

## 항암제와 *Lactobacillus casei* HY2782의 병용투여에 의한 항암효과의 증강

윤상군\* · 배형석 · 김경태 · 백영진  
한국야쿠르트 중앙연구소

**Augmentation of antitumor activity of antitumor drugs in combination with *Lactobacillus casei* HY2782.**  
**Sang-Kun Yoon\*, Hyoung-Suk Bae, Gyung-Tae Kim and Young-Jin Baek.** Hankuk Yakult Milk Products Co., R and D Center 418-12 Komaeri, Kiheung-eup, Yongin-gun, Kyunggi-do 449-900, Korea — Augmentation of antitumor activity of antitumor drugs in combination with *Lactobacillus casei* HY2782 (LC2782) was studied against Sarcoma-180 (S-180) and Lewis lung carcinoma (3LL). Antitumor drugs used in this study were 5-fluorouracil (5-Fu) and cyclophosphamide (CP). The prolongation effect of LC2782 on the life span of mouse intraperitoneally implanted with S-180 was stronger than that of OK-432 and BCG, while the inhibitory effect of OK-432 and BCG on the growth of 3LL solid tumor was a little stronger than that of LC2782. Average survival rates of mice administrated LC2782, OK-432 and BCG were 192%, 141%, and 112%, respectively, when that of the control was 100%. Intralesional administration of 5-Fu, CP, 5-Fu+LC2782 and CP+LC2782 resulted in 93%, 69%, 99% and 73% inhibition rates against 3LL solid tumor proliferation. The combination therapy of 5-Fu or CP with LC2782 significantly prolonged the life span of S-180-inoculated ICR mice. Average survival rates of mice administrated 5-Fu and CP alone were 115% and 99%. Furthermore, survival rates of mice administrated 5-Fu and CP in combination with LC2782 were 226% and 244%, respectively.

암 치료제는 암세포에 대한 선택독성이 보다 강하고 부작용이 적은 약제가 요망되지만 현재 이러한 약제는 아직 없기 때문에 몇가지 요법을 병행하여 독성을 억제 하면서 암을 치료하고 있다(7, 10).

암세포에 대한 생체의 비특이성 내지 세포성 면역을 자극함으로써 항암효과를 기대하는 면역화학요법의 시도는 그 치료적 타당성을 가지고 있는 것으로 생각되어 왔다. BCG(*Mycobacterium bovis* Bacille Calmette-Guérin), *Corynebacterium*, OK-432(*Streptococcus pyogenes*, type 3, Su strain-ATCC 21060)을 비롯한 여러 BRM (Biological Response Modifiers)제가 암 치료용 보조약제 (2, 9, 13)로서 전통적인 수술 요법과 병행하여 사용되고 있다. 이와 관련하여 유산균 유래의 항암성 물질 개발 연구도 지난 10년동안 많이 진행되어 상대적으로 독성이 거의 없는 유산균과 항암제를 병행투여(combination therapy)하는 암 치료법 개발이 연구되고 있다. 저자들은 유산균의 항암효과를 입증코자 지난 6년간 *Lactobacillus casei* HY2782(LC2782)의 유산균체, 유산균배양액, 유산균체 성분을 이용한 육종암과 유종암에 대한 항암효과를 동물실험을 통해 입증한 바 있다(23).

따라서 본 실험에서는 LC2782와 시판 BRM제의 항암효과를 비교하고 항암제(화학 요법제)와 LC2782의 병용 투여에 의한 항암효과의 상승 여부를 확인하여 LC 2782의 항암제로서의 임상적용 가능성을 밝혀 보고자 하였다.

\*Corresponding author.

**Key words:** Antitumor activity, *Lactobacillus casei* HY2782, biological response modifier (BRM)

### 재료 및 방법

#### 유산균 시료의 준비

MRS broth(Difco)에 LC2782 0.1%를 접종한 후 37°C에서 18시간 동안 배양하였다. 배양된 LC2782를 3000 rpm에서 15분간 원심분리한 다음 멸균 증류수로 3회 세척하여 회수하였다. 회수한 균체는 100°C에서 30분간 열처리하여 살균한 다음 동결 건조하여 냉장고에 보관 하면서 실험에 사용하였다.

#### 실험동물

4주령된 ICR 마우스(male)와 C57BL/6 마우스(male)를 한국 화학연구소로부터 구입한 것을 본 연구소의 동물 사육실에서 2주간 예비 사육한 후 실험에 사용하였다. ICR 마우스(6주령, 29±2 g)는 S-180 복수암을 유발 시키기 위한 숙주로, C57BL/6 마우스(6주령, 21±1 g)는 3LL 고형암을 유발 시키기 위한 숙주로 사용하였다. 마우스의 예비 사육은 온도 22~24°C, 습도 60~70%의 조건에서 사료(신촌 사료)와 물은 자유급식 시켰다.

#### 암세포

S-180 세포는 유한양행 중앙연구소로부터 분양받아 8~10 주령된 ICR 마우스의 복강에 *in vivo* 계대하였다. 복수암에 걸려 복부가 팽만한 마우스의 복강을 통해 일회용 주사기를 사용하여 노란색의 복수를 채취하여 실험 및 계대에 사용하였으며, 계대는 13일마다 실시하였다. 3LL은 연세 대학교 의과대학 미생물학실로부터 분양받아 fetal bovine serum(Gibco, cat. No 240-6000AJ)을 10%

첨가한 RPMI 1640(Gibco, cat. No 430-1800EA) 배지에 약  $2 \times 10^5$  cells/ml 되게 접종한 후 37°C의 5% CO<sub>2</sub> 배양기에서 배양하며 3일마다 계대하여 사용하였다.

#### Biological Response Modifiers(BRM)와 항암제

본 실험에 사용한 BRM제로는 *Lactobacillus casei* HY 2782의 동결건조 사균체와 OK-432(Group A *Streptococcus*, type 3, Su strain-ATCC 21060), BCG(*Bacillus Calmette Guerin*)를 사용하였으며, 항암제로는 5-Fluorouracil(5-Fu), Cyclophosphamide(CP)를 사용하였다.

#### Ascites form sarcoma(S-180)의 유발

ICR 마우스에 *in vivo* 계대중인 S-180을 1 ml 주사기를 사용하여 복강으로 부터 채취한 후 RPMI 1640 배지에 희석하여 S-180 세포의 농도가  $1 \times 10^7$  cells/ml 되게 한 다음 이 희석액을 1 ml 주사기로 100  $\mu$ l( $1 \times 10^6$  cells)씩 ICR 마우스(♂, 6주령 29±2)의 복강에 접종하였다.

#### Lewis lung Carcinoma(3LL)의 유발

3LL을 RPMI 1640 배지(10% FBS)에  $3.5 \times 10^5$  cells/ml 농도로 T-flask(corning 25110-75)에 접종한 후 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 배양기에서 3일간 배양하였다. T-flask 바닥에 붙은 암세포를 Trypsin-EDTA(Sigma)로 처리하고 37°C에서 2~3분 동안 반응시켜 분리된 단일 colony를 수거하여 RPMI 배지에  $4 \times 10^7$  cells/ml 되게 현탁한 다음 그 현탁액을 1 ml 주사기로 50  $\mu$ l( $2 \times 10^6$  cells)씩 C57BL/6 마우스(♂, 6주령 21±1g)의 우측서혜부에 피하 접종하였다.

#### S-180 복수암에 대한 LC2782와 BCG, OK-432의 항암효과 측정

S-180 복수암(ascites form S-180)을 ICR 마우스의 복강에 유발시킨 즉시 가열 살균한 LC2782 동결건조 균체와 OK-432 및 BCG를 멸균된 생리식염수에 100  $\mu$ g/100  $\mu$ l 되게 현탁한 다음 마우스 10마리를 1군으로 하여 각각의 마우스에 100  $\mu$ g씩 복강에 투여하였다. 대조군에는 0.85%의 멸균된 생리식염수를 사용하였다. 항암효과의 측정은 암세포와 LC2782, OK-432, BCG의 접종일로부터 21일간 마우스의 체중 증가량을 매 3일마다 측정하였으며, 51일간 마우스의 생존일을 매일 관찰하였다. 생존율(Survival rate)은 다음과 같은 공식으로 산출하였다.

$$\text{Survival rate (T/C\%)} = \frac{\text{Mean survival days of treated mice}}{\text{Mean survival days of control mice}} \times 100$$

#### 3LL 고형암에 대한 LC2782와 BCG, OK-432의 항암효과 측정

3LL을 C57BL/6(♂, 19±1g, 6주령) 마우스의 우측서혜부 피하에 유발시킨 즉시 가열 살균한 LC2782 동결건조 균체와 OK-432, BCG를 멸균된 생리식염수에 100  $\mu$ g/50  $\mu$ l 되게 현탁한 다음 마우스 10마리를 1군으로 하여 각각의 마우스에 100  $\mu$ g씩 우측서혜부 피하에 투여하였다. 대조군은 멸균된 0.85%의 생리식염수를 투여하였다. 항암효과의 측정은 암세포와 LC2782, OK-432, BCG의 접종일로부터 21일이 경과된 후, 마우스를 치사시켜 우측서혜부에 생긴 암괴를 적출하여 그 무게를 microbalance로 측정하여 암억제율을 측정하였다. 암 성장에 대한 억제율(inhibition rate)은 다음 공식으로 산출하였다.

$$\text{Inhibition rate} = \left( 1 - \frac{\text{Mean tumor weight of treated mice}}{\text{Mean tumor weight of control mice}} \right) \times 100$$

#### S-180 복수암에 대한 5-Fu 및 CP와 LC2782의 병용투여에 의한 항암효과 측정

S-180 복수암(ascites form S-180)을 ICR 마우스의 복강에 유발시킨 즉시 가열 살균한 LC2782 동결건조 균체와 5-Fu, CP를 멸균된 0.85% 생리식염수에 LC2782가 100  $\mu$ g/50  $\mu$ l, 5-Fu가 800  $\mu$ g/50  $\mu$ l, CP가 1 mg/50  $\mu$ l 되도록 현탁시켰다. 그 현탁액을 대조군, LC2782, 5-Fu, CP, 5-Fu+LC2782, CP+LC2782의 6개 그룹으로 나눈 마우스에 각각 50  $\mu$ l씩 복강에 투여하였다. 각 그룹당 마우스의 수는 10마리였다. 대조군은 멸균된 생리식염수만을 투여하였다. 암세포와 항암제의 투여일로부터 21일간 매 3일마다 마우스의 체중 증가량을 측정하였으며, 51일간 마우스의 생존일을 매일 관찰하였다.

#### 3LL 고형암에 대한 5-Fu, CP와 LC2782의 병용투여에 의한 항암효과 측정

3LL 고형암을 C57BL/6(♂, 19±1g, 6주령) 마우스의 우측서혜부 피하에 유발시킨 즉시 가열 살균한 LC2782 동결건조 균체와 5-Fu, CP를 멸균된 생리식염수에 LC2782가 100  $\mu$ g/50  $\mu$ l, 5-Fu가 800  $\mu$ g/50  $\mu$ l, CP가 1 mg/50  $\mu$ l 되도록 현탁시켰다. 그 현탁액을 대조군, LC2782, 5-Fu, CP, 5-Fu+LC2782, CP+LC2782의 6개 그룹에 각각의 시료를 50  $\mu$ l 마우스 되게 우측서혜부 피하에 투여하였다. 대조군은 멸균된 0.85% 생리식염수만을 투여하였다. 암세포와 항암제의 투여일로부터 21일 후 마우스를 치사시켜 우측서혜부 피하에 생긴 암괴를 적출한 다음 그 무게를 microbalance로 측정하여 암 억제율을 측정하였다.

#### 통계 처리

암 성장에 대한 통계적 유의성은 Student's t-test로 결정하였다(24).

결 과

S-180 복수암에 대한 LC2782와 BCG, OK-432의 항암효과

LC2782와 BCG, OK-432의 S-180 복수암에 대한 항암 활성을 마우스의 체중 증가량과 생존율로 대별해 관찰해 본 결과, LC2782가 BCG, OK-432보다 현저한 항암 효과를 나타냈다. Fig. 1에서와 같이 정상 마우스는 실험 종료시까지 체중의 변화가 거의 없었으며, 각 실험군의 체중은 실험 개시 후 6일까지 비슷하게 증가 하였으나 6일 이후부터 LC2782 투여군, OK-432 투여군의 순으로 체중이 증가하지 않았다. BCG 투여군은 대조군과 거의 같은 체중 증가율을 보여 S-180 복수암에 대한 항암 효과가 거의 없는 것으로 나타났다. 즉 암세포 접종 후 21일 후에 대조군의 평균 체중은 64.4 g으로 증가되었으며, LC2782, OK-432, BCG 투여군들의 체중은 각각 40.9 g, 54.7 g, 67.5 g으로 증가하였다. 암세포 접종후 51일까지 마우스의 생존수명을 관찰하였을 때 Fig. 2에서와 같이 LC2782 투여군이 월등한 효과를 가져왔다. LC2782 투여군의 평균 생존 수명은 41일이었고, OK-432는 30일, BCG는 24일이었으며 대조군의 평균 수명은 22일이었다 (Table 1). 생존율에 있어서 대조군을 100%로 했을 경우 LC2782 투여군은 192%였으며, OK-432, BCG는 각각 141%, 112%를 나타냈다. 유의차는 LC2782 투여군과 OK-432 투여군만이 인정되었다.

3LL 고형암에 대한 LC2782와 BCG, OK-432의 항암효과

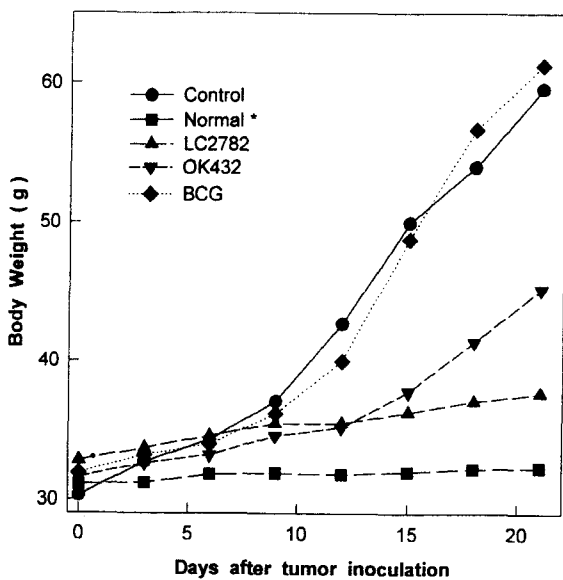


Fig. 1. Effect of intraperitoneal administration of LC2782 and BRM on the increase of body weight in tumor induced ICR mice.

\*Normal: Nothing-treated mouse

3LL 고형암에 대한 LC2782와 BCG, OK-432의 항암 활성을 측정하기 위해 고형암을 유발시킨 C57BL/6 마우스에 가열 살균한 LC2782 동결건조 균체와 OK-432, BCG를 마우스당 100 µg씩 각각의 실험군에 투여하고 21일 후에 암괴를 적출해 무게를 측정해 본 결과, BCG와 OK-432의 항암 효과가 LC2782보다 높게 나타났다 (Table 2). 이 결과는 S-180 복수암에 대한 BRM의 항암효과와는 상반되는 양상을 나타내었다. 유의차는 대조군과 비교하여 공히 p<0.05 수준에서 유의차가 인정되었다.

S-180 복수암에 대한 5-Fu, CP와 LC2782의 병용투여에 의한 항암효과

S-180 복수암에 대한 LC2782의 항암효과 상승 여부를 판단하기 위해 5-Fu, CP에 LC2782를 병용 투여한 후

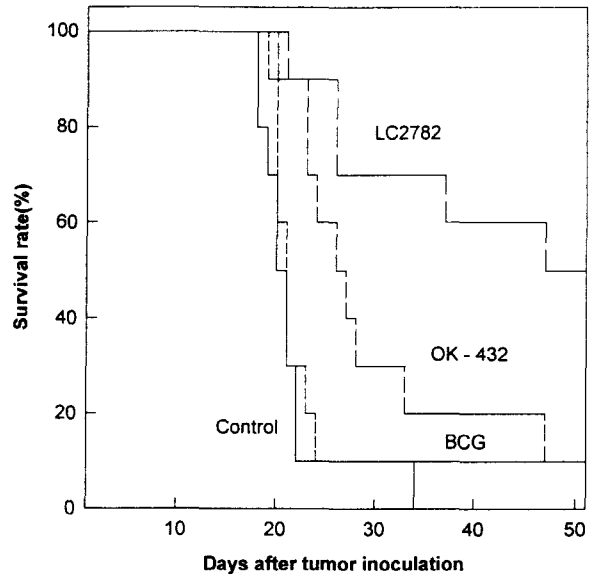


Fig. 2. Effect of intraperitoneal administration of LC2782, OK-432 and BCG on the survivors of ICR-mice inoculated with S-180.

Table 1. Comparison of antitumor activity of LC2782 with OK-432 and BCG against S-180

Tumor	Sample	Survival days (mean± SD)	T/C (%)	P-value
S-180	Control	21.5± 4.4	100	—
	LC2782	41.2± 11.8	191.6	<0.001
	OK-432	30.2± 10	141	<0.01
	BCG	24.0± 9.1	112	NS*

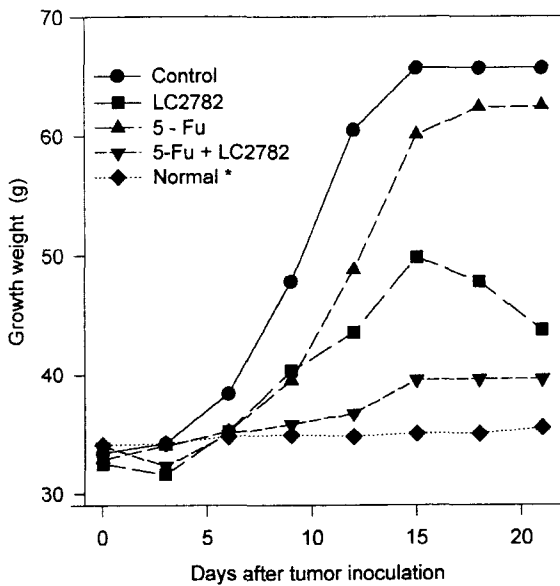
Samples (100 µg/mouse) were administered intraperitoneally into ICR mice (6 weeks of age, 29± 2 g) with S-180 (1×10<sup>6</sup> cells/mouse). The survivor was monitored for 51 days after tumor inoculation. Each experimental group consisted of 10 mice.

\*NS: Not Significant

**Table 2. Comparison of antitumor activity of LC2782 with OK-432 and BCG against 3LL**

Tumor	Sample	Tumor weight (g, mean±SD)	Inhibition rate (%)	P-value
3LL	Control	2.00±2.17	—	—
	LC2782	0.75±0.93	62	<0.05
	OK-432	0.20±0.53	90	<0.05
	BCG	0.48±0.89	76.2	<0.05

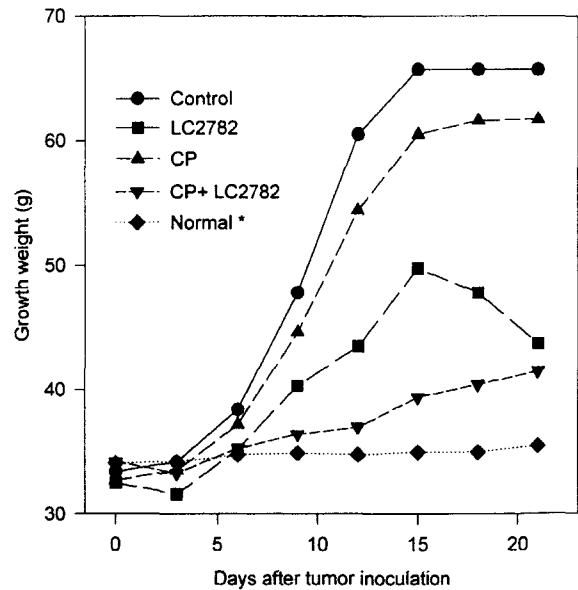
Samples (100 µg/mouse) were administered subcutaneously at the right groin of male C57BL/6 mice (6 weeks of age, 19±1 g) with 3LL (2×10<sup>6</sup> cells/mouse). Tumors were taken out of the C57BL/6 mice and weighed on the 21st day after tumor inoculation. Each experimental group consisted of 10 mice.



**Fig. 3. Effect of intraperitoneal administration of 5-Fu and LC2782 on the increase of body weight in tumor induced ICR mice.**

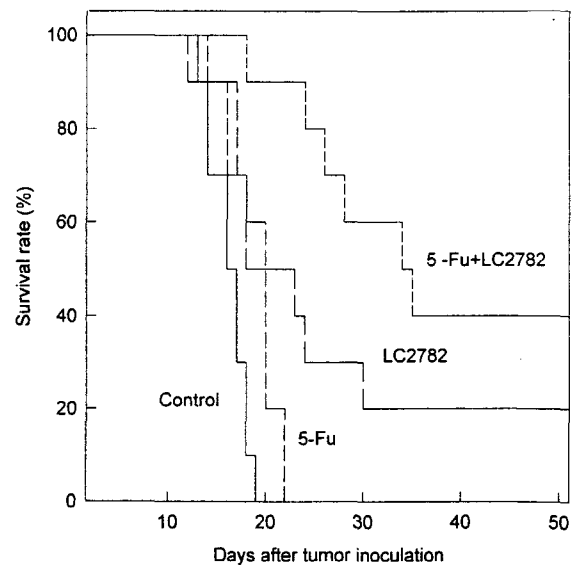
\*Normal: Nothing-treated mouse

21일 동안의 체중 증가량과 51일 동안의 생존율을 조사한 결과, Fig. 3과 Fig. 4에서와 같이 5-Fu와 CP의 단독 투여군은 실험 3일후부터 체중이 현저하게 증가하여 실험 21일후에는 대조군과 비슷한 정상적인 체중 증가를 보였고, 5-Fu+LC2782군과 CP+LC2782 군의 체중은 각각 39.6 g, 40.4 g으로서 암세포를 투여하지 않은 정상 마우스의 평균 체중인 35 g과 비슷하게 증가하였다. 51일 동안 생존 수명에 있어서, 5-Fu+LC2782와 CP+LC2782 군은 대조군에 비하여 현저하게 높은 생존율을 나타내었다 (Fig. 5, Fig. 6). Table 3에서와 같이 대조군의 생존율을 100%로 했을 때 5-Fu와 CP의 단독 투여군은 115%와 99%를 나타냈으나, 5-Fu+LC2782와 CP+LC2782 투여군은 각각 226%와 244%를 나타냈다. 위의 결과에서



**Fig. 4. Effect of intraperitoneal administration of CP and LC2782 on the increase of body weight in tumor induced ICR mice.**

\*Normal: Nothing-treated mouse



**Fig. 5. Effect of intraperitoneal administration of 5-Fu and LC2782 on the survivors of ICR-mice inoculated with S-180.**

시판 항암제인 5-Fu와 CP에 LC2782를 병용 투여하게 되면 S-180 복수암에 대해서 현저하게 항암효과가 상승한다는 것을 확인하였다.

**3LL 고형암에 대한 5-Fu, CP와 LC2782의 병용 투여에 의한 항암 효과**

3LL 고형암에 대한 LC2782의 항암효과 상승 여부를 판단하기 위해 5-Fu, CP에 LC2782를 병용 투여한 결과,

Table 4에서와 같이 5-Fu와 CP 투여군은 각각 93%와 69%의 암 억제율을 보였으며, 5-Fu와 CP에 LC2782를 병용 투여한 군은 각각 99.3%와 73%의 암 억제율을 보였다. 따라서 고형암에 있어서도 5-Fu, CP와 병용 투여하게 되면 LC2782의 항암효과 상승작용을 나타내는

것으로 확인되었다. 5-Fu 단독 투여군과 5-Fu+LC2782 병용 투여군의 유의차는  $p < 0.05$  수준에서 인정되었다. CP 단독 투여군과 CP+LC2782 병용 투여군간의 유의차도  $p < 0.025$  수준에서 인정되었다.

## 고찰

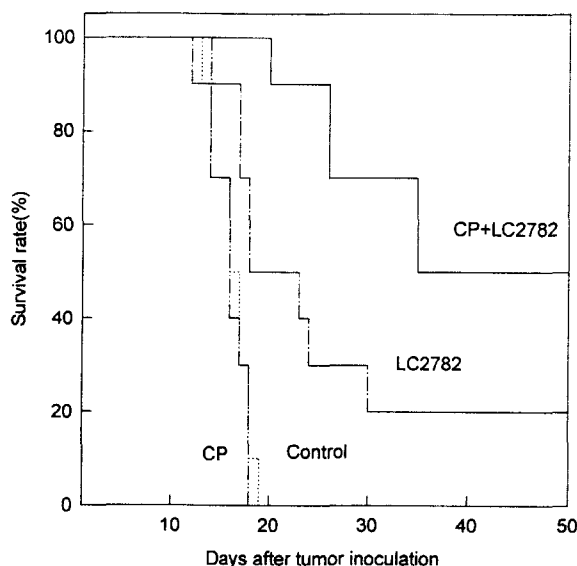


Fig. 6. Effect of intraperitoneal administration of CP+LC2782 on the survivors of ICR-mice inoculated with S-180.

BRM제(Biological Response Modifiers)는 체내의 일부에 약화된 대식세포, T-림파구, 킬러세포를 자극해서 인터루킨, 인터페론 등과 같은 림포카인을 생산하게 함으로써 특이적으로 암세포를 사멸시키는 것으로 알려져 있다. 따라서 BRM제는 화학치료법(chemotherapy) 및 방사선 치료(Radiotherapy)의 부작용으로 인한 감염의 방지와 면역담당세포의 자극으로 항암효과(7, 9, 10)를 높이기 위해 암치료 보조약제(immunostimulant)로 많이 쓰이고 있다. 최근에는 유산균이 높은 면역증강 효능을 나타낸다는 사실이 밝혀짐에 따라 유산균에 대한 BRM제로서의 항암효과에 대해 많은 연구가 진행되어 왔다(2, 9, 12, 13). N. Yasutake 등(7)은 *in vivo*에서 fibrosarcoma Meth A와 Kirsten murine sarcoma K234에 대한 LC9018, BCG, *Corynebacterium parvum*의 항암효능 비교에서 대등한 결과를 얻었다고 밝혔다. 또한 Takeshi Matsuzaki 등(10)은 Meth A와 Sarcoma-180을 대상으로

Table 3. Antitumor activity of 5-Fu and CP in combination with LC2782 against S-180

Tumor	Sample	Dose	Survival days (mean $\pm$ SD)	T/C (%)	P-value
S-180	Control	—	16.3 $\pm$ 2.1	100	—
	LC2782	100 $\mu$ g/mouse	26.1 $\pm$ 13.3	160	<0.05
	5-Fu	800 $\mu$ g/mouse	18.8 $\pm$ 2.6	115	<0.01
	5-Fu+LC2782		36.9 $\pm$ 12.4	226	<0.001
	CP	1 mg/mouse	16.1 $\pm$ 1.6	99	NS*
	CP+LC2782		39.7 $\pm$ 12.0	244	<0.001

Samples were administered intraperitoneally into male ICR mice (6 weeks of age, 29  $\pm$  2 g) with S-180 ( $1 \times 10^6$  cells/mouse). The survivor was monitored for 51 days after tumor inoculation. Each experimental group consisted of 10 mice.

\*NS: Not Significant

Table 4. Antitumor activity of 5-Fu and CP in combination with LC2782 against 3LL

Tumor	Sample	Dose	Tumor weight (g, mean $\pm$ SD)	Inhibition rate (%)	P-value
3LL	Control	—	1.39 $\pm$ 1.62	—	—
	LC2782	100 $\mu$ g/mouse	0.78 $\pm$ 0.94	44	NS*
	5-Fu	800 $\mu$ g/mouse	0.10 $\pm$ 0.15	93	<0.05
	5-Fu+LC2782		0.06 $\pm$ 0.02	99.3	<0.05
	CP	1 mg/mouse	0.43 $\pm$ 0.74	69	<0.025
	CP+LC2782		0.38 $\pm$ 0.71	73	<0.025

Samples were administered subcutaneously at the right groin of male C57BL/6 mice (6 weeks of age, 21  $\pm$  1 g) with 3LL ( $2 \times 10^6$  cells/mouse). Tumors were taken out the C57BL/6 and weighed on the 21st day after tumor inoculation. Each experimental group consisted of 10 mice.

\*NS: Not Significant

cylophosphamide, 5-fluorouracil, bleomycin, mitomycin C 등의 항암제에 LC9018을 병용 투여시 항암효과의 높은 상승작용이 있음을 밝혔다.

본 실험에서 실시한 S-180 복수암과 3LL 고형암을 유발시킨 마우스에 대한 BRM제(BCG, OK-432)와 LC 2782의 항암효과 비교실험 결과에서는 3LL 고형암에 대한 항암효과보다는 S-180 복수암에 대한 항암효과가 매우 높은 것으로 나타났다.

또한 S-180 복수암을 유발시킨 생쥐에 5-Fu 또는 CP 항암제를 단독으로 투여했을 때의 생존율은 각각 115%와 99%였으나 5-Fu+LC2782, CP+LC2782 병용 투여시는 각각 226%와 244%를 나타내 병용 투여시 2배 이상 생존율이 증가하였다. 3LL 고형암을 유발시킨 마우스에 5-Fu 또는 CP를 단독으로 투여했을 때의 암 억제율은 93%와 69%였으며, 5-Fu+LC2782와 CP+LC2782 병용 투여시의 암 억제율은 99.3%와 73%를 나타냈다.

결론적으로 위의 결과에서 LC2782는 항암제와 병용 투여하게 되면 악성종양에 대한 항암효과를 현저하게 상승시키는 것으로 확인되었다. 그 작용기작은 유산균의 항암활성에 관한 기존의 많은 실험 결과(6-9, 10, 15, 18)에 따르면 숙주에 대한 면역기능증강에 기인한 것으로 추측되나 추후 실험을 통해 밝혀져야 할 과제로 사료된다.

## 요 약

S-180 복수암을 유발시킨 생쥐에 대한 BCG, OK-432와 LC2782의 항암효과 비교실험 결과, LC2782를 투여한 생쥐의 평균 생존율은 192%( $p < 0.001$ )였으며, OK-432와 BCG를 투여한 생쥐의 평균 생존율은 각각 141%( $p < 0.01$ ), 112%였다. 3LL 고형암을 유발시킨 생쥐에 대한 BCG, OK-432와 LC2782의 항암효과 비교실험 결과, LC 2782를 투여한 생쥐의 암 억제율은 62%( $p < 0.05$ )였으며, OK-432와 BCG를 투여한 실험군의 암억제율은 90%( $p < 0.05$ )와 76.2%( $p < 0.05$ )로서 OK-432가 가장 높은 암억제 효과를 나타냈다 또한 S-180 복수암을 유발시킨 생쥐에 5-Fu와 CP를 단독 투여한 경우의 평균 생존율은 각각 115%와 99%였으나, 5-Fu와 CP를 LC2782와 병용 투여한 경우의 평균 생존율은 각각 226%( $p < 0.001$ )와 244%( $p < 0.001$ )를 나타내어 단독 투여시보다 2배 이상 생존율이 증가하였다. 3LL 고형암을 유발시킨 생쥐에 5-Fu와 CP를 단독으로 투여한 경우의 암 억제율은 93%와 69%였으며, 5-Fu와 CP를 LC2782와 병용 투여한 경우의 암 억제율은 99.3%( $p < 0.05$ )와 73%( $p < 0.025$ )였다.

## 참고문헌

- Chihara, G. and Y. Maeda. 1969. Inhibition of Mouse Sarcoma 180 by polysaccharides from *Letinus edodes*. *Nature*. **222**: 687.
- Yoshida, J.K., S. Takamura and S. Suzuki. 1987. Cell growth-inhibitory action of SAGP, an Antitumor Glycoprotein from *Streptococcus pyrogenes* (Su Strain) Japan. *J. Pharmacol.* **45**: 143-147.
- Tsuyuki, S. 1991. Tumor-Suppressive effect of a cell wall preparation, WPG from *Bifidobacterium infantis* in Germfree and Flora-bearing mice. *Bifidobacteria Microflora*. **10**: 43-52.
- Oda, M. and H. Hasegawa. 1983. Antitumor polysaccharide from *Lactobacillus* sp. *Agric. Biol. Chem.* **47**(7): 1623-1625.
- Ayebo, A.D. and R. Dam. 1981. Antitumor components of Yogurt. *J. Dairy Sci.* **64**: 2318-2323.
- Yasutake, N. and I. Kats. 1984. Host-mediated antitumor activity of *Lactobacillus* casei in mice. *Gann*. **75**: 72-80.
- Yasutake, N. and M. Ohwaki. 1984. Comparison of antitumor activity of *Lactobacillus casei* with other bacterial immunopotentiators. *Med. Microbiol. Immunol.* **173**: 113-125.
- Friend, B.A. and K.M. Shahani. 1984. Antitumor properties of *Lactobacilli* and dairy products fermented by *Lactobacilli*. *J. Food Prot.* **47**: 717-723.
- Ishii, Y., H. Yamaoka, K. Toh, and K. Kikuchi. 1976. Inhibition of tumor growth *in vivo* and *in vitro* by macrophages from rats treated with a streptococcal preparation, OK-432<sup>1</sup>. *Gann*. **67**: 115-119.
- Matsuzaki, T., I. Kato, T. Yokokura, and M. Mutai. 1984. Augmentation of antitumor activity of *Lactobacillus casei* (LC9018) in combination with various antitumor drugs. *Jpn. J. Cancer Chemother* **11**: 445-451.
- Matsuzaki, T., T. Yokokura, and I. Azuma. 1987. Antimetastatic effect of *Lactobacillus casei* YIT9018 (LC9018) on a highly metastatic variant of B16 mela-noma in C57 BL/6 mice. *Cancer Immunol Immunother* **24**: 99-105.
- Matsuzaki, T., T. Yokokura, and M. Mutai. 1988. Antitumor effect of intrapleural administration of *Lactobacillus casei* in mice. *Cancer Immunol Immunother* **26**: 209-214.
- Namba, M., T. Ogura, F. Hirao, and Y. Yamamura. 1978. Antitumor activity of peritoneal exudate cells induced by cell-wall skeleton of *mycobacterium bovis* BCG. *Gann*. **69**: 831-834.
- Sekine, K., T. Tatsuki, E. Watanabe, T. Toida, M. Saito, and T. Kawashima. 1990. Antitumor effect of purified cell wall (whole peptidoglycan, WPG) from *Bifidobacterium* on the growth of syngeneic tumors in mice. *피프이즈* **3**: 135-141.
- Shimizu, T., K. Nomoto, T. Yokokura, and M. Mutai. 1987. Role of colony-stimulating activity in antitumor activity of *Lactobacillus casei* in mice. *J. of Leukocyte Biology*. **42**: 204-212.
- Suzuki, T., N. Ishihara, T. Seido, and S. Oboshi. 1977. Antitumor activity of macrophages induced by *Corynebacterium liquefaciens*. *Gann*. **68**: 389-396.
- Takeno, T. 1987. Role of lactic acid bacteria in carcinogenesis. *乳技協資料* **37**: 1-12.
- Yasutake, N., I. Kato, M. Ohwaki, T. Yokokura, and

- M. Mutai. 1984. Host-mediated antitumor activity of *Lactobacillus casei* in mice. *Gann*. **75**: 72-80.
19. Kato, I. and S. Kobayashi. 1981. Antitumor activity of *Lactobacillus casei*. *Gann*. **72**: 517-523.
20. Whistler, R.L., A.A. Bushway, and P.P. Singh. 1976. Noncytotoxic, Antitumor polysaccharides. *Advances in Carbohydrate Chem. and Biochem.* **32**: 235-275.
21. 神邊 道雄. 1988. 發癌抑制と發酵乳. *New Food Industry*. **30**: 77-87.
22. 이상필. 1982. 미생물이 생산하는 항암물질의 개발동향. *신제품 신기술* **14**: 96-104.
23. 배형석. 1993. 생쥐에서 Sarcoma 180 및 Lewis lung carcinoma에 대한 *Lactobacillus casei*의 항암 효과. *한국산업미생물학회지* **21**(3): 247-255.
24. 조재영, 장권열. 1982. 실험통계 분석법. 향문사, pp. 68-78

(Received 30 September 1995)