

## Research Articles

# 겨우살이 암치료제의 임상학적 중요성과 한의학적 겨우살이 약침제 개발 및 적용 가능성에 관한 고찰

최옥병

호서대학교 본초응용과학과 기초과학연구소

Received : 09. 02-12

Accepted : 09. 02-22

**Key Words:**

*Mistletoe extracts,*  
*Anthroposophic*  
*Medicine,*  
*Phytotherapy,*  
*Complementary*  
*medicine*

## The importance of clinical mistletoe cancer therapy and korean mistletoe pharmacopuncture preparation development and application possibility for oriental medicine

Ok-Byung Choi

Department of herbal medicine, Bio medicine Institute, Hoseo University

**ABSTRACT**

**Objectives :** Mistletoe extracts have been in use for around 85 years, predominantly in the area of cancer therapy. Today mistletoe preparations are among the most prescribed drugs in cancer medicine, thus constituting a standard biological therapy in the area of oncology. The purpose of this study is to analyze the practical implications of mistletoe cancer therapy, their clinical status, their preparation techniques and companies.

**Contents :** Mistletoe therapy for cancer has been developed within the context of anthroposophical medicine. One major effect of mistletoe extract is that it stimulates the immune system and cancer defences. In Germany, a total of eight different mistletoe preparations are available, five developed by Anthroposophic Medicine and three evolved from research in phytotherapy. Therapy always consists of an introductory phase in order to test the patient's tolerance, find the right dosage and choose the most suitable preparation. This paper covers the background of mistletoe medical plant materials, mistletoe therapy for cancer, the anthroposophical medicine and clinical research, the practical regulation of treatment, preparation of mistletoe drugs.

**Result & suggestion :** Mistletoe extracts are a complementary treatment of cancer, widely used in integrative cancer care. The study of the integration of korean mistletoe extracts to oriental cancer medicine, its development and feasibility in Korea are urgently needed. The products, substances, compositions of european mistletoe drugs are very similar to those of oriental medicine theory. Applying the mistletoe cancer therapy and its preparation techniques to oriental medicine, the herbal acupuncture preparation should be modernized and korean mistletoe products are to be developed. To this end, government and herbal acupuncture society need to interact each other for the development of oriental mistletoe cancer medicine.

**I. 緒論**

겨우살이는 겨우살이과(Loranthaceae)에 겨우살이속(Viscum)에 속하는 식물로 우리나라에 활엽수에 많이 분포된 꽃과 열매가 황금색을 띠는 겨우살이는 *Viscum*

*album* L. var. *coloratum*으로 분류되어지고 이중 뽕나무에 자라는 겨우살이를 상기생(桑寄生)이라 불린다. 겨우살이는 전 세계 30속 1,500여 종이 있는데 대개 유

럽, 아시아 등지에 많이 분포되어있다. 겨우살이는 2-3월에 꽃이 피고 열매는 늦가을에 맺으며 암수가 다르다.

우리나라에 분포되어 있는 겨우살이는 꼬리 겨우살이 (*Loranthus tanakae* Franch. & sav)와 일반 겨우살이 (*Viscum album* L.) 그리고 동백나무 겨우살이 (*Korthalsella japonica*)의 세 종류가 있는데 꼬리 겨우살이는 강원도, 경상북도 산간지대에서 드물게 볼 수 있고, 일반 겨우살이는 전국어디서나 흔히 볼 수 있으며, 동백나무 겨우살이는 제주도, 남해안 등에서 매우 드물게 관찰되어진다.

겨우살이 식물은 주로 참나무류, 서머나무류 등에 기생하는 상록 활엽수 관목으로 마치 까치둥지 같이 둥글게 자란다. 겨울에 기루의 잎이 다 떨어져도 겨우살이는 늘 질푸른 줄기와 잎을 보이며 열매는 매우 끈적이는 육질의 노란 과육을 갖고 있어 산새들이 좋아하는 먹이다. 열매를 먹은 새가 소화되지 않는 끈적끈적한 씨를 이 나무 저 나무에 배설하면 그곳에서 발아되어 숙주나무의 내수피에 뿌리를 내리고 자란다. 겨우살이는 가지가 두 갈래로 계속 갈라지고 끝에는 두 개의 잎이 마주보고 있는 둥글고 황록색을 띤다. 꽃은 암수 딴 나무로 이른 봄 가지 끝에 연 노란색의 작은 꽃이 피고 열매는 둥글고 연한 노랑 빛으로 반투명체가 되어 속에는 매우 끈적이는 진액을 지니고 있다.

동의보감에서는 상기생(桑寄生)으로 표현되어 약리효능에 대해 “성질이 평하고 맛은 쓰고 달며 독이 없다, 힘줄, 뼈, 혈액, 피부를 충실하게 하고 수염과 눈썹을 자라게 한다. 또한 출혈을 멎게 하고 모세혈관을 튼튼하게 하며 동맥경화를 예방하고 혈압을 낮추는 효과가 있고 관절염과 태동불안, 고혈압으로 인한 두통 등에 효능이 있다” 라고 기록되어 있고 동의학 사전에는 “맛은 쓰고 성질은 평하다, 간경, 신경에 작용하고 풍습을 없애고 간신을 보하며 태아를 안정시키며 젖이 잘나게 한다, 출산 후 자궁수축, 혈압안정, 피맛이 작용, 허리통증경감, 해산 후 자궁의 이완성 출혈 억제 등의 효능이 있다” 라고 밝히고 있다.

일반 겨우살이 중 우리나라에서는 참나무에 기생하는 종류를 약재로 가장 많이 활용하며 이를 일명 곡기생 이라 칭한다. 이러한 겨우살이는 이미 오래전 옛 선조들로부터 초자연적인 힘이 있는 식물로 알려져 있다. 동서양을 막론하고 겨우살이는 집안의 액운을 쫓아내고 온갖 병을 고치며 아이 출산을 돕는 약재로 매우 약효가 탁월한 생약초로 여겨져 왔다.

중국과 한의학 고서에서 밝히고 있는 겨우살이의 임상적 효능들을 요약하면 다음과 같다.

-각기, 간장보양, 강장보호, 거담, 결핵성 당뇨, 고혈압, 관절염, 근골위약, 기침, 당뇨병, 동맥경화성 고혈압, 두통, 모발생성촉진, 면역력 강화, 명목, 반신불수, 보혈, 부인붕루, 부종, 불임증, 산후 각종질병치료, 산후 젖부족, 산후출혈, 상처, 생리통, 소아경련, 신경쇠약, 신경통, 신장보양, 인태, 온신, 옹종, 요술산통, 요통, 월경과다, 월경부족, 유산출혈, 이뇨, 이질, 자궁수축, 자궁출혈, 자궁탈수, 증풍, 지혈, 진정, 진통, 치통, 치한, 태부혈분, 토혈, 통경, 풍습, 항암, 해수, 해열, 협심증 등에 효과가 있다고 한다.

겨우살이의 약재 이용은 특히 독일, 스위스에서 오랜 전통과 역사를 갖고 있으며 암 치료에 광범위하게 활용하고 있다. 그들에 의하면 겨우살이는 항암작용이 가장 강력한 식물로 분류하고 있다. 따라서 80여 년 전부터 겨우살이 항암효과에 대해 집중적으로 연구되어 오고 있으며 이에 따른 주사제 개발이 암 치료 영역에 매우 커다란 역할을 수행하고 있는 실정이다.

겨우살이 제제의 대표적인 약리성분들의 효능은 암 세포에 직접적 독성 효과가 있는 반면 정상세포와 인체에는 정상적 기능을 호전시켜 암 환자의 건강 상태를 개선 시켜 준다는 것이다. 겨우살이 제제의 약리학적 기능과 작용기전은 Tab. 1에서와 같으며 크게 인체의 면역과 암 세포상에 나타나는 효과로 요약되어 지는데

(Tab.1 위치)

먼저 면역학적 측면에서 나타나는 임상효과를 보면

- 암 환자 체온을 상승
  - NK-cell 활성화 및 phagocytose효과
  - Leucocyte 활성화
  - Cytotoxic complement 활성화
  - Mutation 억제
  - Immunsystem 조절
  - Endorphine 생성촉진
- 암 세포상에 나타나는 임상효과는
- Tumor cell 성장억제
  - Survivable time 연장
  - General condition 촉진
  - Chemotherapy & Radiationtherapy side effects 최소화
  - Tumor pain 최소화

이처럼 겨우살이 제제는 암 치료에 필수적인 약리기능

들이 뛰어나 향후 한방적 암치료에 큰 관심을 갖고 연구되어 질 수 있는 의학적 약용식물이라 할 수 있다.

## II. 本論

### 1. Mistletoe Cancer Therapy의 이해

Mistletoe Cancer Therapy의 시초는 1917년에서 1920년까지 Rudolf Steiner와 Ita Wegmann 두 과학자가 Mistletoe 추출물을 이용해 암 환자에게 최초로 적용하면서 알려지기 시작했다. 그 이후로 독일 의료진들 중심으로 암환자의 재활과 재발 장지를 위한 임상에 적용하면서 오늘날 대체, 보완 의학적 암 치료 분야에서 확고한 자리를 구축해 오고 있다.

겨우살이 암 치료제는 대부분 주사제 형태로 제조되어 암 치료에 있어 adjuvant 혹은 palliative 차원에 적극적으로 활용되어지고 단독으로 혹은 항암제나 방사선 치료 시 병용해 암 치료에 활용되어 진다.

지금까지 임상학적으로 밝혀진 것은 겨우살이 주사제를 통해 암세포 괴사효과, 암 환자의 생명연장, 암 환자의 삶의 질 향상 등이 두드러지게 나타난다고 밝히고 있다.

또한 겨우살이 치료를 받는 수많은 환자들과 치료하는 임상인들의 공통적 견해는 치료 후 환자의 상태가 호전되고 통증이 경감되며 면역기능이 호전되는 것으로 밝히고 있다. 최근 들어 겨우살이 치료제의 약리성분들이 규명되어지고 각 성분들의 약리학적 기능들이 밝혀지면서 종양 치료 분야에 커다란 관심을 불러일으키고 있다.

암치료 시 진단의 결과에 따라 치료계획과 방법이 수립되어진다. 이때 서양 의학적 암 치료는 암 발병의 원인과 배경에 크게 관심 갖지 않고 암 크기만을 줄이는 반면, 겨우살이 암 치료에서는 발병의 원인을 매우 중요시 하고 있다. 서양 의학적 암 치료는 발병 부위와 상태만을 고려하는 반면 겨우살이 암 치료는 발병할 수 있었던 원인과 발병기관과 연결되어진 각각의 인체 장기 기능을 중요시 하고 있다는 점이다.

이러한 치료원리는 겨우살이 치료제를 개발한 Rudolf Steiner 박사의 정신, 신경과학적 원리에 근거를 두고 있기 때문이다.

암 질환의 발병에는 개개인별 각각 다른 체질과 특성이 관찰되어지고 또한 암 발병 부위에 발병 시초가 되는 모체는 최초에는 일반성 질환이며 이러한 일반성 질환이 장기

간 그 원인을 제공하여 왔고 그로인해 대사적 이상 현상을 제2차 형질전환이라고 정의하고 있다.

이러한 제2차 형질전환을 증상으로 표출되고 이러한 증상은 개개인별 차별화되어 나타나는 특징 현상이라고 말한다.

겨우살이 암 치료제는 약초 중에 이러한 암 발병과 예후에 나타나는 제2차적 형질전환을 변화시킬 수 있는 유일한 성분들로 구성되어 있다고 주장하고 있다.<sup>1)</sup>

겨우살이 전문 식물학자들이나 Rudolf Steiner는 암세포 성장주기를 제어할 수 있는 근거를 겨우살이 식물 생리에서 찾고 있다. 즉, 겨우살이 식물의 온도와 계절적 독창성을 중요시 하고 있으며 특히 열 발생과 밀접한 관련성을 주장하는데 겨우살이의 경우 겨울에 꽃이 피고 열매를 맺는다는 점이 독창적 암 치료에 일치 된다는 것이다.

암 질환의 특징을 보면 주변이 단단해지고 몸이 차가워지며 정상세포와는 달리 비정상적 세포분열과 성장에 따른 대사체계가 염증성 체질로 전환되어 급기야 주변조직을 침식시키고 나아가 타 장기로 전이 되는 결과를 초래하게 되는데 겨우살이 치료를 받는 경우 염증성 대사체질이 억제되고 체온이 상승되며 환자의 면역기능 및 일반적 상태가 호전되는 결과는 모두 겨우살이의 독특한 식물학적 생리원리에서 기인되어 진다고 주장하고 있다.

지금까지 발표되어진 논문들에서 보면 겨우살이 치료를 받는 경우 특히 인체 면역계에 작용하는 메커니즘이 확연히 다르다는 점이다. 면역력을 상승시키고 면역조절기능을 개선시키며 그로 인해 암세포 독성 효과가 두드러지게 나타난다는 점이다.

겨우살이는 식물학적으로 Loranthaceae에 속하며 주로 유럽, 아시아에 많이 분포되어 있으며 유럽의 경우 주로 백색의 열매를 맺는 종류(Viscum album L. var. album)가 많고 한국산의 경우 열매가 황금색(Viscum album L. var. coloratum)이다.

성장은 매우 느리며 항상 잎, 줄기 모두 진녹색을 띠고 반기생체의 생리체계를 갖는다. 겨우살이는 스스로 광합성을 통해 영양분을 생성하고 수분이나 기타 미네랄 성분은 숙주나무로부터 획득하게 된다.

유럽에서 약용으로 활용되고 있는 겨우살이는 대표적으로 아래와 같이 3종류로 구분되며 종류별 제제는 각각 다른 약리효과가 있다고 한다.<sup>2)</sup>

- 활엽수 겨우살이(Viscum album L. ssp. platyspermum) - 미루나무, 참나무, 버드나무, 단풍나무, 사과나무 등

- 소나무 겨우살이(*Viscum album L. ssp. laxum*) - 소나무, 주목나무, 낙엽송등
- 전나무 겨우살이(*Viscum album L. ssp. abietis*) - 전나무, 백송, 향나무등

## 2. 겨우살이의 암 치료 성분들

1860년 Rensch<sup>3)</sup>는 겨우살이 열매에서 매우 점성이 높고 끈끈한 점액질에서 Viscin 이라는 물질을 규명하였다. 이후 많은 과학자들이 Viscin 물질의 물리·화학적, 약리학적 특성을 밝혀내었고 그 밖에 1900년대 Viscin으로부터 지방, 송진, 오일 등에서 올레아놀산, 세로틴산, 리놀산, 리놀렌산등을 규명하였다.<sup>4)</sup>

Einleger<sup>5)</sup>는 겨우살이 열매의 점액물질의 주성분이 Glycogalactopentose 임을 입증하게 되었고 Leprince<sup>6)</sup>는 송진 속에 암세포독성 효과가 있는 알칼로이드가 주성분임을 주장하고 이 주장은 이후 Khwaja<sup>7)</sup> 등에 의해 입증되어 진다. 특히 이러한 알칼로이드 성분은 한국산 겨우살이에 많이 함유되어 있는 것으로 보고하고 있다.<sup>8)</sup> 그 후 Muller<sup>9)</sup>는 프로피오닐콜린 성분을 분리하였고 Samuelsson<sup>10)</sup>은 g-아미노버터산을 추출하였으며 Obatac<sup>11)</sup>는 겨우살이에서 아미노산 Arginine 함량이 40%, proline이 10%이상 특이하게 높게 함유되어 있음을 밝혀내었다. 반면에 Glutamine, Asparagine, Tryptophane 같은 아미고산이 전혀 검출되지 않는 특이점을 발표하고 있다. 또한 Ammonium sulfate 침전법과 chromatography 방법을 통해 염기성 단백질이 많이 함유되어있음을 확인할 수 있었는데 이 단백질을 VP-16-proteine으로 명명하였다.<sup>12)</sup>

Selaway<sup>13)</sup> 특수 추출법을 통해 암세포 성장억제 물질들이 겨우살이에 다량 함유되었음을 규명하게 되었다.

1942년 Winterfeld, Dorle, Kronenthaler<sup>14)</sup>연구팀은 암 치료에 획기적인 세포독성을 나타내는 Viscotoxine 물질을 분리하였고 이후로 겨우살이 암 치료의 중요성을 본격적으로 연구하게 된다.

1958년 Samuelsson은 Viscotoxine이 탄수화물과 결합되어 있지 않음을 알았고 단순히 아미고산으로만 구성된 물질임이 규명되어진다. 그리고 Viscotoxine은 약리학적으로 매우 독성이 강한 물질로 마치 코브라 독사의 독과 유사성이 있음을 밝히게 되었다.

염기성 polypeptide인 Viscotoxine은 약 5KDa 의 분자량을 나타내며 그 종류는 지금까지 6종류(A1, A2, A3,

B, B2, 1-PS)가 밝혀지고 있다.<sup>15)</sup>

Viscotoxine은 매우 소량으로도 Human Tumor Cell-Test 상에서 강력한 necrotic effects가 관찰되어진다.

그 밖에 Viscotoxine은 Tumor Cell Apotosis를 유도시키는 효과가 있다고 한다. 그리고 Viscotoxine을 Non-Toxic-Concentration을 투여 시(8~85nM) NK-Cell 활성을 통해 암세포 용해효과가 관찰된다고 한다.<sup>16)</sup>

겨우살이 식물체에 함유되어있는 Viscotoxine은 약리학적 측면에서 매우 중요한 물질로 분류되어지고 있다. 세포에 강력한 독성효과 뿐만 아니라 고농도의 경우 hemolytic effects가 관찰되어 진다고 한다.<sup>17)</sup>

지금까지 밝혀진 Viscotoxine의 종류로는 A1, A2, A3, B, I-PS, u-PS로 6종이 밝혀지고 있고 그에 따른 세포독성 효과와(Tab.2)속주나무 종류별 분포량이 각각 다르게 나타나고 있음을 보여주고 있다고 한다.<sup>18)</sup>

(Tab.2 위치)

그 밖에 독성을 나타내는 phoratoxine과 phoratoxineB물질이 계속해서 밝혀지게 되었고<sup>19)</sup> Krupe와 Bird<sup>20)</sup>에 의해 겨우살이 단백질이 계속해서 밝혀졌는데, 바로 겨우살이 암 치료 효과에 가장 탁월한 물질인 렉틴(Lectine)이라 불리는 당단백질이다. 이 단백질은 Galactose 특이 결합 단백질로 암 세포에 결합하는 특징을 갖게 된다. 이 겨우살이 렉틴 단백질은 3가지 종류가 지금까지 규명되어 지고 있으며 ML- I , ML- II , ML- III로 명명하고 있다.<sup>21)</sup>

겨우살이 렉틴 ML- I 은 D-Galactose에 결합 특이성을, 겨우살이 렉틴 ML- III는 N-Acetyl-D-Galactosamine과 결합 특이성을 그리고 겨우살이 렉틴 ML- II는 위 두 가지 탄수화물 체에 잘 결합하는 특이성을 갖고 있어 암세포의 결합과 면역활성에 결정적으로 중요한 역할을 수행하는 것으로 보고 있다.

겨우살이 렉틴물질은 구조상 A-chaine과 B-chaine으로 구분되며<sup>22)</sup> 이 구조식이 밝혀지면서 겨우살이 암 치료 효과에 관한 큰 관심을 갖게 된다.<sup>22)</sup>

겨우살이 Lectine은 약 60KDa의 분자량 크기로 Glycosilic polypeptidechain B-chain과 cytotoxic Ribosom-inactiv-A-chain이 Disulfate 형으로 서로 결합되어 있다고 한다.<sup>23)</sup>

겨우살이 렉틴을 배양세포에 투여 시 intracellular ca<sup>2+</sup>의 변화, 세포벽 구조변화, chromatin의 밀도 증가, free radical물질과 강력한 결합, Apo2.7분자 생성증가, cas-

pase3 생성활성, phosphatidylserin-translocation, DNA-fragmentation 등의 효과들이 관찰되어 진다고 한다.<sup>24)</sup>

겨우살이 렉틴은 강력한 세포독성효과 이외에도 인체 면역기능 활성화 효과들이 있음이 많은 논문들에서 밝혀지고 있는데 그 대표적 효과들을 요약해 보면 인체 체온상승 효과, Macrophage 활성화효과, phagocyte 증강효과, Thymocyteproliferation stimulation 효과, T-Lymphocyte activation효과, Lymphocyteproliferation stimulation효과, CD8+-T-Lymphocyte를 통한 cytotoxicity 증가, NK-Cell activation효과 그리고 Histamin 분비억제 효과 등이 있음이 밝혀지고 있다.<sup>25)</sup>

한편으로는 겨우살이 렉틴 종류는 겨우살이 숙주나무 종류 그리고 계절에 따라 각각 다르게 분포되어 있음이 밝혀지고 있다.

이 밖에 약리학적으로 중요한 의미를 갖는 다른 성분들이 밝혀졌는데 그 대표적 성분으로는 Polysaccharide, oilgosaccharide등이다. 이러한 성분들은 Arabinogalactane의 유도체 성분들이 입증되어지고 있다.

### 3. 겨우살이 성분들의 약리학적 기능들

1907년 겨우살이는 동물과 인간에게 있어 혈압을 낮추는 효과가 있다고 Gaultier 에 의해 밝히고 있다.

Muller<sup>26)</sup> 겨우살이 propionylcholine 성분에 의해 신경전달물질 아세틸콜린의 조절기능이 있다고 밝히며 Samuelsson<sup>27)</sup>은 g-Aminobutert산이 혈압을 낮추는 효과가 있다고 주장하고 있다.

Koch는 겨우살이의 암 치료 효과에 관한 임상연구 결과를 밝히고 있는데 겨우살이 추출물이 암세포 괴사 및 암세포 성장 억제기능이 있는 반면 정상세포에는 영향을 주지 않는다고 주장하고 있다.<sup>28)</sup>

다양한 육종 암과 Ehrlich-Ascites-Carcinoma cellline에 겨우살이 추출물로 실험한 결과 암세포 괴사 및 성장억제 효과가 공통적으로 나타나고 Buehl<sup>29)</sup> 실험에서 인위적으로 종양을 이식한 실험동물의 경우 대조군에 비해 실험군의 쥐들이 38일 이상 더 생존한 것으로 밝히고 있다.

1965년 Seeger의 실험결과 겨우살이 추출물 투여 시 암세포 성장이 확연히 지연되는 결과가 나타나는데 이는 백혈구 기능 활성화에 의한 결과로 보여지며 1966년

Zschesche<sup>30)</sup>의 연구에서 겨우살이 제제를 정맥주사 투여 시 phycocytose activity가 급격히 증가된다는 것을 관찰할 수 있었다.

1979년 Bloksma<sup>31)</sup> 겨우살이가 인체면역 조절기능이 있음이 규명되어지며 Rentea<sup>32)</sup>는 겨우살이 투여 시 토끼와 쥐의 흉선기관이 커지고 활성화되어 진다고 밝히고 있다.

Khwaja<sup>33)</sup>는 겨우살이에 다량 함유된 알칼로이드가 백혈병 암세포에 독성으로 작용한다는 사실을 주장하고 있다. Ulrich와 Hulsen<sup>34)</sup>의 연구에서 겨우살이 추출제제는 Hela cell 과 L-cell에 세포독성 효과가 두드러지게 나타난다고 밝히고 있다. 이들은 겨우살이 농도에 따라 인간 백혈병 세포 성장 억제율이 각각 다르게 나타나며 Vester<sup>35)</sup>연구에서 겨우살이 성분 중에 VP16이 암세포에 cytotoxic, anticancerotic, cytostatic effects가 있다고 밝히고 있다. 위 연구에서 VP16 300ng/체중 1kg당을 투여 시 백혈병 암세포 괴사율이 50%이상 나타나고 Viscotoxine 0.8mg/kg 투여 시 실험토끼의 치사량이라 밝히고 있다.

겨우살이 Lectine 물질의 경우 적혈구나 암세포에 결합하는 능력이 탁월하고 특히 Ehrlich-Ascites-Tumor Cell의 경우 세포벽에 겨우살이 Lectine 결합수용체가 정상세포보다 월등히 많이 존재한다는 사실을 밝히고 있다.

겨우살이 Lectine이 암 세포벽 수용 체에 결합하게 되면 ribosomal protein 합성이 차단되어 결국 암세포 괴사가 진행된다고 한다.<sup>36)</sup>

Franz<sup>37)</sup> 연구결과에 의하면 겨우살이 Lectine은 immunoglobuline과 결합하는 능력이 뛰어나고 그로인해 인터류킨 생성이 활발해지고 phagocyte activation 이 진행되며 1986년 Hajto 연구결과에 의하면 겨우살이 Lectine 투여로 large granular lymphocyte 와 NK-cell이 매우 활성화되어진다고 밝히고 있다. 계속되는 연구결과에서 겨우살이 Lectine 함량에 따라 면역 활성화 및 암세포 독성 효과가 환자별로 각각 다르게 나타남을 보여주고 있으며 Hajto 연구결과에 의하면 Lectine ML- I의 투여량은 1ng/체중 kg이 가장 이상적인 함량이라는 결론을 내리고 있다.

겨우살이 약리성분들과 각각의 성분들이 암세포 및 인체면역에 미치는 기능들은 아래 Tab. 3과 같다.

(Tab.3 위치)

#### 4. 겨우살이 제제의 임상역학적 효과

이미 1933년 Kaelin은 겨우살이 추출제제가 암 환자에게 임상역학적 효과가 탁월함을 주장하고 있다. 그 이후 수많은 임상 발표연구에서 Koch<sup>38)</sup>의 경우 암세포의 괴사 유도 기전을 밝혀내었고, 겨우살이 암치료제로 치료받은 환자들의 수많은 임상 연구논문에서 겨우살이 치료제의 효과들을 입증하고 있다. 공통적으로 나타나는 임상적 효과로는 환자의 상태호전, 삶의 질 향상, 통증경감, 생명연장, 재발억제, 전이억제 등의 순으로 밝히고 있다. 특히 intrapleural instillation 의 경우 직접적인 겨우살이 추출제 투여로 부작용이 없이 양방 의학적 치료효과와 동일한 수준의 결과를 보여주고 있다.<sup>39)</sup>

Kiene<sup>40)</sup>의 연구보고에 의하면 최근 controlled study 임상연구논문 36편에서 겨우살이 치료군 과 대조군을 비교했을 때 생명연장 효과가 매우 유의성이 있게 나타나고 있다.

수많은 겨우살이 임상전문인들의 풍부한 경험에 의하면 겨우살이 치료 시 환자 개개인의 체질과 특성에 맞는 용량이 중요하다는 것이다. 또한 개개인별 임상소견에 의하면 겨우살이 치료로 완치되는 사례 또한 드물게 보고되어 지며, 암의 재발방지, 전이억제, 성장지연 등의 효과가 있음이 자주 보고되고 있다. 그리고 많은 임상 논문들에서 겨우살이 치료를 통해 암환자의 기력증진, 식욕증진, 수면개선, 체온정상, 감염질환 예방 등의 효과들이 보고되고 있다.

또한 혈청학적 분석을 통해 겨우살이 치료를 받은 암 환자들에게 공통적으로 백혈구 증가, 혈소판 증가, cytokine 생성증가, T4/T8-Ratio 개선, NK-cell증가, Apoptosis 개선효과 등이 관찰되어 진다.

#### 5. 겨우살이 주사제 제조방법

지금까지 겨우살이 주사제는 독일 겨우살이 전문 제약 회사에서 활발하게 개발, 생산되어 지며 주사제 원료로 사용되는 겨우살이는 중부 유럽권 에서 자생하는 겨우살이를 여름, 겨울 1년에 2차례 수확하여 사용한다. 겨우살이는 겨울에 백색을 띠는 열매를 맺는 *Viscum album L* 종으로 주로 3가지 종류가 제약에 사용되어진다. 첫째는 활엽수에서 자라는 *Viscum album L. ssp. album*, 둘째, 소나무에서 자라는 *Viscum album L. ssp. austriacum*, 전나무에서 자라는 *Viscum album L. ssp. abietis*가 있

다. 이밖에 갈참나무, 사과나무, 포플러나무, 버드나무, 산사자나무 겨우살이를 제약에 활용하고 있다.

암 치료용 겨우살이 주사제 개발은 1920년 Rudolf steiner의 정신과학적 이론에 기초를 두고 있다.

겨우살이 제제는 모두 주사제 형태로 제조되어지고 제조 시 겨우살이 열매와 잎, 줄기 모두 사용되어지며 수확 시기는 항상 일정한 날짜에 가급적 오전시간에 채취하고 모든 제제가 겨울, 여름에 수확한 것을 동일한 양 혼합하여 사용한다.

제제는 1ml 혹은 2ml 주사용 앰플에 충전 되며 특별한 경우를 제외하고는 s.c, i.v, i.m 용으로 활용되어지고 특정한 암 종류의 경우 암 부위에 직접 주입하는 방법으로 치료한다. 치료표준을 위해 대부분 포장을 시리즈 용량단위로 제조하고 있다.

#### 6. 제조사별 제조방법과 차이점

각 제조사별로 제조방법이 차이가 있으며 제조 및 적용에 관한 것은 Tab.4 에 정리하였다.

(Tab.4 위치)

##### 1) Abnoba Viscum®

이 제약회사 제품은 겨울산, 여름산 겨우살이를 혼합하여 특수 제작된 추출기를 이용해 신선한 겨우살이를 이용해 추출하여 제조한다.

제제의 특징은 추출과정에 산화억제 방법을 활용하고 추출 시 겨우살이 세포벽의 구성성분인 Lipid를 Micell 형태로 colloidal solution 형태로 표준화시켜 추출 후 독창적인 Mix 방법으로 10배수로 희석하여 제조하는 동종요법 원리를 이용한다.

##### 2) Eurixor®

이 제제는 특허 되어진 고유방식에 의해 추출하며 추출물은 Fr.E.Koch 방식에 따른 암 세포의 괴사효과를 통해 검증을 거쳐 생산되어 진다.

추출된 제제는 또한 겨우살이 Lectin I (MLI)의 함량을 표준화시켜 치료 시 임상의로 부터 치료표준화 설정을 용이하게 한다.

따라서 다른 제제와는 달리 용량과 종류를 한 가지만 생산한다. 정맥주사용으로 주로 활용되어 진다.

### 3) Helixor®

이 제제는 특수 Mix-system과 원심분리기를 이용해 제조한다. 제제의 원료는 사계절 네 번에 걸쳐 수확한 것을 이용하며 혼합 추출된 원료는 특정 혈액 암 세포의 세포 독성효과를 분석 관찰하여 각 제제의 약리학적 검증을 통해 표준화시키며 그 밖에 7가지 기준검사를 통해 제조되어진다.

이 제제는 주로 피하주사용으로 활용되어지며 종류는 사과나무(M), 갈참나무(Q), 소나무(A) 3종류이며 용량은 각 종류별로 0.01mg, 0.1mg, 1mg, 5mg, 10mg, 20mg, 30mg, 50mg, 100mg 시리즈로 나와 있다.

### 4) Iscador®

이 제제는 신선한 여름산, 겨울산 겨우살이를 추출한 후 미생물을 이용해 발효시켜 제조한다. 발효가 끝난 원료는 특수 제작된 원심분리기 Mix-system을 이용해 희석하여 제조한다. 이 때 타 회사 제품과는 달리 원료용액에 특정 금속물질을 혼합하게 된다.

생산되는 제품종류는 4가지이며 용량은 20-1에서 20-6, 20-8 그리고 20-10 까지 있다.

이 밖에도 Iscusin-Viscum®, Isorel®, Plenosal® 등이 상용화되어 유통되어지고 있으며 각각의 제법, 제조 등의 특성들이 조금씩 다르게 고려되어 제조하고 있다.

## 7. 임상 적용 시 고려할 점들

각 제조사들의 제품들마다 종류, 용량 등이 독특하게 제공되어 지고 있고 Packaging 단위가 각각 다르다.

임상에 적용 시 공통점은 치료받는 환자의 상태에 따라 개개인별 반응에 따라 독창적으로 적용한다는 점이다. 또한 치료시초는 저용량으로 시작하여 환자의 반응 결과를 관찰하며 서서히 용량을 높여간다는 점이다.

반응 관찰은 주사부위의 붉은 반점 크기와 범위, 그리고 체온의 변화를 1차적으로 체크한다.

이어서 계속 치료에 따른 갖가지 parameter를 기준으로 치료용량과 시기를 정하게 된다.

주사부위의 붉은 반점 크기는 직경 5cm를 기준으로 하며 5cm이하이면 용량을 높이고 5cm이상이면 용량을 줄여 치료한다.

체온변화는 주사 후 1일 평균체온 0.5℃ 상승을 기준으로 하며 이하인 경우 용량을 높이고 이상을 경우는 용량을

줄여 투여함을 원칙으로 한다.

겨우살이 주사제 투입 시기는 가급적 오전시간을 택하며 주사 후 일시적으로 1~2일정도 약간의 피로감과 무기력증 현상이 나타나는 것은 오히려 바람직한 증세로 보고 있다.

치료 1~2개월 후 환자의 일반상태가 호전되고 1일 체온이 정상화되어 지면 유지 치료가 개월 진행되어 진다.

주사 주기는 보통 1주일에 1~2회 정도로 하며 6주 동안 지속하고 이후 2주일 동안 휴식기를 갖는다.

주사주기 및 휴식기는 치료 전문의에 따라 환자상태를 고려하며 변경되어질 수 있고 휴식기를 갖는 이유는 인체의 면역회복 및 조절기능, 활성기능을 통해 인체의 자연치유력을 극대화시키기 위함이다.

그동안 발표된 임상연구결과를 보면 저용량 주사는 인체 면역기능을 modulation 시키는 효과가 있고 고용량 주사는 암 세포 직접독성 효과를 증대시키는 것으로 보고하고 있다.

대부분의 제조사들은 암의 종류에 따라 치료제 종류를 각각 다르게 추천하고 있는데 유방암의 경우 사과나무 겨우살이제제를, 폐암의 경우 소나무나 참나무 겨우살이를 추천하고 있다.

암 환자 사후관리 때는 겨우살이 치료를 지속적으로 진행시키는 것이 일반적이고 고 위험군 예비 암 환자의 경우 저용량을 제한된 기간에 투여하며 특히 수술, 방사선, 항암치료 병용 치료 시 일정기간동안 겨우살이 주사제를 투여해 부작용 억제 및 면역력 회복을 목적으로 투여한다.

말기 암환자들에게는 고용량 투여를 원칙으로 하며 이때 암 통증 경감효과가 두드러지게 나타난다고 보고하고 있다.

치료기간은 겨우살이 주사제의 부작용이 거의 보고되지 않아 장기간 투여를 원칙으로 하고 기간은 보통 5년간 치료 후 1~2년 휴식기를 갖도록 권하고 있다. 휴식기에 면역력저하, 종양표식인자 상승, 심리적 압박감과 스트레스 증가 시에는 곧바로 다시 겨우살이 투여를 권장하고 있다.

## III. 結論

### 1. 겨우살이 암치료제의 유럽 현황

유럽산 겨우살이의 의학적 활용은 지금으로부터 약 88년 전 1920년대 인지 의학(Anthroposophic Medicine)

의 창시자 Rudolf steiner 의 정신과학적 이론에 의해 최초로 도입되었고 암치료제로 주사제 형태의 개발은 당시 Rudolf steiner의 동료 Ita wegmann에 의해 제조되기 시작했다.

당시 겨우살이 암 치료 컨셉은 오늘날과 같은 현대 과학적 실험에 기초를 두었다기 보다 겨우살이 식물의 독특한 특징이 비정상적 암세포의 성장과 생리체계와 유사점을 갖는 점에 착안하여 암 치료의 상관성을 이해하였고 그에 따른 정신, 신경과학적 논리에서 겨우살이 암 치료의 개념을 정립하였다고 볼 수 있다.

지금까지 80여 년간 겨우살이의 암 치료 분야에 광범위한 연구가 진행되어 왔고 발표되어진 논문도 3,000여 편이 넘는다. 초창기 겨우살이의 암치료 방향은 겨우살이를 통해 암세포에 직접적인 독성 효과를 기대하기 보다는 long time adjuvant therapy를 통한 non-toxic effects에 기초를 두었다.

이러한 기초에 근거를 두고 1970년대 들어 각 제약회사별로 겨우살이 암 치료에 개발에 박차를 가하기 시작했고 각 제제별로 제법의 특성과 임상적 적용의 차별화를 추구해왔다. 지금까지 겨우살이 제제는 주로 독일에서 연구, 개발되어져 왔으며 그 대표적인 제제명은 Abnoba, Iscador, Helixor, Eurixor, Iscusin, Vysorel 등을 꼽을 수 있다.

제제 유형과 특징에 따라 좀 더 구체적으로 분류하면 겨우살이 제제는 크게 Anthroposophic preparate(인지의학제제)와 phytomedical preparate(약초의학제제)로 구분되어지며 인지의학은 정신과학적 통합치료 개념이 강하고 여기에 속하는 제제로는 Abnoba, Helixor, Iscador, Iscusin, Isorel 제제들이며 약초의학은 현대 의학적 약리 기능을 중요시하는 이념으로 여기에 속하는 제제로는 Cefalektin, Eurixor, Lektinol 제제들이다.

오늘날 겨우살이 암 치료제는 현대 의학적 암 치료에 매우 중요한 부분을 차지하게 되었고 유럽권 나라의 암 환자 절반이상이 겨우살이 치료제로 치료를 받고 있는 실정이다.

대부분의 겨우살이 제제들은 수확 후 곧바로 생 겨우살이를 제약회사별로 특화시킨 제법화 기술을 통해 제조하고 Eurixor, Lektinol 제제는 겨우살이 Lectine ML- I 을 일정량 표준화 하였다는 특징이 있다.

유럽산 겨우살이 제제의 제조 및 제법화 기술을 응용할 경우 한국산 겨우살이 제제를 약침용으로 개발할 수 있는 충분한 가능성이 있을 것으로 사려 되어 진다.

## 2. 겨우살이 제제별 임상적 적용 특징

겨우살이 제제는 대부분 암 치료제로 개발되었고 투여 방법은 복부에 피하주사(s.c) 형태를 취한다. 드물게 농축액으로 경구투여용으로 개발되어지는데 이 제제는 소아암 환자에게만 적용한다고 한다.

최초 치료는 적은 용량부터 시작해 환자의 반응상태에 따라 용량을 점차 증가 혹은 감소 시켜가며 치료함을 원칙으로 하고 있다. 필요시 제제의 종류를 바꾸어 치료한다.

겨우살이 제제의 임상적 적용에 있어서 가장 큰 특징은 약물의 직접 독성 효과 보다 암 환자의 자연 치유력을 향상시켜 궁극적으로 몸 안에서 스스로 암 세포 성장을 억제시키는 효과를 유도 한다는 점에서 우리 한의학적 치료 컨셉과 일치한다고 볼 수 있을 것이다.

제제별 임상적 적용의 특징을 보면, 인지의학적 제제들(Abnoba, Helixor, Iscador, Iscusin, Isorel)은 시리즈 팩을 제공하고 있고 동종요법 희석원리에 따라 30배수 희석된 D30에서 고농도 농축액 100mg까지 제조사 별로 다양한 용량을 제공하고 있으며 피하주사 부위의 붉은 반점 크기 및 체온의 변화, 그 밖에 면역학적 기준들의 변화에 따라 치료용량에 차별화를 둔다는 점이며 암 환자의 특성과 암 종류에 따라 치료제제의 종류를 각각 다르게 적용한다는 점이다.

반면에 약초 의학적 제제들(Cefalektin, Eurixor, Lektinol)은 겨우살이 Lectine (ML- I)을 표준화시켜 제조하며 치료제 종류 또한 한 종류로만 국한되어있다. 이 제제는 체중(kg)에 따라 ML- I 의 투여량을 정해 놓고 환자의 반응상태에 따라 주사 횟수와 투여 용량을 가감시키는 방법을 택하고 있다. 이러한 방법은 임상의로부터 주관적이 아닌 객관적 데이터를 용이하게 확보할 수 있고 치료 시 재현성이 확보된다는 측면에서 이러한 제제를 선호하는 경향이 크다고 할 수 있다.

지금까지 활용되어지고 있는 한의학적 대부분의 약침 제제들이 독일의 겨우살이 약초 의학적 제제들과 유사성을 갖고 있다는 점에서 향후 한국산 겨우살이 약침 제제를 개발할 경우 인체에 나타날 수 있는 반응 상태를 체크할 수 있는 객관적 데이터를 표준화 시킨다면 많은 한의사들이 겨우살이 약침제제를 독창적 암치료 영역에서 광범위하게 임상에 활용할 수 있을 것으로 판단되어진다.

### 3. 겨우살이 치료제의 제법 표준화의 중요성

모든 유럽산 겨우살이 주사제의 제조는 각각의 제조사 별로 표준화 방법을 확립하여 생산하고 있다. 이러한 표준화 방법에는 겨우살이 수확시기, 사용부위, 수확방법, 식물의 종류, 혼합기술, 혼합비율, 추출방법, 충전 기술, 품질 관리, 생물학적 활성도 측정, 물리, 화학적 기준 수치 등을 포함하고 있으며 특히 약리학적 유효성분들의 일정수준을 유지할 수 있도록 분석 및 검증방법들 또한 표준화 하여 생산한다. 무엇보다도 제법 표준화의 핵심은 열매, 잎, 줄기의 혼합비율이고 겨울산과 여름 산의 배합과정에 유효성분의 상호보완 작용을 통한 약성강화 기법(*potenzierung*)이라 할 수 있다.

한국산 겨우살이의 경우 면역강화 및 암 세포 독성 유도 물질이 유럽산에 비해 훨씬 농도가 강하고 약리학적으로 우수한 것으로 입증 되어지는 만큼 한국산 겨우살이를 약침제로 제조 시 원료선정, 혼합, 균질화, 활성도 확인실험 등 제법의 표준화 방법(*process-standardization*) 확립은 필수적 요건이라 사려 된다.

### 4. 겨우살이 제제의 독창적 작용기전 및 효과

겨우살이 제제의 직접적인 암 세포 독성효과 이외에 인체에 미치는 기능은 크게 두 가지로 요약되어 진다.

첫째는, 암환자에게 필수적인 *Immunsystem modulation* 효과로

- 겨우살이를 통해 *Cancer cell*의 *Apoptosis*를 유도하여 암 세포의 지속적 성장을 차단하고 결과적으로 종양이 감소되는 효과가 나타나며

- 암 세포 성장에 따른 면역기능 약화 현상을 겨우살이 제제를 통해 정상적으로 회복시키며

- 겨우살이는 인체에서 약한 *inflammation* 효과와 체온 상승 효과를 유도해 암성 체질을 건강 체질로 전하시켜 체내 물질대사 기능을 활발하게 촉진시켜주고

- 건강한 세포의 유전자(*DNA*)를 보호하고 지속적 변형과 손상을 차단시키는 기능을 갖으며 이 경우는 겨우살이 전체 구성 성분이 함께 작용 할 때 그러한 효과가 나타난다고 주장한다.

두 번째로는 *Life quality* 향상 효과로

- 겨우살이 투여 환자의 경우 전체적인 컨디션이 상승

되고 의욕이 증가되고

- 식욕이 향상되고 소화기능이 호전되며

- 수면의 질이 개선되고 감기, 몸살에 적응 능력이 증가되고

- 기분과 감정이 밝아지고 암성 통증이 경감되어지며

- 궁극적으로 겨우살이 치료 환자들의 경우 생명연장 효과들이 있음이 임상논문들을 통해 밝히고 있다.

따라서 양방 의학적 약물 치료원리인 직접적인 세포독성 효과는 치료효과도 미비할 뿐만 아니라 약물 독성으로 인한 인체부작용이 너무 크고 대부분의 부작용들은 회복되지 못하는 성격들이며 치료가 장기화시 약물 내성 체계로 더 이상의 치료가 불가능해지는 단점이 있는 반면 겨우살이 암 치료는 내성 체계나 부작용이 전혀 나타나지 않는 반면 암 성장 억제효과나 삶의 질을 향상시키는 효과가 뛰어난 것으로 밝혀져 향 후 암 치료에 양방의학 못지않게 매우 중요한 역할을 수행할 것으로 보여 진다.

### 5. 한의학적 암 치료의 획기적인 새로운 영역 구축 가능성

유럽산 겨우살이 제제의 개발 및 치료를 보면 그들의 기본 원리는 한의학적 이론과 원리에 근거를 두고 있음을 알 수 있다.

겨우살이 원료의 처리, 추출방법, 혼합기술, 숙성과정, 치료 전반 과정 등이 음과 양의 원칙을 중시하고 물질과 정신의 통합 의학적 배경에 기초를 두고 있으며 특히 질병 치료의 궁극적인 목표가 기와 혈의 소통에 초점을 맞추고 있고 인체의 대사기능 전반에 걸쳐 암성 체질을 건강체질로 전환시키는 생리대사 변화를 중요시 한다는 점에서 겨우살이 암 치료제는 한의학적 고유의 치료제로 이해되어 질 수 있으며 향 후 한의학적 암 전문치료 영역에서 매우 중요한 역할을 수행 할 수 있을 것으로 판단되어 진다.

유럽산 겨우살이와는 달리 한국에서 자생하는 겨우살이의 경우 우리 인체와 체질에 더 잘 맞을 수 있으며 많은 연구논문에서 한국산 겨우살이가 유럽산에 비해 암세포에 더욱 강력한 약효를 나타내는 것으로 밝히고 있어 제법기술만 표준화 하고 치료프로그램이 확립되어 질 경우 한국에서의 암 치료 분야에 새로운 전환점이 만들어 질 것으로 기대되어 진다.

현재 독일산 겨우살이 제제 중 *Helixor* 와 *Abnoba* 제제가 수입되어 양방의학에서 활발히 적용되어지고 있는

실정이지만 겨우살이 치료제의 특성은 양방 의학적 암 치료 특성과 차이가 크고 기대효과 및 적용 방법에 일치되지 않는 문제점들을 갖고 있다. 또한 양방의학에서는 겨우살이 치료제를 항암제와 같은 약물 주사제로 인식하는 경향이 있다. 그 결과 암세포의 직접적인 세포독성 효과만을 기대하고 인체의 대사 전반에 걸친 한의학적 개념들은 무시되어지는 경향이 크다. 암환자의 대부분이 암세포의 직접적인 원인이 아닌 인체 전반에 걸친 대사기능과 면역기능 상실로 사망한다는 사실로 비춰볼 때 겨우살이 암 치료제는 제제 특성상 반드시 한의학에서 적용되어 질 때 확실한 임상적 효과를 기대할 수 있을 뿐만 아니라 한의학적 약침제로 개발 시 한국적 토종 겨우살이는 유럽산에 비해 한국인의 체질과 대사에 더욱 효율적인 제제로 개발되어 질것으로 사려 된다.

현재 치료에 적용되어 지고 있는 유럽산 겨우살이 제제의 경우 1회 투여 용량이 대부분 0.01mg에서 10mg 내외의 것이다. 이러한 측면에서 한국산 겨우살이 원료 1kg이면 1mg용 약침제제 앰플 1백만 개를 생산할 수 있다.

지금까지 한의학 분야에 표준화된 암치료프로그램이 전무한 상태에서 향후 한국산 겨우살이 제제를 약침제제로 개발 시 유럽산 보다 더욱 우수한 제제로 개발되어 질 수 있고 국가적으로는 수입에 따른 의학적 비용 또한 상당히 절감할 수 있는 계기가 만들어 질 것이며 이를 통해 한의학 암 치료의 새로운 영역을 구축해 나아갈 수 있는 새로운 전환점이 만들어지게 될 것으로 사려 된다.

#### IV. 參考文獻

1. Goebel, T., Dorka, R.: Zur Morphologie und zur Zeitgestalt der Mistel (*Viscum album* L.). Tycho de Brahe-Verlag, Niefern 1986
2. Aymon, P.: Mistletoe in advanced Cancer. The Cancer Journal 3. 1990; 123, Suppl. 3
3. Reinsch, P.: Neues Jahrbuch für Pharmazie, Band 14, J.C. Mohr, Heidelberg. 1860
4. Obata, Y.J.: agric. Chem. Soc. Japan 17 . 1941; 110
5. Einleger, I., Fischer, J., Zellner, J.: Mh. Chem. 1923 ; 44 : 277
6. Leprince, M.: ibid. 1907 ; 145 : 940
7. Khwaja, T.A., Dias, C.B., Pentecost, S.: Recent Studies on the anticancer activities of Mistletoe (*Viscum album*) and its alkaloids. Oncology. 1986 ; 43 : 42-50
8. Havas, L.J.: Effects of colchicin and of *Viscum album* preparations upon germination of seeds and growth of seedlings. Nature (London). 1937 ; 139 : 371-372
9. Müller, E.A., Anderer, F.A.: Chemical specificity of effector cell/tumor cell bridging by a *Viscum album* rhamnogalactouran enhancing cytotoxicity of human NK cells. Immunopharmacology. 1990 ; 1 : 69-77
10. Samuelsson, G.: Mistletoe Toxins. System. Zoology. 1973 ; 22 : 566-569
11. Obata, Y.J.: agric. Chem. Soc. Japan 1941 ; 17 : 219
12. Franz, H.: Inhaltsstoffe der Mistel (*Viscum album* L.) als potentielle Arzneimittel. Pharmazie Suppl. 2. 1985 ; 40 : 97-104
13. Selawry, O.S., Schwartz, M.R., Haar, H.: Tumor-inhibitory activity of products of Loranthaceae (mistletoe). Proc. amer. Assoc. Cancer Res. 1959 ; 3 : 62-63
14. Winterfeld, K., Kronenthaler, A.: Zur Chemie des blutdrucksenkenden Bestandteils der Mistel (*Viscum album*). III. Mitteilung. Arch. Pharmaz. 1942 ; 280 : 103-115
15. Giudici, A. M., Regente, M. C., Villalain, J., Pfüeller, K., Pfüeller, U., de la Canal, L. Mistletoe viscotoxins induce membrane permeabilization and spore death in phytopathogenic fungi. Physiol. Plant., 2004 : 121 : 2-7.
16. Tabiasco, J., Pont, F., Fournie, J. J., Vercellone, A. Mistletoe viscotoxins increase natural killer cell-mediated cytotoxicity. Eur. J. Biochem., 2002 ; 269: 2591-2600.
17. Andersson K.E., Johannsson M. Effect of viscotoxin on rabbit heart and aorta, and on frog skeletal muscle. Eur. J. Pharmacol. 1973 ; 23 : 223-231.
18. Schaller G., Urech, K., Giannattasio, M. Cytotoxicity of different viscotoxins and

- extracts from the European subspecies of *Viscum album* L. *Phytother. Res.*, 1996 ; 10: 473-477.
19. Thunberg, E.: Phoratoxin B, a toxic protein from the mistletoe *Phoradendron tomentosum* sp. *macrophyllum*. *Acta Pharmac. suecica*. 1983 ; 20 : 115-122
  20. Boie, D.: Arbeitsbericht Nr. Verein für Leukämie- und Krebstherapie, Rosenfeld 1977 ; 12
  21. Franz, H., Ziska, P., Kindt, A.: Isolation and properties of three lectins from mistletoe (*Viscum album* L.). *Biochemical Journal*. 1981 ; 195 : 481-184
  22. Franz, H., Ziska, P., Kindt, A.: A simple method for the preparation of the two different chains of the mistletoe lectin I. *Lectins-Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry* 2. Walter de Gruyter & Co., Berlin - New York 1982
  23. Agapov, I. I., Tonevitsky, A. G., Moisenovich, M. M., Maluchenko, N. V., Weyhenmeyer, R., Kirpichnikov, M. P. Mistletoe lectin dissociates into catalytic and binding subunits before translocation across the membrane to the cytoplasm. *FEBS Lett.*, 1999b : 452: 211-214.
  24. Bantel, H., Engels, I., H., Voelter, W., Schulze-Osthoff, K., Wesselborg, S. Mistletoe lectin activates caspase-8/FLICE independently of death receptor signaling and enhances anti-cancer drug-induced apoptosis. *Cancer Res.*, 1999 ; 59: 2083-2090.
  25. Kienle, G. S., Kiene, H. *Die Mistel in der Onkologie - Fakten und konzeptionelle Grundlagen*. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York. 2003
  26. Müller, J.A.: *Arch. Pharmaz.* 1932 ; 270 : 449
  27. Samuelsson, G.: *Phytochemical and Pharmacological Studies on Viscum album* L. - III. Isolation of a hypotensive substance: Gamma-aminobutyric acid. *Svensk. farmac. Tidskr.* 1959 ; 63 : 545-553
  28. Chernov, W.A.: *Trud. Akad. med. Nauk SSSR*, *Vopr. onkol.* 1954 ; 7
  29. Buhl, S.A.: Zur Wirkung von Iscador® und eines aus diesem gezüchteten Bakterienstammes auf einen Mäusetumor und den tumortragenden Organismus. *Dissertation, Heidelberg*. 1961
  30. Zschiesche, W.: Die Wirkung von Iscador® auf Phagocytoseaktivität des reticulohistiocytären Systems. *Mber. dtsh. Akad. Wiss.* 1966 ; 8 : 750-754
  31. Bloksma, N., van Dijk, H., Korst, P., Willers, M.: Cellular and humoral adjuvant activity of a mistletoe extract. *Immunobiol.* 1979 ; 156 : 309-319
  32. Rentea, R., Lyon, E., Hunter, R.: *Biologic Properties of Iscador®: A Viscum album Preparation*. I. Hyperplasia of the Thymic Cortex and Accelerated Regeneration of Hematopoietic Cells following X-Irradiation. *Lab. Invest.* 1981 ; 44 : 43-48
  33. Khwaja, T.A., Varven, J.C., Pentecost, S., Pande, H.: Isolation of biologically active alkaloids from Korean mistletoe *viscum album, coloratum*. *Experientia (Basel)*. 1980 ; 36 : 599-600
  34. Hülsen, H., Mechelke, F.: The influence of a mistletoe preparation on suspension cell cultures of human leukemia and human myeloma cells. *Arzneimittelforschung*. 1988 ; 32 : 172-179
  35. Vester, F., Bohne, L., El - Fouly, M.: Zur Kenntnis der Inhaltsstoffe von *Viscum album*. IV: Biologisches Verhalten einzelner Proteinfractionen. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 1968 ; 349 : 495-511
  36. Stirpe, F., Legg, R.F., Onyon, L.J., Ziska, P., Franz, H.: Inhibition of protein synthesis by a toxic lectin from *Viscum album* L. (mistletoe). *Biochem. J.* 1980 ; 190 : 843-845
  37. Franz, H., Haustein, B., Luther, P., Kuroпка, U., Kindt, A.: Isolierung und Charakterisierung von Inhaltsstoffen der Mistel. *Acta biol. med.*

- german. 1977 ; 36 : 113-117
38. Koch, Fr.E.: Experimentelle Untersuchungen über entzündungs- und nekroseerzeugende Wirkung von Viscum album. Zeitschr. Ges. exper. Medizin 1938 ; 103 : 740-749
39. Stumpf, C. und Schietzel, M.: Intrapleurale Instillation eines Mistelextraktes aus Viscum album (L.) zur Behandlung maligner Pleuraergüsse. Tumordiagn. u. Ther. 1994 ; 15 : 57-62
40. Kiene, H.: Klinische Studien zur Misteltherapie karzinomatöser Erkrankungen - Eine Übersicht. Sonderdruck aus: Therapeutikon. 1989 ; 3 : 347-353

Table 1. Human activity and functional mechanism of Mistletoe

Human Activity	Functional Mechanism
Tumor Growth Inhibition	- direct : Dosage dependent cytotoxicity(proteinsynthesis, apoptosis induction) - indirect : Tumor angiogenesis inhibition
Immunomodulation	- Cytokine increase - Immunological effectorcell increase
DNA & Immunprotection	- Lymphocyte : DNA-stability DNA-repair - Immunsuppressive Effects of chemotherapy
Life - Quality	- $\beta$ -Endorphine increase

Table 2. 50% Toxicity Concentration of various Viscotoxine type an Yoshida- Sarcoma Cells

Viscotoxine Type	ED50(mg/ml)
A1	0.87
A2	1.08
A3	0.31
B	4.58
I-PS	0.44
U-S	4.04

Table 3. The pharmaceutical effects in the cancer cells and immunsystem by mistletoe ingredients

Ingredients	Substances	Effect on Cancer cell	Effect on Immunsystem
ML I , II , III ,	Glycoproteins	-Ribosomen Protein synthesis -Cell Apoptosis activation	TNF $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-6 increase
Viscotoxine	Polypeptide	-Cell Cytotoxicity by membrane lyse	-Macrophage activation -Granulocyte cytotoxicity
Peptide 5000Da	Peptide	-Cytotoxicity	-Cytotoxic Macrophage activation
Arabinogalactane, Galacturonane	Oligo-& polysaccharide		-T-helpercell activation -NK-cell activation
Quercetin derivate	Flavonoids	-Apoptosis induction	-Antioxidativ & protective effects

Table 4. Various european mistletoe preparation and specification for cancer therapy

Name	Company	Medicinal type	Sort	Production method	Ampulling dosage	Therapy dosage	Application
Abnoba Viscum®	Abnoba Heilmittel GmbH 1972	Anthroposop- hic & Homeopathic Medicine	A, Ac, Am, B, C, F, M, P, Qu	Liposomal press extraction	20, 2, 0.2, 0.02mg/ml and D6, D10, D20, D30/ml	Therapy start : 0.02mg/1 week 3 time inject later : individual high dosage inject	-Cancer therapy for malignant & benign -Cancer Recidiv -Immun stimu- lation
Eurixor®	Biosyn Arzneimitt el GmbH 1990	Phyto therapy	Po	Fresh-water- extraction	1mg/ml ML-I-standard- ization	Therapy start : 0.1mg i.c/1week 1~2time inject later : 1mg i.c, s.c or i.v/individual inject maintenance : 1mg/ 1week 1~2time inject	-Cancer pallia- tive therapy
Helixor®	Helixor Heilmittel GmbH 1972	Anthroposop- hic Medicine	A, M, P	Fresh-water- pressing	0.01, 0.1, 1, 5, 10, 20, 30, 50mg in 1ml & 100mg in 2ml	Therapy start : 0.01, 0.1, 1mg s.c/1week 2~3time inject later : individual high dosage inject maintenance : regular high or low dosage inject	-Cancer therapy for malignant & benign -Cancer Recidiv -Immun stimu- lation -Bone marrow activation
Iscador®	Weleda AG 1920	Anthroposop- hic Medicine	P, M, Qu, u	water-extracts with special min- eral fermentation	-0.0001, 0.001, 0.01, 0.1, 1, 10, 20mg/ml without Mineral -0.01, 0.1, 1, 10, 20mg/ml with Mineral	Therapy start : series- 0(0.01mg- 1mg) 1week s.c 3time s.c inject later : individual high dosage inject	-Cancer therapy for malignant & benign -Cancer Recidiv -Immun stimu- lation

A: Abies, Ac: Acer, Am: Amygdalus, B: Betula, C: crataegus, M: Malus, P: Pinus,

Po: Populus, Qu: Quercus, S: Salix, T: Tilia, U: Ulmus,

i.c: intracutane, i.v: intravenos, s.c: subcutane