

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-21-001-50 (2022. 3.)



의료기술재평가보고서 2022

# 암환자에서 비타민 C 정맥주사의 효과성 및 안전성

## 의료기술재평가사업 총괄

---

최지은 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 본부장

신상진 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 재평가사업단 단장

## 연구진

---

### 담당연구원

서재경 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

### 부담당연구원

신상진 한국보건의료연구원 재평가사업단 연구위원

김은미 한국보건의료연구원 재평가사업단 연구원

## 주 의

---

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-21-001)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 .....	i
<b>I. 서론 .....</b>	<b>1</b>
1. 평가배경 .....	1
1.1 평가대상 의료기술 개요 .....	1
1.2 질병 특성 .....	3
1.3 국내외 임상진료지침 .....	3
1.4 체계적 문헌고찰 현황 .....	3
1.5 일차연구 .....	5
1.6 평가대상 의료기술의 국내외 보험 및 행위등재 현황 .....	6
2. 평가목적 .....	8
<b>II. 평가 방법 .....</b>	<b>9</b>
1. 체계적 문헌고찰 .....	9
1.1 개요 .....	9
1.2 핵심질문 .....	9
1.3 문헌검색 .....	10
1.4 문헌선정 .....	11
1.5 비뚤림위험 평가 .....	11
1.6 자료추출 .....	12
1.7 자료합성 .....	12
1.8 근거수준 평가 .....	12
<b>III. 평가결과 .....</b>	<b>13</b>
1. 문헌선정 결과 .....	13
1.1. 문헌선정 개요 .....	13
1.2. 선택문헌 특성 .....	14
1.3. 비뚤림위험 평가 .....	18
1.4. 선택문헌의 비교 .....	18
2. 검토 결과 .....	23
2.1. 안전성 .....	23
2.2. 효과성 .....	30
2.3. 국내 문헌 .....	47
<b>IV. 결과요약 및 결론 .....</b>	<b>50</b>
1. 평가결과 요약 .....	50

1.1 안전성 .....	50
1.2 효과성 .....	50
1.3 고찰 및 향후 전망 .....	52
2. 결론 .....	52
3. 대국민 정보문 .....	54

**V. 참고문헌 ..... 56**

**VI. 부록 ..... 60**

1. 의료기술재평가위원회 .....	60
2. 소위원회 .....	61
3. 문헌검색현황 .....	62
4. 비돌림위험 평가 및 자료추출 양식 .....	68
5. 최종선택문헌 .....	72

표 1.1 국내 암환자 연도별 연령표준화발생률 및 유병자수 .....	3
표 1.2 체계적 문헌고찰 문헌 개요 .....	5
표 1.3 체계적 문헌고찰 문헌 특성 .....	5
표 1.4 아스코르브산 주사액 허가제품 .....	6
표 1.5 아스코르브산 주사액의 허가사항 .....	7
표 1.6 FDA 허가 아스코르브산 정맥주사 .....	8
표 2.1 PICO-TS 세부 내용 .....	9
표 2.2 국내 전자 데이터베이스 .....	10
표 2.3 국외 전자 데이터베이스 .....	10
표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준 .....	11
표 3.1 선택 체계적 문헌고찰의 검색전략 .....	14
표 3.2 선택 체계적 문헌고찰의 특성 .....	15
표 3.3 체계적 문헌고찰 비뚤림위험평가(AMSTAR2) .....	17
표 3.4 체계적 문헌고찰에 포함된 선정 문헌 비교 .....	19
표 3.5 체계적 문헌고찰에 포함된 1차 문헌 안전성 결과 .....	25
표 3.6 체계적 문헌고찰에 포함된 RCT 문헌 특성 .....	31
표 3.7 검토대상 RCT 문헌의 결과 .....	32
표 3.8 체계적 문헌고찰에 포함된 1차 문헌 생존율 결과 .....	35
표 3.9 체계적 문헌고찰에 포함된 1차 문헌의 반응률 결과 .....	39
표 3.10 체계적 문헌고찰에 포함된 1차 문헌의 삶의 질 및 항암치료 관련 이상반응	43
표 3.11 체계적 문헌고찰에 포함된 1차 문헌의 약물 상호작용 .....	47
표 3.12 비타민 C 정맥주사 관련 국내 1차 문헌 .....	48

## 그림 차례

---

그림 1.1 비타민 C 정맥주사의 산화촉진(pro-oxidant) 효과성 .....	2
그림 3.1 문헌선정흐름도 .....	13

# 요약문 (국문)

## 평가 배경

비타민 C 정맥주사는 암환자에서 항암치료의 부작용(오심, 구토, 백혈구 수치 감소, 면역력 감소, 구강염, 설사 등)을 줄여주면서 신체 면역력을 높여 암을 억제하는 데 도움을 주는 보조적 치료제로 사용되고 있다. 최근 social networking service (SNS) 등 디지털 미디어 상에서 비타민 주사의 효과성에 대한 상반된 정보들이 혼재하여 환자들의 혼란을 야기하고 있다. 한국보건의료연구원의 의료기술평가 국민참여단 보건의료정보 여과활동을 통해 암환자에서 비타민 C 정맥주사의 효과성 및 안전성에 대한 건강의료정보를 국민에게 제공할 필요가 있는 의료기술로 제안되었으며 2021년 제10차 의료기술재평가위원회 우선순위의 심의를 통해 의료기술재평가 필요성이 높은 주제로 선정되었다.

이에 본 평가에서는 암환자에서 비타민 C 정맥주사의 효과성 및 안전성에 대한 과학적 근거를 검토하여 인포데믹스에 대응한 대국민 대상 정보를 제공하고자 하였다.

## 평가 방법

본 재평가에서는 암환자에서 비타민 C 정맥주사의 임상적 안전성 및 효과성을 평가하기 위하여, 체계적 문헌고찰의 검토(Overview of Systematic Reviews)를 수행하였다. 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 “암환자에서 비타민 C 정맥주사의 효과성 및 안전성 소위원회(이하 ‘소위원회’)”의 논의를 거쳐 확정하였다.

체계적 문헌고찰을 검토하기 위한 핵심질문은 “암 환자에서 비타민 C 정맥주사는 임상적으로 안전하고 효과적인가?”이었으며 국외 3개, 국내 5개 데이터베이스에서 검색하였다. 문헌의 선택은 사전에 정의한 문헌의 선택 및 배제 기준에 따라 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였으며 의견 불일치가 있는 경우에는 검토자 간의 합의를 통해 최종 문헌을 결정하고 소위원회에서 이를 확인하였다. 선정된 체계적 문헌고찰의 비틀림위험평가를 위하여 A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews-2 (AMSTAR 2) 도구를 사용하였다. 자료분석은 체계적 문헌고찰에서 검토한 내용을 토대로 정성적으로 분석을 하였다. 본 평가 결과를 토대로 최종적으로 암환자에서의 비타민 C 정맥주사에 대한 대국민 정보를 제공하고자 하였다.

## 평가 결과

암환자 대상 비타민 C 정맥주사의 안전성 및 효과성을 평가하기 위하여 최종 선정된 체계적 문헌고찰은 총 5편이었다. 체계적 문헌고찰의 비뚤림위험을 평가한 결과, 전반적인 신뢰도는 van Gorkom 등(2019) 및 Fritz 등(2014)이 '중등도'로 평가되었으며 Jacobs 등(2015)은 '낮음', Hoppe 등(2021)과 Nauman 등(2018)은 '매우 낮음'으로 판단되었다. 5편의 체계적 문헌고찰 모두 정성적인 분석을 수행하였다.

## 안전성

비타민 C와 관련 있는 독성으로 삼투압 부하, 두통, 어지러움, 구강 건조로 인한 일시적인 메스꺼움 등이 발생하였으며 이는 전반적으로 경증에 해당하였다. 비교연구에서 대조군보다 많이 발생하는 이상반응은 없었다. 그러나 1상/2상 임상연구와 증례보고에서 3, 4등급 독성인 신장결석, 저칼륨혈증, 고나트륨혈증이 보고된 바 있다. 5편의 체계적 문헌고찰에서 모두 비타민 C 정맥주사의 이상반응은 경증으로, 전반적으로 안전한 것으로 보고하였다.

## 효과성

암환자에서 비타민 C 정맥주사의 효과성은 크게 항암효과와 항암 보조 효과로 나누어 검토하였다. 항암효과로 생존율과 반응률을, 항암 보조 효과로 삶의 질 및 항암치료 이상반응에 미치는 영향을 확인하였다. 또한 비타민 C와 항암요법의 약물 상호작용을 검토하였다.

### ① 항암효과

**생존율**을 보고한 무작위배정 비교임상연구(Randomized controlled trial, RCT)는 2건이 있었다. 전체 생존율의 경우, Ma 등(2014)에서는 비타민 C 정맥주사에 따른 유의한 차이가 없다고 보고한 반면 보고하였으나, Zhao 등(2018)은 비타민 C 정맥주사를 투여한 중재군에서의 생존기간이 비교군의 생존기간보다 더 향상되었다고 보고하였다. 5편의 체계적 문헌고찰 중 van Gorkom 등(2019) 및 Fritz 등(2014) 2편에서는 생존율과 관련하여 비타민 C 정맥주사에 따른 긍정적인 경향성을 확인하였다고 보고하였다. 그러나 3편의 체계적 문헌고찰(Hoppe 등, 2021; Nauman 등, 2018; Jacobs 등, 2015)에서는 비타민 C 정맥주사가 생존기간에 긍정적인 영향을 미치는 근거를 확인할 수 없거나 결과가 일관적이지 않다고 보고하였다.

**반응률**을 보고한 RCT는 1건(Zhao et al., 2018)이 있었으며, 항암치료 첫 번째 주기(cycle) 후 비타민 C 정맥주사를 포함하는 중재군에서 비교군 대비 완전 관해율이 유의하게 더 높았으나 두 번째 주기(cycle) 후 구간 완전 관해율 차이는 없어졌다. 그 외 단일군 연구에서 비타민 C와 항암화학 병용요



법을 받은 환자에서 종양반응을 보고하였으나 결과가 일관적이지 않았으며 비타민 C 정맥주사 투여에 따른 효과인지 판단하기 어려웠다. 반응률을 검토한 4편의 체계적 문헌고찰 모두 비타민 C 정맥주사가 종양의 반응률 개선에 미치는 영향을 확인할 수 없었다고 보고하였다.

### ② 항암 보조 효과

**삶의 질 및 항암치료 관련 이상반응에 미치는 효과**와 관련하여 Jeon 등(2016)의 RCT 문헌에서는 결장절제술 전 비타민 C 정맥주사를 투여한 경우, 그렇지 않은 경우보다 수술 후 휴식 시 통증이 감소함을 보고하였다. 그 외 비교연구로, 삶의 질을 보고한 Vollbracht 등(2011)의 관찰연구에서는 유방암 환자에서 방사선 및 항암화학요법과 비타민 C 정맥주사를 병용 투여할 경우 비교군 대비 구토, 식욕 부진, 피로, 우울감, 수면장애, 어지러움 등 항암치료의 이상반응을 개선시키는 효과를 보고하였다. 삶의 질과 항암치료 이상반응에 미치는 영향을 검토한 4편의 체계적 문헌고찰 중 van Gorkom 등(2019), Hoppe 등(2021), Jacobs 등(2015)은 낮은 근거수준의 연구로 인해 비타민 C 정맥주사가 삶의 질 향상 및 항암요법의 이상반응 완화에 긍정적인 영향을 미친다고 확인할 수 없거나 결과가 이질적이라고 보고하였다. 반면 Fritz 등(2014)은 비타민 C 정맥주사가 환자의 삶의 질 유지 또는 향상에 긍정적인 영향이 있다고 보고하였다.

### ③ 약물 상호작용

Fritz 등(2014)의 체계적 문헌고찰에서 **비타민 C 정맥주사와 다른 항암제와의 상호작용**을 검토하였다. 비타민 C 정맥주사는 겐시타빈(gemcitabine), 파클리탁셀(paclitaxel), 카보플라틴(carboplatin), 엘로티닙(erlotinib) 등의 항암화학요법과 병용하였을 때 비타민 C를 추가함에 따라 발생하는 독성은 없었고 항암화학요법의 이상반응이 감소하는 효과를 확인하였다. Fritz 등(2014)은 암환자에서 비타민 C 정맥주사에 대한 부정적인 약물 상호작용에 대한 근거는 제한적이며 추가적인 평가가 필요할 것으로 제안하였다. 그 외 소위원회에서 비타민 C가 보르테조미브(bortezomib)의 약효를 감소시키지에 대한 논의가 있었으나 본 평가에 포함된 체계적 문헌고찰 문헌에서는 확인되지 않았다.

## 결론 및 제언

본 평가에서는 체계적 문헌의 검토를 통해 암환자에서 비타민 C 정맥주사의 안전성 및 효과성을 확인하였다. 선행 체계적 문헌고찰에 포함된 1차 연구들의 결과지표가 다양하고 환자군, 중재군의 치료방법(병용 또는 단독 등), 비타민 C 정맥주사의 용량 및 용법 등이 이질적으로 결론을 내리기 어려웠다.

암환자에서 비타민 C 정맥주사의 안전성을 검토한 결과, 비타민 C와 관련있는 독성은 전반적으로 경증의 이상반응이었고 비교연구에서 대조군보다 많이 발생하는 이상반응은 없었다. 심각한 이상반응으로 3, 4등급 독성인 신장결석, 저칼륨혈증, 고나트륨혈증이 보고된 바 있으나 5편의 체계적 문헌고찰은 모두 비타민 C 정맥주사의 이상반응은 경증 수준으로, 소위원회는 동 시술이 대체로 안전한 것으로 평가하였다.

암환자에서 비타민 C 정맥주사의 효과성을 평가하기 위하여 항암효과, 간접적인 항암 보조효과, 약물 상호작용으로 나누어 검토하였다. 생존율 및 종양 반응률을 토대로 비타민 C 정맥주사의 항암효과성을 검토한 결과, 생존율은 5편의 체계적 문헌고찰 중 2편에서 긍정적인 경향성이 있다고 보고하였으며 4편의 체계적 문헌고찰에서 비타민 C 정맥주사가 종양 반응률에 미치는 영향을 확인할 수 없다고 보고하였다. 항암 보조 효과로써 비타민 C가 암환자의 삶의 질 또는 통증 등 항암치료의 이상반응에 미치는 영향을 검토한 결과, 4편의 체계적 문헌고찰 중 3편은 검토한 문헌의 낮은 근거수준으로 인해 암환자의 삶의 질 혹은 항암치료의 이상반응 완화에 미타민 C 정맥주사가 긍정적인 영향을 끼친다고 확인할 수 없다고 보고하였다. 약물 상호작용은 1편의 체계적 문헌고찰에서 검토하였으며 현재 시점에서 암환자에서 비타민 C 정맥주사에 대한 부정적인 약물 상호작용에 대한 근거는 제한적으로 추가적인 연구가 더 필요하였다.

이에 따라 비타민 C 정맥주사 소위원회에서는 암환자에서 비타민 C 정맥주사는 알려진 독성이 적은, 비교적 안전한 기술이라고 판단하였다. 효과성과 관련하여 첫째, 비타민 C 정맥주사가 암환자의 생존 기간이나 종양 반응률을 개선시킨다는 것에 뒷받침할 만한 근거는 부족하고 둘째, 삶의 질이나 항암요법의 이상반응 개선효과에 대해 결론 내리기에는 근거가 부족하다고 평가하였다.

2022년 제4차 의료기술재평가위원회(2022.04.15.)에서는 소위원회 검토 결과를 논의하여 의료기술 재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “암환자에서 비타민 C 정맥주사의 효과성 및 안전성”에 대해 다음과 같이 심의하였다. 암환자에서 비타민 C 정맥주사는 알려진 독성이 적은 비교적 안전한 기술이지만 비타민 C 정맥주사의 생존기간이나 종양 반응률 개선효과를 뒷받침할 만한 근거는 부족하며 삶의 질이나 항암요법의 이상반응을 개선시킨다고 결론 내리기에에도 근거가 부족하다고 평가하였다.

본 평가결과를 바탕으로 국민들의 합리적인 의료선택을 지원하기 위해 대국민 정보문을 별도로 정리하여 제공하였다.

## 주요어

암, 비타민 C 정맥주사, 아스코르브산, 안전성, 효과성

Neoplasms, Vitamin C injection, Ascorbic Acid, Safety, Effectiveness

# 알기 쉬운 의료기술재평가

## 암환자에서 비타민 C 정맥주사는 효과적이고 안전한가요?

### 질환 및 의료기술

국내 전체 사망자의 27%가 암으로 사망하여 현재 암이 국내 사망원인 1위에 해당하는 질환이다. 2019년 기준 우리나라 국민 25명 당 1명이 암유병자이고, 특히 65세 이상에서는 8명 당 1명이 암 유병자일 만큼 질병부담이 매우 큰 질환이다.

비타민 C 정맥주사는 암환자에서 항암치료의 부작용을 줄여주면서 신체 면역력을 높여 암을 억제하는 데 도움을 준다는 일부 연구로 최근 암환자들에서 보조적 치료제로 사용되는 경우가 있다. 하지만 여전히 임상적 유용성에 대해서는 논란이 여전한 상황이다.

### 의료기술의 안전성 · 효과성

암환자에서 비타민 C 정맥주사가 효과적이고 안전한지 평가하기 위하여 5편의 체계적 문헌고찰을 검토하였다. 비타민 C와 관련있는 부작용으로 두통, 어지러움 등 전반적으로 가벼운 부작용이었지만 신장결석이나 저칼륨혈증과 같은 심각한 독성이 보고된 연구도 있었다. 비타민 C 정맥주사가 암환자의 생존기간을 늘리거나 암크기가 감소시키는 것과 같이 항암효과에 미치는 영향은 확인할 수 없었다. 비타민 C 정맥주사를 맞을 경우, 보조적으로 항암치료의 부작용이 낮아지거나 삶의 질이 좋아진다고 일부 연구에서 보고하였지만 잘 설계된 연구에서 나온 결과는 아니었다.

### 결론 및 권고문

의료기술재평가위원회는 총 5편의 체계적 문헌고찰을 검토한 결과, 암환자에서 비타민 C 정맥주사는 비교적 안전하지만, 항암효과를 뒷받침할 만한 근거는 부족하며 보조적으로 삶의 질이나 항암요법의 부작용을 개선한다고 하기에 오히려 역시 근거가 부족하다고 평가하였다.

## 1. 평가배경

비타민 C 정맥주사는 암환자에서 항암치료의 부작용(오심, 구토, 백혈구 수치 감소, 면역력 감소, 구강염, 설사 등)을 줄여주면서 신체 면역력을 높여 암을 억제하는 데 도움을 주는 보조적 치료제로 사용되고 있다. 최근 social networking service (SNS) 등 디지털 미디어 상에서 비타민 주사의 효과에 대한 상반된 정보들이 혼재하여 환자들의 혼란을 야기하고 있다.

한국보건 의료 연구원의 의료기술평가 국민참여단 보건 의료 정보 여과 활동을 통해 근거에 기반한 건강 의료 정보를 국민에게 제공할 필요가 있는 의료 기술로 “암환자에서 비타민 C 정맥주사의 효과성 및 안전성”이 제안되었으며 2021년 제10차 의료기술재평가위원회 우선순위의 심의를 통해 의료기술재평가 대상으로 선정되었다.

이에 본 평가에서는 암환자에서 비타민 C 정맥주사의 효과성 및 안전성에 대한 과학적 근거를 검토하여 인포데믹스에 대응한 대국민 대상 정보를 제공하고자 하였다.

### 1.1 평가대상 의료기술 개요

#### 1.1.1 비타민 C 정맥주사

비타민 C는 산화환원 기능을 가진 필수 영양소로 여러 효소의 보조인자이며 콜라겐 합성에 중요한 역할을 한다. 비타민 C의 심각한 결핍은 괴혈병을 유발하는데 괴혈병은 불안, 무기력, 쉬운 타박상, 자발적인 출혈과 관련이 있다. 20세기 중반, 비타민 C 결핍의 결과일 수 있는 결합 조직의 변화가 암과 관련이 있을 수 있다는 연구의 가설이 발표되었으며 Creagan 등(1979)이 수행한 문헌고찰에서는 높은 용량의 아스코르브산(ascorbic acid)이 잠재적인 암 치료법이 될 수 있다고 제안하였다.

비타민 C(경구 또는 정맥주사)가 암 치료에 사용되기 시작한 것은 1970년대 Cameron 등(1974)에 의해서였다. 이후 연구들을 통해 암 관리에 있어서 비타민 C 치료제의 가능성을 증진시켰으며 경구 비타민 C에 대한 2차례의 임상시험으로까지 이어졌다. 약동학 연구에서는 비타민 C의 투여 경로에 따라 최대 혈중 농도에 유의한 차이가 있다는 것이 밝혀졌으며 경구 섭취 시 비타민 C의 혈장 농도는 300  $\mu$ M 미만으로 최고 도달 농도가 조절되는 반면 정맥주사는 20 mM까지 매우 높은 혈장 농도에 도달할 수 있음을 보고하였다. 또한 정맥주사를 통해 도달한 아스코르브산염(ascorbate)의 높은 혈장 농도는 많은 암세포주에서

세포 사멸을 초래할 수 있다고 보고하였다(Padayatty et al., 2004).

### 1.1.2 비타민 C 작용기전

비타민 C(혈장 아스코르브산염(ascorbate) > 1 mM) 정맥주사는 다양한 작용 메커니즘을 통해 암세포에 대한 세포독성 효과를 유도한다. 아스코르브산염(ascorbate)은 Fenton 반응을 통해  $Fe^{3+}$ 와 반응하여  $Fe^{2+}$ 의 형성을 유도하며  $H_2O_2$ 와 반응하여 많은 손상을 입히는 히드록실 라디칼(hydroxyl radical)을 생성하여 혈액 내에서  $H_2O_2$ 는 활성산소종 제거시스템(reactive oxygen species (ROS) scavenger system)에 의해 제거된다. 종양 미세환경의 세포외 기질에서 히드록실 라디칼(hydroxyl radical)의 축적은 지질 과산화로 세포막에 직접적으로 손상을 일으킬 수 있으며  $H_2O_2$  또한 확산에 의해 세포 안으로 들어갈 수 있다. 비타민 C는 1) 아스코르브산염(ascorbate)으로서 SVCT2를 통해, 2) 아스코르브산염(ascorbate) 산화에 의해 디히드로아스코르브산(dehydroascorbic acid, DHA)로서 glucose transporter(GLUT)를 통해 세포로 들어가며 세포 내에서 디히드로아스코르브산(DHA)는 아스코르브산염(ascorbate)로 다시 전환되어 글루타티온(glutathione, GSH) 활성화 및 니코틴아마이드 아데닌 다이뉴클레오타이드 인산(Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)을 감소시킨다. 종양세포는 변형된 철 대사로 인하여 더 높은 농도의  $Fe^{2+}$ 를 포함하게 되고 세포 내 높은 농도의 아스코르브산염(ascorbate)은 페리틴(ferritin)에서  $Fe^{2+}$  방출을 선호하게 될 수 있다. 종양은 세포외 기질에서 많은 양의 페리틴(ferritin)을 분비할 수 있으며 이를 통해  $Fe^{2+}$ 는 아스코르브산염(ascorbate)에 의해 직접적으로, 또는  $O_2$  생성을 통해 간접적으로 분비될 수 있다. ROS의 축적은 에너지 고갈을 유도하고 DNA 손상, 해당과정(glycolysis) 차단으로 변형된 대사 등의 결과로 암세포의 사멸을 유발한다(Giansanti et al., 2021)(그림 1.1).

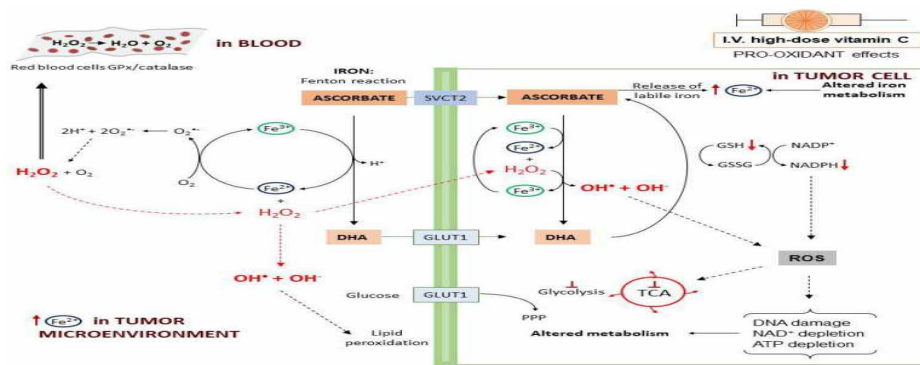


그림 1.1 비타민 C 정맥주사의 산화촉진(pro-oxidant) 효과

(출처: Giansanti, M., Karimi, T., Faraoni, I., Graziani, G. High-Dose Vitamin C: Preclinical Evidence for Tailoring Treatment in Cancer Patients. Cancers 2021;13:1428-1449)

### 1.1.3 비타민 C 용량

1970년대 암의 보조적 치료목적으로 사용되기 시작하였을 때 비타민 C는 5 ~ 10 g를 경구 또는 정맥주사로 투여하였으며 1980년대까지는 1일 사용량이 10 ~ 20 g을 넘지 않았다. 그러나 1990년대 초부터 Riordan

등의 연구에 의해 1일 최고 100 g까지 정맥주사로 투여하기 시작하였다(Riordan et al., 1990; Riordan et al., 1998). 일반적으로 시작용량으로 비타민 C 10 ~ 20 g을 투여하고 점진적으로 25 g 이상으로 증량하며 일주일에 2 ~ 3회 정도가 권장되나 정해진 치료법은 없는 실정이다.

### 1.1.4 현황

암환자 인구가 증가함에 따라 항암치료 뿐만항암치료뿐만 아니라 그에 대한 대체 및 보완의학에 대한 관심도 높아지고 있다. 2000년에 발표된 Richardson 등(2000)의 연구에 따르면 미국 성인 암환자의 68.7%가 최소 1개 이상의 대체보완의학을 사용하고 있다고 보고하였으며 그 중 75.2%가 기존 항암치료와 더불어 사용하는 것으로 보고하였다. 대체보완의학 사용자 중 비타민제를 사용하는 환자는 62.6%이었다.

국내 Yun 등(2013)의 연구에서도 말기암환자 42% (202/481)가 보완대체요법을 받는 것으로 나타났다. 이들 환자들은 비타민제 복용 등을 포함하는 생물학적 요법(84.2%)을 가장 많이 받았으며 심신요법(18.3%), 대체요법(12.9%) 순이었다.

## 1.2 질병 특성

2019년 인구 10만 명 당 연령표준화발생률은 295.8명이며 신규 발생한 암환자는 25만 4,718명으로 2015년 이후 신규 암 발생자는 매년 증가하는 추세이다. 암유병자는 약 215만 명으로 전년(약 201만 명) 대비 증가하였고 이는 우리나라 국민 25명 당 1명(전체인구 대비 4.2%)이 암유병자임을 의미한다(중앙암등록본부, 2021).

표 1.1 국내 암환자 연도별 연령표준화발생률 및 유병자수

	2015	2016	2017	2018	2019
10만 명 당 연령표준화발생률	279.9	290.6	286.9	290.1	295.8
암유병자	161만	173만	187만	201만	215만

출처: 2019년 국가암등록통계(중앙암등록본부, 2021)

## 1.3 국내외 임상진료지침

암환자에서 비타민 C 정맥주사와 관련한 임상진료지침은 확인할 수 없었다.



## 1.4 체계적 문헌고찰 현황

Ovid-MEDLINE에서 “cancer/neoplasms”, “high dose/administration intravenous”, “vitamin C/ ascorbic acid”를 핵심어로 검색한 결과 4건의 관련 체계적 문헌고찰이 검색되었으며 해당 문헌의 내용은 아래 및 <표 1.2>와 같다.

Nauman 등(2018)은 암환자에서 아스코르브산염(ascorbate) 정맥주사의 안전성 및 임상적 효과성에 대한 근거를 평가하였다. 총 23편(385명)의 문헌이 선택되었으며 표준 화학 또는 방사선 요법과 병용하는 비타민 C 정맥주사 관련 문헌은 무작위배정 임상시험(randomized controlled trial, RCT) 1편, 1/2상 임상연구 9편이었으며 비타민 C 정맥주사 단독사용하는 임상연구는 3편이었다. 전반적으로 비타민 C 정맥주사는 거의 모든 암 환자군에서 단독 또는 화학 요법과 병용치료에서 안전한 것으로 나타났다. 난소암에 대한 1건의 RCT 연구에서 비타민 C 치료군은 무질병진행 생존이 8.75개월 증가하였으며 전체 생존기간 역시 개선된 것으로 보고되었다.

Jacobs 등(2015)은 암환자에서 경구 또는 정맥주사 아스코르브산염(ascorbate) 치료법의 효과에 대한 근거를 확인하는 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 34편의 문헌이 선택되었으며 비타민 C 정맥주사와 관련한 문헌은 16편(489명)이었으며 RCT 1편, 관찰연구 2편, 1/2상 임상연구 8편, 증례연구 6편을 포함하였다. 그 결과 대조군에 비해 아스코르브산염(ascorbate)이 전체 또는 무진행생존에서 통계적으로 유의한 개선 혹은 독성감소를 보고한 RCT는 없었다.

Fritz 등(2014)은 암 치료에 있어서 비타민 C 정맥주사의 안전성 및 효과성, 그리고 항암화학 또는 방사선 요법과의 잠재적 상호작용을 평가하였다. 39편의 문헌이 선택되었으며 그 중 고용량 비타민 C 정맥주사와 관련된 문헌은 RCT 1편, 1/2상 임상연구 7편, 관찰연구 6편, 증례연구 14편으로 총 28편이었다. 비타민 C 정맥주사 투여량은 주입당 1 ~ 200 g 이상 아스코르브산(ascorbic acid) 범위였으며 일반적으로 주 2 ~ 3회 투여하였다. 비타민 C 정맥주사는 암 재발시간을 개선하고 생존을 개선에 대한 근거를 보였으며 삶의 질, 신체기능 및 피로, 메스꺼움, 불편증, 변비, 우울증을 포함한 화학요법과 관련한 독성을 개선하였다.

Hoppe 등(2021)은 성인 악성종양(malignancies) 환자에서 경구 또는 정맥투여 비타민 C의 환자 관련 결과지표를 평가하였다. 21편의 문헌이 선택되었으며 그 중 정맥주사와 관련한 연구는 16편으로 RCT 2편, 1/2상 임상연구 13편이었다. 항암치료와 병용으로 비타민 C를 주사하였을 때 유의한 차이를 발견할 수 없었으나 통증에 부분적으로 긍정적인 효과가 있었다. 비타민 C를 단독 투여한 연구들에서는 항암효과를 확인할 수 없었으며 암 진행을 예방하는 효과 역시 확인할 수 없었다. 삶의 질의 경우에는 연구 간 이질성이 있어 판단하기 어려웠다. 비타민 C 정맥주사는 좋은 내약성을 보였으며 최대 경증의 이상반응만 보고되었다.

표 1.2 체계적 문헌고찰 문헌 개요(PubMed 및 구글 수기검색 결과, 검색일: 2021.11.15.)

저자 (연도)	국가	제목	선택문헌 (검색일)	결론
Hoppe 등 (2021)	독일	Clinical efficacy and safety of oral and intravenous vitamin C use in patients with malignant diseases	2020.4	· RCT에서는 비타민 C 정맥주사의 장기 효과를 확인하지 못함 · 근거의 질이 낮은 연구에서는 비타민 C의 효과가 긍정적인 경향으로 나타남
Nauman 등 (2018)	미국	Systematic Review of Intravenous Ascorbate in Cancer Clinical Trials	NR	· 거의 대부분의 암환자에서 비타민C는 단독 또는 항암화학요법과의 병용에서 안전했음 · 위약 대비 무작위연구 필요
Jacobs 등 (2015)	캐나다	Is there a role for oral or intravenous ascorbate (vitamin C) in treating patients with cancer?	2014.3	· 암환자에서 ascorbate 보조제가 CT의 항암효과를 향상시키거나 독성을 감소시킨다는 높은 질의 근거는 없었음
Fritz 등 (2014)	캐나다	Intravenous Vitamin C and Cancer: A Systematic Review	2013.4	· 비타민C 정맥주사는 암환자에서 삶의 질 및 증상의 중증도를 향상시킴 · well-designed, controlled studies 필요

표 1.3 체계적 문헌고찰 문헌 특성

저자 (연도)	대상환자	중재검사	결과변수	최종선택문헌수 (환자수)	검색 DB	포함 연구설계
Hoppe 등 (2021)	악성 질환 환자	Vit C oral, iv · 표준치료 병용 또는 치료 이후 복용	· 증상 · 안전성 · 생존율 · 삶의 질	15문헌(iv 대상) · 2 RCTs · 13 phase I/II trials	MEDLINE, EMBASE, Cochrane, Cinahl, PsycINFO	모든 연구설계
Nauman 등 (2018)	암환자	Vit. C iv · 단독, 표준치료 병용	· 이상반응, 독성 · 삶의 질 · 생존율	22문헌(401명)	MEDLINE, Cochrane	모든 연구설계
Jacobs 등 (2015)	암환자	ascorbate oral, iv · 단독	· 생존율 · 삶의 질 · 항암효과 · 독성	17문헌(iv 대상) · 1 RCTs · 8phase I/II trials · 2 관찰연구 · 6 case reports	MEDLINE, EMBASE, Cochrane, Central	RCT, 관찰연구
Fritz 등 (2014)	암환자	Vit. C iv · 단독 또는 보조제	· 항암효과(종양반응 등) · 생존율 · 항암치료 관련 이상반응에 미치는 영향 · 삶의 질 · 항암치료와의 상호작용	39문헌 · 2 RCTs · 17 phase I/II trials · 6 관찰연구 · 14 case reports	MEDLINE, EMBASE, AMED, PsycINFO, Cochrane	비교연구, 비비교연구

iv: intravenous; RCT: randomized controlled trial

## 1.5 일차연구

위의 체계적 문헌고찰 4편에서 공통으로 포함하고 있는 RCT 연구 1편에 대하여 정리하였다. Ma 등(2014)은 3기 및 4기 자궁암 환자 25명을 대상으로 paclitaxel과 caboplatin 항암화학요법 단독(12명) 또는 항암화학요법과 비타민 C 정맥주사 병용(13명)을 무작위배정하여 독성을 비교하였다. 비타민 C 정맥주사는 항암화학요법의 독성을 증가시키지 않았으며 화학요법 단독군 대비 1등급 및 2등급 이상반응이 유의하게 적게 발생하였으나 다른 등급의 독성 발생률 측면에서는 유의한 차이가 없었다. 질병 진행/재발까지의 기간은 비타민 C 정맥주사 병용군에서 25.5개월, 화학요법 단독군에서 16.75개월로 비타민 C 정맥주사 병용군이 더 긴 경향이 있었으나 통계적으로 유의하지 않았다.



## 1.6 평가대상 의료기술의 국내외 보험 및 행위등재 현황

### 1.6.1 국내 현황

식품의약품안전처(이하 식약처) 의약품통합정보시스템에서 성분명 '아스코르브산(주성분코드: 110430BIJ)'으로 검색하여 주사제를 확인한 결과, 2021년 10월 현재 대웅플타민주(아스코르브산) 등 35개의 제품이 전문의약품으로 허가되어 있음(수출용 제외)을 확인하였으며 해당 품목 목록은 다음과 같다.

표 1.4 아스코르브산 주사액 허가제품

제품명	업체명	허가일
대웅플타민주(아스코르브산)	(주)대웅제약	2016-07-13
대원아스코르브산주사액500mg/1ml	대원제약(주)	2004-08-31
대원아스코르브산주사액500mg	대원제약(주)	1984-02-23
대한뉴팜비타민씨주(아스코르브산)	대한뉴팜(주)	2004-10-25
대한아스코르브산주사액	대한약품공업(주)	1969-03-11
동구아스코르브주(아스코르브산)	(주)동구바이오제약	2017-12-19
라비탐주(아스코르브산)	(주)라이트팜텍	2020-05-29
메가그린주(아스코르브산)	(주)녹십자웰빙	2007-11-14
메가코르빈씨주(아스코르브산)	(주)휴온스메디케어	2015-11-30
메디톡스메가비타씨주(아스코르브산)	(주)메디톡스	2020-06-18
미앤씨주(아스코르브산)	삼진제약(주)	2015-09-30
뷰타민주(아스코르브산)	광동제약(주)	2004-10-11
비씨업주(아스코르브산)	동광제약(주)	2016-09-12
비타씨업주(아스코르브산)	(주)유영제약	2017-11-30
시코빈주사(아스코르브산)	명문제약(주)	2004-05-20
씨비타주(아스코르브산)	(주)텔콘알에프제약	2019-02-22
씨코빅주(아스코르브산)	한국유니온제약(주)	2004-02-26
씨포텐주(아스코르브산)	(주)유한양행	2015-07-27
아로빈주(아스코르브산)	경남제약(주)	2008-07-02
아스코넥스주(아스코르브산)	성원애드콕제약(주)	2020-10-08
아스코빅주(아스코르브산)	(주)비씨월드제약	2009-12-28
아스코탑주(아스코르브산)	주식회사제뉴원사이언스	2017-09-15
아스코플러스주(아스코르브산)	에스케이케미칼(주)	2016-05-27
아코빈주(아스코르브산)	에이프로젠제약(주)	2004-03-17
아코젠주사(아스코르브산)	(주)테라젠이텍스	2017-01-03
오코빅주(아스코르브산)	(주)오스코리아제약	2005-09-21
유니씨주(아스코르브산)	유니메드제약(주)	2004-03-17
제일제약아스코르브산주사액5%	(주)제일제약	1982-10-04
제일제약아스코르브산주25%	(주)제일제약	2008-06-23
제일제약아스코르브산주사액500밀리그램	(주)제일제약	1991-09-28
제일하이비타씨주(아스코르브산)	제일약품(주)	2016-10-06
코비씨주(아스코르브산)	한국유나이티드제약(주)	2017-12-13
코비타씨주(아스코르브산)	(주)일화	2017-11-28
한화비타씨주(아스코르브산)	한화제약(주)	2020-02-24
휴온스아스코르브산주사	(주)휴온스	1999-01-07

식약처에서 허가된 아스코르브산 주사액의 허가사항은 다음과 같다.

표 1.5 아스코르브산 주사액의 허가사항

<p><b>효능효과</b></p>	<p>급성 또는 경구투여가 어려운 경우의                      1. 비타민 C 결핍증의 예방과 치료 : 괴혈병 등                      2. 비타민 C의 요구량이 증가하는 경우 : 임부 · 수유부, 심한 육체노동 시 등                      3. 다음 질환 중 비타민 C 결핍증 또는 대사장애에 관여되는 것으로 추정되는 경우                      1) 모세관출혈(비출혈, 치육출혈, 혈뇨 등)                      2) 약물투여(살리실산염, 아트로핀, 염화암모늄, 바르비탈산염 등)                      3) 골절시의 골기질형성, 골성장애                      4) 기미, 주근깨, 염증후의 색소침착                      5) 광선과민성피부염 등</p>
<p><b>용법용량</b></p>	<p>아스코르브산으로서 1일 50 ~ 1,000 mg을 1일 1회 ~ 수회 분할하여 피하, 근육 또는 정맥주사함</p>

2004년 건강보험심사평가원에 “비타민 C 주사를 식품의약품안전청 허가범위를 초과하여 말기암 환자의 통증 경감, 면역 증강 등의 목적으로 고단위(10 g/day 메가요법)로 투여”시 보험급여 인정여부에 대한 질의에 대하여 아래와 같이 회신한 바 있다.

(생략)  
 귀하의 질의와 관련하여 말기암환자의 통증 경감 및 면역증강 등의 목적으로 고단위(10g/day)를 투여하는 비타민 C 메가요법은 임상적 타당성에 대하여 참고문헌을 등을 검토한 바 허가범위 초과 인정의 기준이 되는 교과서 및 의약품집에 수록된 자료는 없는 상태이며, 임상논문상 일부 효과가 있다는 결과가 있으나 추가적인 연구가 필요하다는 내용으로서 충분히 의학적 타당성을 입증할 수 있는 결과로 보기 곤란하다고 판단되어 현재로서는 비타민 C 주사의 허가범위를 초과하여 말기암환자의 통증경감, 면역증가 등의 목적으로 고단위를 투여하는 것은 보험급여를 인정하기 곤란하다 판단되며 향후 임상자료가 축적된 후에 재심의토록하는 것이 타당하다는 보건복지부 회신내용(보험급여과-1368호, 2004.3.29)을 안내하오니 이 점 양지하시기 바랍니다.

(출처: <https://blog.naver.com/39954/50120896703>)

건강보험 요양급여의 비타민제 인정기준 일반원칙은 아래와 같다.

구분	세부인정기준 및 방법
<p><b>[일반원칙] 비타민제</b></p>	<p>소모성 질환에는 허가된 용량 범위 내에서 투약한 경우 요양급여를 인정하며, 비타민 결핍증에는 다량 투여가 필요하므로 허가된 용량을 초과한 경우에도 요양급여를 인정함. (고시 제2013-127호, '13.9.1.)</p>

### 1.6.2 국내 이용 현황

암환자에서 사용되는 비타민 C 정맥주사는 비급여로 국내 이용을 확인할 수 없었다.

### 1.6.3 국외 보험 및 행위등재 현황

미국 Food and Drug Administration (FDA)에서 허가한 아스코르브산(ascorbic acid) 정맥주사는 다음과 같다.

표 1.6 FDA 허가 아스코르브산 정맥주사

제품명	적응증	용량
ASCOR	경구 복용이 불가능한 성인 및 소아(5개월 이상) 과혈병 환자의 단기(1주일까지) 치료	성인 및 11세 이상 소아: 1일 1회 200 mg

미국 FDA에서는 경구 아스코르브산(ascorbic acid)은 일반적으로 안전한 것으로 인지하고 있으나 (generally recognized as safe, GRAS) 비타민 C 정맥주사는 항암제 치료제로 허가하지 않고 있다. 아스코르브산 주사(USP) 500 mg/ml(ASCOR-L 500)은 2002년부터 2010년까지 미국에서 허가받지 않은 의약품으로 판매됐으나 FDA의 Unapproved Drug Initiative에 따라 자발적으로 철회하고 이후 ASCOR는 2017년 과혈병 치료제로 허가받았다. 당시에는 암 및 중환자에서 보조제, 비타민 C 결핍 등을 치료하기 위하여 1일 12 g까지 사용됐었던 것으로 보고되었다.

## 2. 평가목적

암환자에서 비타민 C 주사의 효과성에 대한 기존 근거를 신속하게 검토하여 대국민 대상 근거기반 정보를 제공하고자 한다.

## 1. 체계적 문헌고찰

### 1.1 개요

본 평가에서는 암환자에서 비타민 C 정맥주사의 임상적 안전성 및 효과성에 대한 근거를 체계적 문헌고찰의 검토(Overview of Systematic Reviews)를 통하여 확인하였다. 2021년 연구를 포함하여 최신의 체계적 문헌고찰 문헌이 검색되었으며 국민적 관심이 높은 기술에 대하여 현재 시점에서의 근거를 체계적으로 정리하여 국민에게 정보를 전달하는 평가목적에 고려하여 full systematic review (SR)이 아닌, 체계적 문헌고찰의 검토를 수행하였다.

### 1.2 핵심질문

체계적 문헌고찰의 검토는 다음의 핵심질문을 기반으로 PICOTS-SD, 문헌검색 및 선정 등의 과정을 수행하였다.

- 암 환자에서 비타민 C 정맥주사는 임상적으로 안전하고 효과적인가?

문헌검색에 사용된 검색어는 PICOTS-SD를 초안을 작성한 후 소위원회 심의를 거쳐 확정하였다(표 2.1).

표 2.1 PICO-TS 세부 내용

<b>Patients (대상 환자)</b>	암환자
<b>Intervention (중재법)</b>	비타민 C 정맥주사
<b>Comparators (비교치료법)</b>	no treatment, 위약, 항암화학 또는 방사선 요법
<b>Outcomes (결과변수)</b>	임상적 안전성 - 비타민 C 정맥주사의 이상반응 및 독성(급성/만성 독성 등)
	임상적 효과성 - 항암효과: 생존율, 반응률 - 항암 보조효과: 삶의 질, 항암치료 관련 이상반응 - 약물 상호작용
	경제성 - 해당없음
<b>Time (추적기간)</b>	제한 없음
<b>Setting (세팅)</b>	제한 없음
<b>Study designs (연구유형)</b>	체계적 문헌고찰

## 1.3 문헌검색

### 1.3.1 국내

국내 문헌검색은 5개의 핵심 전자 데이터베이스인 KoreaMed, 한국의학논문데이터베이스(KMbase), 한국학술정보(KISS), 한국교육학술정보원(RISS), 과학기술정보통합서비스(SCIENC ON)를 이용하였다. 검색전략은 국외 검색 시 사용한 검색전략을 기본으로 하되 논리연산자, 절단검색 등이 지원되지 않는 데이터베이스의 경우 이를 적절히 수정, 간소화하여 사용하였으며 각 데이터베이스의 특성에 맞추어 영문 및 국문을 혼용하였다.

표 2.2 국내 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
KoreaMed	<a href="http://www.koreamed.org/">http://www.koreamed.org/</a>
의학논문데이터베이스검색(KMBASE)	<a href="http://kmbase.medic.or.kr/">http://kmbase.medic.or.kr/</a>
학술데이터베이스검색(KISS)	<a href="http://kiss.kstudy.com/">http://kiss.kstudy.com/</a>
한국교육학술정보원(RISS)	<a href="http://www.riss.kr/">http://www.riss.kr/</a>
과학기술정보통합서비스	<a href="https://scienceon.kisti.re.kr/main/mainForm.do">https://scienceon.kisti.re.kr/main/mainForm.do</a>

### 1.3.2 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE, Cochrane CENTRAL을 이용하여 체계적 문헌 고찰 시 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스를 포함하였다(표 2.3). 검색어는 Ovid- MEDLINE에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하였으며 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다. Ovid-MEDLINE과 Ovid-EMBASE는 SR filter를 검색식에 사용하였다. 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다.

표 2.3 국외 전자 데이터베이스

국내 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>
Cochrane Central Register of Controlled Trials	<a href="http://www.thecochranelibrary.com">http://www.thecochranelibrary.com</a>

## 1.4 문헌선정

문헌선택은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 평가주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌은 배제하고, 2차 선택·배제 과정에서는 초록에서 명확하지 않은 문헌의 전문을 검토하여 사전에 정한 문헌 선정기준에 맞는 문헌을 선택하였다. 의견 불일치가 있을 경우 제 3자 검토 및 소위원회 회의를 통해 의견일치를 이루도록 하였다. 구체적인 문헌의 선택 및 배제 기준은 표 2.4와 같다.

표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 암 환자를 대상으로 한 연구</li> <li>• 비타민 C 정맥주사에 대한 연구</li> <li>• 체계적 문헌고찰에 해당하는 연구</li> <li>• 한글 또는 영어로 출판된 연구</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 사전에 정의한 결과지표를 보고하지 않은 경우</li> <li>• 체계적 문헌고찰이 아닌 경우</li> <li>• 인간 대상 연구가 아닌 경우(동물연구 또는 전임상연구)</li> <li>• 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌</li> <li>• 원문 확보 불가</li> <li>• 중복 출판된 문헌: 대상자가 중복되고, 보고된 결과지표도 동일한 연구</li> </ul>

## 1.5 비뚤림위험 평가

체계적 문헌고찰의 비뚤림위험을 평가하기 위하여 A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews(AMSTAR 2)도구를 사용하였으며 AMSTAR의 갱신판을 사용하였다. AMSTAR 2는 AMSTAR에 비해 다음 사항이 변화하였으며 자세한 도구의 내용은 부록에서 확인할 수 있으며 비뚤림위험 평가한 결과는 별첨에서 확인할 수 있다.

- ① AMSTAR의 10개 영역은 일부 용어만 바뀌고 그대로 존속하도록 하였다.
- ② 두 영역은 세분화된 평가를 위해 두 문항으로 분리하였다.
- ③ 비뚤림위험 평가 여부를 RCT와 비무작위연구(Non-randomized study, NRS)를 나누어서 평가하도록 하였다.
- ④ 회색문헌 관련 문항을 제거하고 문헌검색에 포함시켰다.
- ⑤ 네 영역이 추가되었다: 두 영역은 Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions (ROBINS-I)에서 왔으며 두 영역은 기존 AMSTAR 문항이 변형되었다(이질성의 원인과 의미, 연구설계 선택의 정당화).
- ⑥ 응답에 대한 판단기준이 바뀌었다(‘대답할 수 없다’와 ‘적용할 수 없다’가 없어진, 정보가 없다면 ‘아니오’로 평가해야 한다, ‘일부 예’ 응답을 추가함).

AMSTAR 2의 16개 항목을 토대로 체계적인 문헌고찰을 검토한 후, 전반적인 신뢰도 평가를 하였다. 7개의

핵심적인 영역(문항 2, 4, 7, 9, 11, 13, 15)은 모두 '예'이고 비핵심적인 영역 1개에서 '아니오'라고 평가한 경우에는 전반적인 신뢰도가 '높음'으로, 둘 이상의 비핵심적인 영역에서 '아니오'로 판단되는 경우에는 '중등도'로 평가하였다. 비핵심적인 영역에 관계없이 핵심적인 영역 1개에서 '아니오'가 있을 경우에는 '낮음', 비핵심적인 영역 평가에 관계없이 핵심적인 영역 2개 이상에서 '아니오'로 판단한 경우에는 전반적인 신뢰도가 '매우 낮음'으로 평가하였다(김수영 등, 2021).

## 1.6 자료추출

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

자료추출양식은 초안을 작성한 후, 소위원회를 통하여 최종 확정되었다. 주요 자료추출 내용에는 PICO를 포함한 주요 일반사항, 검색 DB, 문헌 선택/배제 기준, 결과 및 결론, 비뿔립위험 평가, 연구비 출처 등을 포함하였다.

## 1.7 자료합성

선정된 체계적 문헌고찰을 토대로 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하여 근거를 정리하였다.

## 1.8 결론 및 대국민 정보문 작성

본 평가에서 수행한 체계적 문헌고찰 검토 결과에 대한 결론 및 대국민 정보문은 소위원회 검토를 통해 최종안을 작성하였다.

### 1. 문헌선정 결과

#### 1.1. 문헌선정 개요

국외 데이터베이스 246건, 국내 데이터 베이스 89건에서 중복제거 후 남은 문헌 329건을 대상으로 제목과 초록으로 검토한 결과 5건의 체계적 문헌고찰이 검색되었다. 원문을 토대로 한 2차 검토없이 5건의 체계적 문헌고찰을 최종 문헌으로 선정, 검토하였으며 배제문헌목록은 별첨에 기술하였다.

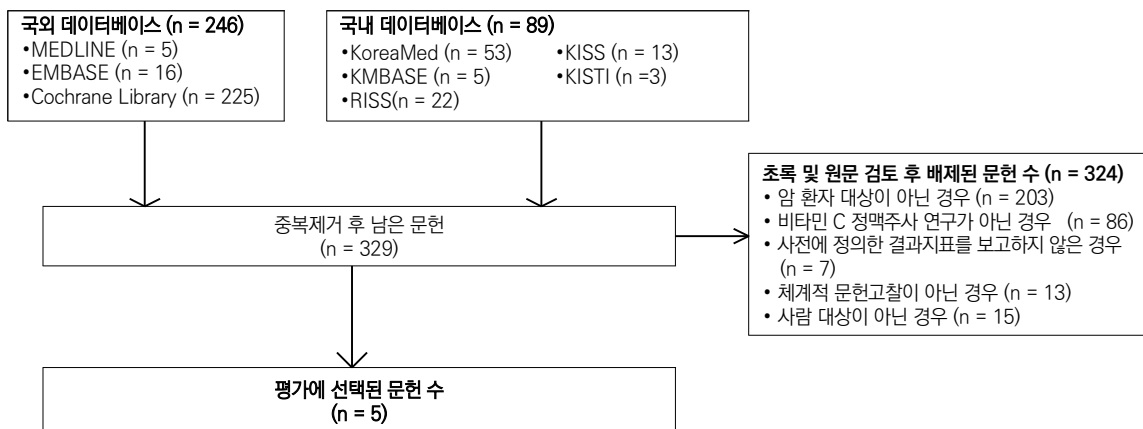


그림 3.1 문헌선정흐름도

비타민 C 정맥주사 2차 소위원회에서 체계적 문헌고찰의 검토를 통해 근거를 평가하면 최신의 연구가 누락될 가능성이 있을 수 있다는 의견이 있었다. 본 안전을 국민에게 암환자에서 비타민 C 정맥주사의 효과성 및 안전성에 대한 정보를 제공하는 목적이기 때문에 RCT와 같은 중요한 연구가 누락되었을 가능성을 배제하기 위하여 1개의 핵심 데이터베이스(MEDLINE)에서 관련 RCT가 있는지 추가적으로 확인하였다. 검색전략은 II. 1. 체계적 문헌고찰에서 명시한 방법과 동일한 전략을 사용하였다. MEDLINE 검색 후 중복제거 결과 203건의 문헌이 검색되었으며 1차 및 2차 선택배제 후 2건의 문헌이 선택되었다(Ma 등, 2014; Jeon 등, 2016). 2건의 문헌 모두 본 평가에서 선정된 5편의 체계적 문헌고찰에 포함되어 있었다.



## 1.2. 선택문헌 특성

5건의 체계적 문헌고찰은 2014년부터 2021년까지 출판된 문헌이었으며 최종 문헌 검색일은 2013년부터 2020년이였다. 문헌검색은 최소 2개의 데이터베이스(MEDLINE, EMBASE, Cochrane 중 2개)를 사용하였으며 Hoppe 등(2021)과 Fritz 등(2014)에서는 Core 데이터베이스 이외에도 CINAHL, PsycINFO, AMED 데이터베이스를 이용하여 문헌을 검색하였다. 중재법과 관련한 검색전략은 5건의 문헌에서 유사하였으나 환자군과 관련한 검색전략의 경우, Fritz 등(2014)은 환자에 대한 검색식을 따로 제한하지 않았다. van Gorkom 등(2019)은 문헌고찰 수행시, 1상 임상연구 및 증례보고를 제외한 연구를 포함하였으며 그 외 4건에서는 RCT가 일차적 관심 연구설계였지만 연구설계에 제한을 두지 않고 검색하였다.

표 3.1 선택 체계적 문헌고찰의 검색전략

저자 (연도)	검색 DB	최종 검색일	검색전략		
			Patients	Intervention	Study Design
Hoppe (2021)	MEDLINE, EMBASE, Cochrane, CINAHL, PsycINFO	2020.04.	neoplasms, cancer, tumor, malignancy, carcinoma, leukemia, lymphoma, sarcoma	Ascorbic acid, Vitamin C, Dehydroascorbic acid	제한없음
van Gorkom (2019)	PubMed, EMBASE	2019.03.	Neoplasms, Cancer, Malignancy, Leukemia, Lymphoma	Ascorbic acid, Vitamin C, Ascorbate, Dehydroascorbic acid	RCT, Prospective study, Clinical trial, Case-control, Cohort; Phase 2, Observational study
Nauman (2018)	MEDLINE, Cochrane	NR	Cancer NOT Bowel Preparation	Ascorbate OR Vitamin C	clinical trial
Jacobs (2015)	MEDLINE, EMBASE, Cochrance Central	2014.03.	(cancer, neoplasm) + (therapy, treatment)	Ascorbic acid, Dehydroascorbic acid	제한없음
Fritz (2014)	MEDLINE, EMBASE, AMED, PsycINFO, Cochrane	2013.04.	None	Ascorbic acid, IV injections, IV vitamin C	제한없음

NR: Not reported; iv: intravenous; RCT: radomized controlled trial

5건의 체계적 문헌고찰의 특징은 <표 3.2>와 같다. 중재법은 모두 단독 또는 다른 암치료와 병용하는 비타민 C 정맥주사이었으며 정맥주사만을 검토한 문헌은 2건이었고 경구 및 정맥주사 비타민 C를 모두 검토한 문헌은 3건이었다. 본 평가에서는 정맥주사, 또는 정맥주사와 경구 비타민 C를 함께 투여한 연구만을 대상으로 하였으며 정맥주사를 포함하지 않는 경구 비타민 C 연구는 제외하고 검토하였다.

## 평가결과

표 3.2 선택 체계적 문헌고찰의 특성

연번	제1저자 (출판연도)	대상자	중재	최종 선택 문헌	비뚤림위험 평가	결과지표*	결과	비뚤림 위험평가**
1	Hoppe (2021)	약성 질환자	단독 또는 표준 암치료와 병용하는 비타민 C (경구, iv)	15문헌(iv 대상) · 2 RCTs · 2 NRSs · 13 phase I/II trials	- RCT: SIGN checklist	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 증상완화, 종양 진행</li> <li>- 생존율: 전체 생존율, 무진행 생존율</li> <li>- 통증 및 피로</li> <li>- 삶의 질</li> <li>- 안전성</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>암치료와 병용:</b> 비타민 C 병용에 따른 유의미한 차이 없음. 통증 완화에 부분적으로 긍정적인 효과 있으며 모르핀 흡수에 단기적으로 긍정적인 효과있음</li> <li>- <b>비타민 C 단독:</b> 항암 또는 암진행을 방지하는 효과 없었음</li> <li>- <b>안전성:</b> 양호한 내약성이 있었으며 최대 경증의 이상반응이 있었음</li> </ul>	매우 낮음
2	van Gorkom (2019)	암환자	단독 또는 표준 암치료와 병용하는 비타민 C (경구, iv)	18문헌(iv 대상) · 2 RCTs · 6 NRSs2 · 4 phase II trials · 4 cohort studies · 2 case reports	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT: RoB</li> <li>- non-RCT: ROBINS-1</li> <li>- 비비교연구: EPHP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 생존율: 전체 생존율, 무진행 생존율, 무질병 생존율</li> <li>- 종양반응, 반응률, 임상 반응 및 PS<sup>3</sup></li> <li>- 삶의 질</li> <li>- 이상반응</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>전체 생존율:</b> 10편 중 7편(RCT 2편)에서 효과가 있었으며 모두 (경구 복용 유무에 상관없이) 정맥주사 요법이었음</li> <li>- <b>임상 반응:</b> 9편에서 보고하였으며 6편에서 일부 임상적 향상을 보고하였으며 모두 (경구 복용 유무에 상관없이) 정맥주사 요법이었음. 임상적 반응의 객관적 향상이 나타난 문헌은 급성 백혈병 연구 1편이었음</li> <li>- <b>삶의 질 및 PS:</b> 7편 중 5편에서 유익한 효과가 있었으며 모두 정맥주사 요법이었음</li> <li>- <b>안전성 및 독성:</b> 보고한 14편의 문헌에서 비타민 C 관련 독성 없었음. 10편에서 비타민 C 관련일 가능성이 있는 이상반응이 보고되었으나 전반적으로 경증이었으며 대조군보다 높지 않았음. 1편의 문헌에서 2건의 심각한 이상반응(신장결석, 저칼륨혈증)이 보고되었음</li> </ul>	낮음

연번	제1저자 (출판연도)	대상자	중재	최종 선택 문헌	비뚤림위험 평가	결과지표*	결과	비뚤림 위험평가**
3	Nauman (2018)	암환자	단독 또는 표준암치료와 병용하는 비타민 C iv 요법	22문헌 · 1 RCT · 20 phase I/II trials · 1 cohort study	- NR	- 생존율: 전체 생존율, 무진행 생존율 - 삶의 질 - 이상반응 또는 독성	- <b>효과:</b> 비타민 C 정맥주사의 항암효과는 투여방법(단독, 병용)에 따라 결과가 혼재되어 있음. 단일군 연구의 경우, 표준치료와 비타민 C 정맥주사를 병용할 때 어느 요법의 효과인지 불명확함. 1개의 RCT 연구에서 비타민 C 증재군의 무진행 생존율이 유의하게 향상됨 - <b>안전성:</b> 비타민 C 정맥주사는 내약성이 좋음	중등도
4	Jacobs (2015)	암환자	비타민 C (경구, iv)	18문헌(iv 대상) · 2 RCTs · 2 NRS · 8 phase I/II trials · 1 cohort studies · 5 case reports	- NR	- 생존율: 전체 생존율, 무진행 생존율 - 종양반응(Ki-67 proliferative index, tumor marker) - 삶의 질 - 독성	- <b>반응률, 생존율, 삶의 질:</b> controlled setting에서 악성 질환자를 대상으로 비타민 C가 효과가 있다는 근거 없음 - 낮은 근거 수준의 문헌에서 비타민 C는 악성 질환자에서 항종양 효과 및 향상된 삶의 질을 확인함	매우 낮음
5	Fritz (2014)	암환자	iv 비타민 C	31문헌 · 2 RCTs · 4 NRSs · 13 phase I/II trials · 4 cohort studies · 8 case reports	- RCT: RoB - observational study: NOS	- 생존율: 전체 생존율, 재발률, 무질병 생존율 - 종양반응(항암효과) - 삶의 질 - 항암화학요법 또는 방사선 요법, 암 관련 증상과 관련한 이상반응에 미치는 영향 - 항암화학요법 또는 방사선 요법과의 상호작용	- <b>종양반응:</b> 비타민 C 단독요법은 항암효과에 대한 근거없음 - <b>재발률:</b> RCT 1건에서 항암화학요법과 병용으로 비타민 C 투여시 재발까지의 시간 연장 - <b>삶의 질 등:</b> 삶의 질 향상, 항암화학요법 이상반응 감소, 질병관련 증상 감소에 대한 보고가 있음 - <b>안전성:</b> 표준 항암화학요법과 병용시, 독성을 증가시킨다는 보고 없음. 항암화학요법의 이상반응 감소 확인	중등도

\* 결과지표 중 밑줄 친 결과지표는 해당 체계적 문헌고찰에서 보고한 일차 결과지표임

\*\* AMSTAR 2 비뚤림위험평가의 전반적 신뢰도(표 3.3 참고)

RCT: randomized controlled trial; NRS: non-randomized study, RCT를 제외한 비교연구; PS: performance status; iv: intravenous; RoB: Risk of Bias; ROBINS-I: Risk of Bias in Non-randomised Studies of Interventions; EPHPP: Effective Public Health Practice Project; NOS: Newcastle-Ottawa Scale; NR: Not reported

## 평가결과

표 3.3 체계적 문헌고찰 비뚤림위험평가(AMSTAR2)

	1. 연구질문 및 포함기준	2. 프로토콜	3. 연구설계	4. 포괄적인 문헌검색	5. 연구선택	6. 자료추출	7. 배제연구 및 사유	8. 선정연구 세부사항	9. 비뚤림 위험*	10. 자금 출처	11. 메타분석 통계적 방법	12. 메타분석에서 비뚤림 위험 고려	13. 고찰에서 비뚤림 위험 고려	14. 아질성 설명	15. 출판 비뚤림	16. 이해충돌	전반적 신뢰도
Hoppe (2021)	예	아니오	예	일부 예	예	아니오	아니오	일부 예	예 / NA	아니오	메타분석 없음	메타분석 없음	아니오	아니오	메타분석 없음	예	매우 낮음
von Gorkom (2019)	예	일부 예	예	일부 예	예	예	일부 예	일부 예	예 / 예	아니오	메타분석 없음	메타분석 없음	예	예	메타분석 없음	예	중등도
Nauman (2018)	예	아니오	예	아니오	예	아니오	일부 예	아니오	아니오 / NA	아니오	메타분석 없음	메타분석 없음	아니오	아니오	메타분석 없음	예	매우 낮음
Jacobs (2015)	예	예	예	아니오	예	예	일부 예	일부 예	예 / 예	아니오	메타분석 없음	메타분석 없음	예	예	메타분석 없음	예	낮음
Fritz (2014)	예	일부 예	예	일부 예	예	예	일부 예	일부 예	예 / 예	아니오	메타분석 없음	메타분석 없음	예	아니오	메타분석 없음	예	중등도

\*비뚤림위험: 연구설계(RCT, NRS)에 대한 응답

\*\*전반적인 신뢰도 평가

- 1) 높음: 핵심적인 영역(문항 2, 4, 7, 9, 11, 13, 15)은 모두 '예'이고 비핵심적인 영역 1개에서 '아니오'가 있음
- 2) 중등도: 둘 이상의 비핵심적인 영역에서 '아니오'
- 3) 낮음: 비핵심적인 영역에 관계없이 핵심적 영역 1개에서 '아니오'가 있음
- 4) 매우 낮음: 비핵심적인 영역에 관계없이 핵심적인 영역 2개 이상에서 '아니오'가 있음

### 1.3. 비뚤림위험 평가

선정된 체계적 문헌고찰의 비뚤림위험을 평가하기 위하여 AMSTAR 2를 토대로 검토한 결과, 일부 연구에서 체계적 문헌고찰의 프로토콜을 사전에 확립하였다는 보고가 없는 약점(weakness)가 있었으며 포괄적인 문헌 검색에서 최소 2개 이상의 데이터베이스는 검색하였지만 출판물 제한에 대한 언급이 없어 '아니오'로 판단한 경우가 2건 있었다. 모든 체계적 문헌고찰에서 포함된 개별연구의 자금 출처에 대하여 보고하지 않았고, 이질성과 관련하여 4건의 연구에서는 이질성의 원인에 대해 설명은 하였으나 이질성이 문헌고찰 연구결과에 미치는 영향에 대한 논의가 부족하여 '아니오'로 판단하였다. 전반적인 신뢰도를 평가한 결과, van Gorkom 등(2019)의 문헌이 핵심적인 영역에서는 '아니오'라고 평가된 영역이 없었으나 비핵심적인 영역 중 문헌 내 선정된 1차 연구들의 자금출처에 대한 언급이 없어 '중등도'로 평가되었다. Fritz 등(2014)의 문헌은 핵심적인 영역에서 '아니오'로 평가되지는 않았지만 선정된 문헌의 자금출처와 이질성에 대한 설명이 부족하여 '중등도'로 평가되었다. Jacobs 등(2015)은 핵심영역인 포괄적인 문헌검색 시, 출판물 제한에 대한 적절한 설명이 없어 '낮음'으로 평가되었다. Hoppe 등(2021) 및 Nauman 등(2018)은 비뚤림위험 평가의 핵심적인 영역인 프로토콜 사전 확립 여부와 비뚤림위험에 대한 고려가 부족하여 '매우 낮음'으로 판단하였다.

### 1.4. 선택문헌의 비교

5개의 체계적 문헌고찰에서 검토한 문헌은 총 53편이었으며 경구 비타민 C 연구 7편을 제외하고 비타민 C 정맥주사 연구는 총 59편이었다. 비교연구는 총 10편으로 RCT 5편, NRS 5편을 포함하고 있었으며 비비교 연구는 49편으로 1/2상 임상연구 23편, 코호트 연구 10편(전향적 및 후향적 각각 5편), 증례연구 11편이 있었다.

5건의 체계적 문헌고찰에서 공통적으로 보고한 결과지표는 전체 생존율, 삶의 질, 이상반응 또는 독성이었으며 그 외 무진행 또는 무질병 생존율, 재발률, 종양반응, 증상 완화, 상호작용 등이 있었다.

평가결과

표 3.4 체계적 문헌고찰에 포함된 선정 문헌 비교

연번	저자(연도)	Hoppe (2021)	van Gorkom (2019)	Nauman (2018)	Jacobs (2015)	Fritz (2014)	대상환자		중재법		비고
							질환명	n (명) (I/C)	비타민 C	동반 요법	
<b>RCT(5편)</b>											
1	Dammacco (1992)					○	다발성 골수종	51 (27/24)	1 g IV	Cefodizime	저용량*
2	Zemskov (2000)				○		진행성 췌장선암	42 (21/21)	격일 5.4 g x 10회	Ukrain	Ukrain+Vit C vs. Vit C
3	Ma (2014)	○	○	○	○	○	3/4기 난소암	25 (13/12)	75 or 100 g 주2회, 12개월	Carboplatin, paclitaxel	
4	Jeon (2016)	○					대장암	97 (49/48)	50 mg/kg (ascorbic acid 10g/20mL) IV	Surgery	
5	Zhao (2018)		○				급성 골수성 백혈병	73 (39/34)	50-80 mg/kg IV x 10일, 최대 10개월	Decitabine, cytarabine, aclarybicin chemotherapy	
<b>NRS(5편)</b>											
6	Cameron (1976)		○			○	말기 암환자	1,100 (100/1,000)	10-45g IV (주로 10 g/일) x 10일 이후 10 g/d 경구 계속	None	oral+IV
7	Cameron (1978)		○			○	말기 암환자	1,100 (100/1,000)	10-45g IV (주로 10g/일) x 10일 이후 10g/d 경구 계속	None	oral+IV
8	Murata (1982)		○		○		진행성 악성 종양	130 (111/19)	Site 1: 경구 1일6-30g + 10-20g IV Site 2: 경구 1일0.5-3g 또는 5-30g	None	oral+IV
9	Cameron (1991)		○			○	말기 암환자	1,826 (294/1,532)	10-45g IV (주로 10g/일) x 10일 이후 10g/d 경구 계속	None	oral+IV
10	Gunes-Bayir (2015)	○	○				골전이암	39	1일 2.5 g 1시간, IV	Radiotherapy	
<b>Phase I/II trials(23편)</b>											
11	Bahlis (2002)			○	○	○	재발성 골수종	6	1000 mg/day x 25일, 총 35일	Arsenic Trioxide	저용량
12	Riordan (2005)	○	○	○	○	○	말기 암환자	11	150-710 mg/kg/day, 최대 8주	None	
13	Abou-Jaw			○	○	○	재발성 다발성 골수종	20	1000 mg x 5일 (1주차),	Dexamethasone,	저용량

연번	저자(연도)	Hoppe (2021)	van Gorkom (2019)	Nauman (2018)	Jacobs (2015)	Fritz (2014)	대상환자		중재법		비고
							질환명	n (명) (I/C)	비타민 C	동반 요법	
	de (2006)								이후 주2회(2-12주차)	Arsenic Trioxide	
14	Berenson (2006)			○		○	재발성 다발성 골수종	65	1 g x 4일 (1주차), 이후 2-5회/주 (6주 cycle)	Melphalan, Arsenic Trioxide	저용량
15	Wu (2006)			○	○	○	재발성 다발성 골수종	20	1 g, 1주차 1회, 2-4주차 주2회	Dexamethasone, Arsenic Trioxide	저용량
16	Berenson (2007)			○		○	재발성 다발성 골수종	22	1 g (21일 cycle 중 1, 4, 8, 11일), 최대 8 cycles	Bortezomib, Arsenic Trioxide	저용량
17	Mikirova (2007)					○	암환자(9), 건강인(2)	11	15, 25, and 50 g	None	건강인 포함
18	Subbarayan (2007)			○			전이성 대장암	5	1000 mg/일 x 주5회, 5주	Arsenic Trioxide	저용량
19	Yeom (2007)		○			○	4기 암환자	39	10 g IV + 4 g 경구 vitamin C	None	oral+IV
20	Bael (2008)			○			진행성 악성 흑색종	11	0주차 주5회 1000 mg. 이후 8주 cycle 동안 주5회	Temozolomide, Arsenic Trioxide	저용량
21	Hoffer (2008)	○		○		○	진행성 암, 혈액 종양	24	1.5g/kg x 주 3회	None	
22	Chang (2009)			○	○		재발성 악성 림프종	17	1000 mg x 주 5회(1주차), 이후 주2회(2-6주차)	Arsenic Trioxide	저용량
23	Robitaille (2009)					○	말기암	16	0.2~1.5 g/kg	None	
24	Welch (2011)			○			악성 림프종, 급성 골수성 백혈병	13	IVC 1g x 5일(1주차), 이후 주1회	Decitabine, Arsenic Trioxide	저용량
25	Monti (2012)	○		○	○	○	4기 췌장선암	14	50, 75, 100 g 주3일 x 8주	Gemcitabine, Erlotinib	
26	Held (2013)			○			재발성 다발성 골수종	10	1 g/일 x 3일 (1주차), 이후 주2회 (3주 cycle)	Arsenic Trioxide, Bortezomib	저용량
27	Stephenson (2013)	○		○	○	○	진행성 암(유방, 대장, 췌장, 간, 폐, 피부)	17	30, 50, 70, 90, 110 g/m <sup>2</sup> x 4일 x 4주	Eicosapentaenoic acid, 멀티비타민	
28	Welsh (2013)	○		○	○	○	진행성 췌장선암	11	15-125 g 주2회	Gemcitabine	
29	Kawada (2014)	○		○			재발성 림프종	3	75 g 주2회	Rituximab, cytarabine, cyclophosphamide,	

평가결과

연번	저자(연도)	Hoppe (2021)	van Gorkom (2019)	Nauman (2018)	Jacobs (2015)	Fritz (2014)	대상환자		중재법		비고
							질환명	n (명) (I/C)	비타민 C	동반 요법	
										etoposide, dexamethasone	
30	Hoffer (2015)	○	○	○			암		1.5g/kg IV 2-3회/주	표준치료 chemotherapy	
31	Nielsen (2017)	○	○	○			전립선암	23	5g 주1회 (1주차), 30g 주1회 (2주차), 60g + 경구 1일 500mg (3-12주차)	None	경구+IV
32	Polireddy (2017)	○		○			국소 진행성 또는 전이성 전립선암	14	Phase I: 25-100 g까지 증량 Phase IIa: 주3회	Gemcitabine	
33	Schoenfeld (2017)			○			교아세포종	13	Radiation phase: IV 15 - 125 g, 주3회 x 7주 Adjuvant phase: IV 85 g까지 증량, 주2회	Radiation, temozolomide	
<i>Cohort studies(10편)</i>											
34	Cameron (1974)		○			○	표준치료에 반응하지 않는 말기암환자	50	1일 10 g IV x 10일 + 경구	None	경구+IV
35	Borad (2005)					○	재발성 다발성 골수종	10	1 g IV	Melphalan, arsenic trioxide	저용량
36	Park (2009)	○					백혈병, 골수형성이상증후군	18	daily IC 10g-60g/m2	None	
37	Vollbracht (2011)					○	유방암	125 (53/72)	7.5g IV 주1회, 최소 4주	표준치료	
38	Vollbracht (2011)	○	○		○		2a-3b 유방암	125	IV 7.5 g 주1회, 최소 4주	표준치료(chemotherapy, radiotherapy)	
39	Mikirova (2012)		○		○	○	암	45	주3회 50 g까지 증량, 중앙값 9회	None	
40	Takahashi (2012)		○			○	진행성 암	60	IV 12.5-15, 25, 50 g + 경구 1일 2-4 g	None	경구+IV
41	Aldoss (2014)			○			비급성 전골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병	11	IV 1g/day 주5회 x 5주	Arsenic Trioxide	저용량
42	Kiziltan (2014)	○					골전이 발생 일어난 암	11	2.5 g IV	Palliative Radiotherapy	
43	Bazzan		○				암	86	50~150 g	Chemotherapy	



연번	저자(연도)	Hoppe (2021)	van Gorkom (2019)	Nauman (2018)	Jacobs (2015)	Fritz (2014)	대상환자		중재법		비고
							질환명	n (명) (I/C)	비타민 C	동반 요법	
	(2018)										
<i>Case reports(11편)</i>											
44	Campbell (1980, 1991)					O	세망세포육종	1	고용량 IV	None	
45	Campbell (1979)					O	진행성 Hodgkin 질환, 기관지암	3	20-100g IVC	None	경구+IV
46	Jackson (1995)					O	췌장암	1	57.5-115 g 주3회	None	
47	De Oliveira (1998)					O	흑색종	1	50g IV 주5회×1달, 이후 횡수를 줄여 1년간 지속	경구 영양보조제	
48	Jackson (2002)				O	O	암	153	1회 15-115 g	None	
49	Drisko (2003)					O	3c 난소암	2	60 g 주2회	Paclitaxel, carboplatin	경구+IV
50	Riordan (2004)				O		진행성 악성종양	7		Chemotherapy	
51	Riordan (2004, 1998, 1996, 1990)					O	암	7	30-100g 주2회	None	
52	Padayatty (2006)				O	O	전이성 신장세포암, 방광암, 3B 림프종	3	첫달 15, 30, 65 g 주2회, 이후 월1-2회	None	
53	Nangia (2011)				O		진행성 전립선암	1		ND	
54	Carr (2014)				O		재발성 유방암	1		Chemotherapy	

\* 저용량: 1회 1g 비타민 C

IVC: intravenous vitamin C; IV: intravenous; ND: not defined

## 2. 검토 결과

선정된 5편의 체계적 문헌고찰을 토대로 비타민 C 정맥주사의 안전성과 효과성에 대한 검토를 수행하였다. 안전성은 연구설계에 제한없이 독성 및 이상반응을 모두 고려할 필요가 있다는 소위원회의 논의에 따라 체계적 문헌고찰 5편을 모두 검토하였다. 효과성은 RCT를 바탕으로 검토하는 것이 적절하다는 소위원회의 의견에 따라 5편의 체계적 문헌고찰에서 포함된 RCT 3편을 우선적으로 검토하고 그 후 선정된 체계적 문헌고찰의 내용을 정리하였다. 효과성은 항암효과(생존율, 중앙 반응률), 항암 보조효과(삶의 질, 항암요법 이상반응에 미치는 영향), 약물 상호작용으로 나누어 검토하였다.

### 2.1. 안전성

Hoppe 등(2021)의 체계적 문헌고찰에서는 14편의 문헌을 검토하였으며 모두 안전성을 보고하였다. 14편 중 2편은 RCT, 1상/2상 단일군 임상연구 9편, 단일군 코호트 2편이었다. Ma 등(2014)의 RCT 문헌에서 5등급 이상반응은 없었으며 3, 4등급 이상반응은 비타민 C 정맥주사 투여 여부에 따른 유의한 차이가 없었다. Jeon 등(2016)의 RCT 연구에서는 비타민 C군에서 진통제의 아편제(opioides)의 사용량이 유의하게 감소하였다고 보고하였으나 수술 후 메스꺼움 및 구토와 관련하여 군 간 유의한 차이는 없었다. 유방암 환자에서 항암 또는 방사선요법에 비타민 C를 추가하는 병용요법을 비교한 Vollbracht 등(2011)의 연구에서는 이상반응이 발생하지 않았다. 그 외 낮은 수준의 근거 연구에서는 어지러움, 메스꺼움, 갈증, 설사, 구강 건조, 방광 문제를 보고하였으나(Kiziltan et al., 2014; Monti et al., 2012; Polireddy et al., 2017; Welsh et al., 2013) 모두 1등급 또는 2등급 이상반응이었다. 3등급 또는 4등급의 이상반응은 발견되지 않았거나 비타민 C로 인해 발생한 것이 아니라 병의 진행이나 치료로 인한 것이었다. Hoffer 등(2008)의 연구에서는 경증의 1차 및 2차 이상반응만 발생하였으며 Riordan 등의 2005년 두 편의 연구와 Park 등(2009)의 연구에서 발생한 대부분의 독성은 경미하였다. Neilsen 등(2017)은 53개의 이상반응 중 11개가 심각한 것으로 정량화하였다. Stephenson 등(2013)은 비타민 C가 높은 용량에서도 내약성이 있으며 대부분의 이상반응이 경증이었다고 발표하였다. Hoffer 등(2015), Kawada 등(2014)의 연구에서는 비타민 C로 인한 이상반응이 나타나지 않았다. 이를 토대로 Hoppe 등(2021)은 기존 항암치료와 병용하여 비타민 C를 정맥투여한 모든 연구에서 비타민 C 정맥주사는 양호한 내약성과 최대 경미한 이상반응을 보인다고 보고하였다.

van Gorkom 등(2019)은 12편의 문헌에서 보고한 안전성 및 독성을 검토하였다. 12편 중 RCT는 2편, NRS는 3편, 1상/2상 단일군 임상연구는 4편, 단일군 코호트 연구는 3편이었다. 모든 연구에서 비타민 C와 관련된 독성은 관찰되지 않았다. 10개의 문헌에서 비타민 C와 관련있는 것으로 판단되는 부작용이 관찰되었지만, 전반적으로 경증이었으며 대조군보다 많이 발생하지 않았다. 지속적 주입(continuous infusions)을 통해 비타민 C를 투여한 연구(Riordan et al., 2005)에서 신장 결석, 저칼륨혈증과 같이 비타민 C와 관련이 있을 가능성이 있는 심각한 이상반응을 보고하였다. van Gorkom 등(2019)은 비타민 C의 이상반응을 보고한 연구들에서 대부분의 이상반응이 경증이거나 발생하지 않았고, 암 자체 또는 병용요법과 관련되었을 가능성이 있다고 보고하였다.

Nauman 등(2018)의 체계적 문헌고찰에서 안전성을 보고한 문헌은 24편으로 RCT 1건, 1상/2상 단일군 연구 23편(저용량 11편, 고용량 12편)이었다. Ma 등(2014)의 RCT 문헌에서는 화학요법 단독군 대비 비타민 C 병용군에서 1 또는 2등급 이상반응이 더 적게 보고되었다. 보고된 이상반응으로는 위장관, 간담체, 피부, 면역/감염, 폐 및 신장 독성으로 주로 화학요법과 관련한 독성이었다. 1상/2상 임상연구 22편 중 11편의 문헌이 비타민 C 1 g을 삼산화비소(arsenic trioxide)와 병용투여하는 것이었다. 대부분의 연구에서 3등급 및 4등급의 이상반응이 발생하였다고 보고하였으며 메스꺼움, 구토, 설사, 혈소판감소증, 빈혈 등이 있었다. 일부 연구에서는 3, 4등급 독성이 보고되었으나 비타민 C로 인한 독성인지 명확하지 않다고 밝혔다(Abou-Jawade et al., 2006; Bahlis et al., 2002; Welsh et al., 2011; Held et al., 2013). 그 외 1상/2상 임상연구 중 Stephenson 등(2013)의 연구에서는 아스코르브산염과 관련한 3, 4등급 대사 독성(고나트륨혈증, 저칼륨혈증)이 보고되었다. 또 다른 1상 임상연구로 Kawada 등(2014)는 항암화학요법과 병용하여 비타민 C(75 g, 주2회)를 투여하였으며 호중구감소증, 빈혈, 혈소판감소증과 같이 항암화학요법과 관련한 독성이 보고되었으나 아스코르브산과 관련된 이상반응은 보고되지 않아 해당 연구의 저자는 75 g의 비타민 C 정맥주사는 안전한 용량이라고 결론지은 바 있다. 진행성 췌장암 환자를 대상으로 한 2편의 1상 임상시험(Welsh et al., 2013; Monti et al., 2012)에서 모두 화학요법과는 관련이 있으나 비타민 C와는 관련이 없는 독성이 발생하였다고 보고하였다. Hoffer 등(2015)의 연구에서는 다양한 암 환자에서 비타민 C 정맥주사의 효과를 검토하였으며 갈증 및 배뇨량이 증가하는 이상반응이 보고되었다. Schoenfeld 등(2017)의 1상 임상연구에서는 방사선 및 화학요법, 비타민 C 정맥주사 병용요법을 평가하였다. 세 가지 치료는 모두 받는 방사선 기간에는 2등급 및 3등급 피로 및 메스꺼움, 2등급 감염, 3등급 구토의 이상반응이 보고되었으며 화학요법과 비타민 C만을 투여하는 기간에는 2등급 피로 및 메스꺼움, 1등급 구토, 3등급 백혈구감소증과 호중구감소증이 보고되었다. Schoenfeld 등(2017)의 2상 임상연구에서는 화학요법과 비타민 C 정맥주사 병용요법을 사용하였으며 아스코르브산염과 관련한 3등급 또는 4등급의 독성은 보고되지 않았다. Polireddy 등(2017)은 화학요법과 비타민 C 정맥주사의 병용요법을 평가하는 1상/2a상 임상연구를 수행하였다. 비타민 C 정맥주사와 관련있는 1등급 메스꺼움과 갈증이 이상반응으로 보고되었다. Hoffer 등(2008)은 비타민 C 정맥주사만을 투여하는 1상 임상연구를 수행하였으며 용량제한(dose-limiting) 이상반응은 보고되지 않았다. Nielson 등(2017) 연구 역시 비타민 C 정맥주사만을 치료법으로 사용하였다. 고혈압, 빈혈을 포함한 3등급 이상반응이 보고되었으며 23명의 환자 중 2명에서 폐색전증이 발생하였다. 해당 연구의 저자는 암이 혈전반응의 위험을 높이는 것으로 알려진 사실을 토대로 폐색전증의 발생을 설명하였고 비타민 C와 관련한 독성을 제한적이라고 결론지었다. Riordan 등(2005)은 말기 암 환자 11명을 대상으로 비타민 C 정맥주사를 투여하였으며 신장결석, 저칼륨혈증 2건의 3등급 이상반응이 발생하였다. 이러한 근거를 바탕으로 Nauman 등(2018)은 대부분의 환자군에서, 단독 또는 항암제와 병용시 안전한 것으로 결론지었다.

평가결과

표 3.5 체계적 문헌고찰에 포함된 1차 문헌 안전성 결과

연번	저자 (연도)	질환명 (I/C)	체계적 문헌고찰 포함여부					중재군		비교군	결과
			H	G	N	J	F	Vit C (1일 1회 기준)	비용		
<b>RCT(3편)</b>											
1	Ma (2014)	진행성 유방암 (13/12)	○	○	○	○	○	• 75 g or 100 g • 주2회, 12개월	CT (CBDCA, TAX)	CT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5등급 AE: 발생 없음</li> <li>• 3-4등급 AE: 군간 차이 없음</li> <li>• 1-2등급 AE: IVC군에서 낮게 발생함(p&lt;0.05)</li> <li>• IVC 관련 AE: 발생 없음</li> <li>• IVC군에서 AE: 낮게 발생함(신경독성, 골수억제, 간/췌장 독성, 심장독성, 폐독성, 위장관독성)</li> </ul>
2	Zhao (2018)	급성 골수성 백혈병 (39/34)		○				• 50-80 mg/kg • 월 10일, 최대 10개월	CT (DEC, Ara-C, ACR)	CT	•군간 AE 발생 차이 없음
3	Jeon (2016)	대장암 (49/48)	○					• 50 mg/kg • 대장절제술 이전 1회	X	위약	•수술 후 메스꺼움/구토: 군간 차이없음
<b>NRS(3편)</b>											
4	Gunes-Bayir (2015)	RT 내성 뼈전이된 암 (IVC 15/CT 15/no Tx 9)		○				• 2.5 g	X	CT, no Tx	• IVC군: 40% 경증 설사, 30% 림프
5	Murata (1982)	말기암환자 (119/19) (저용량 69, 고용량 50)		○				• 고용량 4-5 g 이상, 저용량 4-5 g 미만	NR	○ (no IVC)	• AE 없음
6	Vollbracht (2011)	2a-3b 유방암 (53/72)	○	○		○		• 7.5 g • 주1회, 4주	CR + RT	CT + RT	• IVC군: AE 없음
<b>Phase I/II studies(25편)</b>											
7	Bahlis (2002)	재발성, 난치성 골수종 (6/0)			○	○	○	• 1 g (저용량) • 매일, 25일	CT (ATO)	X	• 3등급 백혈구감소증(1명)
8	Borad (2005)	난치성 다발성 골수종 (10/0)					○	• 1 g (저용량) • 주2회	CT (ATO, MEL)	X	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 전반적으로 좋은 내약성</li> <li>• 가장 흔한 AE: 피로(7명), 골수억제(4명), 백혈구감소증(4명), QT prolongation(5명), 신경장애(4명), 위장관 증상(4명), 폐/말초 부종(2명), 대상포진 재발성(2명), 두통(2명), 피부발진(3명)</li> </ul>

연번	저자 (연도)	질환명 (I/C)	체계적 문헌고찰 포함여부					중재군		비교군	결과
			H	G	N	J	F	Vit C (1일 1회 기준)	비용		
9	Berenson (2006)	재발성, 난치성 다발성 골수종			0		0	• 1g (저용량) • 1주차 1-4일 2-5주차 주2회	CT (ATO, MEL)	X	• CT 관련 3-4등급 AE: 혈액학적 독성, 심장독성, 발열/오한, 통증, 피로
10	Abou-Jawde (2006)	재발성, 난치성 다발성 골수종 (20/0)			0	0	0	• 1g (저용량) • 1주차에 연속 5일, 2-12주차에 주2회	CT (ATO, DEX)	X	• AE: 대부분 경증 또는 중등도
11	Wu (2006)	재발성, 난치성 다발성 골수종 (20/0)			0	0	0	• 1g (저용량) • 1주차 매일, 2-4주차 주2회	CT (ATO, DEX)	X	• 1-2등급 AE: 박테리아 감염(10명), 말초부종(8명), 피로(7명), 호흡곤란(6명), 대장포진 재활성(5명), 신경장애(4명), 혈소판감소증(3명), 불안(3명) • 3-4등급 AE: 박테리아 감염(6명), 호중구감소증(3명), 간독성(3명), 혈소판감소증(2명)
12	Berenson (2007)	난치성 다발성 골수종			0		0	• 1g (저용량) • 1 cycle에서 1, 4, 7, 11일 • 최대 8 cycles	CT (ATO, BTZ)	X	• 4등급 AE: 혈소판감소증(1명) • CT 관련 1-2등급 AE: 폐렴, 흉통, 복통, 요통, 무증상 부정맥, 고칼륨혈증
13	Subbarayan (2007)	난치성 전이 결직장암			0			• 1g (저용량) • 주5일, 5주	CT (ATO)	X	• 3등급 AE: 메스꺼움, 구토, 설사, 혈소판감소증, 빈혈
14	Bael (2008)	진행성 흑색종 (11/0)			0			• 1g (저용량) • 1주차 주5회, 이후 8주간 주2회	CT (ATO)	X	• 1-2등급 AE 발생
15	Chang (2009)	재발성, 난치성 악성 림프종 (17/0)			0	0		• 1g (저용량) • 1주차 5일, 2-6주차 주2회	CT (ATO)	X	• 심장사(cardiac death, 1명) • 3-4등급 AE 발생
16	Welch (2011)	골수 형성이상 증후군, 급성 골수성 백혈병			0		0	• 1g (저용량) • 주5회	CT (ATO, DEC)	X	• 독성 대부분 CT에 기인 • DLT: 폐렴/감염 • 3-4등급 AE: 감염, 저혈압, 폐렴, 빈혈, 백혈구감소증, QT prolongation, 흉막삼출액, 고혈당증, 저칼륨혈증
17	Aldoss (2014)	non-APL AML (11/0)			0			• 1g (저용량) • 주5회, 5주	CT (ATO)	X	• 가장 흔한 3등급 AE: 감염(백혈병 기인) • 3-4등급 AE 발생
18	Held (2013)	재발성, 난치성 다발성 골수종 (10/0)			0			• 1g (저용량) • 1주차 3일, 3주간 주2회	CT (ATO, BTZ)	X	• DLT 발생하지 않음

평가결과

연번	저자 (연도)	질환명 (I/C)	체계적 문헌고찰 포함여부					중재군		비교군	결과
			H	G	N	J	F	Vit C (1일 1회 기준)	비용		
19	Riordan (2005)	말기 암 (24/0)	○	○	○	○	○	• 150-710 mg/kg • 매일 8주	X	X	• 경중 AE: 메스꺼움(46%), 부종(29%), 구강/피부 건조(29%), 피로(25%) • 심각한 AE: 신장결석(1건), 저칼륨혈증(1건)
20	Park (2009)	골수 형성이상 증후군, 백혈병 (18/0)	○					• 10-60 g/m <sup>2</sup> • 매일	X	X	• 1-2등급 AE 발생 • 3등급 AE: 피로
21	Stephenson (2013)	표준치료에 반응하지 않는 진행성 암 (17/0)	○		○	○	○	• 35, 50, 70, 90, 110 g/m <sup>2</sup> • 연속 4일, 4주	X	X	• DLT 발생: 4등급 고나트륨혈증(3명), 저칼륨혈증(2명) • 경중-중등도 AE: 메스꺼움, 두통, 고혈압, 불면증, 비정상적인 뇨색갈, 식욕부진, 피로, 오한, 고혈당증
22	Nielson (2017)	전립선암 (23/0)	○	○	○			• 1주차 5g, 2주차 3g, 3-12 주차 60g • 주1회	X	X	• 3등급 AE: 고혈압, 빈혈, 폐색전증 발생 • 그외AE 대부분 경중이며 IVC 관련 없음
23	Yeom (2007)	4기 암환자 (39/0)		○			○	• 10g • 3일 간 2회	NR	X	• IVC 이상반응으로 인한 연구중단 없음
24	Hoffer (2008)	진행성 암 (24/0)	○		○	○	○	• 0.4, 0.6, 0.9, 1.5 g/kg • 주3회, 4주	multivitamin, EPA	X	• 용량에 따른 AE 발생 차이 없음 • 1-2등급 AE: 메스꺼움, 두통, 경련성 복통, 설사, 흉조
25	Monti (2012)	4기 췌장암 (14/0)	○		○	○	○	• 50g, 75g, 100g • 주3회, 8주	CT (GEM, ER)	X	• IVC 추가에 따른 독성 증가 없음 • IVC infusion 동안 일시적인 메스꺼움, 경중 두통 • CT 관련 AE: 가장 빈번하게 1-2등급 혈액학적 독성(12명)
26	Welsh (2013)	4기 췌장암 (9/0)	○		○	○	○	• 15-125g • 주2회	CT (GEM)	X	• 병용으로 인한 AE: 구강건조(6명), 설사(1명) • 질병 진행 관련 3등급 AE: 저칼륨혈증(1명), GGT 증가(2명) • 항암제 관련 AC: 혈액학적 독성
27	Kawada (2014)	재발성 림프종 (3/0)	○		○			• 75g • 주2회	CT	X	• 3등급 백혈구감소증, 혈소판감소증, 빈혈
28	Kiziktan (2014)	뼈전이된 암 (11/0)	○					• 2.5g • 주1회	RT	X	• 1등급 위장관 독성 40%, 1등급 비뇨기계 독성 30%
29	Hoffer (2015)	진행성 암 (14/0)	○	○	○			• 1.5g/kg • 주2-3회	CT	X	• 부종, 갈증, 메스꺼움, 구토, 두통, 오한 발생
30	Schoenfeld (2017)	교아세포종 (13/0)			○			• RT phase: 15-125g, 주3회, 7주 • adjuvant phase: ~85g, 주2회	CT (TMZ), RT	X	• 2-3등급 AE: 피로, 메스꺼움, 감염, 구토 • 3등급 AE: 백혈구감소증, 호중구감소증 • IVC 관련 3-4등급 AE: 발생 없음

연번	저자 (연도)	질환명 (I/C)	체계적 문헌고찰 포함여부					중재군		비교군	결과
			H	G	N	J	F	Vit C (1일 1회 기준)	병용		
31	Polireddy (2017)	취장암 (14/0)	O		O			• 1상: 3주차에 25-100g, 4회 • 2상: 주3회	CT (GEM)	X	• 낮은 독성 • IVC 관련 AE: 갈증, 메스꺼움
<i>Cohort studies(3편)</i>											
31	Cameron (1974)	진행성 암 (50/0)		O				• 5-45g • 2-10일	X	X	• 부종, 체액저류, 중앙 출혈 발생
33	Takahashi (2012)	진행성 암 (60/0)		O			O	• 12.5-15, 25, 50g	CT, RT, none	X	• 모두 1등급 AE • 가장 빈번한 AE: 두통(8.3%), 메스꺼움(8.3%)
34	Bazzan (2018)	암 (86/0)		O				• 50-150g • 최소 5회	CT, none	X	• 대부분 경증 AE: 메스꺼움, 구토, 주사 불편감 • IVC 관련 심각한 AE: 발생없음
<i>Case reports(2편)</i>											
35	Jackson (2002)	악성 종양 (153/0)				O	O	• 15-115g	NR	X	• 16년간 심각한 AE 없었음
36	Nangia (2011)	진행성 전립선암 (1/0)				O		• 30g • 한달 동안 6회	NR	X	• 급성 옥살산 신독성

H: Hoppe 등(2021)  
G: van Gorkom 등(2019)  
N: Nauman 등(2018)  
J: Jacobs 등(2015)  
F: Fritz 등(2014)

CT: chemotherapy  
RT: radiotherapy  
NR: not reported  
IVC: intravenous vitamin C  
AE: adverse event  
DLT: dose-limiting toxicity

GEM: gemcitabine  
ER: erlotinib  
TMZ: tomozolomide  
CBDCA: carboplatin  
TAX: paclitaxel  
ATO: arsenic trioxide  
DEX: dexamethasone

DEC: decitabine  
Ara-C: cytarbine  
ACR: aclarubicin  
EPA: Eicosapentaenoic acid  
BTZ: bortezomib  
MEL: melphalan



Jacobs 등(2018)의 체계적 문헌고찰에서는 14건의 문헌에서 안전성을 보고하였으며 RCT 1편, NRS 1편, 1상/2상 임상연구 10편, 증례연구 2편이었다. Ma 등(2014)은 유방암 환자에서 비타민 C 정맥주사를 항암제와 병용하였을 때의 안전성을 검토하였다. 비타민 C를 병용하는 군에서 대조군 대비 병원 방문(encounter) 당 1, 2등급 평균 이상반응 발생건수가 유의하게 낮았으나 전체 독성자료를 제시하지 않은 제한점이 있었다. Vollbracht 등(2011)은 표준 항암화학 및 방사선요법, 비타민 C 병용요법을 받은 환자를 표준 항암화학 및 방사선요법만을 받은 환자가 매치하여 비교한 관찰연구를 수행하였다. 비타민 C 병용군에서 식욕부진, 수면부족, 피부, 우울, 메스꺼움이 유의하게 감소하였다. About-Jawde 등(2006)은 재발성 다발 골수종 환자 20명을 대상으로 하였으며 그 중 10명의 환자에서 3등급 또는 4등급의 독성이 발생하였다. 그러나 아스코르브산염에 의한 독성인지는 밝혀지지 않았다. Chang 등(2009)의 연구에서는 3등급 이상의 이상반응을 포함하는 심각한 독성이 보고되었다. Stephenson 등(2013)의 용량확인연구(dose-finding study)에서는 아스코르브산염과 관련 있는 저나트륨혈증과 저칼륨혈증과 같은 3등급 및 4등급 대상 독성이 나타났다. 반면 또 다른 용량확인연구인 Bahlis 등(2002)의 연구에서는 2등급 이상의 관찰된 독성이 없었다. 비타민 C 정맥주사의 안전성 및 독성이 연구의 1차 결과지표였던 Welsh 등(2013)과 Monti 등(2012)의 연구는 모두 진행성 췌장선암 환자에게 항암화학요법과 비타민 C 정맥주사를 투여하였다. 보고된 독성 대부분은 항암제와 관련된 것으로 아스코르브산염에 의한 이차적인 결과는 아니었다. 그 외 환자군 연구나 증례보고에서 보고된 독성으로, 아스코르브산과 관련이 있는 급성 옥살산 신장병(acute oxalate nephropathy) 등이 있었으며(Nangia et al., 2011), 이상반응이 없다고 보고된 건도 있었다(Jackson et al., 2002). Hoffer 등(2008)은 아스코르브산염이 최대 2등급 독성을 보이는, 내약성있는 것으로 보고하였다. 따라서 Jacobs 등(2018)은 체계적 문헌고찰에서 비타민 C 정맥주사는 대체적으로 내약성이 있고 안전한 것으로 보고하였으나 1상/2상 연구 및 증례보고에서 4등급 심정지, 3등급 신독성, 3, 4등급 대사이상의 유의한 독성이 발생하기도 하였다고 언급하였다.

Fritz 등(2014)의 체계적 문헌고찰에서 안전성을 보고한 문헌은 RCT 1편, 1상/2상 단일군 임상연구 15편(고용량 8편, 저용량 6편), 관찰연구 2편, 증례연구 1편으로 총 18편이었다. 해당 고찰에서 포함된 연구에서 보고된 이상반응은 대부분 항암화학요법에 기인하였으며 비타민 C 정맥주사로 인한 일반적인 부작용으로 삼투압 부하, 두통, 어지러움, 구강 건조로 인한 일시적인 메스꺼움이 있었다(Stephenson et al., 2013; Monti et al., 2012; Welsh et al., 2013; Riordan et al., 2005). 그 외 부작용으로는 1, 2등급 피로, 설사, 불면증, 고혈압, 식욕저하, 오한, 고혈당증 등이 있었다(Jackson et al., 2006). 용량제한 독성(dose-limiting toxicity)에는 고나트륨혈증 및 저칼륨혈증을 포함한 전해질 불균형이 포함되었다. 일부 용량 프로토콜에서 비타민 C 정맥주사와 염화칼슘, 염화마그네슘, 염화칼륨과 혼합하여 이러한 변화를 상쇄하고자 한 연구도 있었다(Stephenson et al., 2013). 비타민 C가 소변의 옥살산(exalate) 배설을 증가시키기 때문에 신장결석 병력이 있는 환자에서 신장결석이 형성될 위험에 대한 일부 우려가 제기되었지만(Hoffer 등, 2008; Robitaille 등, 2009), Fritz 등(2014)이 포함된 연구 중 신장결석이 발생한 경우는 1건에 불과하였다(Riordan 등, 2005). Fritz 등(2014)은 검토한 근거를 토대로 비타민 C 정맥주사의 안전성이 결정적이지는 않으나 양호한 안전성 프로파일(suggestive of a good safety profile)을 시사한다고 결론지었다.



## 2.2. 효과성

본 평가에서는 항암 치료법으로서 비타민 C 정맥주사의 효과를 확인하기 위하여 생존율 및 반응률을 확인하였으며 항암의 보조적 치료법으로서의 효과를 확인하기 위하여 삶의 질, 항암치료 관련 이상반응을 검토하였다. 또한 비타민 C 정맥주사와 다른 항암치료와의 상호작용도 확인하였다.

5편의 체계적 문헌고찰에서 총 5편의 RCT 문헌이 포함되어 있었다(표 3.6). 그 중 Dammacco 등(1982) 문헌은 저용량 비타민 C가 대상이며 또한 식세포증(phagocytosis), 화학발광(chemiluminescence) 등 본 평가의 관심 결과지표를 보고하지 않고 있어 제외하였다. Zemskov 등(2000)의 연구는 Ukain의 효과를 평가하기 위하여 Ukain과 비타민 C를 병용하였을 경우와 비타민 C를 단독투여하였을 경우를 비교한 것으로, 비타민 C 정맥주사의 효과를 보고하고 있지 않아 제외하였다. 3개의 RCT 연구(Ma et al., 2014; Jeon et al., 2016; Zhao et al., 2018)에서 보고한 생존율 및 반응률, 통증 및 피로는 다음과 같다.

평가결과

표 3.6 체계적 문헌고찰에 포함된 RCT 문헌 특성

연번	저자 (연도)	국가	환자군		모집 기간	중재군		비교군	특징		비고	검토 대상 여부
			질환명	환자수 (n, I/C)		요법	Vit C 용량		연령	성별 (남자, %)		
1	Dammacco (1992)	이탈리아	다발성 골수종	51 (27/24)	NR	Cefodizime	-	IVC 1 g	평균 66	29 (56.9%)	•관심 결과지표 보고하지 않음(세포 면역기능 평가)	X
2	Zemskov (2000)	우크라이나	진행성 췌장암	42 (21/21)	1996.1.-1999.12.	Vit C(oral, iv) + Ukrain	(IVC 3 g + 경구 2.4 g) x 10회	Vit C (oral, iv)	•I: 평균 60.7 (범위 40-81) •C: 평균 65.4 (범위 43-83)	•I: 17 (81.0%) •C: 10 (47.6%)	•Ukain에 대한 평가	X
3	Ma (2014)	미국	진행성 유방암	25 (13/12)	2002-2007	IVC+CT (paclitaxel, carboplatin)	15 g → 75 or 100 g까지 증량, 주2회 x 12개월	CT	NR	NR		O
4	Jeon (2016)	한국	절제술 앞둔 대장암	97 (49/48)	2013.11.-2014.10.	IVC	50 mg/kg 1회	Placebo	•I: 65.4±9.6 •C: 64.5±10.6	•I: 29 (60.4%) •C: 28 (57.1%)		O
5	Zhao (2018)	중국	금성 골수성 백혈병	79 (39/34)	2010.11.-2016.4.	IVC+CT (DCAG)	50-80 mg/kg/day x 10일	CT	•I*: 중앙값 69 (범위 60-87) •C: 중앙값 65 (범위 60-77)	•I: 21 (53.8%) •C: 19 (55.9%)		O

I: 중재군; C: 비교군; IVC: intravenous Vitamin C; CT: chemotherapy; DCAG: low-dose decitabine prior to aclarubicin and cytarabine; NR: not reported

\* 군간 유의한 차이(p < 0.001)

## 2.2.1. 생존율

### 2.2.1.1. 전체 생존율

#### ① RCT 문헌 결과

전체 생존율을 보고한 문헌은 Ma 등(2014)과 Zhao 등(2018) 두 편이었다. Ma 등(2014)은 비타민 C 정맥주사와 항암화학요법의 병용치료군과 항암화학 단독치료군의 5년 생존기간에는 유의한 차이가 없다고 보고하였으나 각 군의 구체적인 수치는 보고하지 않았다. Zhao 등(2018)의 연구에서는 비타민 C 정맥주사와 항암화학요법 병용군의 3년 생존율이 28.6%로 항암화학요법의 생존율 12.5% 대비 유의하게 개선되었음을 확인하였다( $p < 0.001$ ).

표 3.7 검토대상 RCT 문헌의 결과

연번	저자 (연도)	환자군	중재 및 비교군	생존율	반응률	통증/피로	독성
1	Ma (2014)	진행성 유방암	IVC+CT vs. CT	<ul style="list-style-type: none"> <li>•OS(5년): 군간 유의한 차이없음</li> <li>•PFS(5년): 중재군 25.5개월, 비교군 16.75개월로 유의한 차이없음</li> </ul>	NR	NR	<ul style="list-style-type: none"> <li>•5등급 독성 발생하지 않음</li> <li>•중재군 3-4등급 독성 증가하지 않음. 1-2등급 독성은 대조군 대비 감소 (<math>p &lt; 0.05</math>)</li> </ul>
2	Jeon (2016)	절제술 앞둔 대장암	IVC vs. placebo	NR	NR	<ul style="list-style-type: none"> <li>•통증: 휴식시 통증은 수술 후 24 시간까지 중재군에서 유의하게 감소(<math>p &lt; 0.05</math>). 기침시 통증은 군간 차이없음</li> <li>•피로: 수술 후 24 시간까지 군간 차이없음</li> </ul>	NR
3	Zhao (2018)	급성 골 수성	IVC+CT vs. CT	<ul style="list-style-type: none"> <li>•OS(3년): 중재군 28.6%, 비교군 12.5% (<math>p &lt; 0.001</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•1 cycle 후 중재군에서 CR 높았으나(<math>p = 0.004</math>) 2 cycles 후 군간 차이 없어짐</li> </ul>	NR	<ul style="list-style-type: none"> <li>•발생빈도가 높은 3, 4등급 독성은 호중구감소증, 혈소판감소증이었으나 군간 차이없음</li> <li>•3-4등급 감염 발생 군간 차이없음</li> </ul>

OS: overall survival; PFS: progression-free survival; CR: complete remission; IVC: intravenous vitamin C; CT: chemotherapy

#### ② 체계적 문헌고찰 결과

Hoppe 등(2021)의 체계적 문헌고찰에서는 1편의 RCT, 1편의 비무작위 비교연구, 4편의 1상/2상 단일군 연구를 토대로 생존율을 검토하였다. 한 편의 RCT는 앞서 논의한 Ma 등(2014)의 연구이었으며 비교연구는 Genes-Bayir 등(2015)이 방사선요법에 반응이 없는, 뼈전이기가 일어난 여러 암 환자에서 항암화학요법(15

명), 비타민 C(15명), 무치료(9명)를 비교한 연구이었다. 그 결과, 비타민 C 군의 전체 생존기간은 중앙값 10개월(범위 2-36개월), 항암화학요법군의 생존기간은 2개월(범위 1-10개월), 대조군의 생존기간은 2개월(범위 1-16개월)이었다. 그 외 4편의 단일군 연구는 모두 항암제 또는 방사선요법과 병용하여 비타민 C 정맥주사를 투여하는 연구이었다. Monti 등(2012)의 1상 임상연구는 4상 췌장암 환자를 대상으로 항암 화학요법과 병용하여 50 g, 75 g, 또는 100 g의 비타민 C를 주 3회, 8주간 정맥주사하였으며 전체 생존기간은 182일(표준편차(standard deviation, SD) 155)이었다. Polireddy 등(2017)의 1상/2상a 임상연구에서 췌장암 환자를 대상으로 항암화학요법과 병용한 비타민 C 정맥주사를 투여한 결과, 12명 환자의 생존기간은 중앙값 15.1개월이었다. Welsh 등(2013) 역시 췌장암 환자를 대상으로 항암화학요법과 비타민 C 정맥주사 병용요법을 투여하였으며 전체 생존율은 평균 13개월(SD 2개월)이었다. Kiziltan 등(2014)은 방사선요법과 비타민 C 정맥주사를 동시에 투여한 결과, 11명의 환자 중 45%가 1년 이상, 17.5%의 환자가 2년 이상 생존하였다. Hoppe 등(2021)은 비타민 C 정맥주사가 종양의 진행에 따른 생존기간에 긍정적인 영향을 미친다는 가정을 지지하지 않는다고 검토하였다.

van Gorkom 등(2019)의 체계적 문헌고찰에서는 6개의 문헌(RCT 2건, 비무작위 비교연구 4건)에서 전체 생존율을 보고하였다. 2건의 RCT는 앞서 논의한 Ma 등(2014)과 Zhao 등(2018)이었으며 비교연구 4건 중 3건은 Cameron 등(1976; 1978; 1991)의 연구로 1976년 연구에서는 말기암 환자에서 비타민 C 정맥주사를 투여한 100명의 환자와 1,000명의 과거 대조군을 비교하였으며 그 결과, 비타민 C군에서의 전체 생존율이 유의하게 개선되었다(210일 vs. 50일). 이후 1978년도 연구에서 이전 연구의 대조군을 변경하여 생존기간을 재산출한 결과, 비타민 C를 투여한 중재군의 전체 생존기간은 299일로 대조군보다 약 7.7배 길었다. 1991년도 연구에서는 비타민 C 투여군과 비타민 C를 투여하지 않은 대조군을 비교하였으며 대조군 대비 비타민 C군의 생존기간이 유의하게 개선되었다(343일 vs. 180일). Gunes-Bayir 등(2015)은 뼈전이 발생한 여러 암환자에서 비타민 C 정맥주사의 투여 여부에 따른 효과를 비교하였으며 대조군 대비 비타민 C 투여군에서 전체 생존기간이 유의하게 길었다(10개월 vs. 2개월).

Nauman 등(2018)은 RCT 1건, 1상/2상 임상연구 6건(고용량, 저용량 각 3건), 총 7건의 문헌에서 비타민 C 정맥주사가 생존기간에 미치는 영향을 검토하였다. 1편의 RCT는 Ma 등(2014)의 연구이었으며 비타민 C 정맥주사를 평가한 3건의 임상연구는 모두 항암제 및/또는 방사선요법과 병용하여 사용한 연구였다. Welsh 등(2013)은 진행성 췌장암 환자에서 항암제(젠티타빈, gemcitabine)과 비타민 C 정맥주사를 병용하였을 때 8주간의 치료를 완료한 환자에서의 평균 생존기간은 13개월(SD 2개월)이었고 4기 췌장암 환자를 대상으로 한 또 다른 연구(Monti 등, 2012)에서 평균 생존기간은 182일이었다. Schoenfeld 등(2017)은 교아세포종 환자 13명을 대상으로 방사선 요법과 화학요법, 비타민 C 정맥주사를 병용투여한 결과, 전체 생존율은 21.5개월이었다. Nauman 등(2018)은 비타민 C 정맥주사가 단독으로 투여되는지 또는 표준 항암치료와 함께 병용요법으로 적용되는지에 따라 항암효과가 혼재되어 있으며 단일군 연구에서 비타민 C 정맥주사를 표준 항암치료법과 병용할 경우, 어느 약제에 따른 효과인지 불명확한 제한점으로 비타민 C 정맥주사의 효과를 판단하기 어렵다고 보고하였다.

Jacobs 등(2015)의 체계적 문헌고찰에서는 1건의 RCT, 비무작위 비교연구 4건, 1상/2상 단일군 연구 5건, 총 10건의 문헌에서 보고한 생존율을 검토하였다. 1건의 RCT는 Ma 등(2014)의 연구이었으며 4건의 비교연구 중 3건은 Cameron 등(1976; 1978; 1991)의 연구로 암환자에서 각기 다른 대조군에 대하여

비타민 C 정맥주사를 투여한 군과 투여하지 않은 대조군을 비교하였다. 세 편의 연구에서 모두 비타민 C 투여군은 대조군 대비 생존기간이 유의하게 증가하였다. Murata 등(1982)의 연구는 2곳의 병원에서 고용량 비타민 C(1일 4-5 g 초과) 투여군과 저용량 비타민 C 투여군(1일 4-5 g 미만)을 비교하였으며 고용량군에서의 생존기간이 저용량군에서의 생존기간보다 개선되었으나 통계적 유의성은 보고하지 않았다. Jacobs 등(2015)은 비무작위 비교연구에서 비타민 C 투여에 따른 생존기간의 개선효과를 확인하였으나 연구설계가 정밀하지 못한 제한점이 있으며 높은 근거수준의 연구에서는 개선된 생존기간에 대한 근거를 확인할 수 없었다고 보고하였다.

Fritz 등(2014)의 체계적 문헌고찰에서 최종 선정된 문헌 중 1편의 RCT, 3편의 비무작위 비교연구(관찰연구), 2편의 1상/2상 단일군 임상연구에서 생존율과 관련한 보고를 하였다. 1건의 RCT는 앞서 논의한 Ma 등(2014)의 연구이었고 3편의 비무작위 비교연구는 Cameron과 Pauling의 후향적 코호트 연구이었다. 모두 비타민 C를 투여한 말기 암 환자와 역사적 코호트를 비교한 연구로, 첫 번째 연구(Cameron and Pauling, 1976)에서 비타민 C군은 비교군 대비 약 4.2배 생존기간이 향상된 결과(210일 vs. 50일)를 보고하였으나 현대의 기준에 적합한 연구설계를 토대로 수행된 비교연구는 아니었다. 두 번째(Cameron and Pauling, 1978)와 세 번째 연구(Cameron and Pauling, 1991)는 중재군과 매칭한 비교군을 사용하였으며 모두 비타민 C를 투여한 중재군에서 생존기간의 유의한 향상을 나타내었다. 1상/2상 임상연구에서 Monti 등(2012)은 14명의 4기 췌장암 환자에서 항암화학요법과 비타민 C 정맥주사를 병용할 경우, 전체 생존기간은 182일이었다고 보고하였으며 Welsh 등(2013)의 연구에서도 4기 췌장암 환자를 대상으로 하였으며 9명의 환자에서 관찰된 평균 전체 생존기간은 13개월이었다. 그 외에도 일부 증례연구에서 생존율을 보고하였지만 비타민 C의 투여에 따른 영향인지를 확인하기 어려웠다. Fritz 등(2014)은 검토한 문헌에서 비타민 C 투여에 따라 생존율이 향상하는 경향에 대한 일관성을 확인하였으나 더 통제된 환경에서의 연구설계에서 확인할 필요가 있다고 밝혔다.

평가결과

표 3.8 체계적 문헌고찰에 포함된 1차 문헌 생존율 결과

no	저자 (연도)	질환명 (I/C)	체계적 문헌고찰 포함여부					중재군		비교군	결과
			H	G	N	J	F	Vit C (1일 1회 기준)	비용		
<b>RCT(2편)</b>											
1	Ma (2014)	진행성 유방암 (13/12)	O	O	O	O	O	• 75 g or 100 g • 주2회, 12개월	CT (CBDCA, TAX)	CT	• OR(5년): 군간 유의한 차이 없음 • PRS(5년): I median 25.5개월 vs. C 15.75개월 (p>0.05)
2	Zhao (2018)	급성 골수성 백혈병 (39/34)		O				• 50-80 mg/kg • 월 10일, 최대 10개월	CT (DEC, Ara-C, ACR)	CT	• OS(3년): I 28.6% vs. C 12.5% (p< 0.001) • OS: median I 15.3개월 vs. C 9.3개월 (p<0.05)
<b>NRS(5편)</b>											
3	Cameron (1976)	진행성 암환자 (100/1,000)		O		O	O	• 10 g, 10일	전통적 항암치료	역사적 코호트	• OS: I 209일 vs. C 50일 (p<0.05)
4	Cameron (1978)	난치성 암환자 (100/1,000)		O		O	O	• 10 g, 10일	X	O (no IVC)	• OS: I 298일 vs. 38일 (p <0.01)
5	Cameron (1991)	말기 암환자 (294/1,532)		O		O	O	• 10 g, 10일	X	O (no IVC)	• OS: I 343일 vs. C 180일 (p<0.0001)
6	Murata (1982)	말기 암환자 (119/19) (저용량 69, 고용량 50)		O		O		• 고용량 4-5 g 이상, 저용량 4-5 g 미만	X	O (no IVC)	• Site 1, OS: 고용량 246일 vs. 저용량 43일 • Site 2, OS: 고용량 115일 vs. C 48일 • 통계적 유의성 제시하지 않음
7	Gunes-Bayir (2015)	RT 내성 뼈전이된 암 (IVC 15/CT 15/no Tx 9)	O	O				• 2.5 g	X	CT, no Tx	• OS: I 110개월(2-36) vs. 2개월(1-10) vs. C(무치료) 2개월(1-16)
<b>Phase I/II studies(8편)</b>											
8	Abou-Jawde (2006)	재발성, 난치성 다발성 골수종 (20/0)			O	O		• 1 g (저용량) • 1주차에 연속 5일, 2-12주 차에 주2회	CT (ATO, DEX)	X	• OS: median 962일 • PFS: median 316일
9	Wu (2006)	재발성, 난치성 다발성 골수종 (20/0)			O	O		• 1 g (저용량) • 1주차 매일, 2-4주차 주2회	CT (ATO, DEX)	X	• OS: median 11개월 • PFS: median 4개월
10	Chang (2009)	재발성, 난치성 악성 림프종 (17/0)			O	O		• 1 g (저용량) • 1주차 5일, 2-6주차 주2회	CT (ATO)	X	• OS: median 7.6개월 • PFS: median 1.8개월
11	Monti (2012)	4기 횡장암 (14/0)	O		O	O	O	• 50 g, 75 g, 100 g • 주3회, 8주	CT (GEM, ER)	X	• OS: 182일 (SD 155) • PFS: 89일

no	저자 (연도)	질환명 (I/C)	체계적 문헌고찰 포함여부					중재군		비교군	결과
			H	G	N	J	F	Vit C (1일 1회 기준)	병용		
12	Welsh (2013)	4기 췌장암 (9/0)	○		○	○	○	• 15-125 g • 주2회	CT (GEM)	X	• OS: 13개월 (SD 2) • PFS: 26주 (SD 7)
13	Kiziktan (2014)	뼈전이된 암 (11/0)	○					• 2.5 g	RT	X	• 1년 이상 생존 45% • 2년 이상 생존 17.5%
14	Polireddy (2017)	췌장암 (14/0)	○					• 1상: 3주치에 25-100g, 4회 • 2상: 주3회	CT (GEM)	X	• OS: median 15.1개월 • PFS: median 3개월
15	Schoenfeld (2017)	교아세포종 (13/0)			○			• RT phase: 15-125 g, 주 3회, 7주 • adjuvant phase: ~85g, 주 2회	CT (TMZ), RT	X	• OS: 21.5개월 • PFS: 13.3개월

H: Hoppe 등(2021)  
G: van Gorkom 등(2019)  
N: Nauman 등(2018)  
J: Jacobs 등(2015)  
F: Fritz 등(2014)

I: intervention  
C: comparator  
OS: overall survival  
PFS: progression-free survival  
CT: chemotherapy  
RT: radiotherapy

GEM: gemcitabine  
ER: erlotinib  
TMZ: tomozolomide  
CBDCA: carboplatin  
TAX: paclitaxel

ATO: arsenic trioxide  
DEX: dexamethasone  
DEC: decitabine  
Ara-C: cytarbine  
ACR: aclarubicin



### 2.2.1.2. 무질병 생존율

#### ① RCT 문헌 결과

Ma 등(2014)의 연구에서 진행성 유방암 환자를 대상으로 항암화학요법에 비타민 C 정맥주사 치료를 추가하였을 때, 무진행 생존기간은 항암화학요법 대비 8.75개월 증가하였으나(25.5개월 vs. 16.75개월) 통계적으로 유의하지는 않았다(표 3.7).

#### ② 체계적 문헌고찰 결과

Hoppe 등(2021)에서 무질병 생존율을 보고한 문헌은 1상/2상 단일군 임상시험 2편이었으며 모두 비타민 C 정맥주사와 항암화학요법을 병용하는 치료이었다. 4상 췌장암 환자를 대상으로 한 Monti 등(2012)의 연구에서 젠시타빈(gemcitabine) 또는 엘로티닙(erlotinib)과 비타민 C 정맥주사의 병용요법의 평균 무질병 생존율은 89일(SD 77)이었다. 췌장암 환자를 대상으로 항암제와 비타민 C를 병용투여 한 다른 연구 중 Polireddy 등(2017)의 연구에서는 12명 중 6명에서 질병이 진행되었으며 무질병 생존기간은 중앙값 3개월이었고 Welsh 등(2013)의 연구에서 무질병 생존기간은 26주(SD 7주)이었다.

Nauman 등(2018)은 비타민 C 정맥주사가 단독으로 투여되는지 또는 표준 항암치료와 함께 병용으로 적용되는지에 따라 항암효과가 혼재되어 있으며 단일군 연구에서 비타민 C 정맥주사를 표준 항암치료법과 병용할 경우, 어느 약제에 따른 효과인지 불명확한 제한점이 있으므로 비타민 C 정맥주사의 효과를 판단하기 어렵다고 보고하였다. 한 편의 RCT 문헌에서 항암화학요법 대비 비타민 C 정맥주사를 추가로 투여한 중재군에서 무질병 생존기간이 더 길게 확인되었으나 유의한 차이는 아니었다.

Fritz 등(2014)은 최종 선정된 문헌 중 2편의 연구(RCT 1편, 1상/2상 임상연구 2편)에서 무질병 생존율을 보고하였다. RCT는 위에서 언급한 Ma 등(2014)의 연구이었다. 1상/2상 단일군 연구인 Monti 등(2012)과 Welsh 등(2013)의 연구는 모두 췌장암 환자를 대상으로 수행되었으며 항암화학요법과 비타민 C 정맥주사를 병용으로 투여하였다. 무질병 생존기간은 Monti 등(2012)의 연구에서 89일, Welsh 등(2013)의 연구에서는 26주로 보고되었다.

### 2.2.2. 반응률

#### ① RCT 문헌 결과

Zhao 등(2018)의 연구는 급성 골수성 환자에서 항암화학요법 단독군 대비 비타민 C 정맥주사를 추가하였을 때를 비교하였다. 그 결과, 항암치료 1 cycle을 완료한 후에는 완전관해율이 비타민 C 정맥주사를 포함한 중재군에서 76.9% (30명), 비교군에서 44.1% (15명)으로 중재군에서 유의한 개선의 효과를 나타내었으나 ( $p=0.004$ ), 2 cycles를 완료한 이후에는 중재군 84.6% (33명), 비교군 70.6% (24명)로 군간 차이가 없어졌다( $p=0.148$ ).



② 체계적 문헌고찰 결과

Hoppe 등(2021)에서 종양 반응률을 보고한 문헌은 1상/2상 임상시험 5편이 포함되었으며 비타민 C와 항암화학요법을 병용한 경우 2건, 비타민 C 정맥주사를 단독으로 투여한 경우 3건이었다. Monti 등(2012)의 연구에서 4상 폐장암 환자 9명을 대상으로 항암화학요법과 비타민 C 정맥주사를 병용투여한 결과, 7명은 안정병변이었으며 2명은 병변진행 상태이었다. Hoffer 등(2015)은 여러 악성종양 환자에서 항암화학요법과 비타민 C 정맥주사를 병용 투여하였다. 14명 중 6명에서 변화가 없었고 6명은 일시적인 안정 또는 더 오래 지속되면서 안정적인 상태, 2명은 더 심각한 반응을 보였다. 비타민 C를 단독으로 정맥투여한 Riordan 등(2005)의 연구에서 24명의 암환자에게 비타민 C를 매일 150 mg~710 mg/kg 투여한 결과, 23명의 환자에서 병변이 진행되었고 1명의 환자만 안정병변 상태를 보였다. Stephenson 등(2013)은 17명의 암 환자에서 비타민 C를 투여한 결과 객관적 반응을 보인 환자는 없었으며 13명의 환자에서 병변이 진행되었다고 보고하였다. Park 등(2009)의 연구에서는 18명의 백혈병 환자 중 44% (8명)에서 좋은 반응 (혈중 수치의 불완전한 회복을 보이는 완전 관해 1명, 혈액학적 반응 6명, 혈액학적 개선 1명)을 보였다. Hoppe 등(2021)은 낮은 근거수준의 연구 일부에서 안정적인 질병 상태를 보이는 등 비타민 C 정맥주사와 관련한 긍정적인 경향성을 확인할 수 있다고 보고하였으나 이러한 결과는 모두 비교군이 없거나 후향적인 연구에서 확인한 결과였다. 비타민 C 정맥주사를 단독으로 투여하였을 때 비타민 C의 용량에 상관없이 종양 반응이 있다고 보고한 문헌이 없었다. 이에 따라 Hoppe 등(2021)은 비타민 C 정맥주사가 종양의 진행에 긍정적인 영향을 미친다는 가정을 지지하지 않는다고 보고하였다.

van Gorkom 등(2019)의 체계적 문헌고찰은 종양 반응률을 보고한 1건의 RCT, 2건의 1상/2상 임상연구, 1건의 단일군 코호트 연구를 검토하였다. 관해율과 같이 임상적 반응의 객관적 향상을 보고한 문헌은 Zhao 등(2018)의 RCT 문헌 한 편이었다. Hoffer 등(2015)의 연구에서 항암화학요법과 비타민 C 정맥주사를 병용투여한 14명의 진행성 암 환자의 43%에서 일시적이지만 때때로 오래 지속되는 안정적인 질병상태 (transient but sometimes long-lasting)가 보고되었다. Riordan 등(2005)은 24명의 말기 암 환자를 대상으로 비타민 C 정맥주사를 투여하였을 때 1명은 안정병변, 나머지 23명은 병변이 진행하였다고 보고하였다. Cameron 등(1974)의 코호트 연구에서는 진행성 암 환자 50명을 대상으로 비타민 C 정맥주사를 투여한 결과 5명은 종양 퇴화(tumor regresssion), 3명은 안정병변을 나타내었다. van Gorkom 등(2019)은 비타민 C 정맥주사가 임상적 반응률에 긍정적인 영향이 있음을 보여주는 문헌이 있었으나 이러한 효과를 일반화하기는 어렵다고 밝혔다.

Jacobs 등(2015)은 6편의 1상/2상 임상연구에서 보고한 종양 반응률을 검토하였다. 4편의 연구(Bahlis et al., 2002; Abou-Jawde et al., 2006; Chang et al., 2009; Wu et al., 2006)가 삼산화비소(arsenic trioxide)와의 병용요법에서 평가한 종양 반응률이었으며 객관적 관해율은 6~40%이었다. 4기 폐장암 환자 14명을 대상으로 항암제(젠티타빈(gemcitabine), 엘로티닙(erlotinib))와 비타민 C를 병용한 Monti 등(2012)의 연구에서 종양 반응율은 0%이었으며 말기암 환자 24명을 대상으로 한 Riordan 등(2005)의 연구에서는 1명만이 안정병변을 나타내었다. 이를 토대로 Jacobs 등(2005)은 비타민 C 투여가 종양 반응률을 개선시킨다는 일관된 근거를 확인할 수 없었다고 보고하였다.

평가결과

표 3.9 체계적 문헌고찰에 포함된 1차 문헌의 반응률 결과

no	저자 (연도)	질환명 (I/C)	체계적 문헌고찰 포함여부					중재군		비교군	결과
			H	G	N	J	F	Vit C (1일 1회 기준)	병용		
<i>RCT(1편)</i>											
1	Zhao (2018)	급성 골수성 백혈병 (39/34)		O				• 50-80 mg/kg • 월 10일, 최대 10개월	CT (DEC, Ara-C, ACR)	CT	• CR 1 cycle 후: I 76.9% vs. C 44.1% (p=0.004) • CR 2 cycles 후: I 84.6% vs. C 70.6% (p=0.148)
<i>Phase I/II studies (10편)</i>											
2	Bahlis (2002)	재발성, 난치성 골수종 (6/0)						• 1 g (저용량) • 매일, 25일	CT (ATO)	X	• PD 36%
3	Abou-Jawde (2006)	재발성, 난치성 다발성 골수종 (20/0)				O		• 1 g (저용량) • 1주차에 연속 5일, 2-12주차에 주2회	CT (ATO, DEX)	X	• CR+PR: 30%
4	Wu (2006)	재발성, 난치성 다발성 골수종 (20/0)				O		• 1 g (저용량) • 1주차 매일, 2-4주차 주2회	CT (ATO, DEX)	X	• CR+PR: 40%
5	Chang (2009)	재발성, 난치성 악성 림프종 (17/0)				O		• 1 g (저용량) • 주5회(1주차), 주2회(2-6주차)	CT (ATO)	X	• CR+PR: 6%
6	Cameron (1974)	진행성 암 (50/0)		O				• 10 g	X	X	• 최소반응 10명, 성장 저하 11명, 안정변병 3명, 종양 퇴화 5명
7	Park (2009)	백혈병, 골수 형성이상 증후군 (18/0)	O					• 10-60 g/m <sup>2</sup> • 매일	X	X	• 혈중수치 불안정한 회복을 보이는 CR 1명 • 혈액학적 반응 6명 • 혈액학적 개선 1명
8	Riordan (2005)	말기 암 (24/0)	O	O				• 150-710 mg/kg • 매일	X	X	• SD 1명, PD 23명
9	Stepheson (2013)	고형암 (17/0)	O				O	• 35, 50, 70, 90, 110 g/m <sup>2</sup> • 연속 4일, 4주	X	X	• 객관적 반응 0명, PD 13명
10	Monti (2012)	4기 췌장암 (14/0)	O			O	O	• 50 g, 75 g, 100 g • 주3회, 8주	CT(GEM, ER)	X	• 연구종료 환자 9명 중 SD 7명, PD 2명
11	Hoffer (2015)	진행성 암 (14/0)	O	O				• 1.5 g/kg • 주2-3회	CT	X	• 일시적이거나 때때로 오래 지속되는 안정적 상태 6명(43%), 변화없음 6명, 심각한 반응 2명

no	저자 (연도)	질환명 (I/C)	체계적 문헌고찰 포함여부					중재군		비교군	결과
			H	G	N	J	F	Vit C (1일 1회 기준)	병용		
	H: Hoppe 등(2021) G: van Gorkom 등(2019) N: Nauman 등(2018) J: Jacobs 등(2015) F: Fritz 등(2014)										
			CR: complete remission SD: stable disease PD: progression disease CT: chemotherapy RT: radiotherapy					GEM: gemcitabine ER: erlotinib TMZ: temozolomide CBDCA: carboplatin TAX: paclitaxel			ATO: arsenic trioxide DEX: dexamethasone DEC: decitabine Ara-C: cytarabine ACR: aclarubicin

Fritz 등(2014)은 중양반응을 평가한 두 편의 단일군 연구를 포함하고 있었으며 두 편 모두 비타민 C 치료에 따른 객관적 중양반응을 확인하지 못하였다. Stephenson 등(2013)은 항암화학요법이나 방사선요법을 받지 않고 비타민 C 정맥주사만 투여받은 17명의 고형암 환자에서 객관적 중양반응을 보인 환자는 없었다. Monti 등(201)은 항암화학요법과 비타민 C 정맥주사 병용투여 받은 4상 전이성 췌장암 환자에서 연구를 종료한 9명의 환자 중 7명은 안정질병, 2명은 질병진행 상태를 보였다고 보고하였다.

Nauman 등(2018)은 반응률에 대한 종합적인 논의를 수행하지 않았다.

### 2.2.3. 삶의 질 및 항암치료 관련 이상반응

#### ① RCT 문헌 결과

유효한 삶의 질 도구를 이용하여 삶의 질을 보고한 RCT 문헌은 없었으나 Jeon 등(2016) 등은 복강경 결장절제술 이후 통증 및 모르핀 사용량에 비타민 C 정맥주사가 미치는 영향에 관하여 연구하였다. 통증은 0부터 10점까지 환자가 스스로 통증 점수를 매겼다. 수술 전 위약 대비 비타민 C 정맥주사 50 mg/kg 투여한 중재군에서 수술 2시간, 6시간, 24시간 후의 통증을 평가한 결과, 휴식 시의 통증은 지속적으로 비타민 C군에서 개선되었다( $p < 0.05$ ). 그러나 기침할 때의 통증은 수술 후 2시간, 6시간, 24시간 측정시점에서 모두 군 간 차이가 없었다.

#### ② 체계적 문헌고찰 결과

Hoppe 등(2021)의 체계적 문헌고찰에서 비타민 C 정맥주사가 삶의 질 또는 항암화학요법의 이상반응에 미치는 영향에 대하여 보고한 문헌은 RCT 1건, 비무작위 비교연구 1건, 1상/2상 임상연구 3건, 코호트 단일군 연구 1건이었다. RCT 문헌은 앞서 보고한 Jeon 등(2016)의 연구이었다. Gunes-Bayir 등(2015)은 방사선요법에 반응이 없는, 뼈전이기가 일어난 여러 암 환자에서 항암화학요법(15명), 비타민 C 정맥주사(15명), 무치료군(9명)을 비교하였다. 시각 아날로그 척도(visual analog scale, VAS)를 이용하여 치료 전후의 통증을 비교한 결과, 비타민 C 군에서 1명은 통증이 없어졌고 7명의 환자는 50~80%의 통증 감소, 1명은 최소 반응, 3명은 변화없음, 2명은 통증 증가를 나타내었다. 항암화학요법군에서는 50~80%의 통증 감소 2명, 최소반응 4명, 통증 증가 6명이었으며 대조군에서는 모든 환자가 통증 증가를 보였다. Hoffer 등(2008)은 여러 종의 암환자에서 비타민 C 0.4, 0.6, 0.9, 1.5 g/kg을 주 3회, 4주간 투여하면서 비타민 C 정맥주사의 투여용량의 차이가 삶의 질에 미치는 영향을 평가하였다. 저용량 비타민 C군(0.4 g/kg)에서는 삶의 질이 악화되었지만 0.6 g/kg 이상인 군에서의 삶의 질은 안정적이었다. Stephenson 등(2013)은 17명의 암 환자에서 비타민 C 정맥주사(35~110 g/m<sup>2</sup>)를 투여한 결과 첫 2주 동안은 삶의 질에 변화가 없었으나 3주 및 4주차에 개선효과가 나타났다. Nielson 등(2017)은 전립선암 환자 23명에게 비타민 C를 정맥투여한 결과 16명에서 삶의 질이 변화하지 않고 유지되었으며 12주 후에는 신체적 기능 영역을 제외하고 개선된 영역이 없었다. Kiziltan 등(2014)은 코호트 연구를 통해 뼈전이기가 일어난 여러 암 환자 11명에서 방사선요법과 비타민 C 정맥주사를 동시에 투여하였으며 그 결과, 48.5%의 환자가 통증 감소를 경험하였음을 확인하

였다. 따라서 Hoppe 등(2021)에서는 기존 항암치료법에 비타민 C 정맥주사를 추가할 때 통증 완화에 부분적으로 긍정적인 효과가 있다고 보고하였으며 비타민 C를 단독으로 투여하였을 때에는 삶의 질, 특히 신체기능과 관련한 결과가 이질적이었다고 밝혔다.

van Gorkom(2019)의 체계적 문헌고찰에서는 5편의 문헌(비무작위 비교연구 2건, 1상/2상 임상연구 2건, 코호트 단일군 연구 1건)에서 보고한 삶의 질을 검토하였다. Murata 등(1982)는 말기 암 환자를 대상으로 저용량 비타민 C( $< 4\sim 5$  g/day, 69명), 고용량 비타민 C( $> 4\sim 5$  g/day, 50명), 비타민 C를 투여받지 않은 군(19명)을 대상으로 관찰연구를 수행하였다. 연구 결과, 대조군 대비 고용량 비타민 C를 투여한 군에서 wellbeing 상태의 개선, 식욕 개선, 정신적 각성의 증가를 보고하였으나 통계적인 수치는 보고되지 않았다. Vollbracht 등(2011)의 관찰연구에서는 유방암 환자에서 표준 항암화학요법 및 방사선요법과 비타민 C 정맥주사를 병용하는 경우(53명)와 병용하지 않는 경우(72명)의 삶의 질을 비교하였다. 증상측정 도구(해당 연구에서 개발한 것으로 효과성이 보고된 바 없는 것으로 확인됨)를 이용하여 기저시점(수술 후), 화학방사선요법 시기(수술 6개월 후), 요양치료 시기(수술 6-12개월 후)에서 증상정도를 평가하였다. 그 결과, 기저시점 대비 비타민 C를 투여하지 않은 군 대비 중재군에서 구토, 식욕부진, 피로, 우울감, 수면장애, 어지러움 등에서 유의한 개선을 나타내었다. 그 외 3건의 연구는 모두 European Organisation For Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30 (EORTC QLQ-C30) 삶의 질 평가도구를 사용하였다. Yeom 등(2007)은 4기 암환자 39명에서 3일간 10 g 비타민 C 정맥주사를 2회 투여하고 경구 비타민 C 4 g을 일주일간 복용한 결과, EORTC QLQ-C30의 전반적인 건강 점수(global health score)는 투여 전후로 유의한 개선이 있었다( $36 \pm 18$  vs.  $55 \pm 16$ ,  $p=0.001$ ). 또한 신체기능, 역할기능, 감정기능, 인지기능에서 비타민 C 치료 전후로 유의한 개선을 확인하였다( $p<0.05$ ). 증상과 관련하여서 피로, 구토 및 메스꺼움, 통증, 식욕부진 항목이 비타민 C 치료 후로 유의하게 개선되었다( $p<0.005$ ). 다른 기능 및 증상에서는 비타민 C 치료에 따른 유의한 변화는 없었다. Nielson 등(2017)의 비비교 2상 임상연구에서는 castration 내성 전립선암 환자에게 비타민 C 정맥주사를 주 1회 투여하고(1주 차 5 g, 2주 차 30 g, 3-12주 차 60 g), 경구 비타민 C 500 mg을 26주 간 매일 복용하도록 하였다. EORTC QLQ-C30 및 QLQ-PR25를 이용하여 삶의 질을 평가한 결과, 기저시점과 12주 시점에서 QLQ-C30의 전반적인 건강 상태, 기능점수, 증상점수 모두 통계적으로 유의한 변화가 없었다. Takahashi 등(2012)은 진행성 암으로 새로 진단받은 60명의 환자를 대상으로 비타민 C 정맥주사에 대한 전향적 관찰연구를 수행하였다. 연구에 포함된 환자군은 폐암 환자가 가장 많았으며(14명), 그 외 유방암(8명), 위암(8명), 대장암(6명)의 환자가 있었다. 삶의 질 평가 도구 EORTC-QLQ C30을 이용하여 비타민 C 정맥주사 치료 전 및 투여 2주, 4주 후를 평가하였다. 전반적인 건강 상태는 기저시점에서  $44.6 \pm 27.8$ , 2주 차에  $53.2 \pm 26.5$ , 4주 차에  $61.4 \pm 24.3$ 으로 증가하였으며 2주 및 4주 시점의 삶의 질은 각각 이전 시점의 삶의 질보다 유의하게 개선되었다( $p<0.05$ ). 신체기능, 역할기능, 감정기능, 인지기능, 사회적 기능을 포함하는 기능 점수도 2주 및 4주 시점에서 지속적으로 유의하게 향상되었으며( $p<0.05$ ) 증상 항목 중에서는 피로 및 불면증, 변비가 시간이 흐름에 따라 개선되었다( $p<0.05$ ). van Gorkom 등(2019)이 검토한 5건의 문헌 중 4건에서 비타민 C가 삶의 질 향상 및 항암치료 관련 이상반응 완화에 유의한 영향을 미치는 것으로 보고하였지만 눈가림이 수행된 높은 근거 수준의 연구는 없었으며, 따라서 환자에게 '플라시보 효과'가 개입될 가능성을 제기하였다. van Gorkom 등(2019)은 체계적 문헌고찰을 통해 비타민 C 정맥주사가 암환자의 삶의 질에 긍정적인 영향을 미친다는 근거를 확인할 수 없었다고 보고하였다.

평가결과

표 3.10 체계적 문헌고찰에 포함된 1차 문헌의 삶의 질 및 항암치료 관련 이상반응

no	저자 (연도)	질환명 (I/C)	체계적 문헌고찰 포함여부					중재군		비교군	결과	
			H	G	N	J	F	Vit C (1일 1회 기준)	비용			
<i>RCT(2편)</i>												
1	Ma (2014)	진행성 유방암 (13/12)	O					O	• 75 g or 100 g • 주2회, 12개월	CT (CBDCA, TAX)	CT	• IVC군에서 1-2등급 AE 유의하게 적게 발생
2	Jeon (2016)	대장암 (49/48)	O						• 50 mg/kg • 대장절제술 이전 1회	X	위약	• 통증: 대장절제술 이후 휴식시 통증은 수술 후 24시간까지 중재군에서 유의하게 감소(p<0.05). 기침시 통증은 군간 차이없음 • 피로: 수술 후 24시간까지 군간 차이없음
<i>NRS(3편)</i>												
3	Murata (1982)	말기암환자 (119/19) (저용량 69, 고용량 50)		O					• 고용량 4-5g 이상, 저용량 4-5g 미만	NR	O (no IVC)	• wellbeing 상태 개선, 식욕개선, 정신적 각성 증가(통계수치 보고하지 않음)
4	Vollbracht (2011)	2a-3b 유방암 (53/72)		O	O	O	O		• 7.5 g • 주1회, 4주	CR, RT	CT+ RT	• 삶의 질 관련 이상반응 감소(p=0.013) • 메스꺼움, 피로, 불면, 식욕부진 개선(p<0.05)
5	Gunes-Bayir (2015)	RT 반응없는, 뼈전이 암환자 (ICV 15/CT 15/no Tx 9)	O						• 2.5 g	X	CT, no Tx	• VAS 이용 • IVC군: 통증 사라짐 1명, 50-80% 통증 감소 7명, 최소반응 1명, 변화없음 3명, 통증 증가 2명 • CT군: 50-80% 통증 감소 2명, 최소반응 4명, 통증 증가 6명 • 대조군: 통증 증가 9명
<i>Phase I/II studies(4편)</i>												
6	Yeom (2007)	4기 암환자 (39/0)		O				O	• 10 g • 3일간 2회	NR	X	• EORTC-QLQ-C30 사용 • 전반적 건강상태: IVC 전후로 유의한 개선(p=0.001) • 기능(신체, 역할, 감정, 인지기능): IVC 전후로 유의한 개선 (p<0.05) • 증상(피로, 구토, 메스꺼움, 통증, 식욕부진) IVC 전후로 개선 (p<0.005)
7	Hoffer (2008)	진행성 암 (24/0)	O					O	• 0.4, 0.6, 0.9, 1.5 g/kg • 주3회, 4주	multivitamin, EPA	X	• FACT-G 사용 • 0.4 g/kg군에서 신체적 기능 악화(p<0.01)



no	저자 (연도)	질환명 (I/C)	체계적 문헌고찰 포함여부					중재군		비교군	결과
			H	G	N	J	F	Vit C (1일 1회 기준)	병용		
8	Nielson (2017)	전립선암 (23/0)	O	O				• 1주차 5g, 2주차 3g, 3-12 주차 60g • 주1회	X	X	<ul style="list-style-type: none"> <li>EORTC-QLQ-C30, IVC 투여시점과 12주 후 비교함</li> <li>전반적 건강상태, 기능(신체, 역할, 감정, 인지기능), 증상점수에서 모두 유의한 변화없이 유지</li> <li>12주 후, 신체기능 개선</li> </ul>
9	Stephenson (2013)	표준치료에 반응하지 않는 진행성 암 (17/0)	O				O	• 35, 50, 70, 90, 110 g/m <sup>2</sup> • 연속 4일, 4주	X	X	<ul style="list-style-type: none"> <li>EORTC-QLQ-C30 사용</li> <li>첫 2주간 안정적 유지, 3-4주차에 삶의 질 향상</li> </ul>
<i>Cohort studies(2편)</i>											
10	Takahashi (2012)	진행성 암 (60/0)		O		O	O	• 12.5-15, 25, 50 g	CT, RT, none	X	<ul style="list-style-type: none"> <li>EORTC-QLQ-C30 사용하여 IVC 투여, 2주, 4주 후 삶의 질 비교</li> <li>전반적 건강상태, 기능(신체, 역할, 감정, 인지기능) 점수 지속적으로 개선(p&lt;0.05)</li> <li>증상 항목 중 피로, 불면증, 변비 지속적 개선(p&lt;0.05)</li> </ul>
11	Kiziltan (2014)	뼈전이 암 (11/0)	O					• 2.5 g	RT	X	<ul style="list-style-type: none"> <li>48.5%(5명) 통증 감소</li> </ul>

H: Hoppe 등(2021)  
G: van Gorkom 등(2019)  
N: Nauman 등(2018)  
J: Jacobs 등(2015)  
F: Fritz 등(2014)  
AE: adverse event

CT: chemotherapy  
RT: radiotherapy  
IVC: intravenous vitamin C  
EORTC-QLQ-C30: EORTC Core Quality of Life questionnaire  
FACT-F: Functional Assessment of Cancer Therapy-General Questionnaire  
VAS: visual analog scale

GEM: gemcitabine  
ER: erlotinib  
TMZ: tomozolomide  
CBDCA: carboplatin  
TAX: paclitaxel  
ATO: arsenic trioxide

DEX: dexamethasone  
DEC: decitabine  
Ara-C: cytarabine  
ACR: aclarubicin  
EPA: Eicosapentaenoic acid  
NR: not reported

Jacobs 등(2015)은 1건의 비무작위 관찰연구, 1건의 단일군 코호트 연구, 총 2건의 문헌에서 비타민 C 정맥주사가 삶의 질 및 항암요법의 이상반응에 미치는 영향을 검토하였다. Vollbracht 등(2011)은 표준 암치료 단독군 대비 비타민 C 정맥주사를 추가한 군에서 메스꺼움, 식욕부진, 피로, 우울, 수면장애, 어지러움, 출혈성 이완증 등의 증상에 유의한 개선이 있음을 확인하였다( $p < 0.05$ ). Takahashi 등(2012)은 진행성 암 환자에서 비타민 C 정맥주사 투여 4주 후 EORTC-QLQ-C30으로 측정된 결과, 피로, 불면, 통증, 변비의 지표에서 기저시점 대비 향상이 있었음을 확인하였다( $p < 0.05$ ). Jacobs 등(2015)은 비타민 C 투여에 따른 삶의 질 향상과 항암치료 이상반응 완화를 지원하는 높은 수준의 근거는 확인할 수 없었으나 낮은 근거 수준의 문헌에서는 아스코르브산염 투여 후 삶의 질이 향상되는 것을 확인하였다고 보고하였다.

Fritz 등(2014)의 체계적 문헌고찰에는 삶의 질을 평가한 비무작위 비교연구 1편, 1상/2상 단일군 임상연구 3편, 코호트 단일군 연구 1편이 포함되어 있었다. Vollbracht 등(2011)의 연구에서는 표준 암치료에 비타민 C 정맥주사를 추가하여 삶의 질을 측정하였을 때, 비교군 대비 비타민 C를 정맥투여한 중재군에서 메스꺼움, 식욕부진, 피로, 우울, 수면장애, 어지러움, 출혈성 이완증에서 유의한 개선이 있음을 확인하였다( $p < 0.05$ ). Stephenson 등(2013)은 EORTC QLQ-C30을 이용하여 비타민 C를 정맥주사한 환자들의 삶의 질을 평가한 결과, 투여 후 첫 2주 동안은 삶의 질이 안정적으로 유지되다가 3주 및 4주 차에 (설문을 완료한 환자 중) 일부 환자에서 삶의 질이 향상되었다고 보고하였다. Hoffer 등(2008)은 Functional Assessment of Cancer Therapy-General questionnaire (FACT-G)를 이용하였으며 0.6 g/kg 이상의 비타민 C 정맥주사를 투여받은 환자에서는 신체적 기능이 안정화되었지만, 0.6 g/kg 이하의 저용량 비타민 C 정맥주사를 투여받은 환자에서는 신체기능이 유의하게 악화되었다고 보고하였다( $p < 0.01$ ). Yeom 등(2007)의 연구에서는 4기 환자에서 비타민 C를 투여 이후 전반적 건강 검수를 포함하여 신체, 역할, 감정, 인지 기능에서 모두 유의한 향상을 확인하였다. 또한 증상 중 피로, 메스꺼움/구토, 통증, 식욕부진에서 유의한 향상이 있었다고 보고하였다. Takahashi 등(2012)은 진행성 암 환자에서 비타민 C 정맥주사 투여 4주 후 EORTC QLQ-C30으로 측정된 결과, 피로, 불면, 통증, 변비의 지표에서 기저시점 대비 향상이 있었음을 확인하였다( $p < 0.05$ ). Fritz 등(2014)은 한 편의 RCT와 비무작위 비교연구, 단일군 연구 결과를 토대로 비타민 C 정맥주사가 환자의 삶의 질을 유지하거나 향상시키고 항암치료 부작용을 완화시키는 데 유의한 효과가 있을 수 있다고 보고하였다. 삶의 질은 환자에게 중요한 지표이기도 하지만, 환자의 치료에 대한 내약성이 개선되면 화학요법의 항암효과가 극대화되는 것을 도울 수도 있으므로 중요하다고 보고하였다.

#### 2.2.4. 약물 상호작용

비타민 C 정맥주사와 관련한 약물 상호작용을 검토한 체계적 문헌고찰은 Fritz 등(2014) 1편이었다. Fritz 등(2014)에 따르면 현재의 근거는 대부분 항암화학요법과 병용투여되는 비타민 C 정맥주사의 안전성에 대한 것이다. 젬시타빈(gemcitabine)과 파클리탁셀(paclitaxel), 카보플라틴(carboplatin)과 같은 항암 화학요법을 사용한 일부 연구에서 시너지 효과가 보고된 바가 있다. Ma 등(2006)은 파클리탁셀(paclitaxel), 카보플라틴(carboplatin)을 투여받은 난소암 환자에서 비타민 C 정맥주사를 평가한 결과, 항암화학요법 관련 부작용 감소뿐만 아니라 화학요법 단독군 대비 재발시간이 길어지는 경향을 보였다. 또한 1상 임상연구



인 Monti 등(2012)과 Welsh 등(2013)의 문헌에서 겐시타빈(gemcitabine) 및/또는 엘로티닙(erlotinib)과 병용하여 투여한 비타민 C 정맥주사를 평가한 결과, 4기 췌장암 환자의 종양 크기 감소 및 생존율의 개선 가능성을 확인하였으며 비타민 C를 추가함으로써 독성이 증가했다는 근거는 없었다고 보고하였다. Vollbracht 등(2011)은 초기 유방암 환자를 대상으로 7.5 g 비타민 C 정맥주사와 표준 치료법을 병용한 연구를 수행하였으며 비타민 C 정맥주사는 표준 치료만을 받는 비교군 대비 독성이 증가한다는 근거없이 이상반응을 유의하게 감소시켰다. Riordan 등(2004)의 증례보고에서는 진행성 대상암 환자 1명에서 비타민 C를 5-fluoruracil 및 류코보린(leucovorin)와 함께 투여하였을 때 완전관해를 확인하였다. Berenson 등(2007), Abou-Jawde 등(2006), Berenson 등(2006)이 수행한 저용량 비타민 C 정맥주사에 대한 임상연구에서도 삼산화비소(arsenic trioxide), 멜팔란(melphalan), 보르테조밋(bortezomib), 덱사메타손(dexamethason)의 독성을 증가시키지 않는 것으로 나타났다. Fritz 등(2014)은 비타민 C 정맥주사의 약물 상호작용과 관련하여 전반적으로 부정적인 약물 상호작용에 대한 근거는 제한적이나 약물 상호작용에 대한 추가적인 평가가 이루어져야 할 것으로 보고하였다.

이 외에도 비타민 C의 약물 상호작용과 관련하여, 소위원회에서는 비타민 C가 보르테조밋(bortezomib)의 항암효과를 감소시킨다는 최신의 이슈에 대한 논의가 있었으나 본 평가에서 검토한 체계적 문헌고찰에서는 확인할 수 없었다.

표 3.11 체계적 문헌고찰에 포함된 1차 문헌의 약물 상호작용

연번	저자 (연도)	질환명 (I/C)	중재군		비교군	결과
			Vit C (1일 1회 기준)	병용		
<b>RCT(1편)</b>						
1	Ma (2014)	진행성 유방암 (13/12)	• 75 g or 100 g • 주2회, 12개월	CT (CBDCA, TAX)	CT	• 비교군 대비 CT 관련 이상반응 감소 • 비교군 대비 재발시간 증가
<b>NRS(1편)</b>						
2	Vollbracht (2011)	2a-3b 유방암 (53/72)	• 7.5 g • 주1회, 4주	CT+RT	CT+ RT	• 비교군 대비 독성이 증가한다는 근거없음
<b>Phase I/II studies(5편)</b>						
3	Berenson (2006)	재발성, 난치성 다발성 골수종 (65/0)	• 1 g (저용량) • 1주차1-4일, 2-5주차주2회	CT (ATO, MEL)	X	• 항암제 독성 증가시키지 않음
4	Abou-Jawde (2006)	재발성, 난치성 다발성 골수종 (20/0)	• 1 g (저용량) • 1주차 연속 5일, 2-12주차 주2회	CT (ATO, DEX)	X	• 항암제 독성 증가시키지 않음
5	Berenson (2007)	난치성 다발성 골수종 (22/0)	• 1 g (저용량) • 1 cycle에서 1, 4, 7, 11일 • 최대 8 cycles	CT (ATO, BTZ)	X	• 항암제 독성 증가시키지 않음
6	Monti (2012)	4기 횡장암 (14/0)	• 50 g, 75 g, 100 g • 주3회, 8주	CT (GEM, ER)	X	• 종양크기 감소 가능성 확인 • 항암제 독성 증가시키지 않음
7	Welsh (2013)	4기 횡장암 (9/0)	• 15-125 g • 주2회	CT (GEM)	X	• 종양크기 감소 가능성 확인 • 항암제 독성 증가시키지 않음
<b>Case reports(1편)</b>						
8	Riordan (2004)	진행성 악성종양 (7/0)	• 3-100 g • 주2회	CT (not defined)	X	• 5-fluoruracil, leucovorin을 함께 투여한 진행성 대장암 환자 1명에서 완전 관해 확인

CT: chemotherapy; GEM: gemcitabine; ER: erlotinib; CBDCA: carboplatin; TAX: paclitaxel; ATO: arsenic trioxide; DEX: dexamethasone; BTZ: bortezomib; MEL: melphalan

## 2.3. 국내 문헌

본 평가에서 검토한 5편의 체계적 문헌고찰에 포함되지 않은 국내 연구가 있을 가능성이 있어 국내 데이터베이스에서 1차 문헌을 추가적으로 검색하였다. 그 결과, 아래와 같이 국내 연구가 검색되었다. 염창환 등(2007)의 연구는 van Gorkom 등(2019)과 Fritz 등(2014)의 최종 선정문헌에 포함되어 있었으며 그 외 4건은 본 평가에서 검토한 체계적 문헌고찰에서 검토되지 않았다.

표 3.12 비타민 C 정맥주사 관련 국내 1차 문헌

연번	저자 (연도)	제목	결과	연구 설계	SR 포함
1	이종만 (2006)	고용량 비타민 C 투여 후의 삶의 질 변화	<ul style="list-style-type: none"> <li>• P: 39명의 암환자(위, 대장, 폐)</li> <li>• I: IVC 10 g 3일 간격으로 2회, 경구 비타민 C 1주일간 1일 2회 2 g 투여</li> <li>• O: 투여 전후의 삶의 질(EORTC QLQ-C30)</li> <li>• 결과: 비타민 C 투여 후 전반적인 건강상태, 역할상태, 감정상태, 피로 및 오심, 통증, 식욕감소가 유의하게 호전(p&lt;0.05)</li> </ul>	전향적 코호트, 비비교 연구	
2	염창환 (2007)	Changes of Terminal Cancer Patients' Health-related Quality of Life after High Dose Vitamin C Administration	<ul style="list-style-type: none"> <li>• P: 4기 암환자</li> <li>• I: 3일 간 10 g IVC, 2회 투여</li> <li>• O: 투여 전후의 삶의 질(EORTC QLQ-C30)</li> <li>• 결과: 전반적인 건강상태, 신체상태, 역할상태, 감정상태, 인지기능 유의한 개선(p&lt;0.05)</li> </ul>	전향적 코호트, 비비교 연구	0
3	정명수 (2007)	항암치료 중인 부인암 환자에서 고용량 비타민 C 사용 시 항암제 보조치료효과와 부작용 감소에 대한 연구	<ul style="list-style-type: none"> <li>• P: 난소암, 자궁경부암 환자 57명</li> <li>• I: CT + IVC(20-30 g) 병용요법(자궁경부암 17명, 난소암 12명)</li> <li>• C: CT 단독요법(자궁경부암 11명, 난소암 17명)</li> <li>• 결과: 종양표지자 변화는 군 간 차이가 없었고 난소암 중재군에서 소화기계 이상반응 감소</li> </ul>	전향적 코호트, 비교연구	
4	서민석 (2015)	High-Dose Vitamin C Promotes Regression of Multiple Pulmonary Metastases Originating from Hepatocellular Carcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• P: 74세 간세포암에서 다중 폐전이된 환자</li> <li>• I: 비타민 C 70 g 주2회 10개월 간 투여</li> <li>• 결과: 폐전이 regression됨</li> </ul>	case report	
5	최종순 (2014)	방사선 치료 시 고용량 비타민 C 정맥투여가 유방암 재발에 미치는 영향	<ul style="list-style-type: none"> <li>• P: 유방암 환자 216명</li> <li>• I: RT + IVC(1 g/kg) 주2회 병용요법(72명)</li> <li>• C: 방사선치료 단독요법(144명)</li> <li>• 결과: 중재군에서 3년 재발을 낮았음(6.94% vs. 18.75%, p=0.028)</li> </ul>	후향적 코호트, 비교연구	

P: patient; I: intervention; C: comparator; O: outcome; IVC: intravenous vitamin C; EORTC QLQ-C30: European Organisation For Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire- Cancer 30; RT: radiotherapy; CT: chemotherapy

이종만 등(2006)의 전향적 코호트 연구에서는 총 39명의 말기 암 환자(위, 대장, 폐)를 대상으로 비타민 C 정맥주사 투여 전후의 삶의 질을 평가하였다. 비타민 C 10 g, 비타민 B군 2 cc를 3일 간격으로 2번 주사하고 1주일 동안 매일 2번 경구 비타민 C 2 g을 복용한 결과, EORTC QLQ-C30에서 전반적 건강상태가 치료 전 3.16(SD 1.15)에서 치료 후 4.32(SD 1.07)로 호전되었다(p<0.001). 기능 측면에서는 역할 상태(p=0.016)와 감정 상태(p=0.025)가, 증상 측면에서 피로(p=0.006), 오심(p=0.016), 통증(p=0.023), 식욕감소(p=0.007)가 각각 통계학적으로 유의하게 호전되었다.

정명수 등(2007)은 난소암 및 자궁경부암 환자 57명을 대상으로 항암화학요법과 비타민 C 정맥주사를 추가하였을 때의 효과를 비교하였다. 종양표지자는 항암화학요법과 비타민 C 병용치료군과 항암화학요법 단독치료군 간의 차이가 없었다. 안전성과 관련하여 난소암에서 병용치료군에서 단독치료군 대비 오심, 구토와 같은 소화기계 이상반응이 감소하였다(p<0.05).

최종순 등(2014)은 유방암 환자에서 방사선치료와 비타민 C 병용요법과 방사선치료 단독요법을 비교한 코호트 연구를 수행하였다. 비타민 C는 1 g/kg 용량으로 주2회 투여하였으며 3년 재발률을 살펴본 결과,

대조군 대비 비타민 C 정맥주사를 추가한 중재군에서 유의한 개선을 보였다(6.94% vs. 18.75%,  $p=0.028$ ). 서민석 등(2015)가 발표한 증례보고에서는 74세 간세포암에서 다중 폐전이된 환자에게 비타민 C 70 g을 주2회 10개월 간 정맥투여한 결과, 폐전이가 감소(regression)되었다고 보고하였다.

## 1. 평가결과 요약

암환자 대상 비타민 C 정맥주사의 안전성 및 효과성을 평가하기 위하여 최종 선정된 체계적 문헌고찰은 총 5편이었다. 체계적 문헌고찰의 비뚤림위험을 평가한 결과, 전반적인 신뢰도는 van Gorkom 등(2019) 및 Fritz 등(2014)이 '중등도'로 평가되었으며 Jacobs 등(2015)은 '낮음', Hoppe 등(2021)과 Nauman 등(2018)은 '매우 낮음'으로 판단되었다. 5편의 체계적 문헌고찰 모두 정성적인 분석을 수행하였다.

### 1.1 안전성

비타민 C와 관련 있는 독성으로 삼투압 부하, 두통, 어지러움, 구강 건조로 인한 일시적인 메스꺼움 등이 발생하였으며 이는 전반적으로 경증에 해당하였다. 비교연구에서 대조군보다 많이 발생하는 이상반응은 없었다. 그러나 1상/2상 임상연구와 증례보고에서 3, 4등급 독성인 신장결석, 저칼륨혈증, 고나트륨혈증이 보고된 바 있다. 5편의 체계적 문헌고찰에서 모두 비타민 C 정맥주사의 이상반응은 경증으로, 전반적으로 안전한 것으로 보고하였다.

### 1.2 효과성

#### 1.2.1. 항암효과

##### 1.2.1.1. 생존율

생존율을 보고한 RCT는 2건이 있었다. 전체 생존율의 경우, Ma 등(2014)에서는 비타민 C 정맥주사에 따른 유의한 차이가 없다고 보고한 반면보고하였으나, Zhao 등(2018)은 비타민 C 정맥주사를 투여한 중재군에서의 생존기간이 비교군의 생존기간보다 더 향상되었다고 보고하였다. 5편의 체계적 문헌고찰 중 van Gorkom 등(2019) 및 Fritz 등(2014) 2편에서는 생존율과 관련하여 비타민 C 정맥주사에 따른 긍정적인 경향성을 확인하였다고 보고하였다. 그러나 3편의 체계적 문헌고찰(Hoppe 등, 2021; Nauman 등, 2018; Jacobs 등, 2015)에서는 비타민 C 정맥주사가 생존기간에 긍정적인 영향을 미치는 근거를 확인할 수 없거나 결과가 일관적이지 않다고 보고하였다.

### 1.2.1.2. 반응을

Zhao 등(2018)의 RCT 문헌에서는 관해율을 보고하였다. 항암치료 첫 번째 cycle 후 비타민 C 정맥주사를 포함하는 증재군에서 비교군 대비 완전 관해율이 유의하게 더 높았으나 두 cycle 후 군간 차이는 없어졌다. 그 외 단일군 연구에서 비타민 C와 항암화학 병용투여 받은 환자에서 종양반응을 보고하였으나 결과가 일관적이지 않았으며 비타민 C 정맥주사 투여에 따른 효과인지 판단하기 어려웠다. 반응을 검토한 4편의 체계적 문헌고찰 모두 비타민 C 정맥주사가 종양의 반응을 개선에 미치는 영향을 확인할 수 없었다고 보고하였다.

## 1.2.2. 항암치료 보조 효과

### 1.2.2.1. 삶의 질 및 항암치료 관련 이상반응

Jeon 등(2016)의 RCT 문헌에서는 결장절제술 전 비타민 C 정맥주사를 투여한 경우, 그렇지 않은 경우보다 수술 후 휴식 시 통증이 감소함을 보고하였다. 그 외 비교연구로, 삶의 질을 보고한 Vollbracht 등(2011)의 관찰연구에서는 유방암 환자에서 방사선 및 항암화학요법과 비타민 C의 병용군은 비교군 대비 구토, 식욕부진, 피로, 우울감, 수면장애, 어지러움 등 항암치료의 이상반응을 개선시키는 효과를 보고하였다. 삶의 질과 항암치료 이상반응에 미치는 영향을 검토한 4편의 체계적 문헌고찰 중 van Gorkom 등(2019), Hoppe 등(2021), Jacobs 등(2015)은 낮은 근거수준의 연구로 인해 비타민 C 정맥주사가 삶의 질 향상 및 항암요법의 이상반응 완화에 긍정적인 영향을 미친다고 확인할 수 없거나 결과가 이질적이라고 보고하였다. 반면 Fritz 등(2014)은 비타민 C 정맥주사가 환자의 삶의 질 유지 또는 향상에 긍정적인 영향이 있다고 보고하였다.

### 1.2.3. 약물 상호작용

Fritz 등(2014)의 체계적 문헌고찰에서 비타민 C 정맥주사와 다른 항암제와의 상호작용을 검토하였다. 비타민 C 정맥주사는 겐시타빈(gemcitabine), 파클리탁셀(paclitaxel), 카보플라틴(carboplatin), 엘로티닙(erlotinib) 등의 항암화학요법과 병용하였을 때 비타민 C를 추가함에 따라 발생하는 독성은 없었고 항암화학요법의 이상반응이 감소하는 효과를 확인하였다. Fritz 등(201)은 암환자에서 비타민 C 정맥주사에 대한 부정적인 약물 상호작용에 대한 근거는 제한적이며 추가적인 평가가 필요할 것으로 제안하였다. 소위원회에서 비타민 C가 보르테조밐(bortezomib)의 약효를 감소시키는 효과가 있는지에 대한 논의가 있었으나 본 평가에 포함된 문헌에서는 확인할 수 없었다.

### 1.3 고찰 및 향후 전망

본 평가에서 검토한 5편의 체계적 문헌고찰에 포함된 문헌들의 결과지표가 다양하고 환자군, 중재군의 치료방법(병용 또는 단독 등), 비타민 C 정맥주사의 용량 및 용법 등에 이질성이 있어 결론을 내리기 어려웠다. 무작위배정 임상연구는 3편 밖에 없었으며 대부분이 비비교 연구로 근거수준이 낮았다. 1상/2상 단일군 연구들에서 비타민 C가 단독 또는 병용으로 투여될 때 일부 효과가 확인되기도 하였으나 대규모의 무작위배정 연구설계가 아니기 때문에 비타민 C 정맥주사의 효과는 여전히 결정되지 않았다.

암환자에서의 비타민 C의 효과를 평가하기 위하여 향후 통제된 환경에서 암환자에서 비타민 C 정맥주사에 대한 평가가 필요할 것으로 보인다. 그러나 암환자에서 비타민 C 효과에 대한 논쟁이 오래되어 왔음에도 불구하고 여전히 비타민 C의 작용기전이 불명확하기 때문에 비타민 C의 약동학을 예측하여 연구를 설계하기 어려운 점, 대규모 RCT를 수행하는 큰 비용 등으로 인해 향후에도 활발한 연구가 힘들 것으로 예측된다. 현재 암환자에서 비타민 C 정맥주사와 관련하여 수행 중인 무작위배정 임상연구는 다음과 같다.

연번	제목	연구설계	환자군	중재군 및 비교군
1	A Randomized Phase 2 Trial of Ascorbic Acid in Combination With Docetaxel in Men With Metastatic Prostate Cancer (NCT02516670)	2상 무작위 배정 연구	전이성 전립선암 (69명)	Docetaxel +/- Ascorbic Acid
2	A Phase II Trial of Pharmacological Ascorbate, Gemcitabine, and Nab-Paclitaxel for Metastatic Pancreatic Cancer (PACMAN 2.1)(NCT02905578)	2상 무작위 배정연구	전이성 췌장암 (65명)	Gemcitabine, Paclitaxel +/- Ascorbic acid
3	Phase III Study of IV Ascorbic Acid in Combination With FOLFOX +/- Bevacizumab vs Treatment With FOLFOX +/- Bevacizumab Alone as First-line Therapy for Advanced Colorectal Cancer(NCT02969681)	3상 무작위 배정, 공개	대장암 (428명)	FOLFOX +/- Bevacizumab +/- Ascorbic acid

## 2. 결론

본 평가에서는 체계적 문헌의 검토를 통해 암환자에서 비타민 C 정맥주사의 안전성 및 효과를 확인하였다. 체계적 문헌고찰에 포함되어 있는 1차 연구들의 결과지표가 다양하고 환자군, 중재군의 치료방법(병용 또는 단독 등), 비타민 C 정맥주사의 용량 및 용법 등에 이질성이 있어 결론을 내리기 어려웠다.

암환자에서 비타민 C 정맥주사의 안전성을 검토한 결과, 비타민 C와 관련 있는 독성은 전반적으로 경증의 이상반응이었으며 비교연구에서 대조군보다 많이 발생하는 이상반응은 없었다. 심각한 이상반응으로 3, 4등급 독성인 신장결석, 저칼륨혈증, 고나트륨혈증이 보고된 바 있으나 5편의 체계적 문헌고찰은 모두 비타민 C 정맥주사의 이상반응은 경증 수준으로, 소위원회는 동 시술이 대체로 안전한 것으로 평가하였다.

암환자에서 비타민 C 정맥주사의 효과를 평가하기 위하여 항암효과, 간접적인 항암 보조효과, 약물 상호작용으로 나누어 검토하였다. 생존율 및 종양 반응률을 토대로 비타민 C 정맥주사의 항암효과성을

검토한 결과, 생존율은 5편의 체계적 문헌고찰 중 2편에서 긍정적인 경향성이 있다고 보고하였으며 4편의 체계적 문헌고찰에서 비타민 C 정맥주사가 종양 반응률에 미치는 영향을 확인할 수 없다고 보고하였다. 항암 보조 효과로써 비타민 C가 암환자의 삶의 질 또는 통증 등 항암치료의 이상반응에 미치는 영향을 검토한 결과, 4편의 체계적 문헌고찰 중 3편은 검토한 문헌의 낮은 근거수준으로 인해 암환자의 삶의 질 혹은 항암치료의 이상반응 완화에 미타민 C 정맥주사가 긍정적인 영향을 끼친다고 확인할 수 없다고 보고하였다. 약물 상호작용은 1편의 체계적 문헌고찰에서 검토하였으며 현재 시점에서 암환자에서 비타민 C 정맥주사에 대한 부정적인 약물 상호작용에 대한 근거는 제한적으로 추가적인 연구가 더 필요하였다. 이에 따라 비타민 C 정맥주사 소위원회에서는 암환자에서 비타민 C 정맥주사는 알려진 독성이 적은, 비교적 안전한 기술이라고 판단하였다. 효과성과 관련하여 첫째, 비타민 C 정맥주사가 암환자의 생존기간이나 종양 반응률을 개선시킨다는 것에 뒷받침할 만한 근거는 부족하고 둘째, 삶의 질이나 항암요법의 이상반응 개선효과에 대해 결론 내리기에는 근거가 부족하다고 평가하였다.

2022년 제4차 의료기술재평가위원회(2022.04.15.)에서는 소위원회 검토 결과를 논의하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10장에 의거 “암환자에서 비타민 C 정맥주사의 효과성 및 안전성”에 대해 다음과 같이 심의하였다. 암환자에서 비타민 C 정맥주사는 알려진 독성이 적은 비교적 안전한 기술이지만 비타민 C 정맥주사의 생존기간이나 종양 반응률 개선효과를 뒷받침할 만한 근거는 부족하며 삶의 질이나 항암요법의 이상반응을 개선시킨다고 결론 내리기에 근거가 부족하다고 평가하였다.

본 평가결과를 바탕으로 국민들의 합리적인 선택을 지원하기 위해 대국민정보를 별도로 정리하여 제공하였다.



### 3. 대국민 정보문

#### 암환자에서 비타민 C 정맥주사의 효과 및 안전성

##### 1) 비타민 C 정맥주사란?

비타민 C는 정상세포에서는 각종 질병의 원인이 되는 활성산소의 생성을 억제하지만 암세포에서는 활성산소를 생성하여 암세포를 없애는 항암효과를 나타낸다고 합니다. 일반적으로는 경구로 복용하는 경우가 많지만, 정맥주사로 혈관에 투여하기도 합니다. 실제로 암환자의 치료과정에서는 몸속에서 비타민 C의 높은 혈중 농도를 나타내기 위해 정맥주사로 투여하고 있습니다.

본 평가는 암환자들에게 보조적으로 사용하는 비타민 C 정맥주사를 다루고 있습니다.

비타민 C 정맥주사에 항암효과가 있다고 알려지며 현재 일부 의료현장에서 암환자 대상 비타민 C 정맥주사가 사용되고 있습니다. 하지만 SNS 등 디지털 미디어 상에 비타민 C 정맥주사가 암치료에 가지는 효과에 대한 상반된 정보들이 혼재하여 암환자를 대상으로 한 비타민 C 정맥주사가 안전하고 효과가 있는지 확인해 보았습니다.

##### 2) 암환자에서 비타민 C 정맥주사는 효과가 있나요?

첫 번째로는 암환자의 생존기간이 늘어나거나 암조직이 작아지는 반응 등의 항암효과가 있는지 살펴보고, 두 번째로는 항암요법의 부작용이 완화되는 보조적인 효과가 있는지 살펴보았습니다.

###### ① 항암효과

항암효과가 확인된 암종은 유방암으로 항암제와 비타민 C 정맥주사를 함께 투여한 환자군에서 생존기간이 더 길었습니다. 하지만 골수성 백혈병 환자를 대상으로 항암제와 비타민 C 정맥주사를 함께 투여했을 때 생존기간에 차이가 없었습니다. 그 외 연구에서도 비타민 C 정맥주사가 암환자의 생존기간에 미치는 영향에 대해 일관성이 없었으며, 종양반응률(암조직이 작아지는 반응)에 미치는 영향에 대해서는 확인할 수 없었습니다. 따라서 **현재 비타민 C 정맥주사가 암환자의 생존기간을 늘리거나, 종양 반응률을 개선시키는 효과가 있다고 보기에는 과학적 근거가 부족합니다.**

###### ② 항암 보조 효과

암 절제술 전 비타민 C 정맥주사를 투여한 대장암 환자의 경우 비타민 C를 투여하였을 때 휴식 시 통증은 감소하였으나, 피로에는 차이가 없었습니다. 비타민 C 정맥투여가 환자의 통증, 메스꺼움, 식욕부진 등의 항암요법 부작용을 완화 시켜주고 삶의 질을 개선 시킨다고 보고한 일부 연구가 있지만, 비타민 C 투여를 받지 않은 비교 환자군이 없어 연구 결과를 신뢰하기에는 제한점이 있습니다. 따라서 **현재 비타민 C 정맥주사가 암환자의 항암요법 부작용을 완화시키거나 삶의 질을 개선시키는 효과가 있다고 보기에는 과학적 근거가 부족합니다.**

### 3) 암환자에서 비타민 C 정맥주사는 안전한가요?

암환자에게 비타민 C 정맥주사를 투여했을 때 두통, 어지러움, 구강 건조로 인한 일시적인 메스꺼움 등 전반적으로 경미한 부작용이 발생하였습니다. 반면 신장결석과 저칼륨혈증, 고나트륨혈증 등의 심각한 부작용이 보고된 경우도 있었습니다. 하지만 **비타민 C 정맥주사는 알려진 독성이 적어 비교적 안전하다는 근거를 확인할 수 있었습니다.**

### 4) 비타민 C 정맥주사와 상호작용이 있는 항암치료제가 있나요?

기존 항암화학요법에 비타민 C 정맥주사를 추가함에 따라 약물 간 상호작용으로 인한 부작용은 확인되지 않았으며 항암화학요법 부작용의 감소가 보고되기도 하였습니다. 따라서, 현재 비타민 C 정맥주사가 항암제와 부정적인 상호작용을 한다는 과학적 근거는 없습니다.

### 비타민 C 정맥주사를 고려하고 있다면, 꼭 확인하세요!

비타민 C 정맥주사는 암 환자에게 비급여로 제공되고 있습니다. 하지만 유방암, 골수성 백혈병, 대장암 등 일부 암에서만 비타민 C 정맥주사에 대해 진행된 연구가 있고, 암환자 대상 비타민 C 정맥주사에 대한 치료 가이드라인은 현재 확립되지 않았습니다. 따라서 비타민 C 정맥주사를 고려하신다면, 비타민 C의 투여 용량, 치료 효과와 부작용에 대하여 해당 분야 전문의와 반드시 상의하시기 바랍니다.



1. 2019년 국가암등록통계(중앙암등록본부, 2021)
2. 김수영, 박동아, 서현주, 신승수, 이수정, 장보형 등. NECA 비플림위험 평가도구 매뉴얼. 2021
3. Abou-Jawde RM, Reed J, Kelly M, Walker E, Andresen S, Baz R, Karam MA, Hussein M. Efficacy and safety results with the combination therapy of arsenic trioxide, dexamethasone, and ascorbic acid in multiple myeloma patients: a phase 2 trial. *Med Oncol.* 2006;23(2):263-72.
4. Aldoss I, Mark L, Vrona J, Ramezani L, Weitz I, Mohrbacher AM, Douer D. Adding ascorbic acid to arsenic trioxide produces limited benefit in patients with acute myeloid leukemia excluding acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol.* 2014;93(11):1839-43.
5. Bael TE, Peterson BL, Gollob JA. Phase II trial of arsenic trioxide and ascorbic acid with temozolomide in patients with metastatic melanoma with or without central nervous system metastases. *Melanoma Res.* 2008;18(2):147-51.
6. Bahlis NJ, McCafferty-Grad J, Jordan-McMurry I, Neil J, Reis I, Kharfan-Dabaja M, Eckman J, Goodman M, Fernandez HF, Boise LH, Lee KP. Feasibility and correlates of arsenic trioxide combined with ascorbic acid-mediated depletion of intracellular glutathione for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Clin Cancer Res.* 2002;8(12):3658-68.
7. Bazzan AJ, Zabrecky G, Wintering N, Newberg AB, Monti DA. Retrospective Evaluation of Clinical Experience With Intravenous Ascorbic Acid in Patients With Cancer. *Integr Cancer Ther.* 2018;17(3):912-20.
8. Berenson JR, Boccia R, Siegel D, Bozdech M, Bessudo A, Stadtmauer E, et al. Efficacy and safety of melphalan, arsenic trioxide and ascorbic acid combination therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a prospective, multicentre, phase II, single-arm study. *Br J Haematol.* 2006;135(2):174-83.
9. Berenson JR, Matous J, Swift RA, Mapes R, Morrison B, Yeh HS. A phase I/II study of arsenic trioxide/bortezomib/ascorbic acid combination therapy for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. *Clin Cancer Res.* 2007;13(6):1762-8.
10. Borad MJ, Swift R, Berenson JR. Efficacy of melphalan, arsenic trioxide, and ascorbic acid combination therapy (MAC) in relapsed and refractory multiple myeloma. *Leukemia.* 2005;19(1):154-6.
11. Cameron E, Campbell A. Innovation vs. quality control: an 'unpublishable' clinical trial of supplemental ascorbate in incurable cancer. *Med Hypotheses.* 1991;36(3):185-9.
12. Cameron E, Campbell A. The orthomolecular treatment of cancer. II. Clinical trial of high-dose ascorbic acid supplements in advanced human cancer. *Chem Biol Interact.* 1974;9(4):285-315.
13. Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: Prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1976;73(10):3685-89.
14. Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: reevaluation of prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1978;75(9):4538-42.

15. Campbell A, Jack T, Cameron E. Reticulum cell sarcoma: two complete 'spontaneous' regressions, in response to high-dose ascorbic acid therapy. A report on subsequent progress. *Oncology*. 1991;48(6):495-7.
16. Campbell A, Jack T. Acute reactions to mega ascorbic acid therapy in malignant disease. *Scott Med J*. 1979;24(2):151-3.
17. Campbell A. Development of a papillary thyroid carcinoma in a patient while on high dosage ascorbic acid therapy. *Chem Biol Interact*. 1980;30(3):305-8.
18. Carr AC, Vissers MC, Cook J. Relief from cancer chemotherapy side effects with pharmacologic vitamin C. *N Z Med J*. 2014;127(1388):66-70.
19. Chang JE, Voorhees PM, Kolesar JM, Ahuja HG, Sanchez FA, Rodriguez GA, Kim K, Werndli J, Bailey HH, Kahl BS. Phase II study of arsenic trioxide and ascorbic acid for relapsed or refractory lymphoid malignancies: a Wisconsin Oncology Network study. *Hematol Oncol*. 2009;27(1):11-6.
20. Choi J, Kim J. High dose intravenous Vitamin C during radiotherapy impact on breast cancer recurrence. *Korean J Ram Pract*. 2014;4:328-34.
21. Creagan ET, Moertel CG, O'Fallon JR, et al.: Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer. A controlled trial. *N Engl J Med* 1979;301(13):687-90.
22. Dammacco F, Benvestito S. Effects of cefodizime on non-specific immune functions in patients with multiple myeloma. *Infection*. 1992;20(Suppl 1):S64-6.
23. de Oliveira. A nutritious cocktail for the treatment of melanoma: a case report. *J Orthomolecular Med*. 1998;13(3):176-8.
24. Drisko JA, Chapman J, Hunter VJ. The use of antioxidants with first-line chemotherapy in two cases of ovarian cancer. *J Am Coll Nutr*. 2003;22(2):118-23.
25. Giansanti, M., Karimi, T., Faraoni, I., Graziani, G. High-Dose Vitamin C: Preclinical Evidence for Tailoring Treatment in Cancer Patients. *Cancers* 2021;13:1428-49.
26. Günes-Bayir A, Kiziltan HS. Palliative Vitamin C Application in Patients with Radiotherapy-Resistant Bone Metastases: A Retrospective Study. *Nutr Cancer*. 2015;67(6):921-5.
27. Held LA, Rizzieri D, Long GD, Gockerman JP, Diehl LF, de Castro CM, Moore JO, Horwitz ME, Chao NJ, Gasparetto C. A Phase I study of arsenic trioxide (Trisenox), ascorbic acid, and bortezomib (Velcade) combination therapy in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Cancer Invest*. 2013;31(3):172-6.
28. Hoffer LJ, Levine M, Assouline S, Melnychuk D, Padayatty SJ, Rosadiuk K, Rousseau C, Robitaille L, Miller WH Jr. Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy. *Ann Oncol*. 2008;19(11):1969-74.
29. Hoffer LJ, Robitaille L, Zakarian R, Melnychuk D, Kavan P, Agulnik J, Cohen V, Small D, Miller WH Jr. High-dose intravenous vitamin C combined with cytotoxic chemotherapy in patients with advanced cancer: a phase I-II clinical trial. *PLoS One*. 2015;10(4):e0120228.
30. Jackson JA, Riordan HD, Bramhall NL, Neathery S. Sixteen year history with high dose intravenous vitamin C treatment for various types of cancer and other diseases. *J Orthomolecular Med* 2002;17(2):117-9.
31. Jeon Y, Park JS, Moon S, Yeo J. Effect of Intravenous High Dose Vitamin C on Postoperative Pain and Morphine Use after Laparoscopic Colectomy: A Randomized Controlled Trial. *Pain Res Manag*. 2016:9147279.
32. Jackson JA., Riordan HD, Hunninghake RE, Riordan NH. High dose intravenous vitamin C and long time survival of a patient with cancer of head of the pancreas. *J Orthomolecular Med*. 1995;10(2):86-8.

33. Kawada H, Sawanobori M, Tsuma-Kaneko M, Wasada I, Miyamoto M, Murayama H, et al. Phase I Clinical Trial of Intravenous L-ascorbic Acid Following Salvage Chemotherapy for Relapsed B-cell non-Hodgkin's Lymphoma. *Tokai J Exp Clin Med.* 2014;39(3):111-5.
34. Kiziltan HS, Bayir AG, Demirtas M, Meral I, Taspinar O, Eris AH, Aydin T, Mayadagli A. Ascorbic-acid Treatment for Progressive Bone Metastases After Radiotherapy: A Pilot Study. *Altern Ther Health Med.* 2014;20(Suppl 2):16-20.
35. Ma Y, Chapman J, Levine M, Polireddy K, Drisko J, Chen Q. High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy. *Sci Transl Med.* 2014;6(222):222ra18.
36. Mikirova N, Casciari J, Rogers A, Taylor P. Effect of high-dose intravenous vitamin C on inflammation in cancer patients. *J Transl Med.* 2012;10:189.
37. Mikirova NA, Jackson JA, Riordan NH. The effect of high dose IV vitamin C on plasma antioxidant capacity and level of oxidative stress in cancer patients and healthy subjects. *J Orthomolecular Med* 2007;22(3):153-60.
38. Monti DA, Mitchell E, Bazzan AJ, Littman S, Zabrecky G, Yeo CJ, et al. Phase I evaluation of intravenous ascorbic acid in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *PLoS One.* 2012;7(1):e29794.
39. Murata A, Morishige F, Yamaguchi H. Prolongation of survival times of terminal cancer patients by administration of large doses of ascorbate. *Int J Vitam Nutr Res Suppl.* 1982;23:103-13.
40. Nangia S, Verma M. Acute oxalate nephropathy from intravenous vitamin C therapy. *Am J Kidney Dis.* 2011;57(4):B71.
41. Nielsen TK, Højgaard M, Andersen JT, Jørgensen NR, Zerahn B, Kristensen B, Henriksen T, Lykkesfeldt J, Mikines KJ, Poulsen HE. Weekly ascorbic acid infusion in castration-resistant prostate cancer patients: a single-arm phase II trial. *Transl Androl Urol.* 2017;6(3):517-28.
42. Padayatty SJ, Sun H, Wang Y, Riordan HD, Hewitt SM, Katz A, Wesley RA, Levine M. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Ann Intern Med.* 2004;140(7):533-7.
43. Padayatty SJ, Riordan HD, Hewitt SM, Katz A, Hoffer LJ, Levine M. Intravenously administered vitamin C as cancer therapy: three cases. *CMAJ.* 2006;174(7):937-42.
44. Park CH, Kimler BF, Yi SY, Park SH, Kim K, Jung CW, et al. Depletion of L-ascorbic acid alternating with its supplementation in the treatment of patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol.* 2009;83(2):108-18.
45. Polireddy K, Dong R, Reed G, Yu J, Chen P, Williamson S, et al. High Dose Parenteral Ascorbate Inhibited Pancreatic Cancer Growth and Metastasis: Mechanisms and a Phase I/IIa study. *Sci Rep.* 2017;7(1):17188.
46. 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.
47. Riordan HD, Casciari JJ, González MJ, Riordan NH, Miranda-Massari JR, Taylor P, Jackson JA. A pilot clinical study of continuous intravenous ascorbate in terminal cancer patients. *P R Health Sci J.* 2005;24(4):269-76.
48. Riordan HD, Jackson JA, Riordan NH, Schultz M. High dose intravenous vitamin C in the treatment of a patient with renal cell carcinoma of the kidney. *J Orthomolecular Med.* 1998;13:72-3.
49. Riordan HD, Jackson JA, Schultz M. Case study: High-dose intravenous vitamin C in the treatment of a patient with adenocarcinoma of the kidney. *J Orthomolecular Med* 1990;5:5-7.
50. Riordan HD, Riordan NH, Jackson JA, Casciari JJ, Hunninghake R, González MJ, et al, Rivera A. Intravenous vitamin C as a chemotherapy agent: a report on clinical cases. *P R Health Sci J.*

- 2004;23(2):115-8.
51. Riordan NH, Jackson JA, Riordan HD. Intravenous vitamin C in a terminal cancer patient. *J Orthomolecular Med.* 1996;11(2):80-2.
  52. Riordan, H.D.; Casciari, J.J.; Gonzalez, M.J.; Riordan, N.H.; Miranda-Massari, J.R.; Taylor, P.; Jackson, J.A. A pilot clinical study of continuous intravenous ascorbate in terminal cancer patients. *Puerto Rico Health Sci. J.* 2005, 24, 269-76.
  53. Robitaille L, Mamer OA, Miller WH Jr, Levine M, Assouline S, Melnychuk D, Rousseau C, Hoffer LJ. Oxalic acid excretion after intravenous ascorbic acid administration. *Metabolism.* 2009;58(2):263-9.
  54. Schoenfeld JD, Sibenaller ZA, Mapuskar KA, Wagner BA, Cramer-Morales KL, Furqan M, et al. O<sub>2</sub> · - and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Mediated Disruption of Fe Metabolism Causes the Differential Susceptibility of NSCLC and GBM Cancer Cells to Pharmacological Ascorbate. *Cancer Cell.* 2017;31(4):487-500.e8.
  55. Stephenson CM, Levin RD, Spector T, Lis CG. Phase I clinical trial to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of high-dose intravenous ascorbic acid in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;72(1):139-46.
  56. Subbarayan PR, Lima M, Ardan B. Arsenic trioxide/ascorbic acid therapy in patients with refractory metastatic colorectal carcinoma: a clinical experience. *Acta Oncol.* 2007;46(4):557-61.
  57. Takahashi H, Mizuno H, Yanagisawa A. High-dose intravenous vitamin C improves quality of life in cancer patients. *Person Med Universe* 2012;1(1):49-53.
  58. Vollbracht C, Schneider B, Leendert V, Weiss G, Auerbach L, Beuth J. Intravenous vitamin C administration improves quality of life in breast cancer patients during chemo-/radiotherapy and aftercare: results of a retrospective, multicentre, epidemiological cohort study in Germany. *In Vivo.* 2011;25(6):983-90.
  59. Welch JS, Klco JM, Gao F, Procknow E, Uy GL, Stockerl-Goldstein KE, Abboud CN, Westervelt P, DiPersio JF, Hassan A, Cashen AF, Vij R. Combination decitabine, arsenic trioxide, and ascorbic acid for the treatment of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia: a phase I study. *Am J Hematol.* 2011;86(9):796-800.
  60. Welsh JL, Wagner BA, van't Erve TJ, Zehr PS, Berg DJ, Halfdanarson TR, Yee NS, Bodeker KL, Du J, Roberts LJ 2nd, Drisko J, Levine M, Buettner GR, Cullen JJ. Pharmacological ascorbate with gemcitabine for the control of metastatic and node-positive pancreatic cancer (PACMAN): results from a phase I clinical trial. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;71(3):765-75.
  61. Wu KL, Beksac M, van Droogenbroeck J, Amadori S, Zweegman S, Sonneveld P. Phase II multicenter study of arsenic trioxide, ascorbic acid and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica.* 2006;91(12):1722-3.
  62. Yeom CH, Jung GC, Song KJ. Changes of terminal cancer patients' health-related quality of life after high dose vitamin C administration. *J Korean Med Sci.* 2007 Feb;22(1):7-11.
  63. 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, *Annals of Oncology.* 2013;24(2):489-94.
  64. Zemskov VS, Procopchuk OL, Susak YM, Zemskov SV, Hodysh YY, Zemskova MV. Ukrain (NSC-631570) in the treatment of pancreas cancer. *Drugs Exp Clin Res.* 2000;26(5-6):179-90.
  65. Zhao H, Zhu H, Huang J, Zhu Y, Hong M, Zhu H, et al. The synergy of Vitamin C with decitabine activates TET2 in leukemic cells and significantly improves overall survival in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Res.* 2018;66:1-7.

## 1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, 암환자에서 비타민 C 정맥주사의 효과 및 안전성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

### 1.1 2021년 제10차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2021년 10월 8일
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성 안 심의

### 1.2 2022년 제3차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2022년 3월 11일
- 회의내용: 결론, 대국민 정보제공 검토 및 최종 심의

## 2. 소위원회

암환자에서 비타민 C 정맥주사의 소위원회는 의료기술재평가위원회에서 결정된 임상분과(외과 1인, 혈액종양내과 2인, 가정의학과 2인, 근거기반의학 1인) 총 6인으로 구성되었으며 연구기획자문단 명단에서 무작위로 선정하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

### 2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2021년 11월 22일
- 회의내용: 평가계획 및 방법 논의

### 2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2022년 1월 10일
- 회의내용: 검색결과 및 결과 정리 논의

### 2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2022년 2월 21일
- 회의내용: 결론 및 대국민정보지 검토



### 3. 문헌검색현황

#### 3.1 국외 데이터베이스

##### 3.1.1 Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to Nov 15, 2021

(검색일: 2021. 11. 15.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
Patient	1	exp Neoplasms/	3,570,064
	2	neoplasm\$.mp.	3,022,611
	3	cancer\$.mp.	2,019,736
	4	tumo?r\$.mp.	2,297,868
	5	malignan\$.mp.	630,340
	6	carcinom\$.mp.	933,437
	<b>7</b>	<b>11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16</b>	<b>4,824,513</b>
Intervention	8	exp Ascorbic Acid/	43,688
	9	vitamin\$ c.mp.	27,015
	10	(ascorbic\$ adj1 acid\$.mp.	59,509
	11	ascorbate\$.mp.	18,201
	12	L-ascorbic\$.mp.	3,020
	13	(dehydroascorbic\$ adj1 acid\$.mp.	1,712
	14	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	79,823
	15	exp Administration, Intravenous/	146,834
	16	high dose.mp.	110,763
	<b>17</b>	<b>8 or 9</b>	<b>253,311</b>
<b>P &amp; I</b>	<b>18</b>	<b>7 and 10 and 17</b>	<b>324</b>
SD: SR filter	19	Meta-Analysis as Topic/	20,532
	20	meta analy\$.tw.	215,714
	21	meta analy\$.tw.	215,714
	22	metaanaly\$.tw.	2,339
	23	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	223,150
	24	exp Review Literature as Topic/	18,253
	25	or/19-24	352,487
	26	cochrane.ab.	105,402
	27	embase.ab.	118,538
	28	(psychlit or psyclit).a.	916

구분	연번	검색어	검색결과(건)
	29	(psychinfo or psycinfo).ab.	45,705
	30	(cinahl or cinhal).ab.	35,754
	31	science citation index.ab.	3,385
	32	bids.ab.	585
	33	cancerlit.ab.	636
	34	or/26-33	191,316
	35	reference list\$.ab.	20,002
	36	bibliograph\$.ab.	20,120
	37	hand-search\$.ab.	7,708
	38	relevant journals.ab.	1,260
	39	manual search\$.ab.	5,131
	40	or/35-39	48,643
	41	selection criteria.ab.	32,958
	42	data extraction.ab.	25,977
	43	or/41-42	56,466
	44	Review/	2,891,811
	45	43 and 44	30,911
	46	Comment/	938,249
	47	Letter/	1,158,735
	48	Editorial/	586,427
	49	animal/	6964,241
	50	human/	19,896,431
	51	49 not (49 and 50)	4,880,667
	52	or/46-48,51	6,821,140
	53	25 or 34 or 40 or 45	431,405
	<b>54</b>	<b>53 not 52</b>	<b>409,986</b>
<b>P &amp; I &amp; SD</b>	<b>55</b>	<b>18 and 54</b>	<b>5</b>
구분	연번	검색어	검색결과(건)
<b>Patient</b>	1	exp Neoplasms/	3,570,064
	2	cancer.mp.	1,935,231
	<b>3</b>	<b>1 or 2</b>	<b>4,101,956</b>
<b>Intervention</b>	4	exp Ascorbic Acid/	43,688
	5	vitamin c.mp.	25,588
	6	4 or 5	54,336
	7	exp Administration, Intravenous/	146,834
	8	high dose.mp.	110,763

구분	연번	검색어	검색결과(건)
	9	7 or 8	253,311
<b>P&amp;I</b>	<b>10</b>	<b>3 and 6 and 9</b>	<b>260</b>
	11	Meta-Analysis as Topic/	20,532
	12	meta analy\$.tw.	215,714
	13	meta analy\$.tw.	215,714
	14	metaanaly\$.tw.	2,339
	15	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	223,150
	16	exp Review Literature as Topic/	18,253
	17	or/11-16	352,487
	18	cochrane.ab.	105,402
	19	embase.ab.	118,538
	20	(psychlit or psyclit).ab.	916
	21	(psychinfo or psycinfo).ab.	45,705
	22	(cinahl or cinhal).ab.	35,754
	23	science citation index.ab.	3,385
	24	bids.ab.	585
	25	cancerlit.ab.	636
	26	or/18-25	191,316
<b>SD: SR filter</b>	27	reference list\$.ab.	20,002
	28	bibliograph\$.ab.	20,120
	29	hand-search\$.ab.	7,708
	30	relevant journals.ab.	1,260
	31	manual search\$.ab.	5,131
	32	or/27-31	48,643
	33	selection criteria.ab.	32,958
	34	data extraction.ab.	25,977
	35	or/33-34	56,466
	36	Review/	2,891,811
	37	35 and 36	30,911
	38	Comment/	938,249
	39	Letter/	1,158,735
	40	Editorial/	586,427
	41	animal/	6964,241
	42	human/	19,896,431
	43	41 not (41 and 42)	4,880,667
	44	or/46-48,51	6,821,140

---

구분	연번	검색어	검색결과(건)
	45	17 or 26 or 32 or 37	431,405
	46	45 not 44	409,986
P & I & SD	47	18 and 54	5

### 3.1.2 Ovid-EMBASE

검색기간: 1974년~2021 Nov 12

(검색일: 2021. 11. 15.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
Patient	1	exp Neoplasms/	4,851,147
	2	cancer.mp.	3,942,232
	3	1 or 2	5,558,826
Intervention	4	exp Ascorbic Acid/	97,628
	5	vitamin c.mp.	28,441
	6	4 or 5	101,795
	7	exp Administration, Intravenous/	360,993
	8	high dose.mp.	169,077
	9	7 or 8	519,889
P&I	10	3 and 6 and 9	542
SD: SR filter	11	exp Meta Analysis/	230,547
	12	((meta adj analy\$) or metaanalys\$).tw.	280,266
	13	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	272,520
	14	or/11-13	465,782
	15	cancerlit.ab.	767
	16	cochrane.ab.	135,236
	17	embase.ab.	148,678
	18	(psychlit or psyclit).ab.	1,005
	19	(psychinfo or psycinfo).ab.	44,028
	20	(cinahl or cinhal).ab.	41,856
	21	science citation index.ab.	3,914
	22	bids.ab.	737
	23	or/15-22	230,840
	24	reference lists.ab.	21,496
	25	bibliograph\$.ab.	25,564
	26	hand-search\$.ab.	9,410
	27	manual search\$.ab.	6,146
	28	relevant journals.ab.	1,503
	29	or/14-28	546,248
	30	data extraction.ab.	31,681
	31	selection criteria.ab.	40,553
	32	30 or 31	69,788
	33	review.pt.	2,816,476

구분	연번	검색어	검색결과(건)
	34	32 and 33	32,872
	35	letter.pt.	1,197,446
	36	editorial.pt.	707,917
	37	animal/	1,537,323
	38	human/	22,791,279
	39	37 not (37 and 38)	1,125,993
	40	or/35-36,39	3,013,551
	41	14 or 23 or 29 or 34	551,757
	42	41 not 40	537,428
<b>P &amp; I &amp; SD</b>	<b>43</b>	<b>10 and 42</b>	<b>16</b>

### 3.1.3 CENTRAL

(검색일: 2021. 12. 07.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
Patient	1	exp Neoplasms/	85,354
	2	cancer.mp.	198,676
	3	1 or 2	218,458
Intervention	4	exp Ascorbic Acid/	2,320
	5	vitamin c.mp.	11,789
	6	4 or 5	12,624
	7	exp Administration, Intravenous/	19,040
	8	high dose.mp.	73,303
	9	7 or 8	90,370
P&I	10	3 and 6 and 9	413
	11	Cochrane reviews	225

## 3.2 국내데이터 베이스

(검색일: 2021. 12. 30.)

데이터베이스	연번	검색어	검색문헌수	비고
KoreaMed	1	((vitamin C or ascorbic acid) and intravenous) and cancer	3	
	2	((vitamin C or ascorbic acid) and intravenous) and neoplasms	3	
	3	(비타민 c or 아스코르브산) and 암	47	
	4	(비타민c or 아스코르브산) and 종양	0	
	소계		53	
한국의학논문데이터베이스 (KMbase)	1	((vitamin C or ascorbic acid) and intravenous) and cancer	3	
	2	((vitamin C or ascorbic acid) and intravenous) and neoplasms	2	
	3	(비타민 c or 아스코르브산) and 고용량 and 암	1	
	4	(비타민c or 아스코르브산) and 고용량 and 종양	0	
	소계		5	
한국학술정보(KISS)	1	((vitamin C or ascorbic acid) and intravenous) and cancer	8	
	2	((vitamin C or ascorbic acid) and intravenous) and neoplasms	2	
	3	(비타민 c or 아스코르브산) and 고용량 and 암	2	
	4	(비타민c or 아스코르브산) and 고용량 and 종양	1	
	소계		13	
한국교육학술정보원 (RISS)	1	((vitamin C or ascorbic acid) and intravenous) and cancer	16	
	2	((vitamin C or ascorbic acid) and intravenous) and neoplasms	2	
	3	(비타민 c or 아스코르브산) and 고용량 and 암	3	
	4	(비타민c or 아스코르브산) and 고용량 and 종양	1	
	소계		22	
한국과학기술정보연구원 (ScienceON)	1	((vitamin C or ascorbic acid) and intravenous) and cancer	2	
	2	((vitamin C or ascorbic acid) and intravenous) and cancer	1	
	3	(비타민 c or 아스코르브산) and 고용량 and 암	0	
	4	(비타민 c or 아스코르브산) and 고용량 and 종양	0	
	소계		3	



## 4. 비뚤림위험평가 및 자료추출 양식

### 4.1 비뚤림위험평가(AMSTAR 2)

연번(Ref ID)		
1저자(출판연도)		
질문		판단
<b>1. 체계적 문헌고찰의 연구질문과 포함기준에는 PICO의 구성요소가 포함되었는가?</b>		
예 :		
<input type="checkbox"/> 인구집단(P)	선택(권고)사항	<input type="checkbox"/> 예
<input type="checkbox"/> 중재(I)	<input type="checkbox"/> 추적관찰 시험	<input type="checkbox"/> 아니오
<input type="checkbox"/> 비교군(C)		
<input type="checkbox"/> 중재결과(O)		
<b>2. 체계적 문헌고찰 방법론이 실제 문헌고찰을 시행하기 전에 확립되었으며 보고서에는 프로토콜로부터 중대한 이탈이 있는 경우 이에 대한 정당화(합당한 이유)가 제시되었나?</b>		
일부 예 :		
저자는 아래 모두를 포함하는 서면 프로토콜 또는 가이드를 가지고 있다고 진술하고 있다.	일부 예에 더하여: 추가로 프로토콜이 등록되어 있고, 아래 사항이 명시되어있다. <input type="checkbox"/> 해당되는 경우 메타분석/합성 계획, 그리고 <input type="checkbox"/> 이질성 원인에 대한 조사 계획 <input type="checkbox"/> 프로토콜 이탈에 대한 정당화(합당한 이유)	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 일부 예 <input type="checkbox"/> 아니오
<input type="checkbox"/> 문헌고찰 질문		
<input type="checkbox"/> 검색전략		
<input type="checkbox"/> 포함기준		
<input type="checkbox"/> 비뚤림위험 평가		
<b>3. 문헌고찰 저자는 문헌고찰에 포함될 연구설계 선택에 대해 설명하였나?</b>		
예: 아래 중 하나 충족:		
<input type="checkbox"/> 무작위 배정 비교임상시험(RCT)만 포함하는 것에 대해 설명		<input type="checkbox"/> 예
<input type="checkbox"/> 혹은, 중재 비무작위연구만(NRSI)만 포함하는 것에 대해 설명		<input type="checkbox"/> 아니오
<input type="checkbox"/> 혹은, 무작위 배정 비교임상시험과 중재 비무작위 연구 모두를 포함하는 것에 대해 설명		
<b>4. 문헌고찰 저자는 포괄적인 문헌 검색 전략을 사용하였는가?</b>		
일부 예 (모두 포함해야 함):		
<input type="checkbox"/> 최소한 2개 이상의 (연구질문에 적합한) 데이터베이스를 검색하였다.	예 : 모두 포함해야 함 <input type="checkbox"/> 포함된 연구의 참고문헌 목록 검색 <input type="checkbox"/> 임상시험/연구 레지스트리 검색 <input type="checkbox"/> 해당 분야 내용 전문가를 포함하거나 자문을 받음 <input type="checkbox"/> 해당되는 경우, 회색 문헌 검색 <input type="checkbox"/> 문헌고찰 완료 24개월 이내에 검색 수행	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 일부 예 <input type="checkbox"/> 아니오
<input type="checkbox"/> 키워드와 검색전략을 제시하였다.		
<input type="checkbox"/> 출판물 제한(예: 언어)에 대해 정당한 이유를 제시하였다.		
<b>5. 문헌고찰 저자는 연구 선택을 중복으로 수행하였는가?</b>		
예: 아래 중 하나 충족:		
<input type="checkbox"/> 최소한 두 명의 평가자가 독립적으로 적격 연구를 선택하고, 최종 포함여부를 합의하였다.		<input type="checkbox"/> 예
<input type="checkbox"/> 혹은, 두 명의 평가자가 일부 표본에 대해 적격연구를 선정하였고, 좋은 일치도를 보여(예 : 80% 이상), 나머지는 한 평가자가 문헌 선정을 하였다.		<input type="checkbox"/> 아니오
<b>6. 문헌고찰 저자는 자료추출을 중복으로 수행하였는가?</b>		
예: 아래 중 하나 충족:		
<input type="checkbox"/> 최소한 두 명의 평가자가 포함된 문헌의 어떤 자료를 추출할지에 대해 합의에 도달하였다.		<input type="checkbox"/> 예
<input type="checkbox"/> 또는, 두 명의 평가자가 일부 적격 연구 표본에서 자료를 추출하였고, 좋은 일치도를 보여(예 : 80% 이상), 나머지는 한 평가자가 자료 추출을 하였다.		<input type="checkbox"/> 아니오

연번(Ref ID)		
1저자(출판연도)		
	질문	판단
	<b>7. 문헌고찰 저자는 배제 연구에 대한 목록과 합당한 배제사유를 제공하였는가?</b>	
일부 예 : <input type="checkbox"/> 전문까지 검토하였지만, 문헌고찰에서 배제된 연구에 대한 목록을 제시	예: 아래 사항도 충족 <input type="checkbox"/> 잠재적으로 관련성이 있는 연구가 문헌 고찰에서 배제된 합당한 이유 제시	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 일부 예 <input type="checkbox"/> 아니오
	<b>8. 문헌고찰저자는 포함된 연구들의 세부사항을 적절히 기술하였는가?</b>	
일부 예 (아래 모두) <input type="checkbox"/> 인구집단에 대한 기술 <input type="checkbox"/> 중재에 대한 기술 <input type="checkbox"/> 비교군에 대한 기술 <input type="checkbox"/> 중재결과에 대한 기술 <input type="checkbox"/> 연구설계에 대한 기술	예 : 아래 사항도 모두 충족 <input type="checkbox"/> 인구집단 세부사항에 대한 기술 <input type="checkbox"/> 중재 세부사항에 대한 기술(적절한 경우, 용량 포함) <input type="checkbox"/> 비교군 세부사항에 대한 기술(적절한 경우, 용량 포함) <input type="checkbox"/> 연구 세팅에 대한 기술 <input type="checkbox"/> 추적관찰의 시점	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 일부 예 <input type="checkbox"/> 아니오
	<b>9. 문헌고찰저자는 문헌고찰에 포함된 개별 연구의 비뮴림위험(ROB)을 평가하기 위해 만족스러운 도구를 사용하였는가?</b>	
RCTs 일부 예: 아래 모두에 대한 ROB 평가 <input type="checkbox"/> 배경오피, 그리고 <input type="checkbox"/> 중재결과 평가시 환자 및 결과 평가자의 눈가림(모든 원인 사망률과 같은 객관적인 중재결과에는 불필요)	예: 아래에 대한 ROB 평가 <input type="checkbox"/> 진정한 무작위 배정 순서, 그리고 <input type="checkbox"/> 다양한 측정치나 분석 중에서 보고할 연구결과 선택 여부	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 일부 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> NRSI만 포함
NRSI 일부 예: 아래에 대한 ROB 평가 <input type="checkbox"/> 교란 <input type="checkbox"/> 선택 비뮴림	예: 아래에 대한 ROB 평가 <input type="checkbox"/> 노출과 중재결과 확인위해 사용한 방법, 그리고 <input type="checkbox"/> 다양한 측정치나 분석 중에서 보고할 연구결과 선택	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 일부 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> RCT만 포함
	<b>10. 문헌고찰 저자는 고찰에 포함된 연구들의 자금 출처에 대해 보고하였는가?</b>	
예 : <input type="checkbox"/> 문헌고찰에 포함된 연구의 자금출처에 대해 보고해야 한다.		<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
주 : 평가자가 살펴보았지만 일차연구 저자가 보고하지 않은 경우도 해당됨		
	<b>11. 메타분석을 수행하였다면, 문헌고찰 저자는 이에 대한 합당한 이유를 제시하였고, 연구결과의 통계학적 결 합을 위해 적절한 방법을 사용하였는가?</b>	
RCTs 예 : <input type="checkbox"/> 메타분석을 통해 자료를 결합한 합당한 이유를 제시하였다. <input type="checkbox"/> 그리고 적절한 가중치법을 이용하여 연구결과를 결합했으며 이질성이 있다면 이를 보정하였다. <input type="checkbox"/> 그리고 이질성의 원인에 대한 조사를 하였다		<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 메타분석 없음
NRSI 예 : <input type="checkbox"/> 저자는 메타분석을 통해 자료를 결합한 합당한 이유를 제시하였다. <input type="checkbox"/> 그리고 적절한 가중치법을 이용하여 연구결과를 결합했으며 이질성이 있다면 이를 보정하였다. <input type="checkbox"/> 그리고 NRSI의 교란변수를 보정한 효과추정치를 결합하였거나, 보정 효과 추정치를 결합할 수 없을 때만 원 자료를 결합하였다. <input type="checkbox"/> 그리고 RCT와 NRSI 모두가 고찰에 포함되었을 때, 무작위 배정 비교임상시험과 중재 비무작위연구의 요약 추정치를 별도로 보고하였다.		<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 메타분석 없음

연번(Ref ID)		
1저자(출판연도)		
	질문	판단
	<p>12. 메타분석을 수행하였다면, 문헌고찰 저자는 개별 연구의 비뚤림위험이 메타분석 연구결과나 다른 근거 합성에 미칠 잠재적 영향을 평가하였는가?</p> <p>예 :</p> <p><input type="checkbox"/> 비뚤림위험이 낮은 RCT만을 포함하였다.</p> <p><input type="checkbox"/> 또는 다양한 비뚤림위험을 가진 RCT나 NRSI를 포함한 경우 효과의 요약 추정치에 비뚤림 위험이 어떤 영향을 미치는지 조사하였다.</p>	<p><input type="checkbox"/> 예</p> <p><input type="checkbox"/> 아니오</p> <p><input type="checkbox"/> 메타분석 없음</p>
	<p>13. 문헌고찰저자는 고찰 결과를 해석/논의할 때 개별 연구의 비뚤림위험을 고려하였는가?</p> <p>예 :</p> <p><input type="checkbox"/> 비뚤림위험이 낮은 RCT만을 포함하였다.</p> <p><input type="checkbox"/> 또는 RCT에 중등도 이상의 비뚤림위험이 있거나 문헌고찰에 NRSI를 포함한 경우에 비뚤림위험이 연구결과에 어떤 영향을 미쳤는지에 대해 고찰하였다</p>	<p><input type="checkbox"/> 예</p> <p><input type="checkbox"/> 아니오</p>
	<p>14. 문헌고찰저자는 연구결과에서 발견된 이질성에 대해 만족스러운 설명과 고찰을 하였는가?</p> <p>예 :</p> <p><input type="checkbox"/> 연구결과에서 유의미한 이질성이 없었다.</p> <p><input type="checkbox"/> 또는 이질성이 있는 경우, 이질성의 원인에 대해 조사하고, 이질성이 문헌고찰 연구결과에 미치는 영향에 대해 논의하였다.</p>	<p><input type="checkbox"/> 예</p> <p><input type="checkbox"/> 아니오</p>
	<p>15. 양적 합성을 하였다면, 문헌고찰저자는 출판비뚤림(소규모연구 비뚤림)에 대한 적절한 조사를 수행하고, 문헌고찰 결과에 미칠 수 있는 영향에 대해 고찰하였는가?</p> <p>예 :</p> <p><input type="checkbox"/> 출판비뚤림에 대한 그래프 또는 통계적 검증을 수행하고 출판비뚤림의 유무와 영향 정도에 대해 고찰하였다.</p>	<p><input type="checkbox"/> 예</p> <p><input type="checkbox"/> 아니오</p> <p><input type="checkbox"/> 메타분석 없음</p>
	<p>16. 문헌고찰 저자는 문헌고찰 수행을 위한 자금지원을 포함하여 잠재적 이해상충에 대해 보고하였는가?</p> <p>예 :</p> <p><input type="checkbox"/> 저자는 이해상충이 없다고 보고하였다. 또는</p> <p><input type="checkbox"/> 저자가 자금을 기술했으며, 잠재적 이해상충을 관리한 방법을 보고하였다.</p>	<p><input type="checkbox"/> 예</p> <p><input type="checkbox"/> 아니오</p>

## 4.2 자료추출 양식

### 자료추출 양식

연번(Ref ID)	
1저자(출판연도)	
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 문헌검색기간</li> <li>• 검색 DB</li> <li>• 검색전략</li> <li>• 1차 문헌 비풀림 평가 여부</li> </ul>
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 연구대상</li> <li>• 선택기준</li> <li>• 배제기준</li> </ul>
중재법	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 비타민 C 용법 및 용량</li> <li>• 단독 또는 병용 여부(병용 시 치료 정보)</li> </ul>
비교중재법	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 비교중재법 종류</li> </ul>
연구결과-안전성	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 독성, 이상반응</li> </ul>
연구결과-효과성	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 항암효과: 생존율, 반응률</li> <li>• 치료 보조효과: 삶의 질, 항암요법 이상반응에 미치는 영향</li> <li>• 약물 상호작용</li> </ul>
결론	
비고	

## 5. 최종선택문헌

연번	1저자	제목	서지정보
1	Fritz (2014)	Intravenous Vitamin C and Cancer: A Systematic Review	Integr Cancer Ther. 2014; Jul;13(4):280-300
2	Jacobs (2015)	Is there a role for oral or intravenous ascorbate (vitamin C) in treating patients with cancer? A systematic review	Oncologist. 2015 Feb;20(2):210-23
3	Neuman (2018)	Systematic Review of Intravenous Ascorbate in Cancer Clinical Trials	Antioxidants (Basel). 2018 Jul 12;7(7):89
4	van Gorkom (2019)	The Effect of Vitamin C (Ascorbic Acid) in the Treatment of Patients with Cancer: A Systematic Review	Nutrients. 2019 Apr 28;11(5):977
5	Hoppe (2021)	Clinical efficacy and safety of oral and intravenous vitamin C use in patients with malignant diseases	J Cancer Res Clin Oncol. 2021 Oct;147(10):3025-3042

**발행일** 2022. 8. 31.

**발행인** 한 광 협

**발행처** 한국보건의료연구원

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

---

ISBN : 978-89-6834-970-6