구름버섯 다당체(리코벡)의 만성 B형 간염에 대한 치료효과

박영민 · 윤승규 · 박수현 · 백남중 · 김부성

= Abstract =

Efficacy and Safety of Coriolus Versicolor Polysaccharide(Licovek) in the Treatment of Chronic Type B Hepatitis

Young Min Park, Seung Kew Yoon, Soo Heon Park, Nam Jong Baeg, Boo Sung Kim

Department of Internal, Medicine Catholic University Medical College, Seoul, Korea

Background : It has been shown that polysaccharides extracted from various natural sources have some immune modulating effect, especially restorative effects on the suppressed immune system of tumor-bearing host. Coriolus versicolor, one of natural sources of polysaccharide, has been used in the treatment of both acute and chronic hepatitis in China. It has been already well known that certain disturbances in HBV antigen specific immune regulatory system may be involved in the pathogenesis of chronic type B hepatitis.

Method : We prospectively evaluated the effect of polysaccharides, an extract from Coriolus versicolor, in 28 patients with chronic type B hepatitis. They were divided into 2 groups by dosage : (I) 1,440mg/day p.o for 3months and (II) 2,880mg/day p.o for 3 months.

Results : The accumulative percentages of treatment responders were better in group II, 83.3% at 3 months, 77.7% at 6months after treatment than in group I($p<0.05$). Two cases(7.4%) with HBsAg seronegative conversion were observed in group II. In side effects, transient dyspepsia and gastric soreness developed(dyspepsia ; 2 patients in group I, 4 patients in group II ; gastric soreness ; 1 patient in group II) but, those were not severe enough to interrupt medication. In addition, oligomenorrhea was observed in 2 patients in group II. Proportion of peripheral DR cell subset was significantly decreased and proportion of peripheral T3 cell subset was significantly increased when they were compared to the pre-treatment levels, respectively($p<0.05$).

Conclusion : Coriolus versicolor polysaccharide might be effective in reducing serum ALT level, useful of correcting any distorted immunity in chronic B hepatitis patients, and safe for a prolonged use.

KEY WORDS : Coriolus versicolor · Polysaccharide · Chronic hepatitis B.

서 론

Basidiomycetes(다공균과)에 속하는 일부 진균류로부터 추출된 다당체는 항암효과를 나타내며, 숙주의 면역능을 조절하는 효과가 있는 것으로 알려져 왔고, 이와같은 다당체로써 *Coriolus versicolor polysaccharide*(ATSO ; LICOVEK, 이하 구름버섯 다당체), *Grifola umbellata polysaccharide*(GU-O), *Polyporous confluens polysaccharide*(NS-P), *Agaricus blazei polysaccharide*(ATOM), *Ganoderma lucidum polysaccharide*(GL-P), *Rumex acetosa polysaccharide*(RA-P)등이 알려져 있다¹⁻⁷⁾.

구름 버섯 다당체를 단백질과 결합시킨 제제 (protein bound polysaccharide-kureha ; PS-K)가 일본에서 개발되어 항암면역제제로써 사용되고 있으며⁴⁻⁷⁾, 급만성 간염환자에 대한 치료제로써는 1978년경⁸⁾부터 중국에서 구름버섯의 추출물을 정제한 형태를 처음 사용되어 90%의 개선효과가 있는 것으로 보고된 바 있다. 우리나라에서도 구름버섯을 유전자조작에 의해 변이시킨 CVT-80의 균사체로부터 추출한 다당체의 일종을 주성분으로 한 제제가 개발되어 있으며 박등⁹⁾에 의하여 만성 B형 간염 환자들에게 사용된 바 있다. 만성 B형 간염은 B형 간염바이러스에 의해 급성간염 혹은 건강 보건자를 거쳐 발생하며 간경병증이나 간암으로 진행되는 우리나라에서 매우 중요한 질환중의 하나이나, 만성 B형 간염에 대하여 아직까지 뚜렷한 치료제의 개발이 이루어지고 있지 않으며, 현재 주로 사용되고 있는 인터페론 알파 혹은 인터페론 베타는 항바이러스 작용과 함께 면역변조작용을 통하여 치료 효과를 발휘하는 것으로 알려져 있으나¹⁰⁻¹²⁾, 치료 효과가 미미한 실정이므로, 효과적인 치료제의 개발이 절실한 실정이다.

인터페론을 만성 B형 바이러스성 간염의 치료제로써 사용하는 이론적인 배경은 주로 인터페론의 면역변조작용에 의거한 것으로써, NK 세포상해능의 증강작용, HLA-I 항원의 표현증가, 및 기타 cytokine들과의 상호작용 등을 통하여 면역효과를 나타내는 것으로 알려져 있다^{12,13)}. PS-K와 같은 다

당체들도 이와 유사한 면역변조효과를 나타내는 것으로 알려져 있기^{4,14)} 때문에 인터페론 알파의 치료효과와 유사하거나, 혹은 인터페론 알파의 치료효과를 증강시킬 수 있는 보조요법제로써 사용될 수 있을 것으로 기대될 수 있다.

본 연구자들은 구름버섯 CVT-80 균주로부터 추출분리된 다당체(Licovek)를 만성 B형 간염환자에 투여함으로써 치료제로서의 효능을 평가하고, 부작용의 정도 및 안전성을 알아보려고 본 연구를 시도하였다.

연구대상 및 방법

대상환자는 1991년 9월이후 본 내과에 내원한 B형 간염바이러스 환자로서 간조직 생검이 이루어진 환자들을 무작위로 선택하여 치료를 시작하였다. 총 환자수는 28명이었으며, 약제투여계획에 따라서 2군으로 분류하였다. 1군에서는 하루 1440mg을 3회 분할복용으로 3개월간 투여하였고, 2군에서는 2880mg을 2회 분할복용하여 3개월간 투여하였다. 1군과 2군 각각 14명의 환자들이 포함되었다.

HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, IgM anti-HBc, total anti-HBc, 및 alfa-fetoprotein(AFP)은 방사성 면역측정법(Abbott Laboratories, North II1., U.S.A.)으로 검사하였으며, anti-HCV 항체는 효소 면역측정법(Abbott Laboratories, North II1., U.S.A.)으로 검사하였다. HBV DNA는 slot점적교잡법으로 시행하였다.

모든 환자에서 간조직 생검을 시행하였으며, 간조직검사의 분류는 WHO 분류법²⁹⁾에 따랐다.

말초 혈액단핵세포중 T3, T4, T8, NK 및 DR 세포의 분포양상을 직접면역형광광색법으로 염색한 후 유세포검사기(FACS, B & D, U.S.A.) 의하여 검사하였다.

치료반응은 혈청 ALT 치 변동양상에 따라서 ALT치가 정상화된 군(I), ALT치가 50% 이상 감소된 군(II), 및 ALT치의 감소를 보이지 않는 군(III)으로 구분하였고, 두군에서 HBeAg 음전화를 비교하였다. 환자들의 검진과 혈청채취는 약물투여전,

투여후 3일, 1주, 2주, 3주, 1달, 및 그후 한달 간격으로 시행하였다.

약제의 부작용에 대한 판정은 WHO 분류기준²⁹⁾에 따라서 판정하였고, 3도 이상의 부작용이 있으면 중단하기로 하였다.

저자들은 결과를 분석하여 Student t-test로 통계처리하여 그 유의성을 조사하였다.

결 과

1. 환자들의 치료전 임상적 특성

1군과 2군 사이에 평균연령, 관찰기간, B형 간염 바이러스의 보균기간, 보균자 가족력, 간조직 생검소견 및 검사실 검사수치상의 차이는 없었으나, 1군의 환자에 남자환자들의 비율이 더 많았다(Table 1).

2. ALT치의 변동

ALT치의 변동은 1군에서는 327 ± 267 단위에서 2개월 이내에 162 ± 173 단위로 유의한 감소경향이

있음이 관찰되었고($p < 0.05$)(Fig. 1), 2군에서도 355 ± 116 단위에서 2개월 이내에 106 ± 76 단위로 유의한 감소경향이 있음이 관찰되었다($p < 0.05$)(Fig. 1). 그러나 양군사이에 감소정도의 차이는 유의하지 않았다.

ALT치가 정상화된 환자들을 매월 누적되는 비율로 판단하였을 경우, 1군에서는 1개월째 14.3%, 2개월째 23.1%, 3개월째 30.8%, 4개월째 35.7%, 4개월째 35.7%, 5개월째 33.3%, 6개월째 38.5%로써 증가되는 경향이 유의하였으며($P < 0.01$), 2군에서도 각각 21.4%, 41.7%, 33.3%, 33.3%, 44.4%로써 증가되는 경향을 보였다(Fig. 2).

ALT치가 내원했을 때에 비하여 50% 이상 감소하는 경향을 보이는 환자들을 매월 누적되는 비율로 판단하였을 경우, 1군에서는 1개월째 28.6%, 2개월째 38.5%, 3개월째 23.1%, 4개월째 21.4%, 5개월째 33.3%, 6개월째 15.4%로 첫 2개월이후에는 증가되는 경향을 보이지 않았으며, 2군에서도 각각 7.1%, 33.3%, 50.0%, 33.3%, 44.4%, 33.3%로써 마찬가지로 2개월째 이후에는 증가되는 경향을 보

Table 1. Characteristics of patients

Variables	Group I	Group II	Group III
Population	14	14	
Age(years)	34 ± 10	34 ± 10	n-s*
Sex[M : F]	6 : 1	1 : 1	0.046
Observation(months)	2-41	3-38	n-s*
Illness(years)	2-10	1-10	n-s*
Familial HBV cluster	8(50.0%)	4(44.4%)	n-s*
Pathologic findings			
Persistent	2	1	
Active	12	11	
Lobular	0	2	
Laboratory findings			n-s*
ALT(IU/L)	327 ± 267	355 ± 116	
Albumin(g/dl)	4.2 ± 0.4	3.9 ± 0.4	
Globulin(g/dl)	3.3 ± 0.2	3.4 ± 0.4	
AP(IU/L)	251 ± 207	252 ± 134	
Platelet(/mm ²)	216000 ± 56000	213000 ± 112000	
WBC(/mm ³)	6500 ± 1000	5200 ± 1400	
AFP(IU/dl)	22.9 ± 15.6	72.9 ± 76.0	
HBV DNA positive	5	4	

*n-s : not significant

Fig. 1. Changing patterns of serum ALT levels during observation period in group I(A) and group II(B).

이지 않았다(Fig. 2).

3. HBeAg의 음전화

1군의 환자들중에서는 HBeAg이 음성화된 환자들이 관찰되지 않았으나, 2군의 환자들중에는 4명(28.6%)에서 HBeAg의 음성화를 동반하였다. 3예에서는 1개월 이내에 HBeAg이 음성화되었으며, 1예에서는 3개월째 음성화되었으나, 약물투여 중단 후 1개월째 다시 HBeAg이 양성화되었다.

4. HBV DNA의 음전화

치료전 HBV DNA 농도는 전반적으로 낮은 수준을 나타내었고, 1군의 환자들에서는 14예중 5예에서 치료전 HBV DNA 농도가 10pg/ml 이상이었으며, 2군의 환자에서는 4명에서 10pg/ml 이상의 농도수준을 나타내었다. 1군의 환자 5예중 4예(80.0%

%) 및 2군의 환자 4예중 3예(75.0%)에서 치료개시후 1개월째 HBV DNA 농도가 1pg/ml이하로 저하됨이 관찰되었다.

5. 면역세포 분포비율의 변화

Group I과 Group II에서 T3 세포군은 치료개시전 ($50.6 \pm 12.6\%$), 치료개시후 1주($49.5 \pm 10.7\%$) 및 1개월($52.2 \pm 12.9\%$)에 비하여 2개월($61.8 \pm 7.2\%$)과 3개월($62.6 \pm 7.8\%$)에 유의하게 증가하는 경향을 보였다($P < 0.05$)(Fig. 3).

그러나 T4 세포군의 분포비율(각각 $39.7 \pm 7.9\%$, $36.8 \pm 11.3\%$, $36.1 \pm 9.2\%$, $40.9 \pm 9.2\%$, $39.7 \pm 10.7\%$), T8 세포군의 분포비율(각각 $19.5 \pm 6.4\%$, $20.5 \pm 5.1\%$, $17.6 \pm 6.8\%$, $10.6 \pm 6.4\%$, $18.9 \pm 6.9\%$), 및 NK 세포군의 분포비율(각각 $5.9 \pm 3.4\%$, $10.3 \pm 10.6\%$, $8.7 \pm 6.6\%$, $5.4 \pm 3.2\%$, $7.2 \pm 3.7\%$)에는 유의한

Fig. 2. Monthly accumulation rate of the improvement in serum ALT level in group I and group II, A : ALT normalized, B : ALT decreased (>50%), C : Total rate of the improvement in ALT level [A+B].

변화가 관찰되지 않았다.

DR 세포군은 치료전($24.9 \pm 7.3\%$) 및 치료개시후 1주째($25.4 \pm 7.9\%$) 검사에서는 건강대조군($19.2 \pm 4.3\%$)에 비하여 유의하게 높은 수치를 나타내었으나, 치료개시후 1개월($17.6 \pm 8.2\%$), 2개월($17.9 \pm 7.4\%$), 3개월($19.7 \pm 6.7\%$) 검사에서는 모두 정상대조군의 수준으로 감소되는 경향을 보임으로써,

치료전 및 치료개시후 1주째에 비하여 유의한 변화를 나타내었다($p < 0.05$) (Fig. 3).

6. 증세의 경감

피로감과 식욕부진의 증세를 기준으로 조사한 결과 1군에서는 7명(50.0%), 2군에서 8명(57.1%)에서 질병과 관련된 증세를 보이는 것으로 판단

— 박영민 등 : 간염에서의 구름버섯다당체의 효과 —

Fig. 3. Changing patterns of proportions of T3 subset and DR subset in peripheral blood during treatment period in group I.

되었고, 1군에서는 1개월째 5명(71.4%), 2개월째 전예에서 증세의 경감을 나타내었고, 2군에서도 마찬가지로 1개월째 5명(62.5%), 2개월째 전 예에서 증세의 호전이 관찰되었다.

7. 약제 부작용

치료 초기에 1도 오심과 소화불량증세가 1군에서 2예(14.3%), 2군에서 4예(28.6%)에서 각각 관찰 되었으며, 1예(7.1%)에서는 2도의 일시적인 속쓰 림을 동반하였다. 2군중 2예(14.3%)에서 월경불순 이 관찰되어 1예에서는 치료가 중단되었으나, 2예

모두 증세가 호전되었다(Table 2).

고 안

운지버섯의 추출물은 급·만성 간염 환자에 대한 치료제로써 1978년 경부터 중국에서 사용되었으며 그 치료효과가 고무적인 것으로 보고되었다. 중국의 왕등⁸⁾이 보고한 바에 따르면, 90%의 환자에서 혈청 ALT치의 감소경향을 포함한 임상증세의 개선효과 를 나타내었고, ALT 정상화율도 65.7% 정도 된다고 하였으며, 국내에서 박등⁹⁾이 보고한 바에 따르면,

Table 2. Organ toxicity on the basis of WHO toxicity grading system

Toxicity	Group I	Group II
Brain	—	—
Lung	—	—
Heart	—	—
Liver	—	—
Gastrointestine		
dyspepsia	2(14.3%) Gr1*	4(28.6%) Gr1*
gastric soreness	—	1(7.1%) Gr2**
Kidney	—	—
Bone marrow	—	—
Reproductive organ		
oligomenorrhea	—	2(14.3%) Gr1*
Skin	—	—
Allergy	—	—
Others	—	—

*Gr1=Grade 1(mild, no treatment)

**Gr2=Grade 2(moderate, transient, good response to treatment)

100%의 임상증세의 개선효과와 50% 이상의 ALT 치 정상화율을 나타낸다고 하였다.

본 연구의 경우, 2군의 환자들에서 ALT의 개선 효과를 토대로 치료후 3개월째에 83.3%에서, 치료후 6개월째 77.7%에서 개선효과를 나타냄으로써 다른 연구자들과 비슷한 결과를 얻었으나, 보다 많은 환자들을 대상으로 추가연구가 필요할 것으로 여겨졌다.

구름버섯 다당체의 면역변조작용의 기전으로써 감소된 T상해세포 기능의 활성화, 감소된 sRBC에 대한 항체생성능력의 향상, 감소된 T 억압세포 활성도의 정상화, 감소된 NK 세포기능의 정상화, 감소된 대식세포 기능의 정상화, C3 및 C4 보체 활성도향상, BCG로 감작시킨 실험동물에서 인터페론 생성의 유도, IL-2 생성의 향상, 흉선세포 기능의 보호 및 향상작용 등이 보고되었다¹⁴⁻²²⁾

본 연구의 경우, 면역세포에 대한 효과에 있어서 말초 혈액 면역세포중 DR 세포는 치료전 및 치료개시후 1주째 정상대조군에 비해 유의하게 높았으

나($p<0.05$) 치료개시후 1개월 이후에는 정상수준으로 감소되었음이 관찰되었으며($p<0.05$), T3 세포는 치료개시후 2개월 이전에 비해 치료개시후 3개월 및 4개월째 유의하게 증가되었다. 이렇게 DR 세포군과 T3세포군의 분포비율의 변화에 영향을 끼침으로써 간염에 대한 일부 치료효과를 나타낼 것으로 사료되었으나, 용량의 변동에 따른 비교연구와 함께 더 많은 예에 대하여 추가연구를 할 필요가 있을 것으로 여겨졌다.

한편, 만성 B형 간염에서 관찰되는 면역중의 이상 소견으로써 인터페론 생성의 억압²³⁾ T 세포기능의 변화²⁴⁻²⁶⁾ NK활성도의 변화^{27,28)}등의 변화들이 보고되고 있기 때문에 이러한 면역학적 표지자들의 변동양상을 분석함으로써 상기와 같이 구름버섯 다당체 투여후 변동되는 T3 세포군 및 DR 면역세포군의 변동기전 및 치료효과와의 상호관련성을 알아볼 필요가 있을 것으로 사료되었다.

T4, T8, 및 NK 세포군의 분포비율에는 유의한 변동을 나타내지 않았기 때문에, 이들 세포의 분포비율에는 영향을 끼치지 않을 것으로 여겨졌으나, 구름버섯 다당체의 면역변조작용의 기전으로 보아서 이들 세포의 활성도에는 영향을 끼칠 것으로 추정되므로 이에 대한 연구가 병행되어야만 할 것으로 사료되었다.

환자증세의 경감은 전 예에서 관찰되었고, 이러한 효과는 다른 연구자들^{8,9)}에 의해서 관찰된 바와 같았기 때문에, 구름버섯 다당체는 일부 증세를 동반한 만성 간염환자들에 대하여 증세개선효과를 나타낼 것으로 사료되었다.

약제투여중 WHO 독성기준에 따른 약제부작용 평가에서 특이할 만한 부작용이 발견되지는 않았으며, 1도 정도의 미미한 소화불량 증세가 치료초기에 나타났다가 치료를 지속한 후 소실되었고, 속쓰림 증세를 보인 환자 1예도 제산제투여와 함께 증세가 소실되었다. 용량을 두 배로 증량시켰을 경우에도 부작용의 빈도와 심한 정도가 증가되지는 않았으며, 일시적인 월경불순을 호소한 2명의 환자가 있었다. 약제에 의한 부작용도 다른 연구자들^{8,9)}에 의해 보고된 바와 같이 특이한 부작용은 보이지 않았다.

결론적으로 구름버섯 다당체는 혈청 ALT 치의 변동, T3 세포군 및 DR 세포군의 분포비율의 변동, 및 만성 B형 간염에 대한 장기간 치료효과를 알아보고, 치료효능의 향상을 위하여 추가연구가 필요할 것으로 여겨졌다.

요 약

연구배경 :

다당체는 면역기능을 비특이적으로 촉진하는 효과를 가진 것으로 알려져 있고, 면역치료제로써의 역할을 하며, 악성 암환자들의 치료에 있어서 보조요법의 하나로서 사용되고 있다. 다당체의 일종인 *Coriolus versicolor*에서 추출된 다당체는 중국에서 급·만성 B형 간염의 치료제로써 사용되었으며, 긍정적인 치료효과가 있다고 보고된 바 있다. 만성 B형 간염은 인체의 면역반응의 이상에 의하여 초래되는 병리현상이라는 배경하에 인터페론과 같은 면역변조제들이 사용되고 있으며, 다당체를 만성 B형 간염의 치료에 응용하는 것도 동일한 이론적인 배경에 의한 것이라고 할 수 있다.

방 법 :

저자들은 28명의 만성 B형 간염 환자들을 두 군으로 나누어서, 1군에서는 *Coriolus versicolor*로부터 추출된 다당체를 하루 1440mg 투여하였고, 2군에서는 하루 2880mg 투여하였으며, 하루 3회로 분할하여 식후에 복용시켰으며, 양군 모두 3개월간 투여하였고, 6개월간 추적관찰하였다.

결 과 :

혈청 ALT치는 첫 2개월 이내에 감소하는 경향이 유의하였으나($p < 0.05$), 양군 사이에 감소정도의 차이는 유의하지 않았다. 치료용량을 증가시켰을 경우, 치료후 3개월째 83.3%, 6개월째 77.7%의 환자에서 ALT의 개선효과를 얻을 수 있었다($p < 0.05$). HBeAg 음전환은 2예(7.4%)에서 관찰되었다. HBV DNA 농도는 1군에서는 5명중 4예(80.0%), 2군에서는 4명중 3예(75.0%)에서 치료개시후 1개월째 감소되는 소견이 관찰되었다. 피로감과 식욕 부진 증세를 나타낸 환자 15명 전예에서 치료후 2개월 이내 증세의 경감을 나타내었다. 말초혈액

면역세포중 DR 세포는 치료전 및 치료개시후 1주째 정상대조군에 비하여 유의하게 높았으나($p < 0.05$), 치료개시후 1개월이후에는 정상수준으로 감소됨이 관찰되었으며($p < 0.05$), T3 세포는 치료개시후 2개월 이전에 비하여 치료개시후 3개월 및 4개월째 유의하게 증가되었다($p < 0.05$).

치료후 부작용으로는 치료초기에 1도 오심과 소화불량 증세가 1군에서 2예(14.3%) 2군에서 4예(28.6%)에서 각각 관찰되었으며 1예에서는 2도의 일시적인 속쓰림을 동반하였다. 또한 2군중 2예(14.3%)에서 월경불순이 관찰되었다.

결 론 :

구름버섯 다당체는 만성 B형 간염환자에서 ALT 치 및 증세의 개선효과가 유사하였고, T 세포군 및 DR 세포군의 분포비율이 변동에 대하여 유의한 영향을 끼칠 것으로 사료되었으며, 부작용이 비교적 적은 안전한 약제일 것으로 여겨졌으나, 만성 B형 간염에 대한 장기간 치료효과를 알아보고, 치료효능의 향상을 위하여 추가연구가 필요할 것으로 여겨졌다.

References

- 1) Ikekawa T, Nakanishi M, Uehara N, Chihara G, Fukuoka F. *Antitumor action of some Basidiomycetes, especially Phellinus linteus*. *Gann* 1968 ; 59 : 155-157
- 2) Ikekawa T, Uehara N, Maeda Y, Nakanishi M, Fukuoka F. *Antitumor activity of aqueous extracts of edible mushrooms*. *Cancer Res.* 1969 ; 29 : 734-735
- 3) Akiyama J, Kawamura T, Gothda E, Yamada Y, Hosokawa M, Kodama T, Kobayashi H. *Immunotherapy of transplanted KMT-17 tumor in WKA rats by combination of cyclophosphamide and immunostimulatory protein-bound polysaccharide isolated from Basidiomycetes*. *Cancer Res.* 1977 ; 37 : 3042-3045
- 4) Thsukagoshi S, Hashimoto Y, Fujii G, Kobayashi H, Komoto K, Orita K. *Krestin(PSK)*. *Cancer Treatment Reviews* 1984 ; 11 : 131-155
- 5) Ebina T, Kohya H, Inoue H, Aso H. *Antitumor effect of PSK(1) : Interferon-induced activity and intra-tumoral administration*. *Jpn J Cancer Chemother.* 19

- 87 ; 14 : 1841-1846
- 6) Yamada Y, Kitazato K, Unemi N. *Combination treatment with Futraful and Krestin. Jpn. J. Cancer Chemother.* 1979 ; 8 : 796-801
- 7) Ichikawa S, Sakakibara Y, hasumi K, Uchida S, Komachidani K, Oikawa Y, Kitami H, Yamaguchi K, Namihisa T. *Effect of PSK on experimental hepatoma. Jpn J Gastroenterol* 1983 ; 80 : 466
- 8) 王燧, 馮珍. 中藥治療慢性肝炎319例臨床療效總結. 中成藥研究 第3期 1980 ; 3 : 21-23
- 9) 강영우 · 허정욱 · 안성훈 · 박승국. 만성 간염에 대한 Licovex의 임상효과. 최신의학 1989 ; 32 : 103-109
- 10) Smith CI, Weissberg J, Bernhardt L. et al. *Acute Dane Particle Suppression with Recombinant Leukocyte A Interferon in Chronic Hepatitis B Virus Infection. J Inf Dis* 1983 ; 148 : 907-913
- 11) Omata M, Imazeki F, Yokosuka O, et al. *Recombinant Leukocyte A Interferon Treatment in Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection. Gastroenterology* 1985 ; 88 : 870-880
- 12) Marion Peters MA, BS. *Mechanism of Action of Interferons, Seminars in liver disease.* 1989 ; 9 : 245-250
- 13) Pignatelli M, Waters J, Brown D, Lever A, Iwarson S, Schaff Z, Gerety R, Thomas HC. *HLA Class I antigens on the hepatocyte membrane during recovery from acute hepatitis B infection and during interferon therapy in chronic active hepatitis B virus infection. Hepatology* 1986 ; 6 : 349
- 14) Oguchi Y, Toyoda N, Noguchi Y, Morita I, Ando T, matsunaga K, Fujii T, Yoshikumi C, Hotta T, Kitani H, Tsuru S, Nomoto K. *Interferon like substance inducing activity of PSK in mice. Proceedings of the Japanese Cancer Association 1979 ; 38th Annual Meeting : 156*
- 15) Ando T, Noguchi Y, Oguchi Y, Feyoda N, Matsunaga K, Fujii T, Inoguchi E, Saito K, Iijima H, Yoshikumi C, Hotta T, Yanagisawa M, Nomoto K. *Effect of PSK on macrophage function in tumor-bearing mice. Proceedings of the Japanese Cancer Association 1980 ; 39th Annual Meeting : 1256*
- 16) Ando T, Noguchi Y, Oguchi Y, Toyoda N, Matsunaga K, Fujii T, Saito K, Iijima H, Yoshikumi C, Hotta T, Yanagisawa M, Nomoto K. *Effect of PSK on immune response to sheep erythrocytes in syngeneic transplantable tumor-bearing mice. Proceedings of the Japanese Cancer Association 1980 ; 39th Annual Meeting : 130*
- 17) Enrke MJ, Reino HM, Eppolito C, Mihich E. *The effect of PSK, a protein bound polysaccharide, on immune responses against allogeneic antigens. Int. J Immunopharmacol* 1983 ; 15 : 35-42
- 18) Kondo M, Kato H, Yokoe N, Matsumura N, Hotta T, Masuda M. *Activation of the complement by immunostimulants, BCG, OK-432(Picibanil), and PS-K(Krestin) in vitro. Gann* 1978 ; 69 : 699-702
- 19) Kato H, Tagami H, Furukawa Y, Watanabe K, Take-mura S, Kondo M. *Effect of BCG, OK-432(Picibanil), PS-K(Krestin), and Levamisole on guinea pig complement system. Clin Immunol* 1981 ; 13 : 579-586
- 20) Matsunaga K, Tsuru S, Morita I, Oguchi Y, Fujii T, Yoshikumi C, Hotta T, Nomoto K. *Competitive effect of PSK against immunosuppressive factor obtained from tumor-bearing mice. Jpn J Cancer Chemother* 1980 ; 7 : 496-503
- 21) Miaushima Y, Yuhki N, Hosokawa M, Kobayashi H. *Diminution of cyclophosphamide-induced suppression of antitumor immunity by an immunomodulator PS-K and combined therapeutic effects of PS-K and cyclophosphamide on transplanted tumor in rats. Cancer Res.* 1982 ; 42 : 5176-5180
- 22) Oguchi Y, Endo H, Chiku T, Hirose K, Yoshimura M, Toyoda N, Kanoh T, Matsunaga K, Fujii T, Yoshikumi C, Hotta T, Yanagisawa M, Taguchi T. *Effect of PSK on interleukin production in mice. Proceedings of the Japanese Cancer Association 1983 ; The 42nd Annual Meeting : 131*
- 23) Ikeda T, Lever Aml, Thomas HC. *Evidence for a deficiency of Interferon production in patients with chronic hepatitis B virus infection acquired in adult life. Hepatology* 6 : 692, 1986
- 24) Mondeli M, Eddleston ALWF. *Mechanisms of liver cell injury in acute and chronic hepatitis B. Semin Liver Dis* 1984 ; 4 : 47-58
- 25) Vento S, Rondanelli EG, Ranieri S, OBrien CJ, Williams R, Eddleston ALWF. *Prospective study of cellular immunity to hepatitis B virus antigen from the early incubation phase of acute hepatitis B. Lancet*

- 1987 ; 2 : 119-122
- 26) Ferrari C, Penna A, Bertolotti A, Valli A, Degli Antoni A, Giuberti T, Cavalli A, et al. *Cellular immune response to hepatitis B virus-encoded antigens in acute and chronic hepatitis B virus infection. J Immunol* 1990 ; 145 : 3442-3449
- 27) 박영민 · 김부성. 급성 A형 및 B형 간염에서 자연상해세포상해능. 가톨릭 의과대학논문집. 1983 ; 36 : 167-172
- 28) 이창돈 · 최상욱 · 박영민 · 심규식 · 박두호 · 김부성. 한국인 만성 B형 간염에서 자연상해세포상해능. 대한내과학회지 1988 ; 34 : 740-745
- 29) AB Miller MB, FRCP(C), B. Hoogstraten, MD, M. Staquet, MD, and A. Winkler MD *Reporting Results of Cancer Treatment. Cancer* 1981 ; 47 : 207-214