

근치적 위절제술을 시행받은 위암 환자에서 상황(메시마-엑스)의 항종양 효과

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 연세 암센터², 연세 암연구소³, 일반외과학교실⁴

조세행¹ · 김주항^{1,2,3} · 박병규¹ · 박수진¹ · 안상훈¹
정현철^{1,2,3} · 노재경^{1,2,3} · 김병수^{1,2,3} · 노성훈⁴

The Effects of Mesima-Ex, the Immunomodulator in Curatively Resected Gastric Cancer

Se Haeng Cho, M.D.¹, Joo Hang Kim, M.D., Ph.D.^{1,2,3}, Byung Kyu Park, M.D.¹
Soo Jin Park, M.D.¹, Sang Hun Ahn, M.D.¹, Hyun Chul Jung, M.D., Ph.D.^{1,2,3}
Jae Kyung Rho, M.D., Ph.D.^{1,2,3}, Byung Soo Kim, M.D., Ph.D.^{1,2,3},
and Sung Hun Rho, M.D., Ph.D.⁴

Department of ¹Internal Medicine, ²Yonsei Cancer Center, ³Institute for
Cancer Research, Department of ⁴General Surgery, Yonsei University
College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The Mesima-Ex is a kind of biologic response modifier, which is extracted from a mushroom called *Phellinus linteus*. Mesima-Ex consists of various chemical compounds which include protein bound polysaccharide, mucoprotein, triterpenoid, and quinones. Mesima-Ex exerts its antitumor effects by augmenting host immune response without any toxic side effects. In vitro study, Mesima-Ex seems to potentiate antibody dependent cell mediated cytotoxicity (ADCC) and cell mediated cytotoxicity (CMI) against tumor cells. We initiated this study to verify antitumor effects of Mesima-Ex as an antineoplastic agent.

Materials and Method: Gastric cancer patients who underwent curative resection with normal hepatic and renal function were eligible. They were divided into two groups by random number table. One group (N=30: Mesima-Ex group) received postoperative adjuvant chemotherapy with 5-FU (500 mg/m² weekly), adriamycin (40 mg/m² every 3 weeks) and Mesima-Ex (6 cap daily per Os). Another group (N=37: control group) received 5-FU and adriamycin only without Mesima-Ex. NK (natural killer cell) activity, ADCC (antibody dependent cell mediated cytotoxicity), CD4+, and CD8+ cells were measured and an analysis of disease free survival rate of the two study groups was performed.

Results: Sixty seven patients were enrolled in this study. Their median age was 55 years old. NK activity (basal activity: 25%) was enhanced significantly at the 2nd, and 4th months in the Mesima-Ex group (28.9%, 43.4%, p<0.05). ADCC was also enhanced from 37% to 42.1% at the 2nd month in the Mesima-Ex group (p<0.05). The control group did not show any significant change in NK activity or ADCC. The CD4+ cell ratio was increased

from 37% to 42.1% at the 2nd months in the Mesima-Ex group but not in the control group($p < 0.05$). There was no significant change in CD8+ subsets($p > 0.05$). There were no toxic side effects more than grade III from Mesima-Ex administration. The two year disease free survival rate was higher in the Mesima-Ex group than that of the control group(77% vs 58%, $p < 0.05$).

Conclusion: Mesima-Ex can be used safely as an immunomodulator with standard chemotherapeutic agents for purpose of adjuvant chemotherapy. Mesima-Ex was effective in augmenting host immune response in vitro. The Mesima-Ex group showed a higher two year disease free survival rate than that of the control group.

Key Words: Mesima-Ex, Immunomodulator, Phellinus linteus, Gastric cancer

서 론

1970년대 이래 생약추출물의 항암 효과에 대한 관심이 증대되었고 이러한 생약추출물의 하나인 담자균류(버섯)에서 기원하는 다당체는 인체의 세포 면역을 강화하여 항암 작용을 나타내는 것으로 알려져 있다(1). 담자균류는 15,000종 이상이 기록되어 있는 고등 균류로서 지금까지 많은 종류의 항생물질이 이로부터 추출되었다. 이 중 진정 담자균류는 대부분 항 종양 물질을 생성하며, 이외에도 담자균류에서 추출된 항생 물질은 면역 조절 작용 및 혈압 강하 작용도 가지고있는 것으로 알려져 있다. 즉, 식물에서 추출한 다당체들은 대식세포의 활성화를 통한 T-림프구의 기능 항진 및 IL-1등의 면역 매개 물질을 방출함으로써 숙주의 면역 기능을 향상시키는 것으로 알려져 있다(2,3). 담자균류에서 추출된 다당체의 항암 효과에 대한 과학적인 연구는 1950년대에 Roland등이 *Calvatena gigantea*로 부터 calvacine이라는 항암물질을 발견함으로써 시작되었다(4). 1960년대에 Gregory는 7000여 담자균류 자실체 및 배양균사의 sarcoma 180, mammary adenocarcinoma 755 및 leukemia L1210세포주에 대한 항암 효과를 검색하여 그 중 20속 50균주의 항암 효과를 확인하였다(5). 그 후 여러 연구자들에 의한 계속적 연구로 많은 항종양 담자균들이 발견되었고 그들의 항암 성분

이 규명되었다(6). 담자균의 항종양 성분은 대부분 단백질합 다당체(protein bound polysaccharide) 혹은 다당체(polysaccharide)이며 그 밖의 염기성 단백질, 산성 단백질, 염기성 mucoprotein, triterpenoid, 퀴논류등이 보고되고 있다. 일반적으로 담자균류의 항종양 단백질 다당류는 항암 화학 요법제제와는 달리 정상 세포에 독작용을 나타내지 않을 뿐만 아니라 오히려 숙주의 면역 기능을 강화시킴으로써 항암 효과를 나타내기 때문에 항암 화학 요법 제제와 병용할 경우 그 치료 효과를 향상시킬 수 있다. 따라서 담자균류에서 추출된 다당체는 일종의 생물학적 반응 조절 물질(biologic response modifier)이라고 할 수 있다. 이와 같은 담자균류 중에서도 특히 상황(桑黃: *Phellinus linteus*)은 매우 강력한 항종양 효과를 가지는 것으로 보고된 바 있어(1,7) 연구자 등은 상황(메시마 엑스, 한국 신약)의 항암 효과를 입증하고자 1994년 6월부터 1996년 6월까지 연세 암센터에 내원한 위암 환자를 대상으로 본 연구를 진행하였다.

대상 및 방법

1) 대 상

1994년 6월부터 1996년 6월까지 근치적 절제술을 시행받은 위선암 환자를 대상으로 연구를 시행하였다. 연구 대상 환자의 적합 기준은 진행성 위선암 I기에서 III기에 해당되며 전신 수행 상태

는 ECOG scale 2 이하이고 적절한 골수기능(백혈구 3000/mm³ 이상, 혈색소 10.0 g/dl 이상, 혈소판 100,000/mm³ 이상), 신기능(BUN, Creatinine; 정상치의 1.5배 이하) 및 간기능(AST, ALT 및 총 bilirubin; 정상치의 1.5배 이하)을 가지고 있으며 수술 전 어떠한 항암 치료도 시행받지 않은 환자로 한정하였다.

2) 삼 황(메시마엑스)

P.P.L.A.(Protein Polysaccharides of the Phellinus Linteus Aoshima: Mesima-Ex)는 상황을 체액 배양하여 분리 정제한 분자량 10⁴ 이상의 단백다당류로서 70%의 당류와 15%의 단백질로 구성되어 있다. 메시마엑스 1캡셀당 상황균사체엑스550 mg을 함유하며(주)한국 신약에서 임상 시험용으로 공급받아 사용하였다.

3) 항암 화학 요법 및 메시마엑스 투여

상기 기준에 적합한 위선암 환자를 난수표에 의하여 무작위로 대조군과 투여군으로 분류하였고 모두 67명의 환자가 선정되었다. 대조군은 5-fluorouracil 500 mg/m² IV bolus를 1주마다, Adriamycin 40 mg/m² IV bolus를 3주마다 투여하였고 투여군은 상기 약제와 더불어 상황을 하루 6캡셀씩 경구 투여하였다.

4) 효과 판정

(1) 면역학적 검사: 메시마 엑스 투여전과 투여 후 환자의 말초 혈액을 채취하여 RPMI 1640배지에 1 : 1로 희석후 Ficoll-Hypaque density gradient로 림프구를 분리하였다. 분리된 단핵 세포는 5% CO₂ humidified 배양기에서 37°C로 배양하였고 부유 단핵세포를 주효 세포(effector cell)로 사용하여 natural killer cell(NK) activity, antibody dependent cell mediated cytotoxicity(ADCC) 및 T 림프구의 활성화 등을 측정하였다. 이때의 대조군으로는 항암제만을 투여받은 환자를 대상으로 하였다.

① 자연 살해 세포의 활성화도 검사(natural killer

cell activity); NK 활성화도는 표적 세포(target cell)로 K562세포(human chronic myelogenous leukemia, ATCC CCL243)를 사용하여 4시간 ⁵¹Cr 방출법으로 %세포독성(% cytotoxicity)를 측정하였다(8,9). 말초혈액 단핵구 및 표적 세포를 trypan blue 색소 배제법으로 검사하여 살아있는 세포가 95% 이상임을 확인한 후 10⁶개의 표적세포에 0.01 mCi/ml의 ⁵¹CrO₄(New England Nuclear Lab., Boston, MA, U.S.A.) 10 ml(100uCi)를 첨가하여 37°C 수조에서 1시간 반 동안 표지화(labeling)시키고 3회 세척하였다. 이어서 주효 세포:표적 세포 비(E:T ratio; effector cell: target cell ratio)를 12.5 : 1(NK 12.5) 및 25 : 1(NK 25)이 되도록 주효 세포와 10⁴개의 표적 세포를 배양액에 넣어 각각 0.1 ml로 맞추고 96 well round-bottomed microtiter plate(Corning, NY, U.S.A.)에 함께 넣어 5% CO₂, 37°C에서 4시간 배양후 원심분리로 상층액 0.05 ml을 채취하여 gamma counter (Packard Instrument Inc. IL, U.S.A.)로 방사능을 측정하였다. 이때 자연 방출을 측정하기 위하여 주효 세포가 들어있지 않은 배양액만을 사용하고 최대 방출을 일으키기 위하여 0.25% Triton X-100(Sigma Chemical Co., St Louis, MO, U.S.A.)을 사용하며, 자연 방출이 10% 이상인 경우는 결과에서 제외하였다. %세포독성은 다음의 공식으로 계산하였으며 모든 실험은 각 검체당 3개의 well에 중복 시행하여 그 평균값을 취하였다.

$$\% \text{ cytotoxicity} = \frac{\text{experimental release} - \text{spontaneous release}}{\text{maximal release} - \text{spontaneous release}}$$

② 항체의존 세포매개 세포독성분석(Antibody Dependent Cell mediated Cytotoxicity: ADCC); 표적 세포로는 표지화된 murine L1210 세포를 사용하여 자연살해능 분석때와 마찬가지로 4시간 크롬 방출 방법을 이용하였다(10). 특히 면역 항체는 가토에 매주 3~5(10⁶ cell)의 L1210 세포를 6주간 주사하여 얻고, 사용전 56°C 항온수조에서 30분 처리하여 비등화시켰고 각 well마다 10⁴개의 표적 세포를 넣고 50(L의 희석한(1 : 400)면역 혈청을

첨가하였다. ADCC의 측정은 다음의 공식으로 산출하였다.

$$\text{ADCC(\%)} = \% \text{ cytotoxicity with immune serum} \\ - \% \text{ cytotoxicity without immune serum}$$

③ 말초 혈액 T 림프구 아형분석(CD4+, CD8+); 모든 환자는 치료전후에 말초 혈액을 채취하여 말초 혈액 림프구 수를 측정하였다. 말초 혈액으로부터의 단핵구 분리는 Ficoll Hypaque를 이용한 비중 경사법을 사용하고, 이를 4°C에서 일차 단일클론항체(Anti-Leu 3a, Anti-Leu 2a)와 30분간 반응시킨 후 FITC(fluorescein isocyanate conjugated rabbit anti-mouse IgG(Serotec, England))를 이차항체로 사용하였다. 측정법은 소시험관(5 mm×40 mm)에서 1×10^6 세포 / 50 μ L와 1 : 10으로 희석된 일차항체 50 μ L를 4°C에서 30분간 작용시킨 후 Ca^{++} 와 Mg^{++} 이 함유되지 않은 phosphate buffer solution(PBS)으로 2회 세척한 다음 1 : 25로 희석된 이차항체 50 μ L를 넣어 4°C에서 30분간 작용시키고 2회 세척하여 fluorescence-activated cell sorter(FACS IV, Becton Dickinson, CA, U.S.A.)로 측정하였다.

(2) 임상 시험: 대조군과 메시마엑스 투여환자를 매주 외래 추적 관찰하였으며 항암 화학 요법 1 cycle은 adriamycin이 투여되는 시기를 기준으로 하였다. 매 3 cycle마다 흉부 단순 촬영, 상부위장관 조영술과 복부 전산화 단층 촬영을 시행하여 재발여부를 평가하였고 재발하였을 경우 무병생존기간은 수술날짜부터 처음 재발이 발견된 시기까지로 정의하였다.

(3) 통계적 검정: 양군간의 통계적인 차이는 면역 조절 세포의 활성 및 무병 생존 기간을 student t-test, paired t-test와 Kaplan-Meyer method를 이용하여 판정하였고 통계적 유의성은 신뢰도 95%를 기준으로 p value 0.05 미만을 기준으로 하였다.

결 과

1) 대상 환자의 임상적 특성

본 연구의 결과 분석시까지 메시마 투여군은 평균 33주(median-38주) 메시마엑스를 복용하였다. 대상 환자의 임상적 특성은 Table 1과 같고 양군사이에 임상적 특성에 유의한 차이는 없었다(Table 1).

2) 대조군과 메시마엑스투여군간의 면역 세포 활성도 비교

(1) Natural Killer cell activity: 메시마엑스 투여군과 대조군간의 투여전 NK activity(NK 12.5, NK 25)는 메시마엑스투여군이 17.8%, 26.0%이었고 대조군이 16.1%, 28.1%로 양 군간에 유의한 차이는 없었다($p > 0.05$). 그러나 NK activity를 시기별로 나누어 메시마엑스투여군과 대조군의 NK activity를 비교하였을 경우 메시마엑스투여군에서 2개월 및 4개월 후 측정된 NK activity가 투여전에 비하여 통계적으로 의미있게 증가하였으나($p < 0.05$) 대조군에서의 NK activity는 2개월 및 4개월 후 유의한 변화를 나타내지 않았다($p > 0.05$) (Table 2,3).

(2) Antibody dependent cell mediated cytotoxicity: 메시마엑스투여군의 ADCC를 시기별로 분석한 결과 투여 2개월후 ADCC는 유의한 증가를 나타내었고($p < 0.05$) 4개월 후에도 투여전보다 ADCC가 증가하였으나 유의한 증가는 아니었다

Table 1. 대상 환자의 임상적 특성

Stage	대조군(N=37)	투여군(N=30)
남자 53명		
여자 14명		
총 67명		
연령 30~70세(median 55세)		
Ib	0	1
II	11	9
IIIa	21	7
IIIb	5	13
세포형	Adenocarcinoma	59명
	Signet ring cell type	8명

Table 2. 투여군과 대조군의 시작시와 2개월 후의 면역 활성화도 비교

Group	투여군(N=30)				대조군(N=37)				
	(%)	NK 12.5*	NK 25*	ADCC 12.5 [†]	ADCC 25 [†]	NK 12.5	NK 25	ADCC 12.5	ADCC 25
Baseline		17.4	26.0	29.7	38.6	16.1	28.1	33.0	53.0
2 months		18.9	28.9	27.0	42.1	14.8	27.3	30.2	47.4

*natural killer cell; [†]antibody dependent cell mediated cytotoxicity (NK, ADCC 숫자는 effector cell: target cell ratio를 나타냄)

Table 3. 투여군과 대조군의 시작시와 4개월 후의 면역 활성화도 비교

Group	투여군(N=21)				대조군(N=26)				
	(%)	NK 12.5	NK 25	ADCC 12.5	ADCC 25	NK 12.5	NK 25	ADCC 12.5	ADCC 25
Baseline		20.4	30.1	33.0	45.4	16.5	29.0	31.8	50.6
4 months		29.1	43.4	44.0	57.7	20.2	38.1	32.4	53.9

*natural killer cell; [†]antibody dependent cell mediated cytotoxicity (NK, ADCC 숫자는 effector cell: target cell ratio를 나타냄)

($p > 0.05$). 대조군의 ADCC는 투여전에 비하여 2개월 및 4개월 후 유의한 차이를 보이지 않았다($p > 0.05$)(Table 2,3).

(3) T림프구 아형 분석:

① **Helper T cell(CD4+);** CD4 양성인 림프구를 정량적으로 측정시 메시마엑스투여군에서 투여전과 투여 4개월 후에 각각 30%, 36%로 투여전에 비하여 유의한 증가를 보였으나($p < 0.05$) 대조군의 경우는 치료전과 치료 4개월 후의 CD4양성율은 각각 35%, 37%로서 유의한 차이를 보이지 않았다($p > 0.05$).

② **Suppressor T cell(CD8+);** CD8 양성인 림프구는 메시마엑스투여군에서 치료전과 치료2개월 후에 각각 19.7%, 19.0%로 감소하였으나 유의한 차이는 아니었고($p > 0.05$) 대조군에서는 치료전과 치료2개월 후의CD8 양성율이 각각 23%, 24%로서 증가하는 양상을 보였다.

3) 메시마엑스투여군과 대조군의 무병 생존율 비교

메시마엑스투여군의 2년 무병 생존율은 77%이었으며, 대조군의 2년 무병 생존율은 58%로 상황

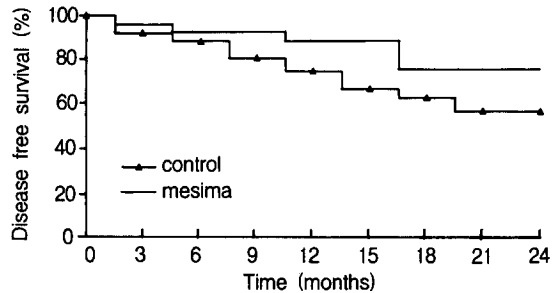


Fig. 1. Disease free survival between control group and mesima group.

투여군에서 유의하게 무병 생존율이 높았다($p < 0.05$)(Fig. 1).

고 찰

최근 숙주의 항 종양 면역 반응을 증강시키는 생물학적 반응 조절물질(biologic response modifier:BRM)을 항암제 등과 함께 투여하여 효과적으로 암을 치료하려는 시도가 많이 이루어지고 있다. 그러나 이러한 BRM의 단점은 종양 세포가 어느 한계 이상이 되면 그 효과가 격감하며 대체

로 1×10^6 이하의 미세 잔존암 상태에서 효과적이라는 것이다(11). 따라서 수술적 절제가 불가능한 진행암 환자보다는 근치적 절제가 이루어진 진행암 환자에서의 미세잔존암에 의한 재발을 억제하고자 하는 데에 BRM의 임상적 의의가 있다. 또한 항암제와 생물학적 반응 조절 물질을 병용함으로써 항암제의 효과를 상승시키거나 고용량의 항암제 투여시 문제점이 되는 여러 부작용을 감소시킬 수 있다면 무척 바람직한 일 일 것이다. 항암제와 생물학적 반응 조절물질을 병용함으로써 항암 효과가 향상됨이 입증된 대표적인 예로는 대장암에서의 5-FU, levamisole 요법을 들 수 있다(12). 메시마엑스는 상황에서 추출된 다당체로서 helper T 림프구의 기능향진, suppressor T 림프구의 기능억제, B 림프구의 면역글로불린 생성 촉진, 세포독성 T 림프구 및 자연 살해 세포의 기능향진등을 통하여 항암 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다(13,14). 메시마엑스의 면역조절을 통한 항암 효과에 대한 객관적인 평가는 대부분이 동물 실험 및 실험실에서의 in vitro 연구가 주종을 이루고 있으며(11) 체계적이고 전향적인 연구에 의한 실험군-대조군 연구는 거의 없는 실정이다. 따라서 본 연구자들은 메시마 엑스를 투여받은 환자의 면역 조절에 관계하는 세포의 실험실내의 활성도와 실제 임상경과를 비교하여 메시마엑스에 의한 치료효과와의 상관관계여부를 규명하고자 본 연구를 시작하게 되었다.

근치적 절제술을 시행받은 진행성 위암환자에서 5-FU, Adriamycin만을 투여받은 대조군 37명 중 16명이 재발하여 2년 무병 생존율은 각각 58% 이었고 5-FU, Adriamycin과 메시마엑스를 투여받은 군 30명중 5명이 재발하여 2년 무병 생존율은 77%이었다($p < 0.05$)(Fig. 1). 면역 반응 검사상 종양의 전이와 착상을 방지하는 비특이성 면역에 중요한 역할을 하는 NK activity가 메시마엑스 투여군에서 메시마엑스의 투여전에 비하여 메시마엑스의 투여 후에 유의하게 증가하였는데 이러한 결과를 볼 때 메시마엑스가 면역기구를 활성화시켜 간접적으로 암세포의 성장을 억제하였다고 생

각된다. 또한 ADCC역시 메시마엑스 투여군에서 투여전에 비하여 메시마엑스 투여후 유의하게 증가하였고 이러한 결과도 메시마엑스가 숙주의 비특이적 면역을 항진시켰다고 생각된다. 악성 종양이 발생할 때 체내에서 종양세포가 면역반응에 의하여 제거되지 못하는 이유중의 하나는 면역관용 상태를 유발하는 suppressor T cell의 숫자가 증가하고 항원을 인지하는 helper T cell의 숫자가 감소하기 때문이라는 여러가지 근거가 제시되고 있다(15). 본 연구에서는 메시마엑스 투여군에서 투여전에 비하여 유의하게 helper T cell의 수가 증가하였으나($p < 0.05$) suppressor T cell 수의 유의한 감소는 관찰되지 않았고 CD4+/CD8+ ratio 역시 유의한 변화가 없었다. 메시마엑스 투여군에서 WHO 분류상 Grade III 이상의 부작용은 관찰되지 않았으므로 메시마엑스는 수술 후 보조항암 요법 시행시 안전하게 병용되어질 수 있다고 생각한다. 본 연구에서 면역 세포 활성도를 메시마엑스 투여군과 대조군 사이에 서로 비교하였을 때는 양 군 사이에 면역세포의 활성도에 유의한 차이를 보이지 않았다. 따라서 본 연구에서 나타난 결과가 항암제 투여에 의한 것인지 메시마엑스투여에 의한 것인지는 확실하지 않다. 메시마엑스의 항 종양 효과를 명확히 규명하려면 향후 더 많은 환자를 대상으로 잘 계획된 환자-대조군 임상연구 및 이들의 체액성 면역과 세포성 면역을 객관적으로 평가하여 양쪽을 비교하는 노력이 더욱 더 필요하다(16). 이러한 관점에서 본 연구는 기초 실험과 임상 경과를 비교하고자 하는 시도로서 의미가 있으며 향후 악성종양의 치료에서 면역요법이 나아갈 바를 제시하는 하나의 이정표가 될 수 있으리라고 생각된다.

결 론

67명의 근치적 절제술을 시행받은 진행성 위암 환자를 5-FU, Adriamycin 요법군(N=37)과 5-FU, Adriamycin, 메시마엑스 요법군(N=30)으로 나누어 다음과 같은 결과를 얻었다. 메시마엑스 투여군에

서 NK activity(NK 25)는 투여전에 비하여(25.8%) 메시마엑스 투여 2개월 및 4개월 후에 각각 28.9%, 43.4%로 상승하여 NK cell의 기능이 유의하게 향상되었다($p < 0.05$). 또한 메시마엑스 투여군의 ADCC를 시기별로 분석한 결과 투여전에 비하여(37%) 투여2개월 후 42.1%로 상승하여 유의한 증가를 보였다($p < 0.05$). 대조군에서 치료전후의 ADCC는 유의한 변화가 없었다($p > 0.05$). 메시마엑스 투여군에서 투여전과 투여4개월 후의 CD4 + cell은 30%에서 36%로 유의하게 증가하였으나 ($p < 0.05$) CD8 + cell 및 CD4 + /CD8 + ratio는 투여전과 투여후에서 유의한 변화가 없었다($p > 0.05$). 면역 세포 활성도를 메시마엑스 투여군과 대조군 사이에 서로 비교하였을 때 양군사이에 면역 세포의 활성도에 유의한 차이를 보이지 않았다($p > 0.05$). 메시마엑스 투여군의 2년 무병 생존율은 77%이었고 대조군의 2년 무병생존율은 58%로 메시마엑스 투여군에서 유의하게 무병생존기간이 길었다($p < 0.05$). 메시마엑스 투여군에서 WHO 분류상 Grade III 이상의 부작용은 관찰되지 않았다. 이상의 결과로 근치적 절제술을 시행받은 위암환자에서의 메시마엑스의 투여는 면역 주효 세포의 활성화 및 무병 생존율의 증가에 유의한 효과를 나타내었다.

참 고 문 헌

- Ikekawa T, Nakashi M, Uehara N, Chihara G, Fukuoka F. Antitumor action of some basidiomycetes, especially *Phellinus linteus*. GANN 1968; 59: 155-157.
- Nomoto K, Yoshikumi C, Matsunaga K, Fujii T, Takeya K. Restoration of antibody forming capacities by Polysaccharide-K in tumor bearing mice. GANN 1975; 66: 365.
- Nakanhara W, Fuoka F, Maeda Y, Aoki K: The host mediated antitumor effect of some plant polysaccharides. GANN 1964; 55: 283-288.
- Roland JF, Chemilewicz ZF, Wciner BA, Gross AM, Boening OP, Luck JV, Bardos TJ, Really UC, Sugiura K, Stock CC, Lucas EH, Byerrum RU. Calvacine, a new antitumor agent. Science 1960; 132: 1987.
- Gregory FJ, Heay EM, Agerbory HPK, Jr, Warren GH. Studies on antitumor substances produced by Basidiomycetes. Mycologia 1966; 58: 80-90.
- Ikekawa T, Urehara N, Maeda Y, Nakanishi M, Fukuoka F. Antitumor activity of aqueous extracts of edible mushrooms. Cancer Res 1969; 29: 734-735.
- 山名征三. 수술 후 면역 메시마 다당체의 각종 암환자에 대한 사용 경험. 診療와 新藥 1990; 27: 213-218.
- Youn JK, Hovanessian AG, Riviere Y, Hue G, Lacour A. Enhancement of natural killer cell activity and 2-5A synthetase in mice treated by polyadenylic-polyuridylic acid. Cell Immunol 1983; 79: 298-308.
- Perlman P, Holm G. Cytotoxic effects of lymphoid cell in vitro. Adv Immunol 1969; 11: 117-124.
- Kumagai K, Nakamichi J, Igukawa S. Studies of murine large granular lymphocytes. Identification of effector cells in NK and K cytotoxicities. J Immunol 1982; 129: 388-395.
- 김삼용: 메시마엑스의 항암 효과에 대한 연구. 대한암학회지 1991; 23: 210-217.
- Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, Ungerleider JS, Emerson W, Tormey DC, Glick JH, Veeder MH, Mailliard JA. Levamisole and 5-fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. New Engl J Med 1990; 322: 352-358.
- Nielsen H J, Moesgaard F, Kehlet H. Ranitidine for prevention of postoperative suppression of delayed hypersensitivity. Am J Surg 1989; 157: 291-294.
- Tanaka T. Mechanism of antitumor action of polysaccharide fraction prepared from Bagasse II: Immunologic reactivity of mice and properties of their sera. GANN 1967; 58: 451-457.
- Ha WS, Choi SK, Han HS, Hong SC, Park ST, Kim YC, Kim SY, Choi WS. Immunocytochemical study on the changes of the T lymphocytes and subsets in the peripheral blood of stomach cancer patients. J Korean Surg Soc 1991; 40: 290-296.
- Youn JK, Kim BS, Min JK, Choi HJ, Lee YB, Lee DW, Koh EH, Kim KW, Lee KB, Michelson M. Adjuvant treatment with chemotherapeutic agents and polyadenylic-polyuridylic acid in operable stomach cancers. Yonsei Med J 1985; 26: 1-7.