

# Sarcoma 180 誘發後의 생쥐의 生存 時間에 對한 Cyclophosphamide, Corynebacterium Parvum 및 Tubercin-3의 單獨 및 併合投與의 影響

漢陽大學校 醫科大學 藥理學教室

金 熙 泰 · 金 仁 樹 · 徐 大 圭

= Abstract =

## Survival Effect on Sarcoma 180 bearing Mice after the Treatment with Tubercin-3, Corynebacterium parvum and Cyclophosphamide alone and in combination

Hee Tai Kim, In Soo Kim and Tae Kyu Suh

*Department of Pharmacology, School of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea*

Eighty of Sarcoma 180 bearing mice, averaging 30 gm of body weight, were divided into eight groups of animals receiving Saline as the control, Corynebacterium parvum, Tubercin-3 and Cyclophosphamide alone and Cyclophosphamide combined with C. parvum, with Tubercin-3 and with both C. parvum and Tubercin-3 and Tubercin-3 combined with C. parvum respectively.

Treatment was initiated 48 hours after tumor implantation and repeated three times once a day. Doses were suspended or dissolved in 0.2 ml of Saline: 1.4 mg of C. parvum: 0.5 micrograms of Tubercin-3; and 2.7 mg of Cyclophosphamide either in alone or in combination. All the agents given were administered subcutaneously but Cyclophosphamide was given intraperitoneally. The observation on the general conditions of animal took place twice a day following the treatment until the time of death after tumor implantation was determined. Average survival days in each group were as follows: In Control, Saline(11.2 days), C. parvum (14.8 days), Tubercin-3 (16.7 days), Cyclophosphamide(18.7 days). In combination therapy, Cyclophosphamide with C. parvum(22.8 days) with Tubercin-3 (26.9 days). Cyclophosphamide with both C. parvum an Tubercin-3, however, was somewhat longer than in Cyclophosphamide alone but shorter than in combined with either one of C. parvum or Tubercin-3. Finally, in combination with immunotherapeutic agents, Tubercin-3 and C. parvum each other it(8.2 days) was shorter even than Control.

Life span of host is, in generally, inversely related to the number of malignant cells and conclusively, the therapeutic potentiation was reflected to be extended survival in combined treatment of a chemotherapeutic Cyclophosphamide with either one of immunotherapeutics, Tubercin-3 or C. parvum. Tubercin-3 and C. parvum in combination, however, appeared to be antagonistic each other.

## 緒 論

1924年 Murphy<sup>1)</sup>가 癌組織에 作用하지 않고 加溫, 軟性 線照射, 不飽和脂肪酸의 皮下注射等으로 網狀內皮系(Reticuloendothelial system, RES)를 刺戟하므로써 實驗的 移殖癌의 發生을 顯著히 抑制할 수 있음을 示唆하여 非特異的 抗癌免疫療法의 門을 연이어 Old等<sup>2)</sup>과 Balner等<sup>3)</sup>이 1962년에 BCG 接種의 動物癌에 對한 抗癌效果를 發表하게 됨에 따라 Morton<sup>4)</sup>, Mathe<sup>5)</sup> 등은 이들의 單獨 또는 化學療法劑와의 併合投與를 人體癌의 治療에 試圖하였다.

1963년에는 Halpern等<sup>6)</sup>이 C. parvum의 RES에 對한 刺戟效果를 發表한데 이어 여러 研究者들<sup>7-11)</sup>이 動物에 移殖된 癌에서 이의 治療效果를 立證하였으며, 이는 網狀內皮系細胞 特히 macrophage를 刺戟할 것이라고 한 것을<sup>12)</sup> 볼 수 있다.

近來 免疫學의 急進的 發展과 더불어 癌의 治療에 있어서 免疫療法의 重要性이 高潮되고 있다. 물론 化學療法劑의 抗癌作用도 如前히 많은 癌患者의 治療에 效果의므로 活用되고 있으나 大部分이 相當한 副作用을 隨伴하여 實質的 臨床應用에는 적지 않은 阻害要因이 되고 있다. 그러나 免疫療法劑의 抗癌效果는 一般의므로 前者보다 弱하지만 甚한 副作用을 隨伴하지는 않는듯 하므로 化學療法劑와 免疫療法劑를 併合使用했을 때는 抗癌效果의 增進이 期待된다.

癌의 治療에 있어서는 癌細胞의 全滅이 要望되고 宿主의 壽命은 殘存하는 惡性腫瘍細胞의 數와 反比例하는 것으로 알려져 있음<sup>13)</sup>으로 本 實驗에서는 化學療法劑 Cyclophosphamide와 免疫療法劑 Tubercin-3 및 C. parvum을 相互併合投與했을 경우에 實驗的으로 Sarcoma-180을 誘發시킨 생쥐의 生存可能日數에 미치는 이들 製劑의 影響을 比較하여 얻어진 結果를 報告하고자 한다.

## 實驗材料 및 方法

體重 30 gm 內외의 Swiss-Webster種 白色雄性 생쥐 (mouse) 10마리씩을 한群으로 하여 分離收容한 後 Patti 및 More의 方法<sup>14)</sup>에 따라 15% Sarcoma-180 癌細胞液 0.2 ml (癌細胞數  $2 \times 10^7$ 에 該當)을 생쥐의 腹腔內에 注入하여 腹水癌을 誘發시켰다.

實驗群은 C. parvum, Tubercin-3 및 Cyclophosphamide를 各己 單獨投與한 3群과 化學療法劑와 免疫療

法劑를 併合한 Cyclophosphamide+C. parvum, Cyclophosphamide+Tubercin-3 및 Cyclophosphamide+Tubercin-3+C. parvum의 3群과 免疫療法를 서로 併合投與한 C. parvum+Tubercin-3群 등의 7群으로 나누었고 生理食鹽水 0.2 ml 만을 皮下注射한 群을 對照로 하였다. 投藥은 癌細胞接種 48時間 經過後부터 始作하여 隔日로 1日 1回씩 3回 實施하였으며 Cyclophosphamide는 腹腔內에 其他 製劑는 背部皮下組織에 注射하였다. 1回 投與量은 C. parvum(CP. CN 6134, Burroughs-Wellcome Co., USA)은 乾燥菌體 1.4 mg., Tubercin-3<sup>5)</sup>은 0.5 micrograms을 各己 0.2ml의 生理食鹽水에 浮遊시킨 것을, 그리고 Cyclophosphamide (日本鹽野義製藥製劑)는 2.7 mg (體重 kg當 90 mg에 該當)을 0.2 ml의 生理食鹽水에 溶解시킨 것을 各各 使用하였으며 併合投與時의 各製劑의 用量은 單獨投與時의 量과 同一하게 하였다.

動物의 一般狀態를 12時間 間隔으로 觀察하여 死亡 時間을 確認하고 Sarcoma-180接種後 생쥐가 生存할 수 있었던 日數를 基準으로 生存延長效果를 各群別로 比較하였다.

## 實驗成績

Sarcoma 180을 接種한 생쥐에서 接種後 生存日數에 對한 各群의 平均은 表 1에 記載된 바와 같이 對照群은 11.2日이었으나 非特異的 免疫療法劑를 投與한 C. parvum群과 Tubercin-3群은 各各 14.8日과 16.7日로서 對照群보다는 各各 32%와 49%의 延長을 보여주고 Tubercin-3은 C. parvum보다 13%程度 더 延長시켰음을 알 수 있었다. Cyclophosphamide 投與群은 18.7日로서 이는 對照群보다는 67%, C. parvum群보다는 26%, 그리고 Tubercin-3群보다는 12% 더 延長을 보였으며 單獨投與에 있어서는 Cyclophosphamide의 生存時間 延長效果가 Tubercin-3이나 C. parvum에서 보다 顯著하였다.

Cyclophosphamide+C. parvum 投與群과 Cyclophosphamide+Tubercin-3 投與群에서의 平均 生存日數는 各各 22.8日과 26.9日로서 對照群보다는 104%, 140%, Cyclophosphamide 單獨投與時보다는 22%, 44%, 各各 生存日數가 더 延長되었다. 併合使用에 依한 Cyclophosphamide의 生存延長效果는 Tubercin-3의 併用效果가 C. parvum의 併用效果보다 約 2倍 程度 顯著하였다. 그러나 Cyclophosphamide와 Tubercin-3, C. parvum兩者를 同時併合投與했을 경우의 生存日數

—Hee Tai Kim et al.: Survival Effect on Sarcoma 180 bearing Mice after the Treatment with Tubercin-3, Corynebacterium parvum and Cyclophosphamide alone and in combination—

**Table 1.** Doses and route of administration in each group of animals and the average survival days after tumor implantation by treatment with Corynebacterium parvum, Tubercin-3 and Cyclophosphamide alone and in combination

Doses and Route of Administration	Body Weight(gm)	Survival(days)
Control, Saline, SC.	30.1±0.6	11.2±1.07
Corynebacterium parvum, 1.4 mg., SC.	29.2±0.5	14.8±1.25
Tubercin-3, 0.5 micrograms, SC.	30.4±0.8	16.7±1.94
Cyclophosphamide, 2.7 mg., IP.	29.1±0.4	18.7±1.95
Cyclophosphamide+C. parvum	29.1±0.6	22.8±2.64
Cyclophosphamide+Tubercin-3	29.5±0.4	26.9±3.37
Cyclophosphamide+C.parvum+Tubercin-3	29.8±0.4	19.9±1.01
Tubercin-3+C. parvum	29.2±0.5	8.2±0.51

Treatment was initiated 48 hours after tumor implantation then repeated three times once every other days. All the agents were suspended or dissolved in 0.2 ml of saline. Doses of each drug in combination were same as in used alone. SC: Subcutaneously; IP: Intraperitoneally.

**Table 2.** Per cent increase of survival days in groups treated with Corynebacterium parvum, Tubercin-3 and Cyclophosphamide alone and in combination versus in control.

	Cont'l	C. par	TBC-3	Cyclo	Cyclophosphamide		with C. par+ TBC-3	C. par+ TBC-3
					C. par	TBC-3		
Control	(11.2)	-24.3	-32.9	-40.1	-50.9	-58.4	-43.7	36.6
C. parvum	32.1	(14.8)	-11.4	-20.9	-35.1	-45.0	-25.6	80.5
Tubercin-3	49.1	12.8	(16.7)	-10.7	-26.7	-37.9	-16.1	103.7
Cyclophosphamide	67.0	26.4	12.0	(18.7)	-18.0	-30.5	-6.0	128.1
Cyclophosphamide+C. parvum	103.6	54.1	36.5	21.9	(22.8)	-15.2	14.6	178.1
Cyclophosphamide+Tubercin-3	140.2	81.8	61.1	43.9	18.0	(26.9)	35.2	228.1
Cyclophosphamide +C. par & TBC-3	75.9	34.5	19.2	6.4	-12.7	-26.0	(19.9)	142.7
Tubercin-3+C.parvum	-26.8	-44.6	-50.9	-56.1	64.0	-69.5	-58.8	(8.2)

( ): Average days of survival in each group. Cont'l: control; C. par: Corynebacterium parvum; TBC-3: Tubercin-3; Cyclo: Cyclophosphamide.

는 平均 19.9日로서 Cyclophosphamide 單獨投與時보다는 若干(6%) 延長되고 Tubercin-3 單獨投與보다는 19%, C. parvum 單獨投與보다는 35%, 對照群보다는 76% 더 延長되기는 했으나 免疫療法劑의 어느 것 하나만을 併用한 Cyclophosphamide+C. parvum 投與群보다는 13%, Cyclophosphamide+Tubercin-3 投與群보다는 26% 程度 生存時間을 도리어 短縮시키는 逆効果を 보여 주었다.

한편 免疫療法劑를 相互併合했던 C. parvum+Tubercin-3 投與群에서의 平均 生存日數는 8.2日에 不過하였던 것으로 對照群에서 보라도 27%나 더 短縮된 甚

한 逆効果を 招來하였다.

## 考 察

造血器管에 發生된 腫瘍에 對한 nitrogen mustard의 實驗的 臨床的 效果가 報告된<sup>16~19)</sup>에 따라 alkylating agent의 抗癌劑로서의 價値에 注目하여 여러 藥物이 紹介된 것은 周知의 事實로서 Cyclophosphamide는 1958年 Arnold와 Bourseaux<sup>20)</sup>에 依해 記述된 이 系列의 藥物中 하나로서 N原子를 phosphamide로써 鹽基性을 消滅시키고 2-chlorethyl의 ethyle-

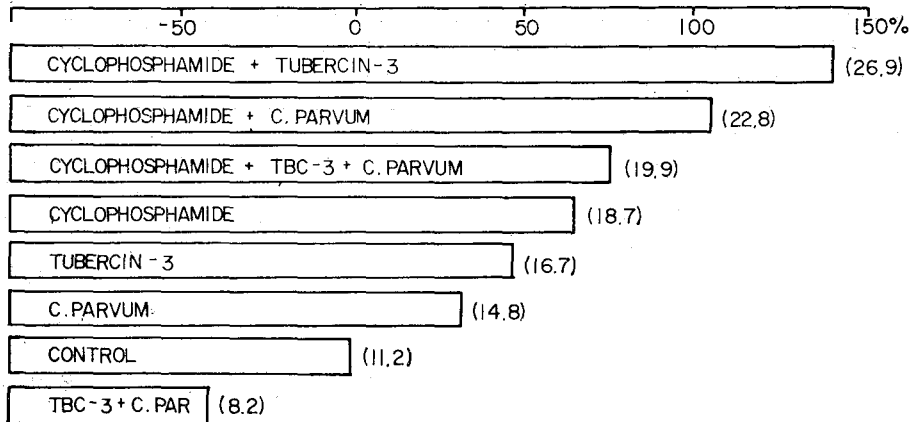


Fig. 1. Per cent increase of survival in group of C. parvum, Tubercin-3, Cyclophosphamide, Cyclophosphamide+C. parvum, Cyclophosphamide+Tubercin-3, Cyclophosphamide+Tubercin-3+C. parvum and Tubercin-3+C. parvum versus Control in Sarcoma 180 bearing mice. TBC-3: Tubercin-3; C. PAR: C.parvum; ( ): average survival days in each group.

namine 發生을 阻止시킨 物質인 바 이는 臍臟의 phosphoramidase(cytochrome p-450)에 依해 活性化되므로써 治療效果를 發揮하는 代表的 alkylating agent 로서 安全域이 넓고 副作用도 比較的 적으며 여러 癌種의 治療에 有効하다고 하나 역시 骨髓障害와 免疫抑制作用<sup>21)</sup>을 排除할 수는 없어 末期患者에게는 使用키 困難함으로 投藥中에는 末梢血液像을 자주 檢査하여야 한다.

Foley<sup>22)</sup>, Prehn 및 Main<sup>23)</sup>에 依해 提唱되었던 免疫學的 癌治療法은 1961年의 Old 등<sup>24)</sup>의 BCG의 抗癌作用에 關한 研究結果를 基盤으로 Mathe 등<sup>25)</sup>과 Morton 등<sup>26)</sup>이 人體癌에 試圖하였었고 이어서 BCG 및 이의 methanol-extracted-residue(MER)<sup>27)</sup>의 治療效果도 여러 患者에서 臨床적으로 立證되었으나 이들 免疫療法劑의 抗癌作用 機轉을 아직 뚜렷하게 밝혀내지 못하고 있어 非特異的 免疫刺戟, 特히 T-淋巴球의 復活이 關與할 것으로 推測하고 있는 實情이다. 1963年 Halpern 등<sup>6)</sup>은 C. parvum이 網狀內皮系를 刺戟한다고 主張하였으며 이의 作用도 BCG 처럼 網狀內皮系細胞 特히 macrophage의 刺戟에 依하여 發現되는 것으로 推測<sup>28-31)</sup>된다고 하였다.

또한 Maulight와 Hersh<sup>32)</sup>는 化學療法劑와 免疫療法劑의 併合投與가 이를 各己 單獨으로 投與했을 때보다 抗癌效果를 增大시킴을 發表한 바 있는데 著者도 이와 同一한 傾向의 結果를 얻었다.

本 實驗에서는 Sarcoma 180 생쥐의 生存時間에 對한 效果가 單獨投與時에는 Cyclophosphamide 投與群

>Tubercin-3投與群> C. parvum 投與群의 順으로 生存時間을 延長시켰고 併合投與로서는 C.parvum의 併合投與나 Tubercin-3의 併合投與가 Cyclophosphamide의 作用을 더 增大시켰으며 이들이 各己 Cyclophosphamide의 效果에 協同적으로 作用하였으나 C. parvum과 Tubercin-3相互間에는 서로 拮抗적으로 作用하는 듯 한 傾向이 있어 이들만을 併合投與했을 때는 對照群에서의 生存時間보다 短縮되었고 이 두 免疫療法劑가 同時에 Cyclophosphamide와 併合投與되었을 때도 역시 이들의 어느 하나만을 Cyclophosphamide와 併合投與했을 때보다 逆效果를 가져다 주었다.

Tubercin-3의 生存日數 延長效果는 單獨投與時나 Cyclophosphamide와의 併合投與時나 다같이 C. parvum에서 보다는 增大되었던 것으로 이와같은 見地에서는 Tubercin-3이 C. parvum 보다 優秀하다고 할 수 있을 것이다.

併合投與時의 結果에 對한 機轉은 이들 製劑의 正確한 作用機轉을 모르고 있는 現時點에서는 言及하기 어려운 일이지는 하나 協同的 效果는 化學療法劑의 細胞毒性으로 인한 骨髓組織의 損傷을 비롯한 여러 有害副作用이 免疫療法劑의 作用으로 어느程度 補償되어 末梢白血球數의 維持 또는 macrophage의 活動을 刺戟하였을 것으로 推測된다. Tubercin-3과 C. parvum間의 拮抗的 結果는 이들의 作用機轉 또는 作用部位가 同一하지 않음을 暗示하는 것으로 생각된다. 이들은 다같이 網狀內皮系細胞를 刺戟하는 것으로 알려져 있으나 BCG와 Tubercin-3을 包含하는 이의 抽出物은

특히 T-림프구의 刺戟이 重要하게 關與되는 듯<sup>28~31, 33)</sup> 하고 C. parvum 은 macrophage에 對한 刺戟劑인 것<sup>6)</sup> 이라 推測되고 있으므로 이와같은 作用部位의 差가 實存한다면 이것이 拮抗現象의 적어도 一部 要因은 될 수 있는 듯도 하다. 또 作用點이 相異한 免疫刺戟物質의 併用以 免疫過程의 情報傳達系에 一種의 混亂을 誘發케 하여 免疫反應의 鈍化 또는 過多로 因한 抑制를 招來케 할 可能性도 있을 수 있을 것으로 推測된다. 따라서 이들 製劑의 作用機轉과 併合投與時의 協同 拮抗 作用의 機轉은 앞으로 追求되어야 할 課題인 것이며 作用點, 作用發現過程의 理解에 必要한 正確한 知識을 基盤으로 한 合理的이고 効果적인 抗癌免疫療法의 早速한 開發이 期待되고 있다.

### 結 論

癌患者의 壽命은 惡性腫瘍細胞의 數에 比例하여 短縮된다<sup>13)</sup> 함으로 實驗의 誘發시킨 Sarcoma 180 생쥐의 生存時間에 미치는 C. parvum, Tubercin-3 및 Cyclophosphamide의 單獨 또는 相互併合投與에 對한 效果를 觀察하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. Sarcoma 180 接種後의 생쥐의 生存日數의 平均値는 對照群 11.2日, C. parvum 投與群 14.8日, Tubercin-3 投與群 16.7日, Cyclophosphamide 投與群 18.7日이었다 (Control <C. parvum <Tubercin-3> Cyclophosphamide).

2. Cyclophosphamide 와의 併合投與時의 生存日數는 Cyclophosphamide+C. parvum 22.8日, Cyclophosphamide+Tubercin-3 26.9日, Cyclophosphamide+C. parvum+Tubercin-3 19.9日이었고 C. parvum 과 Tubercin-3을 併合投與했을 때는 8.2日이었다.

3. Cyclophosphamide 와 Tubercin-3 또는 C. parvum 은 相互 協同的 傾向이 있으나 Tubercin-3과 C. parvum 間에는 拮抗的 傾向이 있다.

### 參 考 文 獻

- 1) Murphy, J.B.: *Monograph of the Rockefeller Inst. No. 21, 1924.*
- 2) Old, L.J., Clark, D.A. & Benacerraf, B.: *Effect of Bacillus Calmette-Guerin infection on transplanted tumor in the mouse. Nature, 184: 291-292, 1959.*
- 3) Balner, H., Old, L.T. & Clarke, D.A.: *Accel-*

- erated rejection of male skin isografts by female C-57 BL mice infected with Bacillus Calmette-Guerin. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 62: 1095-1098, 1962.*
- 4) Morton, D.L.: *Immunological studies with human neoplasms. J. Reticuloendothel. Soc., 10: 137-141, 1971.*
- 5) Mathe, G.: *BCG and cancer immunotherapy. Nat'l Cancer Inst. Monogr., 39:107-112, 1973.*
- 6) Halpern, B.N., Prevot, A.R., Biozzi, G., Stiffel, C., Mouton, G., Morard, J.C., Bouthillier, Y. & Decreuesfond, C.: *Stimulation de L'activite phagocytaire du systeme reticuloendothelial provoquee par corynebacterium parvum. J. Reticuloendothel. Soc., 1:77-96, 1963.*
- 7) Fisher, J.C., Grace, W.R. & Mannick, J.A.: *The effect of nonspecific immune stimulation with corynebacterium parvum on patterns of tumor growth. Cancer, 26:1379-1382, 1970.*
- 8) Woodruff, M.F.A. & Boak, J.L.: *Inhibitory effect of injection of corynebacterium parvum on the growth of tumor transplant in syngeneic host. Br. J. Cancer, 20:345-355, 1966.*
- 9) Scott, M.T.: *Corynebacterium as an immunotherapeutic anticancer agent. Semin. Oncol., 1: 367-368, 1974.*
- 10) Smith, S.E. & Scott, M.T.: *Biological effects of corynebacterium. III. Amplification of resistance and impairment of active immunity to murine tumors. Br. J. Cancer, 26:361-367, 1972.*
- 11) Fisher, B. & Wolmark, N.: *Correlation of antitumor chemotherapeutic with bone marrow macrophage precursor cell stimulation and macrophage. Cancer Res., 36:2241-2247, 1976.*
- 12) Bast, Jr., Zbar, B., Borsos, T. & Rapp, H.T.: *BCG and cancer. New Eng. J. Med., 290: 1413-1420, 1974.*
- 13) Goodman, L.S. & Gilman, A.: *The pharmacological Basis of Therapeutics, 4th ed. 1254-1263, Mac Millan/New York, 1975.*
- 14) Patti, J. & Moore, A.E.: *Heterologous growth*

- of sarcoma 180 with progression to death of hosts. *Cancer Res.*, 10:674-678, 1950.
- 15) 鄭泰浩 : 結核菌體에서 抽出한 蛋白複合物質 Tubercin-3의 等電集焦分劃像과 그 物質의 抗癌效果에 關하여. *大韓醫協誌*, 17:427-431, 1974.
- 16) Gilman, A.: *The initial clinical trial of nitrogen mustard. Am. J. Surg.*, 105:574-578, 1963.
- 17) Goodman, L.S., Wintrobe, M.M., Dameshek, W., Goodman, M.J., Gilman, A. & McLennan, M.: *Nitrogen mustard therapy: use of methylbis(-chloroethyl) amino hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. JAMA*, 132:126-132, 1946.
- 18) Jacobson, L.O., Spurr, C.L., Barron, E.S.G., Smith, T.R., Lushbaugh, C. & Dick, G.F.: *Nitrogen mustard therapy: studies on the effect of methyl-bis(beta-chloroethyl) amine hydrochloride on neoplastic diseases and allied disorders of the hemopoietic system. JAMA*, 132:263-271, 1946.
- 19) Rhoads, C.P.: *Nitrogen mustard in treatment of neoplastic disease: official statement. JAMA*, 131:656-658, 1946.
- 20) Arnold, H. & Bourseaux, F.: *Synthese und Abbau cytotatisch wirksamer cyclischer N-Phosphamidester des Bis(-Chloroethyl)-amins. Angew. Chem.*, 70:539-544, 1958.
- 21) Fresh, A.W. & Davis, G.H.: *Inhibition of hemagglutinin synthesis by cytoxan. Cancer Res.*, 25:745-750, 1965.
- 22) Foley, E.J.: *Antigenic properties of methyl cholanthrene-induced tumors in mice of the strain of origin. Cancer Res.*, 13:835-840, 1953.
- 23) Prehn, R.T. & Main, J.M.: *Immunity to methylcholanthrene-induced sarcoma. J. Nat. Cancer Inst.*, 18:769-781, 1957.
- 24) Old, L.J., Benocerraf, B., Clark, D.A., Carswell, E.A. & Stocket, E.: *The role of the reticulo-endothelial system in the host reaction to neoplasia. Cancer Res.*, 21:1281-1293, 1961.
- 25) Mathe, G., Amiel, J.L., Schwarzenberg, L., Schneider, M., Cattan, A., Schlumberger, J.R., Hayat, M. & de Vassal, F.: *Active immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia. Lancet*, 1:697-721, 1969.
- 26) Morton, D.L., Eilber, F.R. & Malmgren, R.A.: *Immunological factors which influence response to immunotherapy in malignant melanoma. Surgery*, 68:158-165, 1970.
- 27) Weiss, D.W., Bonhag, R.S. & Parks, J.A.: *Studies on the heterologous immunogenicity of a methanol-insoluble fraction of attenuated tubercle bacilli(BCG). J. Exp. Med.*, 119:53-75, 1964.
- 28) O'Neil, G.J., Henderson, D.C. & White, R.G.: *The role of anaerobic coryneformes on specific and nonspecific immunological reactions. I: Effect on particle clearance and humoral and cell-mediated immunological responses. Immunology*, 24:977-995, 1973.
- 29) Chaffar, A., Cullen, R.T., Dunbar, N. & Woodruff, M.F.A.: *Antitumor effect in vitro of lymphocytes and macrophages from mice treated with corynebacterium parvum. Br. J. Cancer*, 21:199-205, 1974.
- 30) Olivetto, M. & Bomford, R.: *In vitro inhibition of tumor cell growth and DNA synthesis by peritoneal and lung macrophages from mice injected with corynebacterium parvum. Int'l J. Cancer*, 13:478-488, 1974.
- 31) Tanaka, T., Kato, A., Nakagawa, H., Fujita, H. & Kimura, K.: *Immunotherapy of cancer: Therapeutic efficacy of the vaccine containing anaerobic corynebacterium or BCG and tumor cell in mice. Gann, Monography on Cancer Research*, 21:93-107, 1978.
- 32) Maulight, G.M. & Hersh, E.M.: *Chemotherapy of human solid tumors. Med. Clin. North. Am.*, 60:441-462, 1976.
- 33) 鄭泰浩 : Refampicin 投與肺結核患者의 T-淋巴球低下症에 對한 Tubercin-3의 效果. *大韓胸部外科學會誌*, 11:12-17, 1978.