내, 양 성신생물 및 행동양식 불명 및 미상의 신생물	(2.8)	060, 위의 악성신생물	(3.8)	064, 췌장의 악성신생물	(3.0)	061, 결장의 악성신생물	(2.7)
10 상병	062, 직장S상결장 접합 부, 직장, 항문과 항문관 의 악성신생물	(2.3)	074, 자궁경의 악성신생물	(3.1)	075, 기타 및 상세불 명의 자궁부위의 악성 신생물	(1.6)	206, 기타 배병증	(3.1)	063, 간 및 간내담관 의 악성신생물	(2.6)	075, 기타 및 상세불 명의 자궁부위의 악성 신생물	(2.6)
합 계	(72.3%)		(81.9%)		(80.6%)		(85.9%)		(81.8%)		(81.1%)	

\*상병명은 298 상병 기준으로 표기; \*\*2019~2022년 표본기관에서 제출된 사용량(건)을 기준으로 산출된 것으로, 전체 발생 건수를 의미하는 것은 아님

[출처: 국민건강보험공단, 2022년도 비급여 상세내역조사 통계요청자료]

## 1.4 국내외 임상진료지침

미국 통합종양학회(the Society for Integrative Oncology, SIO)에서 발표한 유방암 환자의 지지요법(supportive care)인 통합요법(integrative therapy)에 관한 임상진료지침에 따르면, 미슬토 치료가 단기적으로 유방암 환자의 삶의 질 향상에 도움이 될 수 있으나, 장기적인 효과, 독성 등에 대한 근거가 제한적이라고 제시하였다(근거수준 C: 선택적 권고-환자의 선호도와 의료진의 판단에 따라 선택적으로 사용, 중등도)(Greenlee 등, 2014).

독일 위암 임상진료지침에서 환자의 삶의 질을 개선하기 위해 비스쿰 알BUM을 추가로 사용하는 것은 치료의 선택적 권장 사항이나, 생명 연장을 위한 비스쿰 알BUM 치료는 권장하지 않았다. 독일 대장암 임상진료지침에서는 삶의 질을 개선하기 위한 비스쿰 알BUM 치료는 약한 근거가 있으나 권고등급을 제공하지는 않았다(Thronicke 등, 2022).

미국 국립종합암네트워크(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)의 유방암 임상진료지침(Gradishar 등, 2024)에 따르면, 유방암의 표준치료는 암 유형과 병기, 호르몬 수용체 상태 등에 따라 국소치료와 보조치료를 결정한다. 국소 치료로는 수술 및 방사선 치료를 권고하며 보조 전신치료는 호르몬 수용체 상태, HER2 여부에 따라 내분비 치료(endocrine therapy), 보조항암요법(adjunct chemotherapy) 등이 권고된다. 이외 NCCN의 폐암 진료지침(Riely 등, 2024), 대장암 진료지침(Benson 등, 2021) 등에서 항암치료법을 검토하였으나, 비스쿰 알BUM은 포함되어 있지 않았다.

유럽종양학회(European Society for Medical Oncology, ESMO)의 피부 흑색종 임상진료지침(Amaral 등, 2025)에 따르면, 흑색종의 치료전략은 병기 및 돌연변이 상태에 따라 다르게 적용된다. 흑색종 1기 또는 2기 병변은 광범위 국소 절제술(wide local excision, WLE)이 표준치료이며, 3기 국소 진행 병기에서는 완전 절제 후 보조적으로(adjunct) 면역항암제(nivolumab, pembrolizumab) 또는 BRAF V600 변이 시 dabrafenib/trametinib 병용요법이 권고된다. 그러나, 비스쿰 알BUM에 대한 언급은 확인할 수 없었다.

## 1.5 체계적 문헌고찰 및 일차연구 현황

비스쿰 알BUM에 대한 체계적 문헌고찰 출판 현황을 파악하기 위해, PubMed 및 Google 검색엔진을 통해 수기 검색하였다.

Freuding 등(2019)의 연구는 암 환자에서 미슬토 치료(mistletoe therapy)에 따른 생존과 부작용, 삶의 질에 관한 총 28편의 무작위배정 비교임상시험 연구를 포함하여 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 연구대상자의 주요 암종은 방광암, 유방암, 대장암, 위암, 췌장암, 신경교종, 부인암, 두경부암, 폐암 등 다양하였으며, 대부분의 연구에서 미슬토 치료는 기존 치료법에 추가하여 사용하였다. 생존율은 14편 중 5편의 연구에서 미슬토 치료가 긍정적인 효과가 있었으나, 나머지 9편은 미슬토 치료군과 비교군 간 유의한 차이는 없었고, 무진행, 무질병 생존율을 보고한 9편의 연구는 군 간 유의한 차이가 확인되지 않았다. 삶의 질은 17편의 연구에서 보고하였으나, 측정 도구, 측정 시기 등의 보고가 연구마다 이질성이 컸고, 미슬토 치료가 삶의 질을 개선한다고 보고한 연구는 표본 수가 작고, 통계적 검정을 수행하지 않았다. 치료로 인한 부작용 및 항암요법 관련 부작용을 보고한 연구들 중 미슬토 치료가 부작용을 개선한다고 보고한

연구도 있었으나, 연구의 질이 낮았고, 군 간 부작용 차이가 없는 연구도 있었다. 이에 방법론적으로 비뿔림위험이 낮은 연구를 중심으로 검토한 결과, 미슬토 치료가 삶의 질을 개선하거나 부작용을 감소시킨다는 근거를 확인하기는 어렵다고 보았다(Freuding 등, 2019a; Freuding 등, 2019b).

표 1.8 체계적 문헌고찰 요약

저자	연도	국가	제목	선택문헌 (검색일)	결론
<b>비스쿰 알BUM</b>					
Freuding	2019	독일	Mistletoe in oncological treatment : a systematic review. Part1: survival and safety Part 2: quality of life and toxicity of cancer treatment.	RCT 28개 (2017년 10월)	본 연구에서 암환자에게 미슬토 치료는 생존율, 삶의 질, 치료 관련 부작용 감소와 관련하여 충분한 근거를 제공하지 못함

PubMed 및 구글 수기검색 결과, 검색일. 2024.3.15.

## 1.6 기존 의료기술평가

독일의 의료기술평가 보고서(Schnell-Inderst 등, 2022)는 유방암 환자에서 미슬토 요법에 대한 안전성 및 효과성, 경제성, 사회적 가치 등에 대한 의료기술평가 내용을 확인하였다. 유방암 환자의 전체 생존율에 대해서는 항암제와 미슬토 치료의 병용 요법을 보고한 RCT 연구는 없었고, 5년 무질병 생존기간을 보고한 1편의 연구는 연구대상자 수가 적었고 군 간 차이가 없었다. 3편의 RCT는 미슬토 치료군에서 항암요법의 부작용이 감소하고, 삶의 질을 개선한다는 보고가 있었지만, 연구에서 눈가림이 충분하지 않아 효과를 뒷받침하는 근거는 불충분하다고 평가하였다.

## 2. 평가목적

본 평가는 암 환자에서 비스쿰 알BUM이 임상적으로 안전하고 효과적인지에 대한 근거를 제공하고 동 기술 사용에 대한 의료기술재평가 권고등급을 제공하기 위함이다.

### 1. 체계적 문헌고찰

#### 1.1 개요

본 평가에서는 비스쿰 알BUM이 안전하고 효과가 있는지 재평가하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 자세한 평가방법은 아래와 같으며, 세부 평가 방법 및 결과는 「비스쿰 알BUM · 이뮤노시아닌 · 싸이모신 알파 1 약물의 안전성 및 유효성 평가 통합 소위원회」(이하 ‘소위원회’)의 검토와 논의를 거쳐 확정하였다.

#### 1.2 핵심질문

체계적 문헌고찰은 다음의 핵심질문을 기반으로 PICOTS-SD, 연구검색 및 선정 등의 과정을 수행하였다.

- 비스쿰 알BUM은 암 환자에서 임상적으로 안전하고 효과적인가?

연구검색에 사용된 검색어는 PICOTS-SD를 초안으로 작성한 후 1, 2차 소위원회 회의를 거쳐 확정하였다(표 2.1). 해당 약물이 주로 암 환자에게 사용된다는 점을 고려하여, 본 평가는 선택 비뮌립 및 교란 요인 등을 최소화할 수 있는 연구설계인 무작위배정 비교임상시험(Randomized Controlled Trials, RCTs) 연구로 한정하여 문헌을 선정하였다.

표 2.1 PICOTS-SD 세부 내용

구분	세부내용	
Patients (대상 환자)	암환자	
Intervention (중재법)	비스쿰 알BUM	
Comparators (비교치료법)	무치료군, 위약군, 항암화학 또는 방사선요법(단독/병용)	
Outcomes (결과변수)	안전성	심각한 이상반응 및 부작용, 일반적인 이상반응 및 부작용 등
	효과성	(항암요법에 추가 사용) 생존율, 재발률, 질병 진행, 항암반응률(관해율, 임상반응률), 삶의 질
Time (추적기간)	제한하지 않음	
Setting (세팅)	제한하지 않음	
Study designs (연구유형)	무작위배정 비교임상시험(RCT)	
연도 제한	제한하지 않음	

## 1.3 연구검색

### 1.3.1 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials를 포함하였다(표 2.2). 검색어는 Ovid- MEDLINE에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하였으며, MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색 기능을 적절히 활용하였다. 구체적인 검색 전략 및 검색 결과는 [부록 3]에 제시하였다.

표 2.2 국외 전자 데이터베이스

국외 문헌 검색원	URL 주소
Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R)	<a href="http://ovidsp.tx.ovid.com">http://ovidsp.tx.ovid.com</a>
Ovid EMBASE	<a href="http://ovidsp.tx.ovid.com">http://ovidsp.tx.ovid.com</a>
EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	<a href="http://ovidsp.tx.ovid.com">http://ovidsp.tx.ovid.com</a>

### 1.3.2 국내

국내 데이터베이스는 아래의 3개 검색엔진을 이용하여 수행하였다(표 2.3).

표 2.3 국내 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
KoreaMed	<a href="http://www.koreamed.org/">http://www.koreamed.org/</a>
한국의학논문데이터베이스(KMBASE)	<a href="http://kmbase.medic.or.kr/">http://kmbase.medic.or.kr/</a>
한국교육학술정보원(RISS)	<a href="http://www.riss.kr/">http://www.riss.kr/</a>

### 1.3.3 검색 기간 및 출판 언어

출판 연도는 제한하지 않았고, 출판 언어는 한국어, 영어, 독일어로 한정하였다.

## 1.4 연구선정

연구선정은 검색된 모든 연구들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 평가와 관련성이 없다고 판단되는 연구는 배제하고, 2차 선택·배제 과정에서는 초록에서 명확하지 않은 연구의 전문을 검토하여 사전에 정한 선정기준에 맞는 연구를 선택하였다. 의견 불일치가 있을 경우 제3자 검토 및 소위원회 회의를 통해 의견일치를 이루도록 하였다. 구체적인 연구의 선택 및 배제 기준은 다음과 같다(표 2.4).

표 2.4 연구의 선택 및 배제 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 암 환자를 대상으로 한 연구</li> <li>• 비스쿰 알BUM 치료군이 존재인 연구</li> <li>• 적절한 비교치료군을 포함한 연구</li> <li>• 적절한 의료결과가 한 가지 이상 보고된 연구</li> <li>• 영어 및 한국어, 독일어로 출판된 연구</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 실험실이나 동물실험 연구(in vitro or animal studies)</li> <li>• 원저가 아닌 연구(reviews, editorial, letter and opinion pieces etc)</li> <li>• 증례보고 및 사전에 정의된 연구설계가 아닌 경우</li> <li>• 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문, 기관보고서 등 동료 심사평가를 거치지 않은 연구)</li> <li>• 중복 출판된 문헌</li> <li>• 원문 확보가 안되는 연구</li> </ul>

## 1.5 비뚤림위험 평가

무작위배정 비교임상시험(RCT) 연구의 비뚤림위험 평가는 Cochrane의 Risk of Bias (RoB)를 사용하여 두 명 이상의 검토자가 독립적으로 시행하였다(Higgins 등, 2011). RoB는 총 7개 문항으로 이루어졌으며, 각 문항에 대해 'low/high/unclear'의 3가지 형태로 평가된다. RoB 평가결과 'low'이면 비뚤림위험이 적은 것으로 판단하였다. 문항은 적절한 순서생성 방법을 사용했는지, 배정 은폐가 적절했는지, 눈가림이 잘 수행되었는지, 결측치 등의 처리가 적절했는지, 선택적 결과보고는 없었는지와 기타 비뚤림 항목에서는 민간기업의 연구비 재원 출처, 병용 치료법의 차이 등을 확인하여 평가하였다. RoB 도구의 구체적인 평가항목은 [부록 4]와 같다.

## 1.6 자료추출

사전에 정해진 자료추출 서식을 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 자료추출을 수행하였다. 한 명의 검토자가 먼저 자료추출 양식에 따라 문헌을 정리한 후, 다른 한 명의 검토자가 추출된 결과를 독립적으로 검토하고, 두 검토자가 의견합일을 이루어 완성하도록 하였다. 검토 과정에서 의견 불일치가 있을 경우 회의를 통해 논의하여 합의하였다.

자료추출 양식은 검토자가 초안을 작성한 후, 소위원회를 통하여 최종 확정되었다. 주요 자료추출 내용에는 연구설계, 연구대상, 중재법, 안전성 결과, 유효성 결과 등이 포함되었다.

## 1.7 자료분석

자료분석은 양적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 메타분석을 수행하며, 불가능할 경우 질적 검토(qualitative review)를 수행하였다.

효과추정치는 연속형 변수인 경우 평균차(MD)나 변화량 값을 이용한 표준화 평균차(SMD)로 분석하였다. 이분형 변수는 위험비(RR)로 분석하였고, 관심사건 환자 수는 멘텔-헨첼 방법(Mantel-Haenszel method)을 사용한 변량효과모형(random effect model)으로 분석하였다.

메타분석 시, 이질성(heterogeneity)에 대한 판단은 우선 시각적으로 숲 그림(forest plot)을 확인하고 Cochrane Q 통계량( $p < 0.10$  일 경우를 통계적 유의성 판단기준으로 간주)과  $I^2$  통계량을 사용하여 연구 간 통계적 이질성을 판단하였다.  $I^2$  통계량이 50% 이상일 경우를 실제로 이질성이 있다고 간주할 수

있으므로(Higgins 등, 2008) 동 연구에서는 이를 기준으로 연구 간 통계적 이질성을 판단하였다. 통계적 분석은 R 4.3.2를 이용하며, 군 간 효과 차이의 통계적 유의성은 유의수준 5%에서 판단하였다.

## 1.8 근거수준 평가

본 평가에서 수행한 체계적 문헌고찰 결과의 근거수준은 GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) 방법으로 평가하였다(김수영 등, 2011). 이 과정을 통해 우리나라의 임상 현실 및 치료 현황을 고려한 주요 결과지표에 대한 근거수준을 제시하고 향후 연구와 관련한 의미를 제시하고자 하였다.

## 2. 의료기술재평가 권고등급 결정

의료기술재평가위원회는 소위원회의 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 진행한 후 아래와 같은 권고등급 체계에 따라 최종 권고등급을 결정하였다(표 2.5).

표 2.5 권고등급 체계

권고등급	설명
권고함 (recommended)	평가대상 의료기술의 임상적 안전성과 효과성 등의 근거가 충분하고, 이를 종합적으로 검토한 결과 현재 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고함
약하게 권고함 (weakly recommended)	평가대상 의료기술의 임상적 안전성과 효과성 등의 근거가 비교기술 대비 상대적으로 약하거나 유사하여, 현재 임상 상황에서 해당 의료기술의 제한적 사용을 권고함
권고하지 않음 (not recommended)	평가대상 의료기술의 임상적 안전성과 효과성 등의 근거를 종합적으로 검토한 결과, 현재 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고하지 않음
권고보류 (deferred recommendation)	평가대상 의료기술의 임상적 안전성 또는 효과성 등에 대한 근거가 충분하지 않아, 현재 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용에 대한 권고등급을 결정할 수 없음 ※ 근거가 불충분한 사유로는 연구 결과의 질적·양적 부족 문제 등이 있으며, 추가 연구나 데이터가 필요한 부분에 대해 명시할 수 있음

### 1. 연구선정 개요

동 평가와 관련된 연구를 찾기 위해 국내외 전자데이터베이스를 사용하여 검색된 연구는 중복 제거 후 총 2,790건이었다. 제목 및 초록을 검토하여 평가와 연관 있는 262건의 연구를 1차로 선별하였다. 이에 대해 원문을 검토한 후 선택 기준에 따른 선택 과정을 거쳐 총 42편의 연구를 선정하였다(국내 1편, 국외 41편). 이 중 비스쿰 알BUM 연구는 28편(국내 1편, 국외 27편)이었다.

본 평가의 최종 연구 선정 흐름도는 배제사유를 포함하여 <그림 3.1>에 자세히 기술하였으며, 최종 선택 연구 목록은 출판연도 순으로 [부록 5]에 기술하였다. 본 과정에서 배제연구 목록은 [별첨 2]와 같다.

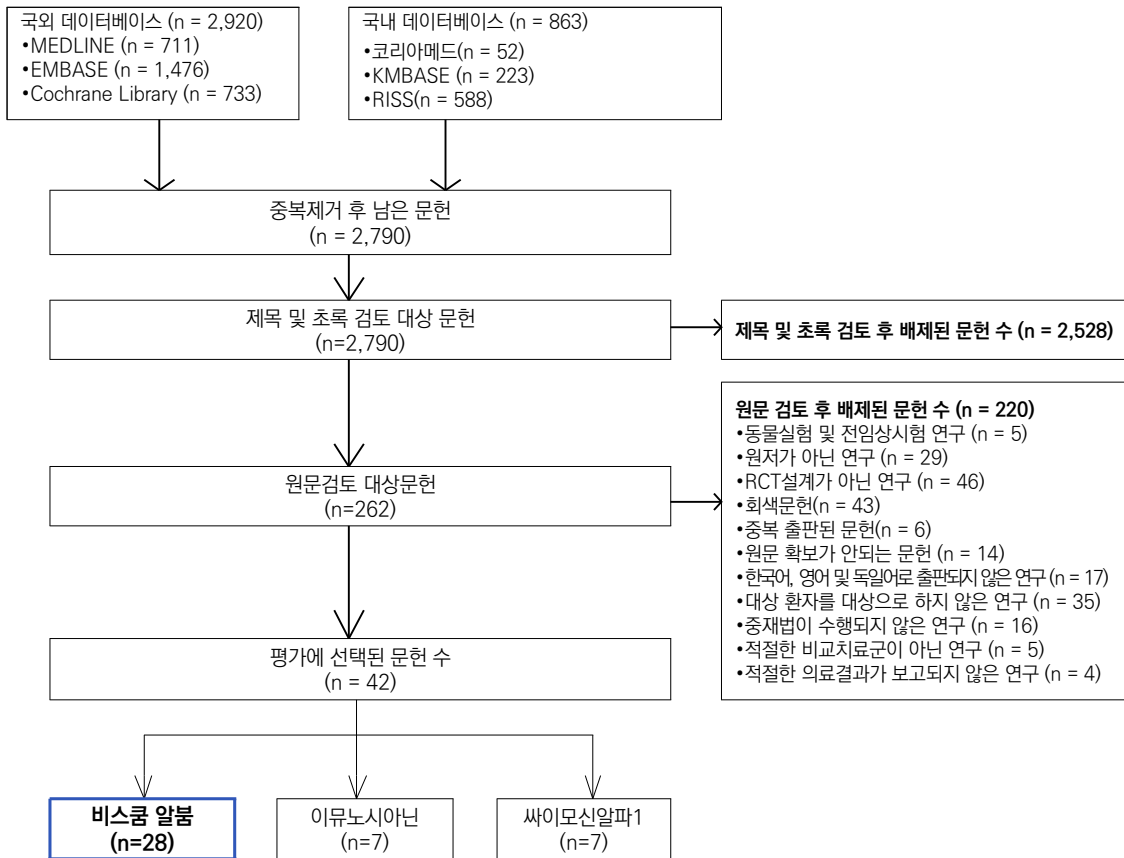


그림 3.1 연구선정 흐름도

## 2. 안전성과 유효성

### 2.1 선택연구 특성

체계적 문헌고찰 결과 최종 선정된 연구는 무작위배정 비교임상시험(RCT) 28편(18개의 임상시험)이었다.

출판연도는 2010년 이전 연구가 12편, 2010년 이후가 6편이었다. 출판국가는 독일이 7편, 다기관 다국가 2편, 이집트 2편, 이외에 오스트리아, 이탈리아, 루마니아, 이스라엘, 스웨덴, 한국, 중국 각 1편씩이었다. 독일어 문헌은 5편을 포함하였다.

대상자의 암종은 폐암, 유방암, 췌장암, 방광암, 신장암 등이었고, 악성흉막삼출액 환자도 포함되었다. 암 환자의 병기나 상태는 다양하였으며, 암 수술을 받은 자, 전이성 또는 진행성 암 환자 등도 포함되었다.

중재군은 대부분 수술 후 비스쿰 알BUM 치료, 수술 후 표준치료와 비스쿰 알BUM의 병용치료 또는 항암치료와 비스쿰 알BUM의 병용치료군이었다. 전이성 신장암 환자를 대상으로 한 1편의 연구는 비스쿰 알BUM 치료와 면역치료를 비교하였다. 악성흉막삼출액 환자를 대상으로 한 2편의 연구는 항암치료와 비스쿰 알BUM 치료를 비교하였다. 비교군은 수술 후 무치료, 수술 후 표준치료, 항암치료, 표준치료와 위약군 병용군 등으로 구분되었다.

결과변수는 안전성으로 심각한 이상반응 및 부작용, 일반적인 이상반응 및 부작용, 항암치료 관련 부작용을, 유효성은 생존율, 재발 및 질병 진행, 항암반응률, 삶의 질을 보고하였다.

추적관찰 기간은 6주~12년이었으며, 제조사 지원 연구는 5편이었다.

표 3.1 선택연구 특성

연번	제1저자 (연도)	국가	대상환자	대상자수 (I:C)	평균연령(세) (I:C)	남성(%) (I:C)	중재군	비교군	결과변수	추적 관찰	재정 지원	임상시험 번호
1	Salzer (1991)*	오스트리아	비소세포폐암 수술받은 자	87:96	60.4:60.2	83.7:81.4	수술후 VA	수술후 무치료	생존율, 재발 및 질병진행	-	-	-
2	Lenartz(1996)	독일	악성 신경교종 수술받은 자	18:17	52	57.1	수술후 표준치료+VA	수술후 표준치료	생존율, 재발 및 질병진행, 삶의 질	6개월 50개월	-	-
3	Lenartz(2000)											
3	Heiny (1997)*	독일	대장암 수술받은 자	38:41	54.7:53.2	57.9:56.1	수술후 항암치료+VA	수술후 항암치료	생존율, 재발 및 질병진행, 관해율, 삶의 질, 부작용	-	-	-
5	Steuer-Vogt (2001)	독일	두경부암 수술받은 자	stratum A	stratum A	stratum A	수술후 표준치료+VA	수술후 표준치료	생존율, 재발 및 질병진행, 삶의 질, 부작용	60주 252주	제조사 지원	-
6	Steuer-Vogt (2006)*			97:105	[57]:[58]	90:91						
7	Goebell (2002)	독일	표재성 방광암 경요도 절제수술자	23:22	[65]	73.3	수술후 VA	수술후 무치료	생존율, 재발 및 질병진행, 부작용	3년	비영리	-
8	Cazacu (2003)	루마니아	대장암 수술받은 자	29:21, 14	[54.2]~[59.9]	54.7	수술후 항암치료+VA	수술후 무치료, 수술후 항암치료	생존율, 부작용	-	비영리	-
9	Semiglasov (2004)	다국가 다기관	수술가능한 유방암	67,67,68:70	45.5:43.5	NA	항암치료+VA	항암치료+ placebo	삶의 질, 부작용	15주	제조사 지원	-
10	Semiglasov (2006)			176:176	46.4:45.9							
11	Piao (2004)	중국	유방암, 난관암, 비소세포폐암	118:115	52.6:51.7	22.9:20.9	항암치료+VA	항암치료+ 식물요법	삶의 질, 부작용	-	-	-
12	Kleeberg (2004)	다국가 다기관	흑색종 수술받은 자 원발성 또는 국소 림프절 전이	102:102	[52]	53.5:64.4	수술후 VA	수술후 무치료	생존율, 재발 및 질병진행, 부작용	평균 8년	비영리	-
13	Brinkmann (2004)*	독일	전이성 신장암	37:37	63:62	70.3:64.9	VAL	면역요법	생존율, 관해율, 부작용	-	-	-
14	Troger(2009)	독일	유방암	64:31	50:50.8	NA	수술후 항암치료+VA	수술후 항암치료	재발 및 질병진행, 삶의 질, 부작용	18주 5년	제조사 지원	-
15	Troger(2012)											
16	Troger(2014)a											
17	Troger(2016)*											
18	Pelzer(2018)											

연번	제1저자 (연도)	국가	대상환자	대상자수 (I:C)	평균연령(세) (I:C)	남성(% (I:C)	중재군	비교군	결과변수	추적 관찰	재정 지원	임상시험 번호
19	Longhi(2009)	이탈리아	2차 재발 후 골육종 진단자로 수술후 전이 및 국소 재발없는 자	9:11	28:39	44.4:63.6	수술후 VA	수술후 항암치료	생존율, 재발 및 질병진행 삶의 질 부작용	1년	제조사 지원	EudraCT number 2006-0026 76-18
20	Longhi(2014)									1년		
21	Longhi(2020)									12년		
22	Kim (2012)	한국	위암 수술받은 자	16:16	53.8:54.9	81.3:81.3	수술후 항암치료+VA	수술후 항암치료	삶의 질, 부작용	24주		NCT01401075
23	Bar-Sela (2013)	이스라엘	비소세포폐암 수술불가능한 자	33:39	[63]:[62]	85:72	항암치료+VA	항암치료	생존율, 재발 및 질병진행, 삶의 질, 부작용	-	-	NCT0051602
24	Troger(2013)	독일	췌장암 수술불가능한 진행성 또는 전이성	110:110	[61]:[65]	59.1:57.3	지지요법+VA	지지요법	생존율, 삶의 질, 부작용	12개월	비영리	ISRCTN707 60582
25	Troger(2014)b											
26	Gaafar (2014)	이집트	악성흉막삼출액	13:10	[50]:[51]	53.8:60	VA	약물치료	반응률, 부작용	6주	-	-
27	EI-Kolaly (2016)	이집트	악성흉막삼출액	15:15,15	57: 57.4, 57.6	33.3: 26.7, 53.3	VA	약물치료	반응률, 부작용	-	-	-
28	Wode (2024)	스웨덴	췌장암 수술불가능한 진행성 또는 전이성	143:147	70:68	49:50	표준치료+VA	표준치료+ placebo	생존율, 삶의 질, 부작용	9개월	제조사 지원	NCT02948309

I, intervention; C, control; VA, Viscum album; NA, not applicable; -, not reported

\*독일어 문헌

표 3.2 비스쿰 알BUM 중재 특성

연번	제1저자 (연도)	대상자	중재군			비교군		
			종류	용량	용법	종류	용량	용법
1	Salzer (1991)*	비스소세포염 수술받은 자	수술후 Iscador <sup>®</sup> (N=87)	-	-	수술후 무치료 (N=96)	-	-
2	Lenartz(1996)	악성 신경교종 수술받은 자	수술후 표준치료 +Eurixor <sup>®</sup> (N=18)	체중 1 kg당 1 ng	주 2회 3개월 동안 피하주사	표준치료 (N=17)	-	방사선 치료 등
3	Lenartz(2000)							
4	Heiny (1997)*	대장암 수술받은 자	수술후 항암치료 +Eurixor <sup>®</sup> (N=38)	체중 1 kg당 0.5~1 ng	주 2회 8주 치료, 4주 휴식 반복 피하주사	수술후 항암치료 (N=41)	-	5-FU, 8주 치료, 4주 휴식 반복, 정맥 주사
5	Steuer-Vogt(2001)	두경부암 수술받은 자	수술후 표준치료 +Eurixor <sup>®</sup> (N=235)	체중 1 kg당 1 ng	주 2회 60주 동안 (12주 치료, 4주 휴식 반복) 피하주사	수술후 표준치료 (N=242)	-	-
6	Steuer-Vogt(2006)*							
7	Goebell (2002)	표재성 방광암 경요도절제술자	수술후 Eurixor <sup>®</sup> (N=23)	1 mL	주 2회 3개월 치료, 3개월 휴식 후 2차 cycles 피하주사	수술후 무치료 (N=21)	-	-
8	Cazacu (2003)	대장암 수술받은 자	수술후 항암치료 +Isorel (N=29)	체중 1kg당 5 mg	주 3회 수술 후 전체 기간 생리식염수 500mL와 함께 1시간 주입	수술후 무치료(N=14), 수술후 항암치료 (N=21)	-	- 5-FU, 6 cycles
9	Semiglasov(2004)	수술가능한 유방암	항암치료+ Lektinol <sup>®</sup> (N=176)	30 ng/mL 농도 0.5 mL	주 2회 16~24주 후 2개월 휴식 (항암치료 4~6회 후 2개월 휴식) 피하주사	항암치료+ 위약군 (N=176)	-	CMF 정맥 주사 주 2회 16~24주 후 2개월 휴식 (항암치료 4~6회 후 2개월 휴식)
10	Semiglasov(2006)							
11	Piao (2004)	유방암, 난관암, 비스소세포염	항암치료+ Helixor <sup>®</sup> (N=118)	1~200 mg	주 3회 항암요법 스케줄에 따라 피하주사	항암치료+ 피토치료 (N=115)	4mg	Lentinan, 매일 근육 주사
12	Kleeberg (2004)	흑색종 수술받은 자	수술후 Iscador M <sup>®</sup> (N=102)	20 mg/mL	28일(14회), 7일 휴식 1년 동안 피하주사	수술후 무치료 (N=102)	-	-
13	Brinkmann (2004)*	전이성 신장암	ML (N=37)	1 mL	주 2회 피하주사	면역치료 (N=37)	-	IFN- $\alpha$ +IL-2+5-FU 피하 및 정맥 주사, 2 cycles
14	Troger (2009)	유방암	항암치료 +(Iscador M <sup>®</sup> , Helixor <sup>®</sup> ) (N=64)	IMS 0.01~5 mg/mL HxA 1~50 mg/mL	주 3회 피하주사, 용량을 점차 늘려감 (항암치료 3주 간격 6 cycles)	항암치료 (N=31)	-	CAF (항암치료 3주 간격 6 cycles)
15	Troger (2012)							
16	Troger (2014) <sup>a</sup>							
17	Troger (2016) <sup>*</sup>							
18	Pelzer (2018)							

연번	제1저자 (연도)	대상자	중재군			비교군		
			종류	용량	용법	종류	용량	용법
19 20 21	Longhi (2009) Longhi (2014) Longhi (2020)	골육종 수술받은 자	수술후 Iscador P (N=9)	0.01~20 mg	주 3회 12개월 동안 피하주사, 용량을 점차 늘려감	수술후 항암치료 (N=11)	50mg/m <sup>2</sup>	Etoposide, 매일 21일 동안, 1주 휴식 6 cycles, 경구복용
22	Kim (2012)	위암 수술받은 자	수술후 항암치료 + aVQ (N=16)	0.02~20 mg	주 3회 24주 동안 피하주사, 용량을 점차 늘려감	수술후 항암치료 (N=16)	600-900mg	5-FU, 경구복용
23	Bar-Sela (2013)	비소세포폐암 수술불가능한	항암치료+ IscadorQ (N=33)	10 mg	주 3회 종양이 진행될 때까지 피하주사	항암치료 (N=39)	-	Carboplatin+gemcitabine 등 정맥 주사 (항암치료 3주 간격 6 cycles)
24 25	Troger (2013) Troger (2014)b	췌장암 수술불가능한	지지요법+ Iscador Qu (N=110)	0.01~10 mg	주 3회 1년 동안 피하주사, 용량을 점차 늘려감	지지요법 (N=110)	-	1년 동안 방문 상담 및 전화 상담 등
26	Gaafar (2014)	악성흉막삼출액	Viscum Fraxini-2 (N=13)	-	1회 흉막 내 주입 후 퇴원 흉막액이 남으면 매주 6주까지 흉막에 다시 주입	약물치료 (N=10)	60 units	bleomycin 1회 흉막 내 주입 후 퇴원
27	El-Kolaly (2016)	악성흉막삼출액	Viscum Fraxini-2 (N=15)	20 mg	흉막 내 주입 후 퇴원	약물치료 각 군별 (N=15)	2mg/ 10.0%	Vincristine/Betadine 흉막 내 주입 후 퇴원
28	Wode (2024)	췌장암 수술불가능한	표준치료+VA (N=143)	0.01~20 mg	주 3회 9개월 동안 피하주사, 용량을 점차 늘려감	표준치료+ 위약군 (N=147)	-	주 3회 9개월 동안 항암치료 또는 지지요법 피하주사, 용량을 점차 늘려감

ML, Mistletoe lectin; IMS, IscadorM; HxA, Helixor; aVQ, AbnobaVISCUM® Q; 5-FU, 5-fluorouracil; CMF, cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil; INF- $\alpha$ , interferon alfa; IL, interleukin; CAF, Cyclophosphamide, Adriamycin, 5-FU;

\*독일어 문헌

## 2.2 비뚤림위험 평가

최종 선택연구는 무작위배정 비교임상시험 연구 28편(18개의 임상시험)으로 18개의 임상시험별로 비뚤림위험 평가를 위해 Risk of bias (RoB) 도구를 활용하였다.

무작위배정 순서생성, 배정 순서은폐 영역은 구체적인 방법에 대한 언급이 없으면 비뚤림위험 ‘불확실’로 평가하였다. 눈가림 영역은 생존율, 반응률 등 객관적 결과지표를 보고한 연구의 경우 눈가림의 영향이 적을 것으로 판단하여 눈가림에 대한 명확한 기술이 없어도 ‘낮음’으로 평가하였고, 삶의 질과 같은 주관적 지표를 포함한 경우는 눈가림에 대한 기술이 없는 경우 ‘불확실’로 평가하였다. 불충분한 결과자료 영역은 추적관찰 손실이 20% 이상 발생하면 ‘불확실’로 평가하였다. 선택적 보고 영역은 안전성과 효과성 지표 중 하나만 보고한 경우는 ‘불확실’로 평가하였다. 기타 비뚤림위험 요소와 관련해서는, 연구 수행에 있어 약물을 제조사로부터 제공받았거나 연구비를 지원받은 경우, 이해상충의 가능성이 있다고 보아 비뚤림위험 ‘높음’으로 평가하였다.

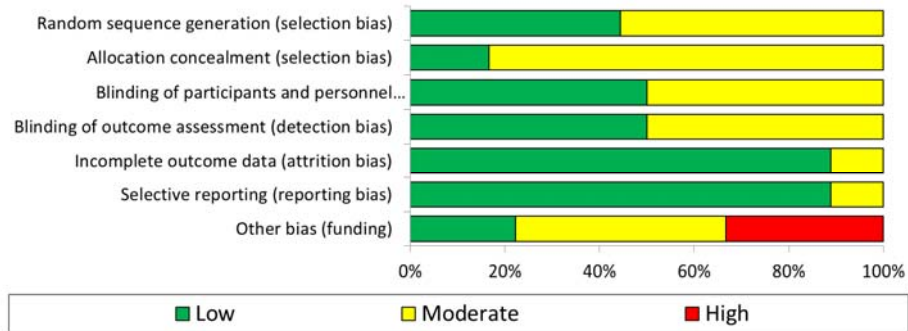


그림 3.2 비뚤림위험 그래프

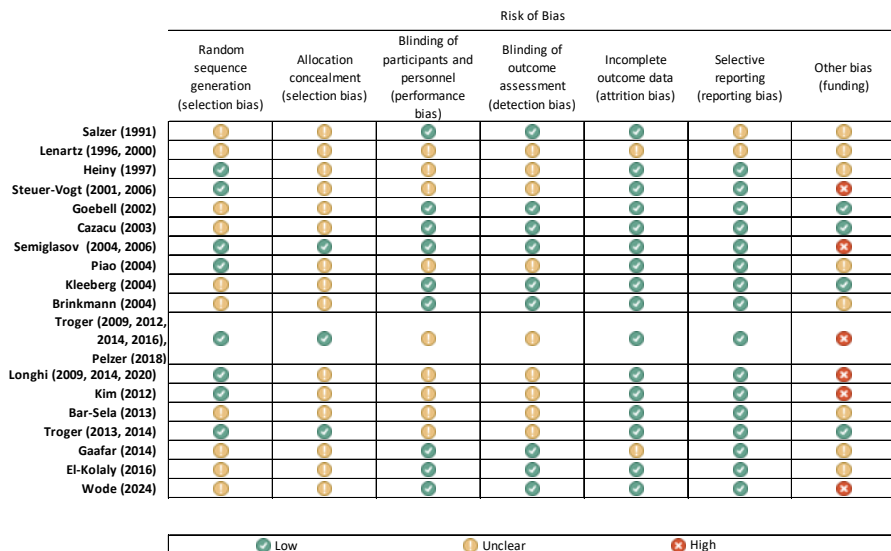


그림 3.3 비뚤림위험에 대한 평가결과 요약

## 2.3 안전성

### 2.3.1 심각한 이상반응 및 부작용

심각한 이상반응은 총 3편의 연구에서 보고되었으며, 이 중 2편의 연구는 군별 부작용 건수를 보고하였고, 나머지 1편의 연구인 Woode 등(2024)은 비스쿰 알BUM군에서 20.7%, 비교군에서 19.6% 발생하였다.

약물 및 연구 중단을 보고한 연구는 5편이었다. 이 중 Kleeberg 등(2004)은 비스쿰 알BUM 치료군에서 WHO grade 3-4에 해당하는 독성으로 인해 연구 중단 사례가 4.9% 있었다. Semiglasov 등(2004)은 고용량 비스쿰 알BUM 치료군에서 한 명의 환자가 흉반 발생으로 인해 약물을 중단한 후 회복되었으나 며칠 후 사망한 사례가 보고되었고, 연구자와 약리위원회는 비스쿰 알BUM 치료와는 관련이 없다고 판단하였다. 나머지 3편에서 약물 중단을 보고하였으며 비스쿰 알BUM군에서 5.4~15.4%, 비교군에서 0.0~5.4% 사이로 발생하였다.

표 3.3 심각한 이상반응 등

제1저자 (연도)	대상 질환	구분	측정 단위	중재군			비교군			
				발생수	전체	(%)	발생수	전체	(%)	
심각한 이상반응(Serious Adverse Events, SAE)										
Piao (2004)	NSCLC, breast, ovarian	SAE	건	중재군 118명에서 5건의 부작용을 보고하였음			비교군 115명에서 10건의 부작용을 보고하였음			
Longhi (2014)	osteosar -coma	SAE*	건	중재군 9명에서 2건의 부작용을 보고하였음			비교군 11명에서 3건의 부작용을 보고하였음			
Wode (2024)	pancreatic cancer	SAE	명	29	140	(20.7)	28	143	(19.6)	
약물 및 연구 중단(Discontinuation)										
Kleeberg (2004)	melanoma	Off-study**	명	5	102	(4.9)	0	102	(0.0)	
Semiglasov (2004)	breast cancer	Premature discontinuation†	low dose	명	1	66	(1.5)	2	66	(3.0)
			high dose	명	1	64	(1.6)			
Brinkmann (2004)	renal cell cancer	Discontinuation of therapy	명	2	37	(5.4)	2	37	(5.4)	
Longhi (2014)	osteosar -coma	Study medication use discontinued	건	중재군 9명에서 2건의 부작용을 보고하였음			비교군 11명에서 14건의 부작용을 보고하였음			
Gaafar (2014)	malignant pleural effusion	Discontinuation of the drug and steroid injection	명	2	13	(15.4)	0	10	(0.0)	

NSCLC, non-small cell lung cancer; SAE, Serious Adverse Events; WHO, World Health Organization

\* Five Serious Adverse Events (SAE) occurred during the trial due to hospitalization of patients for surgery (2 Viscum, 1 Etoposide patient) and for pneumonia (2 Etoposide patients).; \*\*due to toxicity WHO grade 3-4 toxicities; e.g. anorexia, general malaise, depressive moods, fever and local skin inflammation at the site of injection (p = 0.02); †One patient of the high dose group stopped the intake of the trial medication due to an erythema, which was assessed as possibly drug-related by the investigator. After the withdrawal of the study medication, the erythema disappeared and the patient recovered completely. Several days later, the patient developed an ulcerous necrotic enterocolitis, a febrile neutropenia and an infectious toxic shock syndrome and died. The investigator and the pharmacological committee judged this serious adverse event as not related to the study medication.

### 2.3.2 일반적인 이상반응 및 부작용 등

#### 2.3.2.1 일반적인 이상반응 및 부작용

일반적인 이상반응 및 부작용은 약물관련 이상반응, 항암치료로 인한 이상반응을 포함하여 연구마다 다양하였다. 전체 이상반응 및 부작용을 보고한 5편 중 3편의 연구는 항암치료 관련 부작용을 포함하여 비스쿰 알BUM군에서 10.0~46.6%, 비교군에서 30.9~45.5% 사이로 보고하였다. Semiglasov 등 (2004)은 약물관련 부작용으로 오한, 근육통, 알레르기성 피부반응 등이 비스쿰 알BUM 치료군에서 1.6~4.5%로 발생하였다. 부작용 등으로 인한 입원은 4편의 연구에서 보고하였고, 비스쿰 알BUM군에서 0~24.2%, 비교군에서 0.9~53.8%로 나타났다.

표 3.4 일반적인 이상반응 및 부작용

제1저자 (연도)	대상 질환	구분	측정 단위	중재군			비교군			
				발생수	전체	(%)	발생수	전체	(%)	
전체 이상반응(Adverse events)										
Semiglasov (2004)	breast cancer	Drug-related*	low dose	명	3	66	(4.5)	0	66	(0.0)
			high dose	명	1	64	(1.6)			
Semiglasov (2006)		Adverse events**	명	82	176	(46.6)	63	176	(35.8)	
Piao (2004)	NSCLC, breast, ovarian	AE+SAE†	건	중재군 118명에서 32건의 부작용을 보고하였음			비교군 115명에서 59건의 부작용을 보고하였음			
Troger (2013)	pancreatic cancer	AE+SAE‡	명	11	110	(10.0)	34	110	(30.9)	
Longhi (2014)	osteosar -coma	All AEs§	건	중재군 9명에서 16건의 부작용을 보고하였음			비교군 11명에서 69건의 부작용을 보고하였음			
Wode (2024)	pancreatic cancer	AE or SAE	명	64	140	(45.7)	65	143	(45.5)	
		AE	명	46	140	(32.9)	46	143	(32.2)	
입원(Hospitalization)										
Piao (2004)	NSCLC, breast, ovarian	Angioedema and urticaria (in the study group), SAE (in the control)	명	1	118	(0.8)	1	115	(0.9)	
Troger (2014)a	breast cancer	Acute hospitalization because of dehydration upon severe emesis	명	0	34	(0.0)	1	31	(3.2)	
Longhi (2014)	osteosar -coma	Hospitalization of patients for surgery, and pneumonia	명	2	9	(22.2)	3	11	(27.3)	
Bar-Sela (2013)	NSCLC	Hospitalized due to side effects	명	8	33	(24.2)	21	39	(53.8)	

NSCLC, non-small cell lung cancer; AE, adverse events; SAE, Serious Adverse Events; WHO, World Health Organization

\*chill and muscle pain, allergic skin reaction, allergic conjunctivitis, headache; \*\*In all, 82 patients treated with PS76A2 (46.6%) and 63 patients receiving placebo (35.8%) experienced a total of 288 adverse events. In 253 instances, a connection with the trial medication was rated improbable, not related or insufficient evidence, because the majority of events was clearly related to chemotherapy.; †Chemotherapy-related AEs were 28 for the sME and 77 for the Lentinan group.; ‡The most frequent adverse event (AE) was back pain.; § Regarding further adverse drug reactions (ADR), no toxicity was reported under Viscum treatment except negligible local erythema after sc injection and hypotension in one patient. Under Etoposide, observed toxicity included G2, G3 hematologic toxicity.

### 2.3.2.2 항암치료 관련 부작용

항암치료 관련 부작용은 백혈구감소증, 혈액학적 독성, 위장관계 질환 등을 보고하였으며, 7편 중 6편의 연구를 메타분석한 결과, 비스쿰 알BUM군과 비교군 사이 유의한 차이는 없었다(Risk ratio (RR)=0.85, 95% confidence interval (CI) 0.63~1.13, I<sup>2</sup>=0%). 메타분석에 포함되지 않은 Piao 등(2004)의 연구는 비스쿰 알BUM군에서 부작용 건수가 좀 더 낮게 나타났다.

표 3.5 항암치료 관련 부작용

제1저자 (연도)	대상 질환	구분	측정 단위	중재군			비교군			P-값	
				발생수	전체	(%)	발생수	전체	(%)		
Heiny (1997)	colorectal cancer	Leucopenia	명	12	38	(32.1)	16	41	(38.7)	<0.01	
		Thrombopenia	명	4	38	(10.7)	5	41	(12.9)	-	
Cazacu (2003)	colorectal cancer	Digestive and/or hematological toxicity	명	0	29	(0.0)	4	21	(19.0)	-	
Semiglasov (2004) Semiglasov (2006)	breast cancer	White cell and reticulo- endothelial	Low	명	15	66	(22.4)	13	66	(20.0)	-
			Medium	명	11	65	(16.4)				
			High	명	13	64	(20.6)				
		Gastro- intestinal	Low	명	6	66	(9.0)	6	66	(8.6)	-
			Medium	명	6	65	(9.0)				
			High	명	9	64	(14.7)				
		Resistance mechanism	Low	명	4	66	(6.0)	4	66	(5.7)	-
			Medium	명	5	65	(7.8)				
			High	명	6	64	(8.8)				
		Red blood cell	Low	명	2	66	(3.0)	4	66	(5.7)	-
			Medium	명	2	65	(3.0)				
			High	명	8	64	(11.8)				
		Blood and lymphatic system disorders	명	8	176	(4.5)	7	176	(4.0)	0.79	
		Gastrointestinal	명	20	176	(11.4)	21	176	(11.9)	0.87	
		Nausea and vomiting symptoms	명	17	176	(9.7)	17	176	(9.7)	1.00	
		General disorders and administration site conditions	명	56	176	(31.8)	27	176	(15.3)	<0.01	
		Febrile disorders	명	24	176	(13.6)	24	176	(13.6)	1.00	
		Injection and infusion site reactions	명	31	176	(17.6)	2	176	(1.1)	<0.01	
		Infections and infestations	명	11	176	(6.3)	11	176	(6.3)	1.00	
		Investigations	명	23	176	(13.1)	26	176	(14.8)	0.64	
		Liver function analyses	명	13	176	(7.4)	10	176	(5.7)	0.52	
		Platelet analyses	명	1	176	(0.6)	4	176	(2.3)	0.18	
		White blood cell analyses	명	12	176	(6.8)	19	176	(10.8)	0.19	
		Metabolism and nutrition disorders	명	0	176	(0.0)	1	176	(0.6)	0.32	
Musculoskeletal and connective tissue	명	3	176	(1.7)	0	176	(0.0)	0.08			
Nervous system disorders	명	14	176	(8.0)	10	176	(5.7)	0.40			
Headaches	명	14	176	(8.0)	10	176	(5.7)	0.40			
Skin and subcutaneous tissue disorders	명	12	176	(6.8)	9	176	(5.1)	0.50			
Vascular disorders	명	1	176	(0.6)	1	176	(0.6)	1.00			

제1저자 (연도)	대상 질환	구분	측정 단위	중재군			비교군			P-값
				발생수	전체	(%)	발생수	전체	(%)	
Piao (2004)	NSCLC, breast, ovarian	Chemotherapy-related		중재군 118명에서 28건의 부작용을 보고하였음			비교군 115명에서 77건의 부작용을 보고하였음			-
Troger (2009)			명	3	30	(10.0)	8	31	(25.8)	-
Troger (2014)a	breast cancer	Chemo-related: neutropenia	명	7	34	(20.6)	8	31	(25.8)	0.63
Pelzer (2018)			명	10	59	(16.9)	8	30	(26.7)	0.18
Longhi (2009)	osteosarcoma	G2,G3 hematologic toxicity	명	2	6	(33.3)	1	4	(25.0)	-
Bar-Sela (2013)	NSCLC	Chemotherapy side effects	명	18	33	(54.5)	24	39	(61.5)	

NSCLC, non-small cell lung cancer; -, not reported

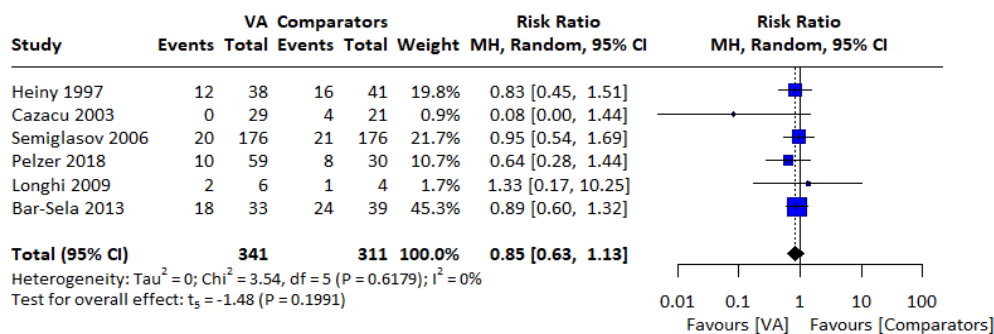


그림 3.4 항암치료 관련 부작용

또한, 백혈구감소증 및 호중구감소증을 보고한 4편 중 3편의 연구를 메타분석한 결과, 군 간 유의한 차이는 없었다(RR=0.83, 95.0% CI 0.47~1.47, I<sup>2</sup>=0%). Longhi 등(2014) 연구는 비스쿰 알BUM군에서 호중구감소증이 발생하지 않았고, 비교군에서 12건을 보고하였다.

표 3.6 백혈구감소증 및 호중구감소증

제1저자 (연도)	대상 질환	구분	측정 단위	중재군			비교군			P-값
				발생수	전체	(%)	발생수	전체	(%)	
Heiny (1997)	colorectal cancer	Leucopenia	명	12	38	(32.1)	16	41	(38.7)	<0.01
Troger (2009)				3	30	(10.0)	8	31	(25.8)	-
Troger (2014)a	breast cancer	Neutropenia	명	7	34	(20.6)	8	31	(25.8)	0.63
Pelzer (2018)				10	59	(16.9)	8	30	(26.7)	0.18
Longhi (2014)	osteosarcoma	Neutropenia		중재군 9명에서 0건의 부작용을 보고하였음			비교군 11명에서 12건의 부작용을 보고하였음			-
		Leukopenia		중재군 9명에서 0건의 부작용을 보고하였음			비교군 11명에서 6건의 부작용을 보고하였음			-
Bar-Sela (2013)	NSCLC	Neutropenia	명	9	33	(27.3)	10	39	(25.6)	-

NSCLC, non-small cell lung cancer; -, not reported

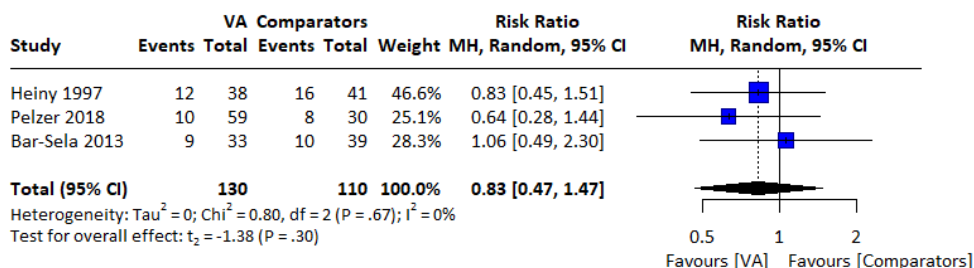


그림 3.5 백혈구감소증 및 호중구감소증

### 2.3.2.3 주사제 사용으로 인한 부작용

비스쿰 알BUM 주사제 사용으로 인한 부작용 중 국소 피부반응을 비롯하여 가려움, 발진, 부분 통증, 두드러기 등을 보고한 연구는 9편이었다. 비스쿰 알BUM은 피하주사 후 0.0~66.4%의 분포로 부작용을 보고하였으며, 대부분의 증상은 시간이 지나면서 사라지는 경향이 있었다.

표 3.7 국소 피부반응

제1저자 (연도)	대상 질환	구분	측정 단위	중재군			비교군			
				발생수	전체	(%)	발생수	전체	(%)	
Steuer-Vogt (2001)	HNC	Local and/or systemic*	stratum A	명	47	97	(48.5)	-	105	NA
			stratum B	명	54	138	(39.1)	-	137	NA
		Rubor**	stratum A	명	44	97	(45.4)	-	105	NA
			stratum B	명	54	138	(39.1)	-	137	NA
		Prurigo†	stratum A	명	29	97	(29.9)	-	105	NA
			stratum B	명	41	138	(29.7)	-	137	NA
		Induration‡	stratum A	명	6	97	(6.2)	-	105	NA
stratum B	명		11	138	(8.0)	-	137	NA		
Goebell (2002)	bladder cancer	Systemic or local adverse events	명	0	23	(0.0)	-	21	NA	
Semiglasov (2004)	breast cancer	Local reaction	low	명	6	66	(9.0)	0	66	(0.0)
medium			명	12	65	(17.9)				
high			명	21	64	(32.4)				
Semiglasov (2006)		Injection site reactions§	명	31	176	(17.6)	3	176	(1.7)	
Piao (2004)	NSCLC, breast, ovarian	Rubor/pruritus at the injection site	명	7	118	(5.9)	-	115	NA	
Troger (2009)	breast cancer	Localized skin reactions	명	6	30	(20.0)	-	31	NA	
Troger (2014)a		Local inflammatory reaction			중재군 34명에서 42건의 부작용을 보고하였음		-	31	NA	
Kim (2012)	gastric cancer	Local pain, itching, rash or urticaria			중재군 5명에서 21건의 부작용을 보고하였음		-	14	NA	
Bar-Sela (2013)	NSCLC	Local reaction to the injections	명	5	33	(15.2)	-	39	NA	
Troger (2013)	pancreatic cancer	Erythema or swellings**	명	67	110	(60.9)	-	110	NA	
Wode (2024)	pancreatic cancer	Local skin reactions	명	93	140	(66.4)	2	143	(1.4)	

HNC, head and neck cancer; NSCLC, non-small cell lung cancer; NA, not applicable; -, not reported  
 \*The number of patients showing adverse reactions steadily decreased with continued treatment to 1±4% in stratum A and 4±8% in stratum B at week 32 or later.; \*\*These numbers dropped to 1±4% and 1±5% (stratum A

제1저자 (연도)	대상 질환	구분	측정 단위	중재군			비교군		
				발생수	전체	(%)	발생수	전체	(%)

and B, respectively) at week 32 or later.; †decreased to 1±3% in stratum A and 3±7% in stratum B at week 32 or later.; ‡decreased to 1±5% of the patients (stratum A and B, respectively) at week 22 or later.; §No patient stopped the trial medication due to local reactions.; \*below the AE-defining size of 5 cm in diameter

### 2.3.2.4 기타

기타 부작용으로는 구토, 메스꺼움, 설사 등 소화기계 질환과 통증, 열, 감염 등을 보고하였으며, 비스큐 알BUM 중재군과 비교군 사이 유사한 분포를 보였다.

표 3.8 구토, 메스꺼움, 설사

제1저자 (연도)	대상 질환	구분	측정 단위	중재군			비교군			P-값
				발생수	전체	(%)	발생수	전체	(%)	
Heiny (1997)	colorectal cancer	Nausea	명	5	38	(14.4)	7	41	(16.1)	-
		Vomiting III WHO	명	0	38	(0.0)	0	41	(0.0)	-
		Mucositis III WHO	명	7	38	(17.9)	11	41	(25.8)	-
		Diarrhea	명	10	38	(25.0)	12	41	(29.0)	-
Semiglasov (2006)	breast cancer	Nausea and vomiting	명	17	176	(9.7)	17	176	(9.7)	1.00
Troger (2014)a	breast cancer	Nausea/emesis		중재군 34명에서 0건의 부작용을 보고하였음			비교군 31명에서 3건의 부작용을 보고하였음			-
Longhi (2014)	osteosar- coma	Nausea		중재군 9명에서 0건의 부작용을 보고하였음			비교군 11명에서 5건의 부작용을 보고하였음			-
Kim (2012)	gastric cancer	Diarrhea		중재군 15명에서 1건의 부작용을 보고하였음			비교군 14명에서 20건의 부작용을 보고하였음			-
Bar-Sela (2013)	NSCLC	Nausea, vomiting, stomatitis, diarrhoea	명	0	33	(0.0)	7	39	(17.9)	-
Troger (2013)	pancreatic cancer	Nausea/emesis*		중재군 110명에서 2건의 부작용을 보고하였음			비교군 110명에서 22건의 부작용을 보고하였음			<0.01
		Diarrhea*		중재군 110명에서 0건의 부작용을 보고하였음			비교군 110명에서 3건의 부작용을 보고하였음			0.03

NSCLC, non-small cell lung cancer; WHO, World Health Organization; -, not reported

\*Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTC) 0

표 3.9 통증, 열, 감염 및 그 외 기타

제1저자 (연도)	대상 질환	구분	측정 단위	중재군			비교군			P-값
				발생수	전체	(%)	발생수	전체	(%)	
통증										
Heiny (1997)	colorectal cancer	Chest pain	명	1	38	(3.6)	2	41	(4.5)	-
Troger (2014)a	breast cancer	Sting		중재군 34명에서 1건의 부작용을 보고하였음			비교군 31명에서 0건의 부작용을 보고하였음			-
Kim (2012)	gastric cancer	Chest pain		중재군 15명에서 1건의 부작용을 보고하였음			비교군 14명에서 0건의 부작용을 보고하였음			-
		Myalgia		중재군 15명에서 1건의 부작용을 보고하였음			비교군 14명에서 0건의 부작용을 보고하였음			-
Troger (2013)	pancreatic cancer	Pain	CTC) 0	중재군 110명에서 72건의 부작용을 보고하였음			비교군 110명에서 51건의 부작용을 보고하였음			<0.01
El-Kolaly (2016)	malignant pleural effusion	Pain	명	8	15	(53.3)	10	15	(66.7)	0.21
						4	15	(26.7)		

제1저자 (연도)	대상 질환	구분	측정 단위	중재군			비교군			P-값
				발생수	전체	(%)	발생수	전체	(%)	
<b>열</b>										
Piao (2004)	NSCLC, breast, ovarian	Fever	명	4	118	(3.4)	0	115	(0.0)	-
Troger (2014)a	breast cancer	Febrile temperature		중재군 34명에서 1건의 부작용을 보고하였음			비교군 31명에서 0건의 부작용을 보고하였음			-
El-Kolaly (2016)	malignant pleural effusion	Fever	명	6	15	(40.0)	7	15	(46.7)	0.44
						2	15	(13.3)		
<b>감염</b>										
Troger (2014)a	breast cancer	Conjunctivitis		중재군 34명에서 1건의 부작용을 보고하였음			비교군 31명에서 0건의 부작용을 보고하였음			-
		Wound infection		중재군 34명에서 0건의 부작용을 보고하였음			비교군 31명에서 1건의 부작용을 보고하였음			-
Kim (2012)	gastric cancer	Acute infection		중재군 15명에서 1건의 부작용을 보고하였음			비교군 14명에서 0건의 부작용을 보고하였음			-
<b>그 외 기타</b>										
Longhi (2014)	osteosar -coma	Anaemia		중재군 9명에서 0건의 부작용을 보고하였음			비교군 11명에서 6건의 부작용을 보고하였음			-
Kim (2012)	gastric cancer	Operative bleeding		중재군 15명에서 1건의 부작용을 보고하였음			비교군 14명에서 0건의 부작용을 보고하였음			-
		Dizziness		중재군 15명에서 1건의 부작용을 보고하였음			비교군 14명에서 0건의 부작용을 보고하였음			-

NSCLC, non-small cell lung cancer; CTC, Common Toxicity Criteria for Adverse Events; -, not reported

## 2.4 유효성

### 2.4.1 생존율

5년 생존율, 생존위험비, 사망자 수, 중앙 생존기간을 보고한 연구는 12편이었다.

5년 생존율은 2편의 연구에서 비스쿰 알BUM군 62.0~66.7%, 비교군 40.0~60.0%의 분포를 보였고, 비스쿰 알BUM 중재군과 비교군 간 위험비를 보고한 4편 중 3편은 군 간 유의한 차이가 없었다. 사망자 수를 보고한 3편 중 2편의 연구는 비스쿰 알BUM군에서 사망 발생이 다소 낮은 경향이 있었고, 1편의 연구(Kleeberg 등, 2004)는 비스쿰 알BUM군에서 암 특이적 사망이 높게 나타난 경향이 있었다.

중앙 생존기간은 9편 중 5편은 유의한 차이가 없었고(Lenartz 등, 2000; Brinkmann 등, 2004; Longhi 등, 2020; Bar-Sela 등, 2013; Wode 등, 2024), 2편은 비스쿰 알BUM군에서 중앙 생존기간이 유의하게 더 연장되는 경향이 있었으며(Cazacu 등, 2003; Troger 등, 2013), 나머지 2편은 통계적 유의성을 확인할 수 없어 군 간 차이를 확인할 수 없었다(Salzer 등, 1991; Heiny 등 1997).

표 3.10 생존율

제1저자 (연도)	대상 질환	구분	결과	P-값
5년 생존율(KM%, 95% CI)				
Steuer-Vogt (2001)	HNC	중재군(N=235) 비교군(N=242)	62(55~69) 66(59~73)	0.35
Longhi (2020)	osteosarcoma	중재군(N=9) 비교군(N=11)	66.7(28.2~87.8) 40(12.3~67)	-
생존위험비(adjusted HR, 95% CI)				
Steuer-Vogt (2001)	HNC	중재군(N=235) 비교군(N=242)	5년 1.07(0.78~1.46)*	0.70
Kleeberg (2004)	melanoma	중재군(N=102) 비교군(N=102)	8년 1.27(0.87~1.84)**	0.21
Troger (2013)	pancreatic cancer	중재군(N=110) 비교군(N=110)	1년 0.49(0.36~0.65)†	<0.01
Wode (2024)	pancreatic cancer	중재군(N=143) 비교군(N=147)	9개월 1.13(0.89~1.44)‡	-
사망자 수(명, %)				
Salzer (1991)	NSCLC	중재군(N=86) 비교군(N=97)	78개월 51명(59.3) 78개월 67명(69.1)	-
Goebell (2002)	bladder cancer	중재군(N=23) 비교군(N=22)	18개월 0명(0.0) 18개월 1명(4.5)	-
Kleeberg (2004)	melanoma	중재군(N=102) 비교군(N=102)	8년 57명(55.9)§ 8년 45명(44.1)§	-

HNC, head and neck cancer; NSCLC, non-small cell lung cancer; KM, Kaplan-Meier estimates; CI, Confidence interval; HR, Hazard ratio; -, not reported

\*Only tumour-related deaths, Adjustment due to tumour staging, primary tumour site, centre, grading.; \*\*The following variables, with the following codes, have been considered in the model, in addition to treatment group: stage/number of positive lymph nodes, Breslow thickness, localisation.; †Cox regression adjusted for prognosis state.; ‡evaluated by Cox proportional hazards regression with "study site" as covariate and "preliminary eligibility for chemotherapy (yes/no)" as strata; § cause specific death -melanoma

표 3.11 중앙 생존기간

제1저자 (연도)	대상 질환	구분	측정 단위	중재군		비교군		P-값	
				mean(SD)/ [median] (95% CI)	전체 (명)	mean(SD)/ [median] (95% CI)	전체 (명)		
Salzer (1991)	NSCLC		개월	40[33]	86	37.5[31]	97	-	
Heiny (1997)	colorectal cancer		주	52.8	38	50	41	-	
Lenartz (2000)	glioma	전체	개월	21.7(3.7)	20	17.3(3.9)	18	NS	
		stage III-IV		20.1(3.5)		9.9(2.1)			18
Cazacu (2003)*	colorectal cancer	stage D	일	[505]	29	[214] <sup>†</sup>	21	<0.05	
		stage C		[757]		[451] <sup>‡</sup>			14
Brinkmann (2004)	renal cell cancer		개월	[5] (범위 3-11)	37	[18] (범위 1-102)	37	NS	
Longhi (2020)	osteosar- coma		개월	[120] (범위 14-144)	9	[43] (범위 3-134)	11	-	
Bar-Sela (2013)	NSCLC	stage III	개월	[15.9]	11	[13.3]	14	NS	
		stage IV		[8.3]		[8.9]			25
Troger (2013)	pancreatic cancer	전체	개월	[4.8]	110	[2.7]	110	<0.01	
		good**		[6.6]		[3.2]			54
		poor**		[3.4]		[2.0]			56
Wode (2024)	pancreatic cancer		개월	[7.8] (6.9, 9.7)	143	[8.3] (6.9, 9.7)	147	-	

NSCLC, non-small cell lung cancer; SD, Standard deviation; CI, Confidence interval; -, not reported; NS, not significant

\*3-arm: chemotherapy+Isorel, chemotherapy only, surgery only; \*\*prognosis; †Patients that were allocated in the group A were treated in the postoperative period with a chemotherapy with 5-Fluorouracil, 6 cycles.; ‡The patients that constituted group C underwent only surgery (the control group).

## 2.4.2 재발 및 질병 진행

재발 및 질병 진행 등을 보고한 연구는 9편이었다. 5년 무질병, 무재발 생존율을 보고한 연구는 2편으로 Steuer-Vogt 등(2001) 연구는 군 간 유의한 차이가 없었고, Longhi 등(2020)은 비스쿰 알BUM군에서 높게 나타났다. 무질병, 무재발 생존 위험비를 보고한 3편 중 2편의 연구는 군 간 유의한 차이가 없었다. 무질병, 무재발에 대해 각각 메타분석한 결과, 두 결과지표 모두 군 간 유의한 차이가 없었다(무질병에 대한 RR=1.00, 95% CI 0.79~1.27, I<sup>2</sup>=0%; 무재발에 대한 RR=1.00, 95% CI 0.82~1.21, I<sup>2</sup>=22%).

무질병, 무진행, 무재발 기간을 보고한 6편 중 2편의 연구는 군 간 유의한 차이가 없었고(Longhi 등, 2020; Bar-Sela 등, 2013), 나머지 4편의 연구는 표준편차 및 범위 등을 제시하지 않아 군 간 차이를 확인할 수 없었다(Salzer 등, 1991; Lenartz 등, 2000; Heiny 등, 1997; Goebell 등, 2002).

표 3.12 무질병, 무진행, 무재발 생존율

제1저자 (연도)	대상 질환	구분	결과	P-값	
<b>5년 무질병, 무재발 생존율(KM%, 95% CI)</b>					
Steuer-Vogt (2001)	HNC	DFS	중재군(N=235) 비교군(N=242)	55(49~62) 52(44~59)	0.97
Longhi (2020)	osteosarcoma	PRDFS	중재군(N=9) 비교군(N=11)	55.5(21~86) 9(2~43)	-
<b>무질병, 무재발 생존위험비(adjusted HR, 95% CI)</b>					
Steuer-Vogt (2001)	HNC	DFS	중재군(N=235) 비교군(N=242)	5년 0.96* (0.73~1.27)	0.77
Kleeberg (2004)	melanoma	DFS	중재군(N=102) 비교군(N=102)	8년 1.34** (0.95~1.91)	0.10
Longhi (2020)	osteosarcoma	PRDFS	중재군(N=9) 비교군(N=11)	5년 0.29† (0.08~0.88)	0.03
<b>무질병, 무재발 생존자수(명, %)</b>					
Salzer (1991)	NSCLC	Recurrences/ Metastases free	중재군(N=86) 비교군(N=96)	78개월 42명(48.8)† 43명(44.8)†	-
Lenartz (2000)	glioma	Relapse free	중재군(N=20) 비교군(N=18)	1년 10명(50) 9명(50)	-
Steuer-Vogt (2001)	HNC	All relapses free	stratum A 중재군(N=97) 비교군(N=105)	4년 73명(75.3)† 70명(66.7)†	-
			stratum B 중재군(N=138) 비교군(N=137)	4년 63명(45.7)† 71명(51.8)†	-
Goebell (2002)	bladder cancer	Without evidence of disease	중재군(N=23) 비교군(N=22)	18개월 9명(39.1) 9명(40.9)	-
Kleeberg (2004)	melanoma	No recurrences	중재군(N=102) 비교군(N=102)	18개월 33명(32.4) 42명(41.2)	-
Troger(2012) Troger(2016) Pelzer(2018)	breast cancer	Disease free	IMS 중재군(N=28) 비교군(N=29)	22명(78.6) 21명(72.4)	0.55
			Helixor A 중재군(N=28) 비교군(N=29)	5년 19명(67.9) 21명(72.4)	0.75
			IMS+Helixor A 중재군(N=56) 비교군(N=29)	41명(73.2)† 21명(72.4)†	0.76

HNC, head and neck cancer; NSCLC, non-small cell lung cancer; DFS, disease-free survival; PRDFS, Postrelapse disease-free survival; KM, Kaplan-Meier estimates; CI, Confidence interval; HR, Hazard ratio; -, not reported  
 \*Adjustment due to tumour staging, primary tumour site, centre, grading.; \*\*The following variables, with the following codes, have been considered in the model, in addition to treatment group: stage/number of positive lymph nodes, Breslow thickness, localisation.; †Due to the decrease in sample size from 18 to 10 per study arm, no other adjustments were done, especially the global alpha error level of 5% remained unchanged in order to not violate the validity of the statistical testing procedure and its interpretation.; ‡전체 대상자에서 재발/질병이 발생한 자를 제외하여 산출하였음

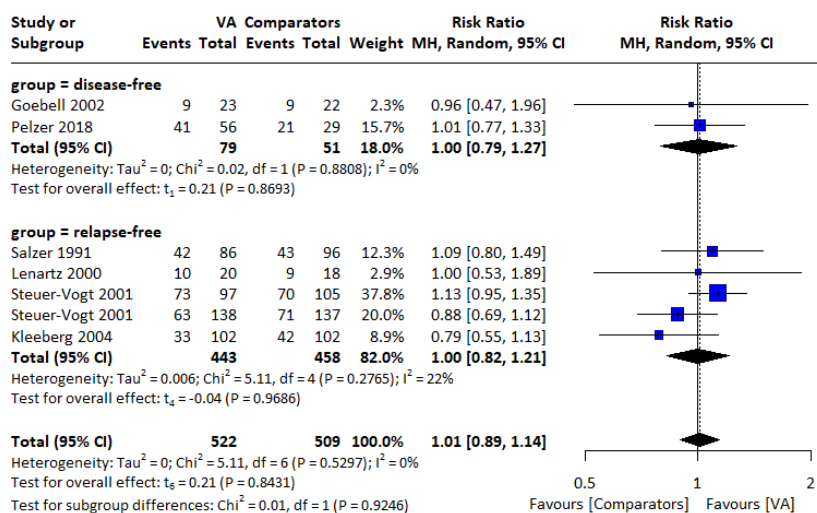


그림 3.6 무질병, 무재발률

표 3.13 무질병, 무진행, 무재발 기간

제1저자 (연도)	대상 질환	상세	측정 단위	중재군		비교군		P-값
				mean(SD)/ [median](범위)	전체 (명)	mean(SD)/ [median](범위)	전체 (명)	
무질병, 무진행, 무재발 기간								
Salzer (1991)	NSCLC	재발/전이 없는 기간	개월	35.1	86	33.6	97	-
Lenartz (2000)	glioma	RFS	개월	14.4 (2.7)	20	14.8 (3.6)	18	-
		RFS*	개월	17.4 (8.2)	20	10.5 (3.9)	18	-
Heiny (1997)	colorectal cancer	PF	주	30.8	38	31.2	41	-
Goebell (2002)	bladder cancer	DFS	개월	[9]	23	[10.5]	22	-
Longhi(2009) Longhi(2020)	osteosar -coma	DFS	개월	[8.5] (range 3-8)	6	[3] (range 3-11)	4	-
		PRDFS	개월	[106] (range 2-144)	9	[7] (range 1-84)	11	-
무진행, 재발 기간								
Goebell (2002)	bladder cancer	재발	개월	6.4	23	6.3	22	-
Bar-Sela (2013)	NSCLC	TTP	개월	[6]	33	[4.8]	39	NS

NSCLC, non-small cell lung cancer; RFS, relapse-free survival; PF, progression-free interval; DFS, disease-free interval; PRDFS, median postrelapse disease-free survival; TTP, Median Time-to-tumour progression; SD, Standard deviation; -, not reported; NS, not significant

\*stage III-IV

### 2.4.3 항암반응률

#### 2.4.3.1 관해율

관해율은 2편의 연구에서 보고하였고, 완전 및 부분 관해율은 비스쿰 알BUM군 0.0~21.4%, 비교군 22.6~29.7%으로 나타났다.

표 3.14 관해율

제1저자 (연도)	대상 질환	구분	중재군			비교군		
			발생자(명)	전체(명)	(%)	발생자(명)	전체(명)	(%)
Heiny (1997)	colorectal cancer	complete, partial	8	38	(21.4)	9	41	(22.6)
		no change	16	38	(42.9)	17	41	(41.9)
		progressive	14	38	(35.7)	15	41	(35.5)
Brinkmann (2004)*	renal cell cancer	complete	0	37	(0.0)	4	37	(10.8)
		partial	0	37	(0.0)	7	37	(18.9)
		OR	0	37	(0.0)	11	37	(29.7)
		PD	31	37	(83.8)	15	37	(40.5)
		no change	6	37	(16.2)	11	37	(29.7)

OR, objective remission rate; PD, disease progressed

\*crossover 이전값까지만 추출

#### 2.4.3.2 악성흉막삼출액 환자의 임상반응률

악성흉막삼출액 환자의 임상반응률은 2편의 연구에서 보고하였다. 완전 성공 반응률은 추적관찰 시 흉막삼출액이 재발하지 않는 경우이고, 부분 성공 반응률은 소량의 잔류 흉막삼출액이 관찰되나 추가적인 시술을 하지 않는 경우를 포함하였다. 성공 또는 부분 성공 비율은 비스쿰 알BUM군 61.5~76.7%, 비교군 30.0~80.0%로, 비스쿰 알BUM군에서 높게 나타나는 경향이 있었으나 통계적 유의성을 보고하지 않았다.

표 3.15 악성흉막삼출액 환자의 임상반응률

제1저자 (연도)	구분	중재군			종류	비교군		
		발생자(명)	전체(명)	(%)		발생자(명)	전체(명)	(%)
Gaafar (2014)	responding	8	13	(61.5)	Bleomycin	3	10	(30.0)
	failed	2	13	(15.4)		4	10	(40.0)
El-Kolaly (2016)	Success 또는 Partial success	13	15	(76.7)	Vincristine	11	15	(73.3)
					Iodine	12	15	(80.0)
	Failed	2	15	(13.3)	Vincristine	4	15	(26.7)
					Iodine	3	15	(20.0)

### 2.4.4 삶의 질

삶의 질은 11편의 연구에서 보고하였고, 이 중 2편의 연구는 각 시점별 측정값(post-intervention)을 제시, 6편의 연구는 각 군별 연구시작 시점부터 관찰시점까지의 평균 변화량(change from baseline, within each group)을 제시, 3편의 연구는 군 간 평균차이(difference between the mean value in two

groups)를 보고하였다. 삶의 질 도구로는 Spitzer, Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G), Functional Living Index-Cancer (FLIC), European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30), QLQ-Lung Cancer module (LC13)를 사용하였고, 점수가 높을수록 삶의 질이 개선되는 척도로 확인되었다. 각 도구의 세부항목을 보고한 경우, 'Total', 'Global health status', 'Overall' 영역을 중심으로 검토하였다.

시점별 측정값을 보고한 연구 2편 중 Lenartz 등(1996) 연구는 Spitzer 도구를 사용하여 그림으로 제시하여, 비스쿰 알분군에서 수술 24주 후 삶의 질이 상당히 개선되었다고 보고하였고, Heiny 등(1997)은 비스쿰 알분군에서 12주 이후 삶의 질이 비교군에 비해 유의하게 개선되었다고 보고하였다.

군별 변화량을 보고한 6편 중 4편의 연구는 표준화 평균 차이에 대한 메타분석을 수행한 결과, 군 간 유의한 차이는 없었고, 이질성이 높아 결과 해석에 주의가 필요하였다(Standardized mean difference (SMD)=0.40, 95% CI -0.25~1.05, I<sup>2</sup>=83%). 2편의 연구는 표준편차 등의 정보가 없어 메타분석을 할 수 없었고, 각각의 연구에서 삶의 질이 군 간 유의한 차이가 없다고 보고하였다(Pelzer 등, 2018; Woode 등, 2024).

군 간 평균차이를 보고한 3편 중 Steuer-Vogt 등(2006)의 연구는 군 간 유의한 차이가 없었고(Steuer-Vogt 등, 2006), 나머지 2편의 연구는 비스쿰 알분군에서 삶의 질이 유의하게 개선되었다(Kim 등, 2012; Troger 등, 2014).

표 3.16 삶의 질-시점별 측정값

제1저자 (연도)	대상 질환	구분	측정 시점	중재군			비교군			P-값	
				mean	(SD)	Total	mean	(SD)	Total		
Lenartz (1996)	glioma	Spitzer questionnaire	24주	(중재군)N=13			(비교군)N=13				
				fig1. 그림으로 제시							
				0주	69.8	(6.1)	38	67.9	(6.1)	41	0.33
				6주	69.6	(4.9)	38	69.1	(5.8)	41	0.64
Heiny (1997)	colorectal cancer	FACT V3.0	24주	12주	60.9	(4.3)	38	50.4	(4.7)	41	<0.01
				18주	60.5	(3.4)	38	41.4	(3.7)	41	<0.01
				24주	60.9	(2.7)	38	41.9	(3.4)	41	<0.01
				30주	64.0	(4.2)	38	41.4	(3.6)	41	<0.01
				36주	59.7	(3.0)	38	33.9	(3.6)	41	<0.01
				42주	39.0	(5.1)	38	21.1	(2.7)	41	<0.01

FACT V3.0, Functional Assessment of Cancer Therapy Scale V3.0; -, not reported

표 3.17 삶의 질-군 내 변화량

제1저자 (연도)	대상 질환	구분	측정 시점	중재군			비교군			P-값	
				mean change	(SD)/ [95%CI]	Total	mean change	(SD)/ [95%CI]	Total		
Semiglasov (2006)	breast cancer	FACT-G	15주	Total	4.40	(11.3)	169	-5.11	(11.8)	168	<0.01
				Physical	2.03	(5.1)	169	-2.33	(5.1)	168	<0.01
				Emotional	1.43	(4.1)	169	-1.17	(4.4)	168	<0.01
				Functional	0.94	(4.2)	169	-1.61	(4.7)	168	<0.01
Piao (2004)	NSCLC, breast, ovarian	FLIC	-	9.0	(16.6)	115	4.7	(17.5)	107	0.01	
Pelzer (2018)	breast cancer	EORTC QLQ-	18주	Global health	2.6	-	59	-1.9	-	30	0.23
				Physical	-1.5	-	59	-4.3	-	30	0.21

제1저자 (연도)	대상 질환	구분	측정 시점	중재군			비교군			P-값	
				mean change	(SD)/ [95%CI]	Total	mean change	(SD)/ [95%CI]	Total		
	C30		Role	11.4	-	59	-2.8	-	30	<0.01	
			Emotional	4.0	-	59	-2.1	-	30	0.02	
			Cognitive	2.8	-	59	-1.6	-	30	0.20	
			Social	0.8	-	59	-5.9	-	30	0.06	
			Fatigue	2.1	-	59	4.6	-	30	0.21	
			Nausea&vomiting	6.9	-	59	11.5	-	30	0.12	
			Pain	-9.9	-	59	3.1	-	30	<0.01	
			Dyspnea	-1.1	-	59	1.0	-	30	0.45	
			Insomnia	-2.0	-	59	6.3	-	30	0.07	
			Appetite loss	-2.9	-	59	5.2	-	30	0.05	
			Constipation	4.3	-	59	7.7	-	30	0.50	
			Diarrhea	0.0	-	59	6.3	-	30	0.03	
			Financial difficulties	8.1	-	59	10.9	-	30	0.49	
			Longhi (2014)	osteosar -coma	EORTC QLQ- C30*	1년	Global health/ QoL	11.2	[2.6, 19.7]	9	3.5
Physical	7.3	[0.2, 14.4]					9	-2.5	[-8.9, 4.0]	11	-
Role	3.8	[-7.9, 15.5]					9	-6.3	[-18.3, 5.7]	11	-
Emotional	-6.0	[-10.6, -1.4]					9	-2.5	[-9.8, 4.9]	11	-
Cognitive	-0.9	[-6.5, 4.7]					9	-5.9	[-12.2, 0.3]	11	-
Social	11.8	[4.6, 18.9]					9	4.8	[0.5, 9.1]	11	-
Fatigue	-9.9	[-16.3, -3.4]					9	1.1	[-5.7, 8.0]	11	-
Nausea&vomiting	0.4	[-2.7, 3.6]					9	5.5	[0.3, 10.7]	11	-
Pain	-10.7	[-18.8, -2.6]					9	10.5	[4.6, 16.5]	11	-
Dyspnoea	-12.6	[-16.9, -8.3]					9	5.8	[-1.0, 12.7]	11	-
Insomnia	-11.4	[-20.7, -2.0]					9	5.8	[-3.0, 14.5]	11	-
Appetite loss	-6.4	[-6.4, -6.4]					9	1.4	[-2.2, 5.0]	11	-
Constipation	-5.5	[-13.6, 2.5]					9	-0.6	[-9.7, 8.4]	11	-
Diarrhea	0.8	[-2.8, 4.5]					9	2.4	[-1.9, 6.8]	11	-
Financial problems	-11.5	[-16.2, -6.7]	9	-2.5	[-6.9, 1.8]	11	-				
Bar-Sela (2013)	NSCLC	QLQ- LC13	6주	Dyspnoea	0.8	(26.7)	33	3	(31.7)	39	0.8
				Coughing	-17.3	(29.8)	33	-6	(37.5)	39	0.1
				Haemoptysis	-3.7	(26.7)	33	2.4	(33.9)	39	0.7
				Sore mouth	2.5	(20.5)	33	10.7	(37.5)	39	0.5
				Dysphagia	1.2	(21.6)	33	11.9	(39.8)	39	0.2
				Peripheral neuropathy	1.2	(23.5)	33	22.6	(37.5)	39	0.03
				Alopecia	6.2	(18.6)	33	15.5	(29.4)	39	0.2
				Pain in chest	-4.9	(40.0)	33	3.6	(38.9)	39	0.2
				Pain in arm and shoulder	2.5	(35.7)	33	-3.6	(29.2)	39	0.4
				Pain in other	-5.6	(49.8)	33	-1.3	(43.5)	39	0.7
Wode (2024)	pancreatic cancer	EORTC QLQ- C30	Overall health status	5주	-2.4	-	143	1.4	-	147	-
				2개월	0	-	143	-1.3	-	147	-
				3개월	0.5	-	143	-3.1	-	147	-
				4개월	-0.3	-	143	-2.4	-	147	-
				6개월	-4.2	-	143	-6.7	-	147	-
			9개월	-6.8	-	143	-6.2	-	147	0.86	

NSCLC, non-small cell lung cancer; FACT-G, Functional Assessment of Cancer Therapy-General; TCM, Traditional Chinese Medicine Index; FLIC, Functional Living Index-Cancer; EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30, Quality of Life Questionnaire-Core 30; LC13, Lung Cancer module; SD, Standard deviation; CI, Confidence interval; -, not reported;

\*Estimates resulting from a linear mixed model, including baseline score, treatment and visit as fixed factors, and patients as random factors.

표 3.18 삶의 질-군 간 평균차이

제1저자 (연도)	대상 질환	도구	구분	측정 시점	대상자수	Difference between treatment and control (95%CI)	P-값
Steuer-Vogt (2006)	HNC	EORTC QLQ-C30*	Global health status	156주	중재군(N=200) 비교군(N=199)	0.02	0.14
			Physical			0.01	0.68
			Role			0.01	0.59
			Emotional			-0.03	0.05
			Cognitive			0.01	0.65
			Social			0.03	0.06
			Fatigue			0.00	0.93
			Nausea&vomiting			0.01	0.47
			Pain			-0.01	0.70
			Dyspnoea			-0.01	0.77
			Insomnia			0.01	0.73
			Appetite loss			0.02	0.23
			Constipation			0.00	0.91
			Diarrhoea			-0.02	0.23
			Financial difficulties			-0.03	0.12
Kim (2012)	gastric cancer	QLQ-C30**	Global health status	24주	중재군(N=16) 비교군(N=16)	-2.23	<0.05
			Physical			-0.48	NS
			Role			-0.56	NS
			Emotional			0.05	NS
			Cognitive			-0.23	NS
			Social			-0.40	NS
			Fatigue			0.40	NS
			Nausea&vomiting			0.10	NS
			Pain			0.65	NS
			Dyspnoea			-0.57	NS
			Insomnia			-0.87	NS
			Appetite loss			0.77	NS
			Constipation			-0.76	NS
			Diarrhea			-1.04	NS
			Financial difficulties			-0.87	NS
Troger (2014)b	pancreatic cancer	EORTC QLQ-C30**	Global quality of health	1년	중재군(N=110) 비교군(N=110)	26.1(22.7, 29.6)	<0.01
			Role			17.8(11.9, 23.6)	<0.01
			Social			11.4(4.72, 18.2)	<0.01
			Cognitive			18.7(11.8, 25.6)	<0.01
			Physical			22.3(17.6, 27.1)	<0.01
			Emotional			19.5(13.6, 25.4)	<0.01
			Pain			-23.0(-29.0, -17.0)	<0.01
			Fatigue			-30.6(-36.1, -25.0)	<0.01
			Appetite loss			-43.9(-51.0, -36.7)	<0.01
			Financial problems			-15.6(-23.1, -8.2)	<0.01
			Insomnia			-37.2(-45.8, -28.6)	<0.01
			Nausea&vomiting			-10.9(-16.0, -5.9)	<0.01
			Diarrhea			-4.5(-7.3, -1.7)	<0.01
			Constipation			-1.3(-2.8, 0.1)	0.14
			Shortness of breath			-0.8(-2.5, 0.8)	0.32
Body weight	8.6(7.0, 10.0)	<0.01					

HNC, head and neck cancer; EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30, Quality of Life Questionnaire-Core 30; CI, Confidence interval; NS, not significant

\*The influence of different therapy modalities on the symptom scales was tested using a repeated measurement model. In this linear model, treatment effects, the time effect and the interaction between treatment and time effect are estimated, taking into account the fact that the repeated observations within a patient are correlated.; \*\*The main analysis is the mixed model, without any interaction between trial treatment and visits. For each individual analysis, the p-values of the quality-of-life scales were adjusted for multiple testing with the Bonferroni-Holm correction.

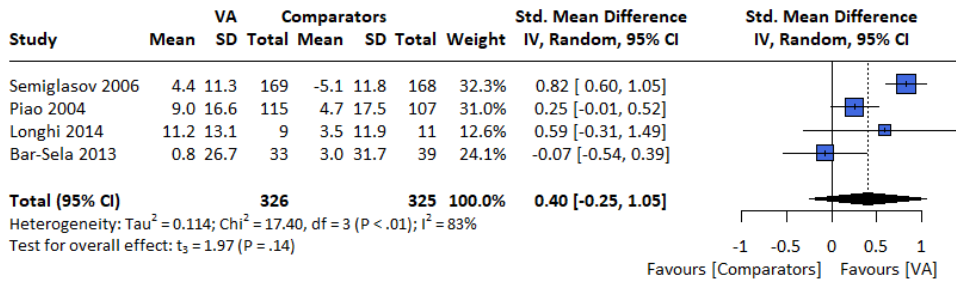


그림 3.7 삶의 질

## 2.5 GRADE 근거수준 평가

본 평가에서는 GRADE 방법론을 적용하여 근거수준을 평가하였다. 결과지표는 중요도에 따라 ‘핵심적인(Critical)’ 결과지표와 ‘중요하지만 핵심적이지 않은(Important but not critical)’, ‘덜 중요한(limited importance)’ 결과지표로 분류하였다. ‘핵심적인 결과지표’는 심각한 이상반응 및 부작용, 생존율, 재발 및 질병 진행, 항암반응률, 삶의 질이었고, ‘중요하지만 핵심적이지 않은’ 결과지표는 일반적인 이상반응 및 부작용 등이었다. 각각의 항목은 소위원회 논의를 거쳐 확정하였다.

GRADE 근거 평가 결과, 심각한 이상반응 및 부작용의 근거수준은 ‘Low’, 일반적인 이상반응 및 부작용 등, 생존율, 재발 및 질병진행 등, 항암반응률 및 삶의 질은 ‘Very low’로 평가되었다. 비뿔림위험 영역은 무작위 배정순서 방법, 배정은폐 방법에 대한 언급이 없거나 연구참여자와 연구자에 대한 눈가림에 대한 비뿔림위험 불확실 등으로 모든 결과지표에서 1등급을 낮추었다. 또한, 연구 간 연구대상자의 특성, 비교치료군의 종류, 결과지표 보고 형태 등이 상이하여 이질성이 높다고 판단한 경우는 비일관성을 1등급 낮추었고, 추정치의 신뢰구간 폭이 넓고 표본수가 불충분하다고 판단하여 모든 결과지표의 비정밀성을 1등급 낮추었다. 근거수준 평가 및 근거요약표는 다음과 같다(표 3.19).

표 3.19 GRADE 근거 평가

비뚤림위험 평가							환자 수		효과		근거 수준	중요도
연구 수	연구 유형	비뚤림 위험	비 일관성	비 직접성	비 정밀성	출판 비뚤림	비스콧 알분	비교군	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>심각한 이상반응 및 부작용</b>												
7	RCT	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	serious <sup>b</sup>	none	549	484	(심각한 이상반응) 3편 중 1편에서 중재군 20.7%, 비교군 19.6%이었음 (연구 중단) 2편의 분포는 중재군 1.5~4.9%, 비교군 0~3.0%이었음 (약물 중단) 3편 중 2편의 분포는 중재군 5.4~15.4%, 비교군 0~5.4%이었음		⊕⊕○○ Low	CRITICAL
<b>일반적인 이상반응 및 부작용 등</b>												
7	RCT	serious <sup>a</sup>	serious <sup>c</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	620	625	(전체 이상반응) 5편 중 3편에서 중재군 10.0~46.6%, 비교군 30.9~45.5%이었음 (입원발생) 4편에서 중재군 0.0~24.2%, 비교군 0.9~53.8%이었음 (항암치료 관련 부작용) 62/341 (18.2%)    74/311 (23.8%)    RR 0.85 (0.63, 1.13)    36 fewer per 1,000 (from 88 fewer to 31 more)		⊕○○○ Very low	IMPORTANT
									(백혈구감소증 및 호중구감소증) 31/130 (23.8%)    34/110 (30.9%)    RR 0.83 (0.47, 1.47)    53 fewer per 1,000 (from 164 fewer to 145 more)			
<b>생존율</b>												
12	RCT	serious <sup>a</sup>	serious <sup>c</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	865	901	(5년 생존율, KM) 2편에서 중재군 62~66.7%, 비교군 40~60%이었음 (생존위험비, HR) 4편 중 3편은 군 간 유의한 차이가 없었음 (중앙생존기간) 9편 중 5편은 유의한 차이가 없었고, 2편은 중재군에서 중앙생존기간이 유익하게 길게 나타나는 경향이 있었음		⊕○○○ Very low	CRITICAL

비뚤림위험 평가							환자 수		효과		근거 수준	중요도
연구 수	연구 유형	비뚤림 위험	비 일관성	비 직접성	비 정밀성	출판 비뚤림	비스콧 알бом	비교군	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>재발 및 질병진행 등</b>												
9	RCT	serious <sup>a</sup>	serious <sup>c</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	602*	600*	(5년 무질병, 무재발 생존율, KM) 2편 중 1편은 군 간 차이가 없었고, 1편은 중재군에서 높았음 (무질병, 무재발 생존위험비, HR) 3편 중 2편은 군 간 유의한 차이가 없었음 (무질병, 무진행, 무재발 기간) 6편 중 2편의 연구에서 군간 유의한 차이가 없었고, 4편의 연구는 군간 차이를 확인할 수 없었음		⊕○○○ Very low	CRITICAL
							(무질병) 50/79 (63.3%)	30/51 (58.8%)	RR 1.00 (0.79, 1.27)	0 fewer per 1,000 (from 124 fewer to 159 more)		
							(무재발) 221/443 (49.9%)	241/458 (52.6%)	RR 1.00 (0.82, 1.21)	0 fewer per 1,000 (from 95 fewer to 111 more)		
<b>관해율 또는 임상반응률</b>												
4	RCT	serious <sup>a</sup>	serious <sup>c</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	75	78	(관해율) 2편에서 완전 및 부분 관해율은 중재군 0~21.4%, 비교군 22.6~29.7%이었음		⊕○○○ Very low	CRITICAL
							28	40	(임상반응률)** 2편에서 임상반응률은 중재군 61.5~76.7%, 비교군 30.0~80.0%이었음			
<b>삶의 질</b>												
11	RCT	serious <sup>a</sup>	serious <sup>c</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	326 <sup>†</sup>	325 <sup>†</sup>	SMD 0.40 SD higher (0.25 lower to 1.05 higher)		⊕○○○ Very low	CRITICAL
							579 <sup>‡</sup>	556 <sup>‡</sup>	3편은 군간 삶의 질 개선에 대한 유의한 차이가 없었고, 4편은 중재군에서 삶의 질이 유의하게 개선되었다고 보고하였음			

CI, Confidence interval; RR, Risk ratio; KM, Kaplan-Meier estimates; HR, Hazard ratio; SMD, Standardized mean difference; SD, Standard deviation

a, 제조사 지원 연구가 포함되었으며, 무작위배정 및 은폐방법 등 다수의 연구에서 불확실함; b, 연구대상자 수가 불충분하거나 신뢰구간의 폭이 넓게 나타남; c, 연구 간 이질성이 높음;

\*9편의 연구대상자 수; \*\*악성흉막삼출액 환자 대상; †11편 중 4편의 연구대상자 수; ‡11편 중 7편의 연구대상자 수

## 1. 평가결과 요약

### 1.1 안전성

심각한 이상반응은 총 3편의 연구에서 보고되었으며, 이 중 2편의 연구는 군별 부작용 건수를 보고하였고 나머지 1편의 연구인 Woode 등(2024)은 비스쿰 알BUM군에서 20.7%, 비교군에서 19.6% 발생하였다. 약물 및 연구 중단을 보고한 연구는 5편이었다. 이 중 Kleeberg 등(2004)은 비스쿰 알BUM 치료군에서 WHO grade 3-4에 해당하는 독성으로 인해 연구 중단 사례가 4.9% 발생하였다. Semiglasov 등(2004)은 고용량 비스쿰 알BUM 치료군에서 한 명의 환자가 홍반 발생으로 인해 약물을 중단한 후 회복되었으나 며칠 후 사망한 사례가 보고되었고, 연구자와 약리위원회는 비스쿰 알BUM 치료와는 관련이 없다고 판단하였다. 나머지 3편에서 약물 중단을 보고하였으며 비스쿰 알BUM군에서 5.4~15.4%, 비교군에서 0.0~5.4% 사이로 발생하였다.

일반적인 이상반응 및 부작용은 약물관련 이상반응, 항암치료로 인한 이상반응을 포함하여 연구마다 다양하였다. 전체 이상반응 및 부작용을 보고한 5편 중 3편의 연구는 항암치료 관련 부작용을 포함하여 비스쿰 알BUM군에서 10.0~46.6%, 비교군에서 30.9~45.5% 사이로 보고하였다. Semiglasov 등(2004)은 약물관련 부작용으로 오한, 근육통, 알레르기성 피부반응 등이 비스쿰 알BUM 치료군에서 1.6~4.5%로 발생하였다. 부작용 등으로 인한 입원은 4편의 연구에서 보고하였고, 비스쿰 알BUM군에서 0.0~24.2%, 비교군에서 0.9~53.8% 사이로 나타났다.

항암치료 관련 부작용은 백혈구감소증, 혈액학적 독성, 위장관계 질환 등을 보고하였으며, 7편 중 6편의 연구를 메타분석한 결과, 비스쿰 알BUM 치료군과 비교군 사이 유의한 차이는 없었다(Risk ratio (RR)=0.85, 95% confidence interval (CI) 0.63~1.13,  $I^2=0\%$ ). 메타분석에 포함되지 않은 Piao 등(2004) 연구는 비스쿰 알BUM군에서 부작용 건수가 좀 더 낮게 나타났다. 또한, 백혈구감소증 및 호중구감소증을 보고한 4편 중 3편의 연구를 메타분석한 결과, 군 간 유의한 차이는 없었다(RR=0.83, 95% CI 0.47~1.47,  $I^2=0\%$ ). Longhi 등(2014) 연구는 비스쿰 알BUM군에서 호중구감소증이 발생하지 않았고, 비교군에서 12건을 보고하였다. 비스쿰 알BUM 주사제 사용으로 인한 부작용 중 국소 피부반응을 비롯하여 가려움, 발진, 부분 통증, 두드러기 등을 보고한 연구는 9편이었다. 비스쿰 알BUM은 피하주사 후 0.0~66.4%의 분포로 부작용을 보고하였으며, 대부분의 증상은 시간이 지나면서 사라지는 경향이 있었다.

## 1.2 유효성

5년 생존율, 생존위험비, 사망자 수, 중앙생존기간은 12편의 연구에서 보고되었다. 5년 생존율은 2편의 연구에서 비스쿰 알BUM군 62.0~66.7%, 비교군 40.0~60.0%의 분포를 보였고, 비스쿰 알BUM군과 비교군 간 위험비를 보고한 4편 중 3편은 군 간 유의한 차이가 없었다. 사망자 수를 보고한 3편 중 2편의 연구는 비스쿰 알BUM군에서 사망 발생이 다소 낮은 경향이 있었고, 1편의 연구(Kleeberg 등, 2004)는 비스쿰 알BUM군에서 암 특이적 사망이 높게 나타난 경향이 있었다.

중앙 생존기간은 9편 중 5편은 유의한 차이가 없었고(Lenartz 등, 2000; Brinkmann 등, 2004; Longhi 등, 2020; Bar-Sela 등, 2013; Wode 등, 2024), 2편은 비스쿰 알BUM군에서 중앙 생존기간이 유의하게 길게 나타나는 경향이 있었으며(Cazacu 등, 2003; Troger 등, 2013), 나머지 2편은 통계적 유의성을 확인할 수 없어 군 간 차이를 확인할 수 없었다(Salzer 등, 1991; Heiny 등 1997).

재발 및 질병진행 등은 9편의 연구에서 보고되었다. 무질병, 무재발 생존율을 보고한 연구는 2편으로 Steuer-Vogt 등(2001)은 군 간 유의한 차이가 없었고, Longhi 등(2020)은 비스쿰 알BUM군에서 길게 나타났다. 무질병, 무재발 생존 위험비를 보고한 3편 중 2편의 연구는 군 간 유의한 차이가 없었다. 무질병, 무재발에 대해 각각 메타분석한 결과, 두 결과지표 모두 군 간 유의한 차이가 없었다(무질병에 대한 RR=1.00, 95% CI 0.79~1.27,  $I^2=0\%$ ; 무재발에 대한 RR=1.00, 95% CI 0.82~1.21,  $I^2=22\%$ ). 무질병, 무진행, 무재발 기간을 보고한 6편 중 2편의 연구는 군 간 유의한 차이가 없었고(Longhi 등, 2020; Bar-Sela 등, 2013), 나머지 4편의 연구는 표준편차 및 범위 등을 제시하지 않아 군 간 차이를 확인할 수 없었다(Salzer 등, 1991; Lenartz 등, 2000; Heiny 등, 1997; Goebell 등, 2002).

항암반응률과 관련해서 관해율은 2편에서 평가되었다. 완전 및 부분 관해율은 비스쿰 알BUM군 0.0~21.4%, 비교군 22.6~29.7%으로 비스쿰 알BUM군에서 낮게 나타나는 경향이 있었다. 악성흉막삼출액 환자의 임상반응률은 2편의 연구에서 보고하였고, 성공 또는 부분 성공 비율이 비스쿰 알BUM군 61.5~76.7%, 비교군 30.0~80.0%로 비스쿰 알BUM군에서 높게 나타나는 경향이 있었다.

삶의 질은 11편의 연구에서 보고하였다. 이 중 시점별 측정값을 보고한 연구 2편 중 Lenartz 등(1996) 연구는 비스쿰 알BUM 치료군에서 수술 24주 후 삶의 질이 상당히 개선되었다고 보고하였고, Heiny 등(1997)은 비스쿰 알BUM군에서 12주 이후 삶의 질이 비교군에 비해 유의하게 개선되었다고 보고하였다. 군별 변화량을 보고한 6편 중 4편의 연구는 표준화 평균 차이에 대한 메타분석을 수행한 결과, 군 간 유의한 차이는 없었고 이질성이 높아 결과 해석에 주의가 필요하였다(Standardized mean difference (SMD)=0.40, 95% CI -0.25~1.05,  $I^2=83\%$ ). 2편의 연구는 표준편차 등의 정보가 없어 메타분석을 할 수 없었고, 각각의 연구에서 삶의 질이 군 간 유의한 차이가 없다고 보고하였다(Pelzer 등, 2018; Woode 등, 2024). 군 간 평균 차이를 보고한 3편 중 Steuer-Vogt 등(2006)의 연구는 군 간 유의한 차이가 없었고, 나머지 2편의 연구는 비스쿰 알BUM군에서 삶의 질이 유의하게 개선되었다(Kim 등, 2012; Troger 등, 2014).

## 2. 결론

의료기술재평가 소위원회는 국내에서 비스쿰 알BUM이 종양치료 및 종양수술 후 재발 예방 등으로 허가되었으며 항악성종양제로 분류되어 있는 점을 고려하여 본 평가는 비스쿰 알BUM의 암치료 및 항암 보조요법으로서의 안전성과 유효성을 중심으로 수행하였다.

체계적 문헌고찰 결과, 비스쿰 알BUM은 기존 치료군과 비교하여 심각한 이상반응 및 부작용, 전체 이상반응 및 부작용, 항암치료 관련 부작용 등이 유사한 수준으로 발생하였고, 비스쿰 알BUM군에서 주사 부위에 경미하고 일시적인 피부반응이 있으나 위해가 크지 않아 안전하다고 평가하였다.

유효성은 비스쿰 알BUM이 보조적인 암 치료로 다양한 암(유방암, 폐암, 췌장암 등) 환자를 대상으로 연구되었지만, 생존율, 재발 및 질병 진행, 삶의 질 등을 개선하는데 추가적인 이득이 있다고 판단하기 어려웠다.

본 평가는 무작위배정 비교임상시험 연구를 중심으로 수행하였으나, 개별 연구의 표본 크기가 작은 점, 암 유형과 병기 및 진행 단계가 일관되지 않은 점 등으로 인해 진행성 또는 전이성 암 환자에서 임상적 이점을 입증하기 어렵다고 보았다. 또한, 상당수 연구들이 2010년 이전에 진행되어 현행 암 치료 실패를 반영하지 못한다는 점에서 최신 근거가 부족하다는 의견이었다. 이외에도 비스쿰 알BUM 치료 관련 연구 상당수가 한 국가(독일)에서 수행된 점, 무작위배정 방법, 순서은폐 방법 등을 명확히 보고하지 않는 등 비뿔림위험이 존재하였다. 이에 따라 전체적으로 근거수준은 ‘낮음’ 또는 ‘매우 낮음’으로 평가되었다.

2024년 제12차 의료기술재평가위원회(2024.12.13.)에서는 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 근거하여 소위원회 검토 결과를 바탕으로 비스쿰 알BUM에 대한 최종 심의를 진행하였다.

위원회는 비스쿰 알BUM이 암 환자에게 통상적인 항암치료에 추가로 사용될 경우, 안전성은 기존 치료와 유사한 수준으로 판단하였다. 그러나 암종별로 환자 특성이 이질하고 임상 결과가 일관되지 않은 점, 연구의 비뿔림위험에 대한 우려, 최신 연구 부족 등으로 인해 유효성에 대한 문헌 근거수준은 낮다고 평가하였다.

이에 따라, 의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 유효성 등에 대한 근거를 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 암 환자에게 종양 치료 및 재발 예방 목적으로 기존 통상적인 암 치료에 비스쿰 알BUM을 추가 투여하는 것을 ‘권고하지 않음’으로 결정하였다.



1. 건강보험심사평가원 요양기관업무포털. <https://biz.hira.or.kr/index.do?sso=ok>. (Accessed 25 February 2025).
2. 국가암정보센터. <https://www.cancer.go.kr/lay1/S1T272C277/contents.do>. (Accessed 25 February 2025).
3. 국민건강보험공단. 2022년도 비급여 상세내역조사 통계요청자료.
4. 김수영, 박지은, 서현주, 서혜선, 손희정, 신채민, 등. NECA 체계적 문헌고찰 매뉴얼. 한국보건의료연구원. 2011.
5. 대한중양외과학회. 임상중양학 2판. 바이오메디북. 2020.
6. 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템. <https://nedrug.mfds.go.kr/searchDrug>. (Accessed 25 February 2025)
7. 중앙암등록본부. 국립암등록사업 연례보고서(2021년 암등록통계). 보건복지부, 국립암센터. 2023.
8. Amaral T, Ottaviano M, Arance A, Blank C, Chiarion-Sileni V, Donia M, Dummer R 등, ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2025;36(1):10-30. doi: 10.1016/j.annonc.2024.11.006.
9. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S 등. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(3):329-359. doi: 10.6004/jnccn.2021.0012.
10. EMA Visci albi herba 홈페이지. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/visci-albi-herba>
11. FDA. Drug safety priorities 2021. <https://www.fda.gov/media/94155/download>. (Accessed 25 February 2025).
12. Freuding M, Keinki C, Kutschan S, Micke O, Buentzel J, Jutta Huebner. Mistletoe in oncological treatment: a systematic review: Part 1: survival and safety. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019a;145(3):695-707. doi:10.1007/s00432-018-02837-4.
13. Freuding M, Keinki C, Kutschan S, Micke O, Buentzel J, Jutta Huebner. Mistletoe in oncological treatment: a systematic review: Part 2: quality of life and toxicity of cancer treatment. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019b;145(4):927-939. doi:10.1007/s00432-018-02838-3.
14. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Abramson V 등. Breast Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024;22(5):331-357. doi: 10.6004/jnccn.2024.0035.
15. Greenlee H, Balneaves LG, Carlson LE, Cohen M, Deng G, Hershman D, Mumber M, Perlmutter J, Seely D, Sen A, Zick SM, Tripathy D; Society for Integrative Oncology. Clinical practice guidelines on the use of integrative therapies as supportive care in patients treated for breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2014;2014(50):346-58. doi: 10.1093/jncimonographs/lgu041.
16. Hajto T, Hostanska K, Frei K, Rordorf C, Gabius H-J. Increased secretion of tumor necrosis factors alpha, interleukin 1, and interleukin 6 by human mononuclear cells exposed to beta-galactoside-specific lectin from clinically applied mistletoe extract. *Cancer Res.* 1990;50(11):3322-3326.
17. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000;100(1):57-70. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81683-9.

18. Higgins JP, Green S, et al., *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Wiley. 2008.
19. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al., *Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group*. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011. 343:d5928.
20. Huber R, Rostock M, Goedel R, Lüdtke R, Urech K, Buck S, Klein R. Mistletoe treatment induces GM-CSF- and IL-5 production by PBMC and increases blood granulocyte- and eosinophil counts: a placebo controlled randomized study in healthy subjects. *Eur J Med Res*. 2005;10(10):411-418.
21. Huber R, Lüdtke H, Wieber J, Beckmann C. Safety and effects of two mistletoe preparations on production of Interleukin-6 and other immune parameters - a placebo controlled clinical trial in healthy subjects. *BMC Complement Altern Med*. 2011;11:116. doi: 10.1186/1472-6882-11-116.
22. Keene MR, Heslop IM, Sabesan SS, Glass BD. Complementary and alternative medicine use in cancer: A systematic review. *Complement Ther Clin Pract*. 2019;35:33-47. doi: 10.1016/j.ctcp.2019.01.004.
23. NCCIH, 2020. Health Information: European Mistletoe. National Center for Complementary and Integrative Health. U.S. Department of Health and Human Services. <https://www.nccih.nih.gov/health/european-mistletoe>. (Accessed 25 February 2025).
24. NIH National cancer institute 홈페이지. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam/patient/mistletoe-pdq>. (Accessed 25 February 2025).
25. Lange-Lindberg A-M, Velasco Garrido M, Busse R. Mistletoe treatments for minimising side effects of anticancer chemotherapy. *GMS Health Technol Assess*. 2006;2:Doc18
26. Oei SL, Thronicke A, Schad F. Mistletoe and Immunomodulation: Insights and Implications for Anticancer Therapies. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019;2019:5893017. doi: 10.1155/2019/5893017.
27. Richardson MA, Sanders T, Palmer JL, Greisinger A, Singletary SE. Complementary/alternative medicine use in a comprehensive cancer center and the implications for oncology. *J Clin Oncol*. 2000;18(13):2505-14. doi: 10.1200/JCO.2000.18.13.2505.
28. Riely GJ, Wood DE, Ettinger DS, Aisner DL 등. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, *J Natl Compr Canc Netw*. 2024;22(4):249-274. doi: 10.6004/jnccn.2204.0023.
29. Schnell-Inderst P, Steigenberger C, Mertz M, Otto I, Flatscher-Thöni M, Siebert U. Additional treatment with mistletoe extracts for patients with breast cancer compared to conventional cancer therapy alone—efficacy and safety, costs and cost-effectiveness, patients and social aspects, and ethical assessment. *Ger Med Sci*. 2022;20:DOC10. doi:10.3205/000312.
30. Thronicke A, Schad F, Debus M, Grabowski J, Soldner G. *Viscum album L. Therapy in Oncology: An Update on Current Evidence*. *Complement Med Res*. 2022;29(4):362-368. doi: 10.1159/000524184.
31. Yun YH, Lee MK, Park SM, Kim YA, Lee WJ, Lee KS, et al., Effect of complementary and alternative medicine on the survival and health-related quality of life among terminally ill cancer patients: a prospective cohort study, *Ann Oncol*. 2013;24(2):489-94. doi: 10.1093/annonc/mds469.

## 1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, 비스쿰 알븀, 이뮤노시아닌, 싸이모신 알파 1의 안전성 및 유효성 평가를 위한 위원회는 총 2회 개최되었다.

### 1.1 2024년 제4차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2024년 4월 12일
- 회의내용: 의료기술재평가 계획 및 소위원회 구성안 심의

### 1.2 2024년 제12차 의료기술재평가위원회

#### 1.2.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2024년 11월 29일~2024년 12월 4일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

#### 1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2024년 12월 13일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

## 2. 소위원회

비스쿰 알BUM·이뮤노시아닌·싸이모신 알파 1 약물의 안전성 및 유효성 평가 통합 소위원회는 의료기술재평가자문단에서 무작위로 추출된 각 분야 전문의 6인(혈액종양내과 2인, 가정의학과 2인, 근거기반의학 전문가 2인)으로 구성하였다. 소위원회 회의는 다음의 일정으로 이루어졌다.

### 2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2024년 7월 23일
- 회의내용: 평가계획 및 방법 논의

### 2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2024년 9월 3일
- 회의내용: 최종 선택문헌 및 보고서 기술 방법 확정

### 2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2024년 11월 8일
- 회의내용: 분석결과 검토

### 2.4 제4차 소위원회

- 회의일시: 2024년 11월 21일
- 회의내용: 결론 논의

### 3. 연구검색 현황

#### 3.1 국외 데이터베이스

##### 3.1.1 Ovid MEDLINE(R) 1946~현재까지

(검색일: 2024. 07. 25.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
비스쿰 알BUM	1	viscum album.mp. or exp Viscum album/ or exp Mistletoe/	1,561
	2	exp Mistletoe/ or Mistletoe*.mp.	1,852
	3	(abnoba viscum or Iscador or Helixor).mp.	210
종합	4	or/1-3	2,111
이뮤노시아닌	5	immunocyanin.mp.	4
	6	IMMUCOTHEL.mp.	7
	7	exp Hemocyanins/	4,780
종합	8	or/5-7	4,783
싸이모신알파1	9	exp Thymalfasin/ or exp Thymosin/ or thymosin alpha1.mp.	2,833
	10	zadaxin.mp.	18
	11	Talpha1.mp.	245
종합	12	or/9-11	2,895
RCT filter(SIGN)	13	4 or 8 or 12	9,784
	14	13 and RCT filter(SIGN)	711

## 3.1.2 Ovid-Embase

(검색일: 2024. 07. 25.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
비스쿰 알BUM	1	viscum album.mp. or exp Viscum album/ or exp Mistletoe/	2,945
	2	exp Mistletoe/ or Mistletoe*.mp.	2,159
	3	(abnoba viscum or Iscador or Helixor).mp.	586
종합	4	or/1-3	<b>3,377</b>
이뮤노시아닌	5	immunocyanin.mp.	9
	6	exp hemocyanin/ or Hemocyanin.mp.	7,489
	7	IMMUCOTHEL.mp. or exp keyhole limpet hemocyanin/	3,541
종합	8	or/5-7	<b>7,490</b>
싸이모신알파1	9	thymosin alpha1.mp. or exp thymosin alpha1/	1,599
	10	Thymalfasin.mp.	72
	11	zadaxin.mp.	122
	12	Talpha1.mp.	395
	13	exp thymosin/ or Thymosin.mp.	5,361
종합	14	or/9-13	<b>5,462</b>
RCT filter(SIGN)	15	4 or 8 or 14	16,296
	16	15 and RCT filter(SIGN)	<b>1,476</b>

### 3.1.3 EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials

(검색일: 2024. 07. 25.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
비스쿰 알BUM	1	viscum album.mp. or exp Viscum album/ or exp Mistletoe/	132
	2	exp Mistletoe/ or Mistletoe*.mp.	158
	3	(abnoba viscum or Iscador or Helixor).mp.	90
종합	4	1 or 2 or 3	202
이뮤노시아닌	5	immunocyanin.mp.	2
	6	exp hemocyanin/ or Hemocyanin.mp.	172
	7	IMMUCOTHEL.mp. or exp keyhole limpet hemocyanin/	6
종합	8	5 or 6 or 7	177
싸이모신알파1	9	Thymalfasin.mp.	119
	10	zadaxin.mp.	10
	11	Talpha1.mp.	15
	12	exp thymosin/ or Thymosin.mp.	346
	13	thymosin alpha1.mp. or exp Thymalfasin/	122
종합	14	9 or 10 or 11 or 12 or 13	355
중재 종합	15	4 or 8 or 14	733

## 3.2 국내 데이터베이스

(검색일: 2024. 07. 25.)

데이터베이스	연번	검색어	검색문헌수	비고
KoreaMed	1	("viscum album"[ALL] OR "abnoba viscum"[ALL] OR Mistletoe[ALL] OR Iscador[ALL] OR Helixor[ALL] or (immunocyanin[ALL] OR immucothel[ALL] OR hemocyanin[ALL]) OR (thymosin[ALL] OR Thymalfasin[ALL] OR zadaxin[ALL] OR Talpha1[ALL] OR Hemocyanin[ALL])	52	advanced search
	소계		52	
한국의학논문데이터베이스(KMbase)	1	(((((ALL=iscador) OR [ALL=Helixor]) OR [ALL=abnoba viscum]) OR [ALL=Mistletoe]) OR [ALL=viscum album]) OR [ALL=비스쿰 알BUM] OR [ALL=미슬토]) OR [ALL=비스쿰 알BUM])	156	
	2	((([ALL=immunocyanin] OR [ALL=IMMUCOTHEL]) OR [ALL=Hemocyanin]) OR [ALL=이뮤노시아닌])	31	국내발표논문
	3	((([ALL=Thymosin] OR [ALL=Thymalfasin]) OR [ALL=zadaxin]) OR [ALL=Talpha1]) OR [ALL=싸이모신])	36	
	소계		223	
한국교육학술정보원(RISS)	1	전체: iscador <OR> 전체: Helixor <OR> 전체: abnoba viscum <OR> 전체: Mistletoe <OR> 전체: viscum album	396	
	2	전체: 비스쿰 알BUM<OR> 전체: 미슬토<OR> 전체: 비스쿰 알BUM	12	상세검색 이용 국내학술지
	3	전체: immunocyanin <OR> 전체: IMMUCOTHEL <OR> 전체: Hemocyanin <OR> 전체: 이뮤노시아닌	76	
	4	전체: Thymosin <OR> 전체: Thymalfasin <OR> 전체: zadaxin <OR> 전체: Talpha1 <OR> 전체: 싸이모신	104	
	소계		588	

## 4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

### 4.1 비뚤림위험 평가(RoB)

연번(Ref ID)		
1저자(출판연도)		
영역	비뚤림위험	사유
Adequate sequence generation (무작위 배정순서 생성)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Allocation concealment (배정순서 은폐)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Blinding of participants and personnel (연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Blinding of outcome assessment (결과평가에 대한 눈가림)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Incomplete outcome data addressed (불충분한 결과자료)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Free of selective reporting (선택적 보고)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Other bias : Funding (그 외 비뚤림)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	

## 4.2 자료추출 양식

<b>연번(Ref ID)</b>						
<b>1저자(출판연도)</b>						
<b>연구특성</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구수행국가*</li> <li>연구설계:</li> </ul>					
<b>연구대상</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구대상: 질환명</li> <li>선택/배제기준</li> <li>환자수 : 총 명</li> <li>평균연령: 세 (Range: )</li> </ul>					
<b>중재법</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>중재군 종류</li> <li>약물명, 용법, 용량</li> </ul>					
<b>비교법</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>비교군 종류</li> <li>약물명, 용법, 용량</li> </ul>					
<b>추적관찰 및 결과변수</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>추적관찰기간</li> </ul>					
<b>결과분석방법</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>결과변수(정의 포함)</li> <li>통계방법</li> </ul>					
<b>연구결과-안전성</b>	결과변수	치료군 n/N	비교군 n/N	군간 P-value		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>결과변수</li> <li>- 이분형 결과변수</li> </ul>					
	결과변수	치료군 n/N	비교군 n/N	군간 P-value		
<b>연구결과-효과성</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 연속형 결과변수</li> </ul>					
	결과변수	치료군		비교군		군간 P-value
		n	M±SD	n	M±SD	
<b>결론</b>						
<b>funding</b>						
<b>비고</b>						

## 5. 최종 선택연구

연번	1저자	제목	서지정보
1	Salzer G	Adjuvant iscador-therapy of operated non-parvicellular bronchogenic carcinoma. [German].	Deutsche Zeitschrift für Onkologie. 1991;23(4):93-8.
2	Lenartz D	Immunoprotective activity of the galactoside-specific lectin from mistletoe after tumor destructive therapy in glioma patients.	Anticancer Research. 1996;16(6B):3799-802.
3	Lenartz D	Survival of glioma patients after complementary treatment with galactoside-specific lectin from mistletoe.	Anticancer Research. 2000; 20(3B):2073-6.
4	Heiny BM	Complementary modes of therapy with mistletoe lectin-1. [German].	Medizinische Welt. 1997;48(9):419-23.
5	Steuer-Vogt MK	The effect of an adjuvant mistletoe treatment programme in resected head and neck cancer patients: a randomised controlled clinical trial.	European Journal of Cancer. 2001;37(1): 23-31.
6	Steuer-Vogt MK	Influence of ML-1 standardized mistletoe extract on the quality of life in head and neck cancer patients. [German].	HNO. 2006;54(4): 277-86.
7	Goebell PJ	Evaluation of an unconventional treatment modality with mistletoe lectin to prevent recurrence of superficial bladder cancer: a randomized phase II trial.	Journal of Urology. 2002;168(1):72-5.
8	Cazacu M	The influence of isorel on the advanced colorectal cancer.	Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals. 2003;18(1):27-34.
9	Semiglasov VF	The standardised mistletoe extract PS76A2 improves QoL in patients with breast cancer receiving adjuvant CMF chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind, multicentre clinical trial.	Anticancer Research. 2004;24(2C):1293-302.
10	Semiglasov VF	Quality of life is improved in breast cancer patients by Standardised Mistletoe Extract PS76A2 during chemotherapy and follow-up: a randomised, placebo-controlled, double-blind, multicentre clinical trial.	Anticancer Research. 2006;26(2B):1519-29.
11	Piao BK,	Impact of complementary mistletoe extract treatment on quality of life in breast, ovarian and non-small cell lung cancer patients. A prospective randomized controlled clinical trial.	Anticancer Research. 2004;24(1):303-9.
12	Kleeberg UR	Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial. rIFN-alpha2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness >3 mm) or regional lymph node metastasis.	European Journal of Cancer. 2004;40(3): 390-402.
13	Brinkmann OA	Combined cytokine therapy vs mistletoe treatment in metastatic renal cell cancer. Clinical comparison of therapy success with combined administration of interferon-alpha-2b, interleukin-2, and 5-fluorouracil compared to treatment with mistletoe lectin.	Onkologie. 2004; 10(9):978-85
14	Troger W	Quality of life and neutropenia in patients with early stage breast cancer: A randomized pilot study comparing additional treatment with mistletoe extract to chemotherapy alone.	Breast Cancer: Basic and Clinical Research. 2009; 3(1):35-45.

연번	1저자	제목	서지정보
15	Troger W	Five-year follow-up of patients with early stage breast cancer after a randomized study comparing additional treatment with <i>Viscum album</i> (L.) extract to chemotherapy alone.	Breast cancer. 2012;6(1):173-80
16	Troger W	Additional therapy with a mistletoe product during adjuvant chemotherapy of breast cancer patients improves quality of life: An open randomized clinical pilot trial.	Evidence-based Complementary and Alternative Medicine. 2014;2014:430518.
17	Troger W	Five-Year follow-up of patients with early stage breast cancer after a randomized study with <i>viscum album</i> (L.) extract. [German].	Deutsche Zeitschrift für Onkologie. 2016; 48(3):105-10.
18	Pelzer F	Complementary Treatment with Mistletoe Extracts During Chemotherapy: safety, Neutropenia, Fever, and Quality of Life Assessed in a Randomized Study.	Journal of alternative and complementary medicine. 2018; 24(9-10):954-61.
19	Longhi A	A randomized study with adjuvant mistletoe versus oral Etoposide on post relapse disease-free survival in osteosarcoma patients.	European Journal of Integrative Medicine. 2009;1(1):27-33.
20	Longhi A	A randomized study on postrelapse disease-free survival with adjuvant mistletoe versus oral etoposide in osteosarcoma patients.	Evidence-based Complementary and Alternative Medicine. 2014;2014:210198.
21	Longhi A,	Long-Term Follow-up of a Randomized Study of Oral Etoposide versus <i>Viscum album</i> Fermentatum Pini as Maintenance Therapy in Osteosarcoma Patients in Complete Surgical Remission after Second Relapse.	Sarcoma. 2020;2020: 8260730.
22	Kim K-C	Quality of life, immunomodulation and safety of adjuvant mistletoe treatment in patients with gastric carcinoma – a randomized, controlled pilot study.	BMC Complementary & Alternative Medicine. 2012;12:172.
23	Bar-Sela G	Mistletoe as complementary treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-based combinations: a randomised phase II study.	European Journal of Cancer. 2013;49(5): 1058-64.
24	Troger W	<i>Viscum album</i> [L.] extract therapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a randomised clinical trial on overall survival.	European Journal of Cancer. 2013;49(18): 3788-97.
25	Troger W	Quality of life of patients with advanced pancreatic cancer during treatment with mistletoe: a randomized controlled trial.	Deutsches Arzteblatt International. 2014; 111(29-30):493-502.
26	Gaafar R	Mistletoe preparation ( <i>Viscum Fraxini</i> -2) as palliative treatment for malignant pleural effusion: A feasibility study with comparison to bleomycin.	Ecancermedicalscience. 2014;8:424.
27	El-Kolaly RM	Outcome of pleurodesis using different agents in management of malignant pleural effusion.	Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis. 2016;65(2):435-40.
28	Wode K	Mistletoe Extract in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Tial (MISTRAL).	Deutsches Arzteblatt international. 2024; 121:347-54.

**발행일** 2025. 7. 31.

**발행인** 이재태

**발행처** 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.  
한국보건의료연구원의 승인 없이 상업적인 목적으로  
사용하거나 판매할 수 없습니다.

---

ISBN : 979-11-7337-077-9