

녹농균증에 대한 다가 녹농균 백신 효과의 실험적 연구†

Experimental study on effect of polyvalent pseudomonas vaccine against pseudomonas infection

서울대학교의과대학 미생물학교실, 안원연구소 및 서울대학교병원 임상검사부*

장우현·최명식·이광호·석증성*

서론

녹농균은 병원내 기회 감염의 주요 원인중의 하나이고 내성균주의 출현 빈도가 높아 녹농균증치료에 항균제 요법에만 의존하는 데는 문제점이 있어 백신 투여에 의한 예방과 면역요법의 적용 가능성이 모색되어 왔다(Millican등, 1957; Millican등, 1966; Jones등 1971; Alexander등, 1974; Pennington, 1974) 그러나 녹농균 백신의 경우 수동 면역요법은 항체의 생체내 역가가 오래 지속하지 않으며 부작용이 있고 지속적인 항체생성이 되지 않는다는 문제점이 있고(Pennington, 1974) 실험적으로 실시한 열처리 사균에 의한 능동 면역방법은 같은 혈청형의 녹농균증에는 효과적이거나 다른 혈청형의 녹농균증에는 부분적 방어효과만 증명되어 백신자체의 한계점이 지적되었으며(김 등, 1982) 또한 주위 환경에 따라 분리되는 녹농균의 혈청형의 분포가 다양하여 녹농균증 예방과 치료에 능동 면역요법을 일률적으로 적용하는 데는 문제점을 남기고 있다.

따라서 저자는 서울대학교 병원에서 분리되는 녹농균의 혈청형의 출현 빈도를 결정하고 교차 항원을 분석하여 이를 토대로 다가 녹농균 백신을 제조하여 이 다가녹농균 백신의 녹농균 감염에 대한 효과를 실험적으로 검토하여 서울 대학교병원내에서 유통하는 녹농균에 대한 치료 및 예방책을 수립하고자 하였다.

재료 및 방법

1. *Pseudomonas aeruginosa* 균주

서울대학교병원에 내원한 환자의 임상검체에서 분리한 총 64균주의 *P. aeruginosa*를 항원형제조, 다가백신제작 및 공격균주로서 사용하였으며 일본 녹농균연

구회의 표준혈청으로 혈청형을 결정하여 분리 빈도를 결정하였다.

2. 녹농균 항혈청 제조방법

2%가 되게 neopepton을 첨가한 brain heart infusion (BHI) broth에 각 혈청형에서 임의로 고른 하나 혹은 세개의 녹농균을 각각 식균하여 37°C에서 24시간 진탕 배양한 후 0.85% 식염수로 3번 세척하고(5,000RPM, 30분) 0.85% 식염수로 650nm에서 O.D.가 0.73되게 균부유액을 제작하였다. 제작한 균 부유액을 100°C에서 3시간 가온 처리한후 merthiolate를 1:10,000되게 첨가하고 4°C에서 보관하며 사용하였다. 제작한 각 열처리 사균항원을 토끼(2.5kg)의 귀정맥에 각각 0.5ml, 1ml, 2ml, 3ml 씩 4일 간격으로 면역하고 18일째 채혈하여 항혈청을 제조하고 1:10,000되게 merthiolate를 첨가하여 -50°C에 보관하며 사용하였다.

3. 응집반응역가 및 교차반응측정법

응집항체역가는 시험관내 응집반응으로 결정하였으며 항원은 임상검체에서 분리한 모든 녹농균 균주의 열처리 사균항원을 위의 방법으로 각각 제조하여 사용하였다.

4. 다가녹농균 백신제조 방법

A형은 Pa-13, B형은 Pa-4, C형은 Pa-29, F형은 Pa-9, G형은 Pa-55, H형은 Pa-79, I형은 Pa-49, K형은 Pa-80 및 L형은 Pa-83 균주를 교차반응 정도를 고려하여 선택하고 위의 열처리 사균항원 제조방법으로 열처리 사균백신을 650nm에서 O.D.가 3.5되게 제작, 다가녹농균 백신-I은 A형(Pa-13), C형(Pa-29), D형(Pa-48), G형(Pa-55) 및 I형(Pa-49)의 열처리 사균백신을 동량혼합 제조하였으며 다가녹농균 백신-II는 B형(Pa-4), F형(Pa-9), H형(Pa-79), K형(Pa-80) 및 L형(Pa-83)을 동량혼합제조하여 사용하였다.

5. 다가녹농균 백신의 방어효과검정

1) 실험동물: 10~14gm의 순계 ICR 생리루 암수 구별없이 사용하였으며 각실험군은 10마리로 하였다.

† 본연구는 1982년도 서울대학교 의과대학동창회 학술 연구재단 연구비RC-82-3의 보조로 이루어졌음.

2) 면역방법 : 실험군은 ICR생쥐 복강내로 다가 녹농균 백신-I 및 다가녹농균 백신-II를 0.1ml씩 번갈아 2일 간격으로 각 2회씩 총 2번 투여하였다. 한편 대조군은 2일 간격으로 생리식염수를 0.1cc씩 총 4번 복강내 접종하였다.

3) 화상방법 : 백신을 투여한 4일후 ICR생쥐의 등쪽 털을 깎은 후 80°C물에 5초동안 담가 2도정도의 화상을 입혔으며 화상면적은 약 20%가 되게 조정하였다.

4) 공격방법 : BHI에서 37°C 24시간 진탕배양한 *P. aeruginosa* 공격균주 배양액을 한번 0.85%식염수로 세척한 후(5,000RPM, 30분) 균부유액을 590nm에서 O.D.가 2.7배 (3×10^8 cell/ml) 제작하여 실험군에 따라 마우스당 0.1ml씩 화상후 즉시 복강내로 공격하였다. 한편 제작한 균부유액은 매년 집락측정법으로 실제 공격균수를 산정하였다.

5) 백신효능의 유의성분석 : 대조군 및 실험군의 생쥐 생존수를 균 공격후 10일까지 관찰하고 그 생존백분율을 비교하여 백신효능의 유의성을 분석하였다.

실험 결과

1. 서울대학교병원에서 분리한 녹농균의 혈청형빈도

서울대학교병원에 내원한 환자의 임상검체에서 분리한 녹농균 총 64주중 C형이 14주(21.9%)로 가장 많았으며 B형 13주(20.6%), E형 10주(15.6%), G형 7주(10.9%), A형 6주(9.4%), F형 3주(4.7%) D형 2주(3.1%), I형 1주(1.6%)의 순으로 분리되었으며 혈청형을 정할 수 없었던 균주가 6주(9.4%), 여러 혈청형의 항 혈청에 응집을 보였던 균주가 2주(3.1%) 분리되었다. 이중 한 균주는 A, B, D, H, K의 항혈청에 모두 응집을 보인 것이고 또한 균주는 D와 H의 항혈청에 응집을 보인 균주였다. 한편 H, J, K, L 및 M 혈청형의 녹농균은 분리되지 않았다(표 1참조).

2. 녹농균의 교차반응 항원 분포

녹농균의 교차반응항원을 조사하기 위하여 임상검체에서 분리한 녹농균 중 각 혈청형의 녹농균에서 임의로 선택한 녹농균주에 대한 항혈청과 분리균주 86주에 대한 응집반응을 실시 하였다.

그 결과를 보면 H형의 Pa-78균주, J형의 Pa-84 및 P-88균주들은 I 및 E형을 제외한 모든 형의 항혈청과 응집반응이 일어나며 또한 이들 균에 대한 항혈청은 다른 혈청형의 녹농균과도 높은 응집반응 역가를 나타내었다.

한편 C형에 속하는 균은 C형에 대한 항혈청뿐 아니라 E형 및 F형에 대한 항혈청에도 높은 응집역가를

Table 1. Serotypes of *P. aeruginosa* isolated from SNUH

Serotype of <i>P. aeruginosa</i>	No. of <i>P. aeruginosa</i>	Frequency of <i>P. aeruginosa</i>
A	6	9.4%
B	13	20.6%
C	14	21.9%
D	2	3.1%
E	10	15.6%
F	3	4.7%
G	7	10.9%
H	0	0 %
I	1	1.6%
J	0	0 %
K	0	0 %
L	0	0 %
M	0	0 %
Untypable	6	9.4%
Polyagglutinable	2	3.1%
Total	64	100%

보이며 C형에 대한 항혈청은 C형에 속하는 균뿐 아니라 E형 및 F형에도 높은 응집 역가를 나타내는 등 C형과 E형 및 F형 사이에는 서로 교차반응을 나타내는 균주가 많이 존재하였다.

반면 A형, B형, C형, D형, G형, I형은 범응집균주를 제외하고는 교차반응의 정도가 크지 않았다.

3. 다가녹농균백신의 방어효과

다가녹농균백신은 모든 분리균주 항원에 대해 고무 높은 응집항체가를 나타낼 수 있게 균주를 우선 선정하고, 한꺼번에 혼합하여 사용할 경우 예상되는 항원 경쟁 및 많은 수의 사균이 일시에 숙주에 들어갈 때의 해독을 줄일 목적으로 한 다가 녹농균안에는 균주간에 서로 교차반응이 적은 균주끼리 포함시켜 두종류의 다가 녹농균 백신을 제조, 이를 간격을 두고 교대로 면역하여 그 방어효능을 검정하였다.

공격균주로 다가 녹농균 백신 제조에 사용한 혈청형인 A형(Pa-13), B형(Pa-4), C형(Pa-29) D형(Pa-48), F형(Pa-9), G형(Pa-55), H형(Pa-79), I형(Pa-49), K (Pa-80) 및 L형(Pa-83)의 녹농균을 마우스 복강내로 3×10^8 을 접종하면 대조군은 그 생존율이 0~40%인데 비해 백신 투여군은 90~100%로 진혈청형에서 생존율이 유의하게 증가하였으며 또한 다가 녹

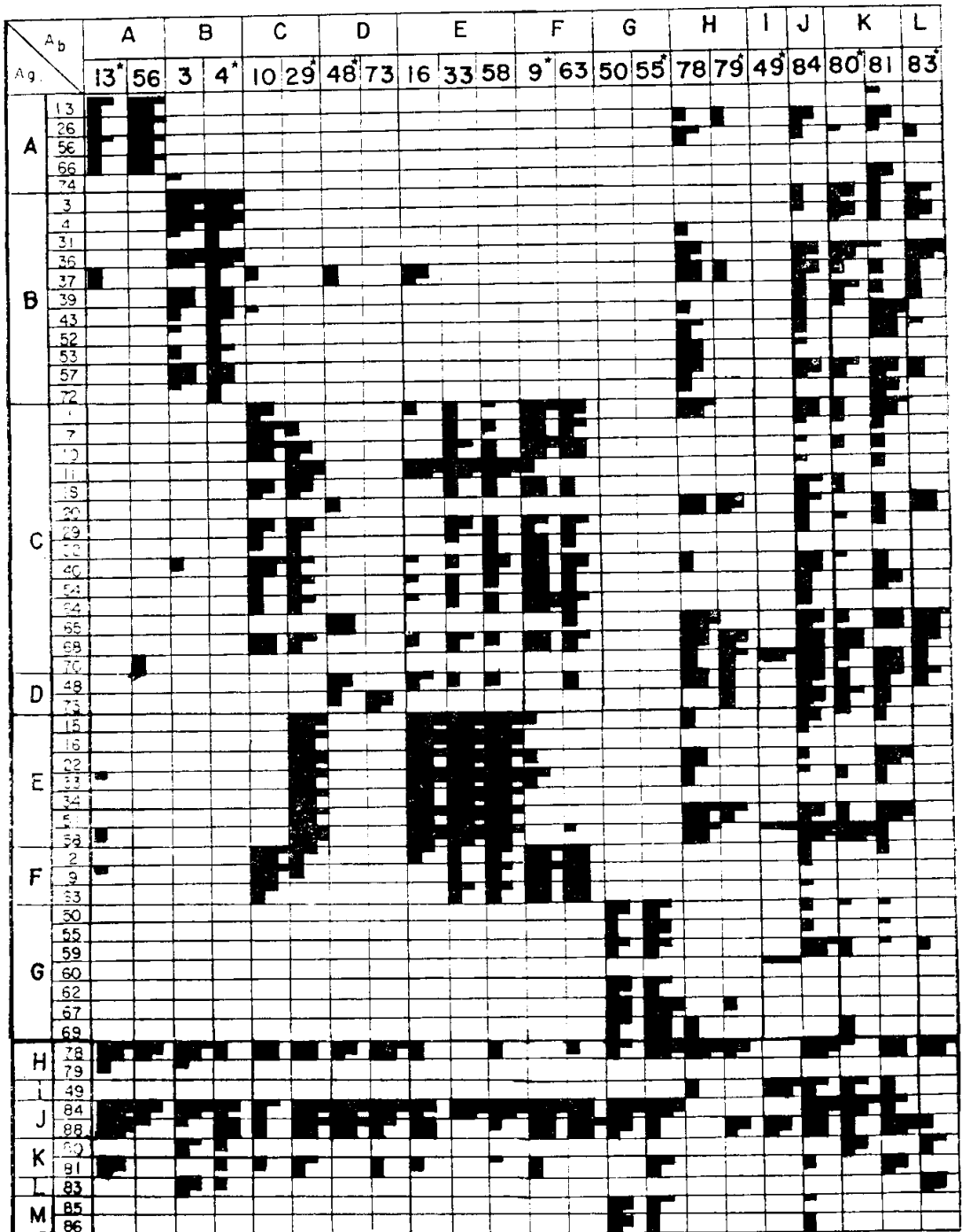


Fig. 1. Distribution of cross reacting antigen among *P. aeruginosa* isolated from SNUH.
 Size of black area represents the relative agglutination titer between heat killed whole cell antigen and rabbit pseudomonas antisera.
 * Strains of *Pseudomonas aeruginosa* used for the preparation of polyvalent pseudomonas vaccine in the accompanying experiment.

Table 2. Protective effects of the polyvalent pseudomonas vaccine on pseudomonas infection in burned mouse

Challenge strain of <i>P. aeruginosa</i>	Survival Rate*	
	Vaccinated group	Nonvaccinated group
Pa-13(A)	90%	0%
Pa- 4(B)	100%	0%
Pa-29(C)	90%	0%
Pa-48(D)	100%	20%
Pa-16(E)	100%	50%
Pa- 9(F)	100%	0%
Pa-55(G)	90%	0%
Pa-79(H)	100%	40%
Pa-49(I)	90%	0%
Pa-84(J)	100%	40%
Pa-80(K)	100%	10%
Pa-83(L)	100%	10%

* Survival rate was determined by 10 days after challenge of 3×10^8 microorganisms, *P. aeruginosa*.

농균백신제조에 사용하지 않는 E형 (Pa-16) 및 J형 (Pa-84)의 균주를 같은 방법으로 접종하더라도 대조군에서는 40~50%의 생존율을 보인 반면 백신을 투여한 군에서는 100%의 생존율을 보여 유의하게 생존율이 증가하였다(Table 2, Figure 2).

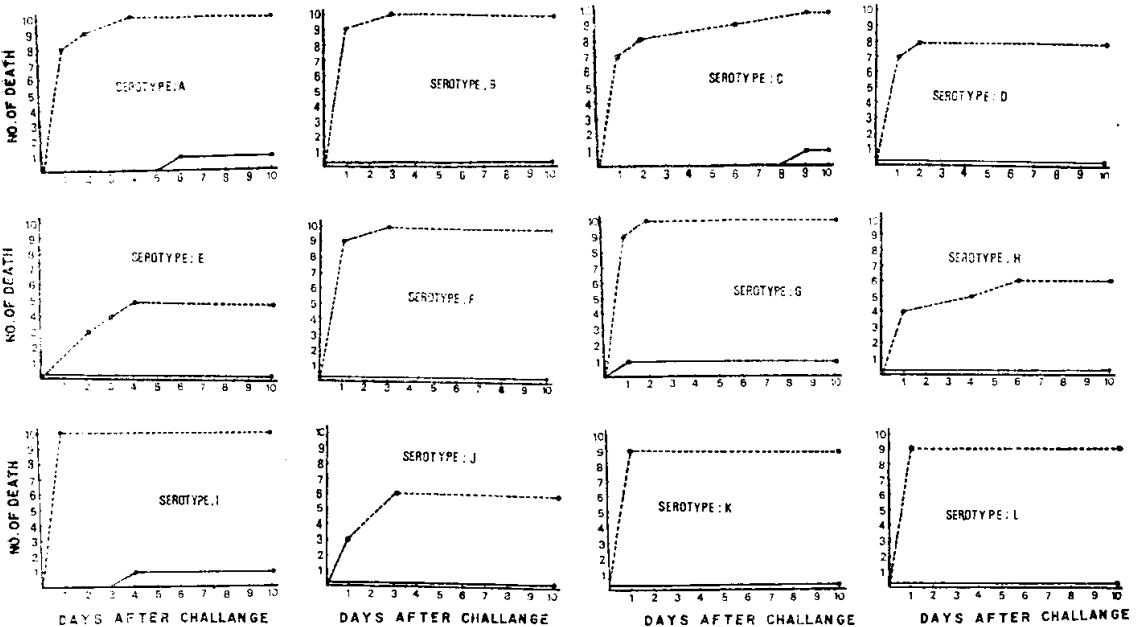


Fig. 2. Cumulative number of death after challenge of *P. aeruginosa* in burned mice.
— — — Vaccinated; ····· non vaccinated.

4. 범 응집항원을 가진 녹농균 백신의 방어 효과

교차 응집 항원이 방어 항원 구실을 할 수 있는지를 알아보기 위하여 H와 I형 항원형을 제외한 모든 형의 항원형에 교차응집반응을 보인, 범응집항원을 가진 J형 녹농균 Pa-84로 백신을 제작하여 마우스에 면역한 후, 같은 방법으로 각 혈청형의 녹농균으로 공격하여 그 방어 효과를 측정하였다.

그 결과 J형을 공격하였을 때 대조군은 70%의 생존율을 보였으나 백신을 투여한 군에서는 100%의 생존율을 보여 유의한 생존율의 증가가 관찰되었으며 A형, C형, D형, E형, F형 및 H형에 대한 접종실험에서도 백신을 투여한 군에서 각각 30%, 60%, 90%, 40%, 90% 및 70%의 생존율을 보인 반면 대조군에서는 0%, 20%, 20%, 0%, 0% 및 0%의 생존율을 보여 유의한 생존율의 증가가 관찰 되었다.

반면 B형, G형, I형, K형, 및 L형의 접종에 대해서는 백신투여군에서 유의한 생존율의 증가가 관찰되지 않았다(표 3 참조).

한편 H형과 같이(그림 1참조) J형(Pa-84)과 교차반응 항원이 존재하지 않는 군의 접종에도 백신을 투여한 군에서 유의한 생존율의 증가가 관찰되었으나, B형, G형, I형 및 K형에 대한 항원형과 J형(Pa-84)군사이에는 높은 역가(1:640 이상)의 교차 반응이 존재함에도 불구하고 이들군의 접종에 대해 백신을 투여한 군에서 유의한 생존율의 증가가 관찰되지 않았다.

Table 3. Protective effect of the polyagglutinable *P. aeruginosa*-84 (serotype J) vaccine on pseudomonas infection in burned mouse

Challenge Strains of <i>P. aeruginosa</i>	Survival Rate*	
	Vaccinated Group	Non vaccinated Group
Pa-13(A)	30%	0%
Pa- 4(B)	40%	10%
Pa-29(C)	60%	20%
Pa-48(D)	90%	20%
Pa-16(E)	40%	0%
Pa- 9(F)	90%	0%
Pa-55(G)	20%	0%
Pa-79(H)	70%	0%
Pa-49(I)	0%	0%
Pa-84(J)	100%	70%
Pa-80(K)	0%	0%
Pa-83(L)	40%	20%

* Survival rate was determined by 10 days after challenge of 3×10^8 microorganisms, *P. aeruginosa*.

고 안

녹농균은 정상인에서 피부 혹은 장관내에 존재하고 있으나 일단 숙주의 방어기전이 저하된 상태 즉 화상(Liedberg, 등 1954), 수술후, 암, 만성질환 및 면역결핍증환자에서 기회감염의 중요원인균의 하나로 대두되고 있으며(Feigin 등, 1975) 일단 감염이 성립되면 방어기전이 저하되어 있는 상태라 강력한 항생제요법에도 불구하고 난치의 병으로 진전하는 것으로 알려져있다.

따라서 녹농균증 치료에 백신투여에 의한 면역요법의 예방 및 치료효과가 검토되어 왔다(Alexander 1971). 이종 사람의 감마글로브린(Millican 등, 1957; Fisher 등, 1958), 생쥐의 항혈청(Jones 등, 1971), 화상환자의 혈청(Graber 등, 1961) 토끼의 항혈청(Millican 등, 1960) 등을 백신으로 하여 사람 또는 생쥐에 수동 면역시켜 녹농균증에 대한 방어효과를 검토한 실험에서는 방어효과는 있으나 항체의 역가가 생체내에서 오래 지속하지 않으며 이질단백의 투여에 의한 부작용이 있고 항체 생산이 되지 않는다는 백신자체의 문제점을 안고 있다(Pennington 등, 1974). 한편 능동면역요법으로 사균(Millican 등, 1966; Markley 등, 1968; 노 등, 1981), 세포벽 추출물(Jones, 1979), 세균배양 여과액(Jones 등,

1972) 등을 사용하여 면역하고 녹농균증에 대한 방어효과를 검토하여 높은 방어효과가 있다는 결과를 보고하고 있으나 이러한 방어효과는 동종 혈청형에만 특이하게 높아져있고 다른 혈청형에는 이러한 방어효과가 낮은 단점이 있어 생태계에 따라 산재하는 녹농균의 출현분포가 다양한 특성을 가지는 녹농균증에 일괄적으로 적용하기에는 문제점이 있다고 사료된다(김 등, 1982).

따라서 연구자는 서울대학교병원에서 분리되는 녹농균으로 병원내에서 발생하는 녹농균증에 효과적으로 사용할 수 있는 다가 녹농균 백신을 제작할 목적으로 실험을 시행하였다.

서울대학교병원내에 유통하는 녹농균은 그 혈청형이 C형, B형, E형, G형, A형, F형, D형, I형의 순으로 분리되었으며 H형, J형, K형, L형 및 M형은 분리되지 않았다. 장소에 따라 유통되는 녹농균의 혈청형 분포는 다양하지만 폐혈증 환자에서 가장 많은 빈도로 분리되는 형은 B형으로 알려져 있고 G형, I형, E형 및 C형등의 혈청형이 높은 빈도로 분리된다고 보고되고 있다(Lany 등, 1978).

서울대학교병원에서 분리한 녹농균은 C형이 다른 보고자에 비해 높은 빈도를 보이는 반면 I형은 낮은 빈도를 보이고 있었다. 한편 녹농균은 응집반응시 범응집반응을 보이는 균주가 비교적 많아 보고자에 따라서는 15.5%까지 분리된다고 보고하고 있으나(Lany 등, 1978) 서울대학교병원에서 분리된 녹농균에서는 그 균주가 범응집균주로서 3.1%의 빈도를 보였다. 다가 녹농균 백신의 제작시는 교차항원분포를 참고하여 두가지 종류의 다가 녹농균 백신을 제조하였는데 그 기준은 C형과 F형 같이 서로 교차반응성이 큰 것은 한종류의 다가 녹농균 백신내에 포함시키지 않았으며 E형은 C형 및 F형과 높은 교차반응을 보이고 J형은 다른 혈청과 모두 높은 교차반응을 보여 다른 형의 녹농균 백신으로도 이 두 형에 대한 높은 응집역가를 얻을 수 있을 것으로 사료되어 다가 녹농균 백신 제작에서 제외하였다. 한편 면역시에 이 두 다가 녹농균 백신을 이틀 간격으로 번갈아 생쥐에 투여하여, 발생될 수 있는 항원경쟁을 줄이려 하였다. 그 결과 다가 녹농균 백신의 제조에 사용하였던 10개의 혈청형 뿐 아니라 사용하지 않았던 E형, J형의 접종에 대해서도 높은 방어효과를 보였다. 한편 동종 뿐 아니라 이종 혈청형의 녹농균 중에도 어느 정도 방어효과가 있다는 것(김 등, 1982) 이번 실험결과에서 다가녹농균백신에 사용하지 않았던 혈청형에 대해서도 높은 방어효과를 보이므로 교차항원성이 높은 한 균주의 녹농균만을 가지고

백신을 제조하여도 높은 방어효과를 나타낼 수 있을 것이라는 가정하에 여러 혈청형의 항혈청에 높은 응집역가를 보였던 Pa-84의 사균백신을 단독으로 투여하고 각 혈청형의 녹농균의 공격실험을 시행한 결과 다가 녹농균 백신의 방어 효과에 훨씬 못미치는 결과를 보여 (표 3) 응집역가만으로는 방어효과를 모두 설명할 수 없다는 결과를 얻었다. 따라서 녹농균에 대한 사균백신의 방어효과 획득기전은 일부는 특이성있게 동종 녹농균에 더 방어효과가 뚜렷한 것을보아 특이적 면역 반응을 항진시켜 획득될수 있을 것으로 사료되나 동시에 비특이적 면역반응의 항진도 커다란 역할을 담당할 것으로 사료된다.

이번 실험을 통하여 다가 녹농균 사균백신이 실험적으로 유발된 전 혈청형의 녹농균증에 대해 방어효과가 있고 이러한 방어효과는 특이적 면역반응 뿐만아니라 비특이적 면역반응의 항진에 기인할 것이라는 결과를 얻었으나 실제로 녹농균증의 예방 및 치료에 이용되기 위해서는 다가 녹농균 백신 제조시 사균의 농도가 높아 생물학적 제제의 안전성 문제를 좀 더 검토하여야 하며 특이적 및 비특이적 면역반응에 대한 사균백신의 작용 기전에 대한 좀더 많은 지식의 축적이 있어야 될 것으로 사료된다.

결 론

녹농균은 병원내 기회감염균의 주요 원인균으로 항생제요법만으로는 녹농균증 치료에 많은 문제점이 지적되고 있어 저자는 생태계에 따라 분리되는 녹농균의 혈청형분포의 다양성을 고려하여 서울대학교병원에서 발생하는 녹농균증의 예방 및 치료 대책을 수립할 목적으로 서울대학교병원에서 분리되는 녹농균의 혈청형의 빈도를 파악하고 각 균주에 대한 교차반응 항원의 분포를 시험관내 응집반응을 통하여 알아보아 이를 토대로 두종류의 다가 녹농균 사균백신을 제조 ICR순계 마우스에 복강내 투여하고 전 혈청형의 녹농균 공격에 대한 방어효과를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 서울대학교병원에 내원한 환자의 임상검체에서 분리한 녹농균 총 64주중 C형이 14주(21.9%), B형 13주(20.6%), E형 10주(15.6%), G형 7주(10.9%), A형 6주(9.4%), F형 3주(4.7%) D형 2주(3.1%), I형 1주(1.6%)의 순으로 분리되었으며 H, J, K, L 및 M형의 녹농균은 분리되지 않았다.

2. 다가녹농균백신을 투여한 마우스군에서 대조군에 비해 실험적으로 유발시킨 전 혈청형의 녹농균증에 대해 유의한 생존율의 증가가 관찰되었다.

3. 범응집항원을 가진 녹농균백신으로 면역한 마우스군에 A형, C형, D형, E형, F형, H형, J형의 녹농균공격에 대하여 대조군에 비해 유의한 생존율의 증가가 관찰되었으나 응집역가와 방어효과 사이에는 상관관계가 없었다.

—ABSTRACT—

Experimental study on effect of polyvalent pseudomonas vaccine against pseudomonas infection

Woo-Hyun Chang, Myoung Sik Choi, Kwang Ho Rhee and Jong Sung Suk*

Departments of Microbiology and Cancer Research Institute, College of Medicine, Seoul National University and Clinical Laboratory Medicine*, Seoul National University Hospital

Pseudomonas aeruginosa is a well-known nosocomial pathogen and chemotherapy of the pseudomonas infection is limited due to the intrinsic resistance of this organism to antimicrobial agents and to susceptibility of compromised hosts to this infection.

To find out an effective immunological measure for the prevention and control of the pseudomonas infection, the frequency of *Pseudomonas aeruginosa* serotypes prevalent in the SNUH environment was surveyed and distribution of serological cross-reaction was determined.

On the basis of the results obtained from the serological cross reactions, the 10 representative serotypes were divided into two polyvalent vaccines. And protective effect of the polyvalent vaccine were evaluated in the ICR mice.

Following results were obtained.

1. Serotypes of 64 strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from SNUH environment were as follow: serotype C were 14 (21.9%), serotype B were 13(20.6%), serotype E were 10 (18.6%), serotype G were 7 (10.9%), serotype A were 6 (9.4%), serotype F were 3 (4.7%), serotype D were 2 (3.1%) and serotype I was 1 (1.6%).

2. Heat killed whole cell polyvalent pseudomonas vaccine has protective effect against the infection

induced experimentally by 12 serotypes of *Pseudomonas aeruginosa*.

3. Heat killed polyagglutinable pseudomonas vaccine has protective effect against the infection induced by only 7 serotypes of *Pseudomonas aeruginosa* and protective effect and agglutinin titer were not correlated.

REFERENCES

- Alexander, J.W. and Fisher, M.W.: *Immunization against pseudomonas infection after thermal injury. J. Inf. Dis., Suppl.*, 130:152-158, 1974.
- Alexander, J.W., Fisher, M.W. and MacMillan, B. G.: *Immunological control of pseudomonas infection in burn patients: A clinical evaluation. Ann. Surg.*, 102:31-35, 1971.
- Feigin, R.D. and Shearer, W.T.: *Opportunistic infection in children: II. In the compromised host. J. Pediatrics.*, 87:677-694, 1975.
- Fisher, M.W. and Manning, M.C.: *Studies on the immunotherapy of bacterial infections 1. The comparative effectiveness of human gamma-globulin against various bacterial species in mice. J. Immunol.*, 81:29-31, 1958.
- Graber, C.D., Cummings, D., Vogel, E.H. Jr. and Tumbusch, W.T.: *Measurement of the protective effect of antibody in burned and unburned patients' sera from Pseudomonas aeruginosa infected mice. Texas Rep. Biol. Med.*, 19:268-276, 1961.
- Jones, R.J., Lilly, H.A. and Lowbury, E.J.L.: *Passive protection of mice against Pseudomonas aeruginosa by serum from recently vaccinated mice. Br. J. Exp. Path.*, 52:100-109, 1971.
- Jones, R.J. and Lowbury, E.J.L.: *Early protection by vaccines against Pseudomonas aeruginosa colonizing burns. Br. J. Exp. Path.*, 53:659-664, 1972.
- Jones, R.J.: *Antibody responses of burned patients immunized with a polyvalent pseudomonas vaccine. J. Hyg. Camb.*, 82:453-462, 1979.
- 김종화, 김진영, 최명식, 장우현 : 녹농균 감염에 대한 동종 백신 효과에 관한 실험적 연구. 대한이비인후과학회지, 25:236-248, 1982
- Lany, B. and Bergan, T.: *Serological characterization of Pseudomonas aeruginosa. In Methods in Microbiology Vol. 10, edited by Bergan, T. and Norris, J.R., Academic Press, London, 1978.*
- Liedberg, N.C.F., Reiss, E. and Artz, C.P.: *Infection in burn: III. Septicemia, a common cause of death. Surg. Gyn. Obst.*, 99:151-158, 1974.
- Markley, K. and Smallman, E.: *Protection by vaccination against pseudomonas infection after thermal injury. J. bacteriol.*, 96:867-874, 1968.
- Millican, R.C., Rust, J. and Rosenthal, S. M.: *Gamma globulin factors protective against infections from pseudomonas and other organisms. Science*, 126:509-511, 1957.
- Millican, R.C. and Rust, J.D.: *Efficacy of rabbit pseudomonas antiserum in experimental pseudomonas infection. J. Inf. Dis.*, 107:389-394, 1960.
- Millican, R.C., Evans, G. and Markley, K.: *Susceptibility of burned mice to Pseudomonas aeruginosa and protection by vaccination. Ann. Surg.*, 163:603-610, 1966.
- 노관택, 강선호 : 녹농균에 의한 중이염 : 1. 녹농균 백신요법에 대한 임상적 고찰. 대한 이비인후과학회지, 23:165-170, 1980.
- Pennington, J.E.: *Preliminary investigations of Pseudomonas aeruginosa vaccine in patients with leukemia and cystic fibrosis. J. Inf. Dis., Suppl.* 130:159-162, 1974.