

임상가검물에서 분리한 *Candida* sp.의 항진균제 Ketoconazole, 5-Fluorocytosine 및 Amphotericin B의 단독 혹은 복합처리에 의한 항진균력에 대한 연구*

연세대학교 원주의과대학 미생물학교실

고 춘 명 · 박 전 한

= Abstract =

In Vitro Studies of Ketoconazole in Combination with the 5-Fluorocytosine and Amphotericin B against *Candida* sp. Isolated from Clinical Specimens

Choon-Myung Koh and Jeon-Han Park

Department of Microbiology, Yonsei University, Wonju College of Medicine Wonju, Kangwondo, Korea

The antifungal activities of amphotericin B, 5-fluorocytosine, and ketoconazole in combination of amphotericin B/ketoconazole and 5-fluorocytosine/ketoconazole were determined against 42 strains of *Candida* spp. isolated from oral cavity.

Among 42 strains of *Candida* species, 36 strains of *Candida albicans*, 2 strains of *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis* 1 strain of *Candida krusei* and *Candida stellatoidea* were identified.

The minimum inhibitory concentrations (MICs) of amphotericin B, 5-fluorocytosine and ketoconazole for these strains were ranged from 0.05-1.56 mcg/ml, 12.5->100.0 mcg/ml and 0.2-50.0 mcg/ml. In all of the experimental strains, amphotericin B had the greatest antifungal activity on a dilution basis.

When a microtiter checkerboard technique was used 5-fluorocytosine acted synergistically with ketoconazole against all strains, whereas amphotericin B has a reduced effect.

The killing curve experiments with on strain of *Candida albicans* WMC-85024 demonstrated that the combination of amphotericin B/ketoconazole and 5-fluorocytosine/ketoconazole produced a decrease in number of colony forming unit of >3 logs in 72 hours.

서 론

현재까지 알려진 바에 의하면 *Candida* spp.는 약 150여종이 동정되어 있으며 이들의 대부분은 비병원성이거나 자연계에 정상균총으로서 존재하는 것으로 알려져 있으나 이들중에는 질병을 야기시키는 원인균들로서 수종의 *Candida* sp.들을 볼 수 있으나 이들 역시 사람이나 동물의 여러 부위에 정상균총으로 존재하고 있음을 볼 수 있다^{1,2)}. 따라서 이들에 의한 감염은 주로 내인성(endogeneous)감염형태로서 나타나며 흔히 구강내^{3,4)}, 외음부^{5,6)}, 십장^{7,8)}, 뇌척수막⁹⁾, 호흡기계통¹⁰⁾ 및 피부¹¹⁾ 등

* 본논문은 1985년도 문교부 학술연구 조성비에 의하여 이루어졌음.

에 감염을 일으키나 선형질병에 의한 항균제나 부신피질호르몬 또는 여러종류의 면역억제제나 항암제 등의 사용으로 신체의 정상방어기전이나 대사변화를 초래한 경우 또는 catheter나 cannula의 오랜 사용환자에게서의 2차 감염등은 중증의 패혈증등의 전신감염을 일으키기도 한다^{5,6,10)}.

진균감염에 대한 치료제는 세균감염에 대한 치료제에 비하여 다양치 못하며 이것 역시 강한 독성과 좁은 항균범위 흡수성 및 치료중의 내성균 출현등으로 많은 문제점들이 있어 아직도 이에 대한 연구는 계속되고 있다 하겠으나 현재 임상에서 사용되고 있는 항진균제들을 보면 비교적 항균범위가 넓다고 생각되는 polyene계통의 항생제로서 nystatin과 amphotericin B를 볼 수 있고¹²⁾ 그외에 화학제로서 imidazole계통의 수종과 5-fluorocytosine등을 볼

수 있다. 따라서 진균감염의 치료에서도 위의 여러 가지 약제의 단점들을 보완하기 위하여 medoff등에 의하여 십재성 진균증의 치료에 항진균제의 복합처리에 의한 관심을 보이기 시작한 뒤 여러 학자들에 의하여 이에 대한 실험들이 실시되고 복합처리에 의한 항진균력의 상승효과를 발표하기 시작하였다^{7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16}. 특히 *Candida sp.*에 대한 연구로서 *montagomeriae* 등¹⁰, Hamilton-Miller¹¹, Medoff등¹², Ratenovich 등¹³, Shadomy 등¹⁴ 그리고 Titsworth 및 Grunberg¹⁵ 등은 amphotericin B와 5-fluorocytosine을 복합처리함으로써 Hamilton-Miller¹¹, Hoepflich 및 Huston^{12, 13} 등 그리고 고등¹⁶은 5-fluorocytosine과 imidazole 유도체 및 amphotericin B를 복합처리하여 좋은 항균력의 상승효과를 나타내었다고 하였으나 amphotericin B와 imidazole 계통의 약제중 miconazole과 econazole을 복합사용시에는 오히려 항균력의 길항작용을 나타내었다는 보고도 있다¹⁷. 또한 Perfect 및 Durack¹⁸는 cryptococcal meningitis 치료시 amphotericin B와 5-fluorocytosine 혹은 ketoconazole 사용시 별다른 항균력의 상승효과를 관찰할 수 없다고 발표하기도 하였다.

이에 저자들은 효과적인 여러 진균증중 *Candida* 증의 치료를 위한 기초적 연구의 일환으로서 구강내에서 *Candida sp.*를 동정분리하여 구강내 이들의 분포를 알아봄과 동시에 흔히 사용되는 항진균제인 amphotericin B, 5-fluorocytosine 및 ketoconazole의 시험관내 항진균력과 복합처리의 효과에 대하여 일련의 실험을 실시하였던 바 그 결과를 얻을수 있었기에 여기 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 실험재료

(1) 가검물 : 연세대학교 원주의과대학 부속 원주 기독병원 치과에 내원한 환자의 구강으로부터 얻은 가검물을 이용하였다.

(2) 배지 및 시약 : 실험에 사용한 배지는 미국 Difco 회사제품을 사용하였고 가타 시약은 시판되고 있는 일급시약을 사용하였다.

(3) 항진균제 : 실험에 사용된 항진균제인 amphotericin B (Fungizone, Squibb and Sons), 5-fluorocytosine (Hoffman La Roche) 및 Ketoconazole (Janssen Pharmaceutica)는 각각 제작사로부터 직접 분양받아 사용하였다.

2. 실험방법

(1) *Candida species*의 분리 및 동정 : 가검물을

직접 Kimmig 한천배지에 도말한 후 37°C 항온기에서 48시간 배양한 다음 배지에 자라난 집락의 형태, 냄새, 현미경적 형태등을 관찰 일차적으로 효모양 균주를 분리한 뒤 이를 대상으로 생리화학적 검사 및 형태학적 검사를 실시하여 *Candida sp.*를 동정하였다^{19, 20, 21, 22}.

(2) 항균제의 최저발육억제농도 검사

① 배지작성 : 한천배지내 확산방법을 이용하여 균 최저발육억제농도를 조사하였다. 즉 항균제들을 증류수 및 demethylsulfoxide (DMSO) 용액을 사용하여 용해시킨 다음 supplemented yeast-nitrogen base (SYNB) 한천배지*에 각항균제별로 1ml 당 100mcg 농도로부터 시작하여 배수희석방법으로서 희석하여 약제를 함유시킨 뒤 항균력검사용 배지로 사용하였다.

*Supplemented Yeast-Nitrogen Base Ager Medium

Yeast Nitrogen Base	6.7 gm
L-Asparagine	1.5 gm
Dextrose	10.0 gm
Bacto-Agar	15.0 gm
Distilled water	1000.0 ml
pH 4.6~5.0	

② 접종량 : 표준접종량으로서 supplemented yeast-nitrogen base 한천배지상에서 48시간 배양된 균주를 0.025% Tween 80 함유 멸균증류수를 이용하여 1ml 당 1×10^8 세포가 되게 균량을 조정하여 표준접종량으로 하였으며 접종량은 0.1ml 씩으로 하였다.

③ 판정방법 : 발육억제판정방법으로서는 약제함유배지에 표준접종량을 접종한 뒤 37°C 항온기에서 24시간 혹은 그 이상 배양하면서 대조군의 배지상에서 균의 발육이 육안으로 보이는 시기를 택하여 약제함유배지상에서 균발육억제 여부를 관찰 판정하였다.

(3) 항균제의 복합처리 성적

① Checkerboard 방법²³ : 실험하고자 하는 두 가지 항균제를 각각 1m 당 0.05mcg의 농도로 부터 100mcg의 농도까지 checkerboard 도표에 의거 단계적으로 복합함유시킨 배지를 작성하여 상기 균발육억제농도 검사방법에 준하여 균을 접종 배양한 뒤 Fractional inhibitory concentration (FIC) index²⁴를 산출하여 FIC index 값이 0.75이하일 경우 상승효과가 있는 것으로 2.0이상일 경우에는 길항작용이 있는 것으로 판정하였다.

② Killing curve 측정방법²⁵ : 이 방법은 checkerboard 방법이 일정시간대의 항균력을 조사하는

****Fractional Inhibitory Concentration(FIC) Index**

$$\frac{(A)}{(MIC_A)} \times \frac{(B)}{(MIC_B)} = FIC_A + FIC_B$$

= FIC index

(A) is the concentration of drug A which is the lowest inhibitory concentration in its row.

(MIC_A) is the MIC of the organism to drug A alone.

FIC_A is the fractional inhibitory concentration of drug A (B), (MIC_A) and FIC_B are defined in the same fashion for drug B.

Table 1. List of *Candida* sp. and Frequency of Occurrence Isolated from Oral Cavity

Generic Name	Number identified	Percent of occurrence
<i>Candida albicans</i>	36	85.6
<i>Candida parapsilosis</i>	2	4.8
<i>Candida tropicalis</i>	2	4.8
<i>Candida krusei</i>	1	2.4
<i>Candida stellatoidea</i>	1	2.4
Total	42	100.0

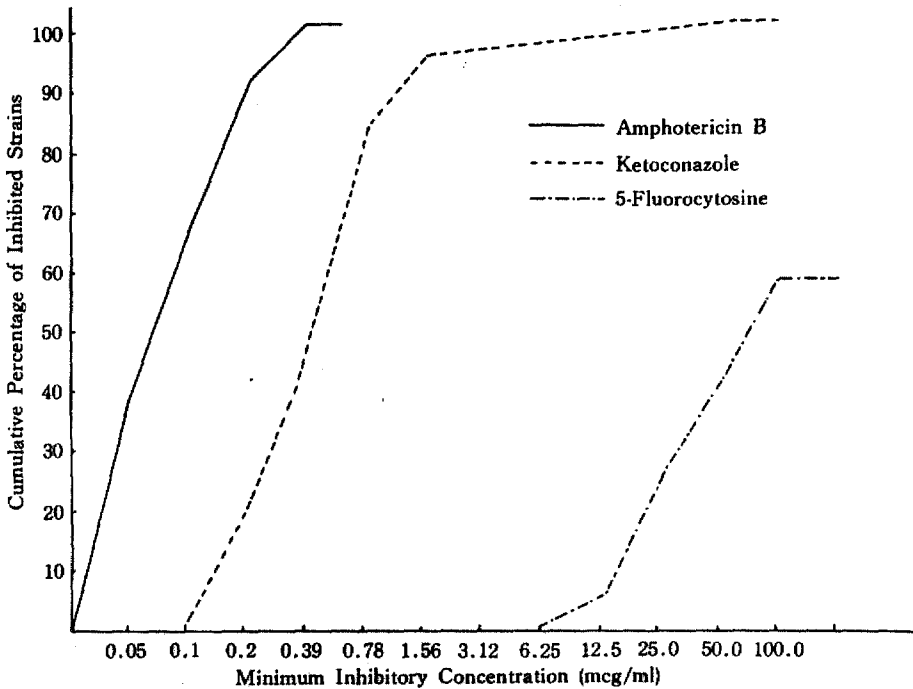


Fig. 1. Cumulative Percentage of Minimum inhibitory Concentration of *Candida* species to Amphotericin B, 5-Fluorocytosine and Ketoconazole

Table 2. Minimum Inhibitory Concentration (MIC) of Antifungal Agents against Isolated *Candida* species

Generic name	No. of Tested strainsj	MICs (mcg/ml)		
		Amb	KTZ	5-FC
<i>C. albicans</i>	36	0.05 - 0.39	0.2 - 50.0	12.5 - >100.0
<i>C. parapsilosis</i>	2	0.05, 1.56	0.2, 1.56	25.0, 50.0
<i>C. tropicalis</i>	2	0.05, 0.39	0.2, 1.56	25.0
<i>C. krusei</i>	1	0.39	0.78	25.0
<i>C. stellatoidea</i>	1	0.39	0.39	>100.0

AmB: Amphotericin B, KTZ: Ketoconazole, 5-FC: 5-Fluorocytosine

방법인 반면에 균사멸곡선 측정방법은 시간경과에 따른 균의 항균제에 대한 변화과정을 연속적으로 관찰하는 방법으로서 이용된다.

방법으로서 실험균주를 supplemented yeast nitrogen base 액체배지에 일정농도의 항균제를 단독 및 복합함유케한 뒤 접종하여 24, 48, 72 및 96시간별로 균발육현상을 집락형성유닛(colony forming unit: CFU)을 측정하여 성장곡선을 작성 판정하였다.

성적

1. *Candida species*의 동정성적

구강 가검물 총 200예중 *Candida sp.*로 동정이 가능하였던 균주는 42주이었으며 이들 42주에 대한 종별 동정결과를 보면 *Candida albicans*가 36주(85.6%)로서 가장 많았으며 다음 *Candida parapsilosis* 및 *Candida tropicalis*가 각각 2주씩이었고 *Candida krussi*와 *Candida stellatoidea*가 각 1주씩이었다(제 1 표).

2. 항균제에 대한 균최저발육억제 농도 성적

(1) **Amphotericin B**에 대한 성적: Amphotericin B에 대한 균최저발육억제농도를 보면 모든 *Candida sp.*가 1ml 당 0.05mcg~1.56mcg의 농도에서 모두 발육억제현상을 나타내었는데 이중 *Candida al-*

*bicans*는 1ml 당 0.05mcg~0.39mcg내의 농도에서 모두 발육억제현상을 보였고 *Candida parapsilosis*의 1주가 1ml 당 1.56mcg의 농도에서 발육억제현상을 보였다(제 2 및 3 표, 그림 1).

(2) **5-fluorocytosine**에 대한 성적: 5-fluorocytosine에 대한 균발육억제농도를 보면 모든 *Candida sp.*가 1ml 당 12.5mcg로 부터 실험을 실시한 최고농도인 100mcg의 농도에서도 발육억제현상을 나타내지 못하는 경우도 관찰되었으며 *Candida albicans* 역시 발육억제농도가 1ml 당 12.5mcg로 부터 발육억제현상을 보였으나 100mcg의 농도에서도 발육억제현상을 나타내지 않는 균주들을 18주나 관찰할 수 있었으며 *Candida stellatoidea* 1주 역시 100mcg에서 발육억제현상을 나타내지 않았다(제 2 및 3 표, 그림 1).

(3) **Ketoconazole**에 대한 성적: Ketoconazole에 대한 균최저발육억제 농도를 보면 *Candida sp.*의 경우 1ml 당 0.2mcg로 부터 50mcg의 농도에서 균발육억제 현상을 나타내었으며 *Candida albicans*의 경우에서도 역시 1ml 당 0.2mcg로 부터 50mcg의 농도에서 균발육억제 현상을 나타내었으며 이와같은 현상을 나타낸 균주는 2주이었고 대부분의 균주는 1ml 당 0.56mcg농도이내에서 발육억제현상을 나타내었다(제 2 및 3 표, 그림 1).

3. 항진균제 복합처리에 의한 항균력 성적

Table 3. Distribution of MICs of Three Antifungals Against 42 strains of Experimental *Candida species*

Antifungals	MICs (mcg/ml)											
	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	0.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100
AmB	17*	10	11	4								
KTZ			8	9	18	5					2	
5-FC									3	8	7	6

* No. of Experimental Strains

Table 4. Synergy of Amphotericin B/Ketoconazole and 5-Fluorocytosine/Ketoconazole against Experimental *Candida species*

Tested organisms	Drug combination	No. of Strains (%)		
		Synergism (<0.75)*	Indifference (0.75-2.0)	Antagonism (>2.0)
<i>Candida albicans</i>	Amphotericin B +	29	—	7
	Ketoconazole	(80.5)		(19.5)
	5-Fluorocytosine +	36	—	—
	Ketoconazole	(100.0)		

* Indicates FIC index

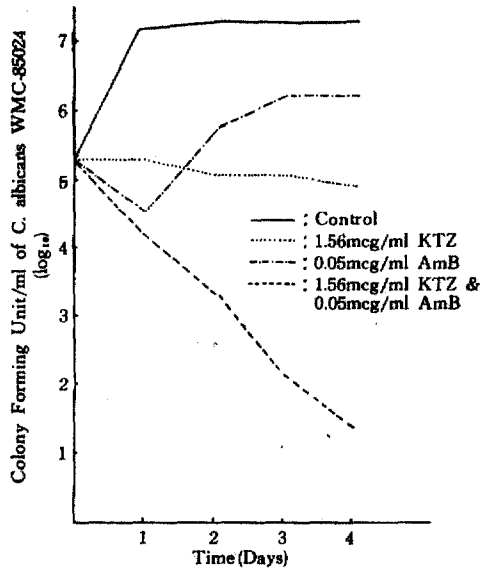


Fig. 2. Growth inhibition of *Candida albicans* WMC-85024 at the MIC (1.56mcg/ml) of Ketoconazole (KTZ) in combination with the MIC (0.05mcg/ml) of amphotericin B (AmB) over a 4-day period.

(1) Checkerboard 방법에 의한 성적

① Amphotericin B와 Ketoconazole 과의 복합처리 성적 : Checkerboard 방법에 의하여 amphotericin B와 ketoconazole 을 복합처리한 *Candida albicans* 36주에 대한 항균력 성적을 보면 단독처리시 균최저발육억제 농도는 amphotericin B 0.05~0.39 mcg/ml, ketoconazole 0.2~50 mcg/ml이었으나 복합처리후 균최저발육억제 농도는 amphotericin B 가 0.05~0.39 mcg/ml ketoconazole 은 0.05~12.5 mcg/ml로 나타났으며 FIC index 값은 0.75 보다 낮은 값을 나타낸 균주가 29주이었고 7주는 FIC index 값이 2.0 이상으로서 길항작용이 있음을 관찰할 수 있었다(제 4 표).

② Ketoconazole 과 5-fluorocytosine의 복합처리 성적 : Ketoconazole 과 5-fluorocytosine을 복합처리한 후 항균력 성적을 보면 *Candida albicans*에 대한 실험성적에서 ketoconazole을 단독처리하였을 경우의 균발육억제농도가 0.2~50 mcg/ml, 5-fluorocytosine의 성적은 12.5~>100 mcg/ml이었으나 복합처리한 뒤의 발육억제농도는 ketoconazole의 경우 0.1~12.5 mcg/ml 5-fluorocytosine 3.12~12.5 mcg/ml로 나타났으며 FIC index 값 모두 0.75 보다 낮은 값을 나타내어 모두 상승효과가 있음을 관찰할 수 있었다(제 4 표).

(2) 균사멸곡선(Killing curve) 측정방법에 의한 성적 : Checkerboard 방법에 의하여 상승효과가 나

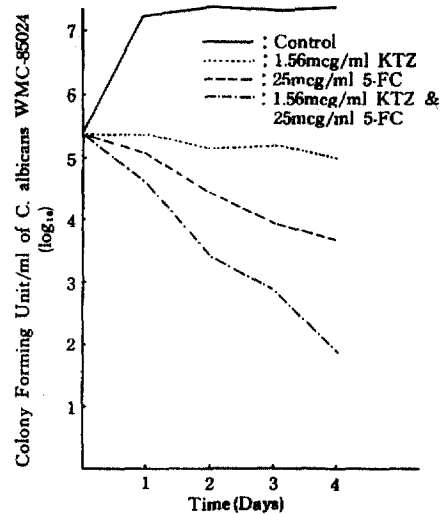


Fig. 3. Growth inhibition of *Candida albicans* WMC-85024 at the MIC (1.56 mcg/ml) of Ketoconazole (KTZ) in combination with the MIC (25mcg/ml) of 5-fluorocytosine (5-FC) over a 4-day period.

타난 균주중 한주인 *Candida albicans* WMC-85024 주를 사용하여 성장곡선을 측정하였던 바 ketoconazole(MIC: 1.56 mcg/ml)은 시간의 경과에 따른 약제의 항균력을 볼 수 있어 계속적인 균발육억제현상을 나타내었고 amphotericin B(MIC: 0.05 mcg/ml)은 약제처리후 24시간내에서는 균발육억제현상을 보였으나 24시간 경과후 부터는 균의 발육현상이 나타나는 것을 볼 수 있어 항균력이 감소됨을 알 수 있었다. 또한 5-fluorocytosine(MIC: 25 mcg/ml)로서 처리하였을 경우 역시 항균력을 볼 수 있었다. 그러나 두 약제를(amphotericin B+ketoconazole 및 5-fluorocytosine+ketoconazole) 복합처리하였을 경우에는 시간경과에 따라 항균력이 증가하고 있음을 관찰할 수 있어 항균제 복합처리시 상승효과를 관찰할 수 있었다(그림 2 및 3).

고 찰

1900년도 초 항진균제로서 potassium iodide나 Whitfield연고등이 사용되기 시작한 이래 1950년경부터 급격한 진균감염의 증가현상에 따라 진정한 의미에서 항진균력을 가진 항생제로서 1950년 polyene 계통의 nystatin을 비롯하여 1955년경 amphotericin B의 개발 후 여러학자들에^{7, 10, 14, 22, 27, 29, 32, 37, 38, 40, 43} 의하여 항균력을 가진 수종의 항생물질과 합성화학제등이 개발되었으며 1963년에는 fluorinated pyrimidine 계통의 일종인 5-fluorocytosine

sine (flucytosine)이 합성되어 수종 효모양진균에 대하여 항진균력이 있다고 발표되었다^{11,12}. 한편 Wooley¹³에 의하여 imidazole계통의 일종인 benzimidazole이 항균력을 가지고 있다는 것이 처음 보고된 이래 많은 학자들^{14,15,16,17}에 의하여 여러 종류의 imidazole계통의 약품들에 대한 항균력 조사 발표된 바 있으며 현재도 이에 대한 연구는 계속되고 있는 형편이다.

이들 항진균제중 흔히 사용되고 있는 것들로서는 대표적인 것들이 amphotericin B를 비롯하여 5-fluorocytosine, griseofulvin, nystatin, pimarinin 등과 tolnaftate 등이 있으며 근래에 와서 imidazole계통의 수종이 있음을 알 수 있다.

이들에 대한 항진균작용을 보면 amphotericin B는 세포막에 존재하고 있는 sterol과 결합하여 투과성을 변화시키므로써 항진균력을 나타낸다고 발표하였고¹⁸ 5-fluorocytosine은 세포내에 흡수되어 pyrimidine의 생합성을 방해 결국 진균 핵산합성을 저해하는 작용을 일으키므로써 항진균력을 일으킨다고 하였다^{19,20}. 또한 imidazole계통의 약품들은 화학구조상 비슷한 점에 의하여 약제와 adenine 및 guanine의 3자간 결합저지작용에 의하여 항균력을 나타내며 특히 ketoconazole은 진균세포막에 작용시 sterol의 존재와 관계 없이 세포막을 파괴하고 아울러 purine과 glutamine uptake에 방해물 주며 세포내의 peroxisome 함량변화와 catalase기능의 변화등을 일으키어 항진균력을 나타낸다고 하였다^{21,22}.

이와같은 항진균제들의 항균력 성적을 보면 ketoconazole의 *Candida* sp.에 대한 균발육억제 농도는 대부분의 경우 0.02~80 mcg/ml이라 학자들이 발표하였으며^{23,24,25,26,27,28} amphotericin B는 0.05~37 mcg/ml라 주장하였고^{29,30,31,32,33,34,35} 5-fluorocytosine의 경우에는 0.46~100 mcg/ml의 농도에서 균발육억제현상을 관찰할 수 있었다고 주장하였다^{36,37,38,39,40,41,42}. 이를 본 실험결과와 비교하여 보면 실험균주 42주에서 amphotericin B의 경우 균발육억제농도가 0.05~1.56 mcg/ml, ketoconazole의 경우는 0.2~50 mcg/ml 그리고 5-fluorocytosine은 12.5~100 mcg/ml로 나타난 점을 보면 5-fluorocytosine의 성적이 타 연구자들의 결과보다 좀 높은 점을 제외하고는 일치하는 점이라 하겠으며 5-fluorocytosine의 균발육억제농도가 높은 점도 여러 가지 점을 고려할 경우 가능할 것으로 생각된다.

한편 수년전 부터 Medoff 등에 의하여 심재성 진균증의 치료에 항진균제의 복합사용에 대한 관심을 보이기 시작한 뒤 여러 학자들^{10,17,22,31,43}에 의하여 약

제 복합사용시 우수한 항균력을 나타낸다고 발표하였으며 특히 *Candida* sp.에 대한 연구로서 Hamilton-Miller⁴⁴, Medoff 등⁴⁵, Rabinovich 등⁴⁶, Shadomy 등⁴⁷은 amphotericin B와 5-fluorocytosine을 복합처리하므로써 Hamilton-Miller⁴⁸, Hoeprich 및 Huston^{49,50} 그리고 고등⁵¹은 5-fluorocytosine과 imidazole유도체 및 amphotericin B를 복합처리한 성적을 발표하고 우수한 상승효과를 볼 수 있었다고 주장하였으나 amphotericin B와 clotrimazole⁵² econazole⁵³ 혹은 miconazole^{54,55}과 복합처리할 경우에는 길항작용을 나타낸다고도 발표하였다. 그러나 amphotericin B와 ketoconazole과 복합처리할 경우에는 상승작용을 나타내어 단독처리시보다 4배 이상의 발육억제농도의 상승효과를 관찰하였다고 주장한 바도 있다^{56,57}.

이를 본 실험과 비교하여 보면 amphotericin B와 ketoconazole을 복합사용하였을 경우 실험 *Candida albicans* 36주중 29주가 상승효과를 나타내어 amphotericin B는 0.05~0.39 mcg/ml, ketoconazole은 0.05~12.5 mcg/ml의 균발육억제농도를 나타내었고 FIC index 값 역시 0.75 이하의 값을 나타내었다. 또한 5-fluorocytosine 및 ketoconazole 복합처리시에 역시 균발육억제농도가 3.12~12.5 mcg/ml 및 0.1~12.5 mcg/ml로서 실험균주 모두가 상승효과를 나타낸 점은 타 연구자들의 연구결과와 일치하는 점이라 하겠고 amphotericin B와 ketoconazole 복합처리시 7주가 길항작용을 나타내었는데 이는 Sad 및 Feingold⁵⁸ 등의 ketoconazole 존재하의 amphotericin B 감수성 *Candida albicans*가 저항성을 갖는다는 보고와 Smith 등⁵⁹의 *C. neoformans*의 결과 약제처리 초기에는 길항작용을 나타내나 처리기간의 경과에 따라 감수성을 나타낸다는 점등을 고려하여 볼때 본 균사멸폭선 실험에서도 동일한 결과를 볼 수 있었다는 점에서 일치하는 결과라 하겠으며 이는 감수성 결과 관정에 유의점을 제시한 것이라 하겠다.

이상 실험결과를 종합하여 볼때 항균력의 실험이 실험동물을 통한 생체내 실험을 통하여 좀더 체계적으로 실시되어야 할 것으로 생각되며 본 실험에서 사용된 균주 이외의 여러 종류의 진균류들에 대하여서도 이와같은 연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

결 론

연세대학교 원주의과대학 부속 원주기독병원 치료과에 내원한 환자들로부터 채취한 구강가검물을

사용하여 실시한 일련의 실험에서 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 환자 총 200명으로 부터 분리한 *Candida* spp.는 총 42주(21.0%)이었으며 이를 동정한 결과 *Candida albicans*가 36주(85.6%)로서 수위를 차지하고 있었으며 다음 *Candida parapsilosis* 및 *Candida tropicalis*가 각각 2주(4.8%)씩이었고 *Candida krusei*와 *Candida stellatoidea*가 각 1주(2.4%)씩이었다.

2. 항진균제들의 *Candida* sp.에 대한 균발육최저농도는 amphotericin B는 0.05~1.56 mcg/ml, ketoconazole은 0.2~50 mcg/ml 그리고 5-fluorocytosine은 12.5~>100mcg/ml로서 amphotericin B의 항균력이 가장 우수하였으며 5-fluorocytosine은 실험최고농도는 100mcg/ml의 농도에서도 발육억제현상을 나타내지 않는 균주가 18주나 있어 가장 낮은 항균력을 나타내었다.

3. 항균력 복합처리에 의한 항균력 성적을 보면 amphotericin B와 ketoconazole 복합처리시 균발육억제농도가 0.05~0.39 mcg/ml 및 0.05~1.25 mcg/ml로서 실험균주 36주중 29주가 상승효과를 나타내고 7주는 길항작용을 나타내었으며 ketoconazole과 5-fluorocytosine의 복합처리시는 균최저발육억제농도가 3.12~12.5 mcg/ml와 0.1~12.5 mcg/ml로서 실험균주 모두가 상승효과를 나타내었다.

참 고 문 헌

- 1) Abernathy RS: Treatment of systemic mycosis. *Medicine*, 52:385, 1973.
- 2) Ahern, DG and McGlohn MS: In vitro susceptibility of sucrose negative *Candida tropicalis*, *Candida lusitanae* and *Candida norvegensis* to amphotericin B, 5-fluorocytosine, miconazole and ketoconazole. *J. Clin. Microbiol.*, 19:412, 1984.
- 3) Arthur LJH: Pulmonary candidosis. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 62:906, 1969.
- 4) Artis WM, Odle BM and Jones HE: Griseofulvin-resistant dermatophytosis correlates with in vitro resistance. *Arch. Dermatol.*, 117:16, 1981.
- 5) Ashcraft K and Leape L: Candida sepsis complicating parenteral feeding. *JAMA*, 212:454, 1970.
- 6) Balandran L: A cutaneous manifestation of systemic candidiasis. *Ann. Intern. Med.*, 78:400, 1973.
- 7) Bannatyne RM and Cheung R Comparative susceptibility of *Candida albicans* to amphotericin B and amphotericin B methyl ester. *Antimicrob. Agents*

Chemother., 12:449, 1977.

- 8) Barnett JA, Payne RW and Yarrow D: Yeasts: Characteristics and Identification. Cambridge University Press, 1983.
- 9) Beggs WH, Sarosi GA and Steele NM: Inhibition of potentially pathogenic yeast like fungi by clotrimazole in combination with 5-fluorocytosine or amphotericin B. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 9:863, 1974.
- 10) Beggs WH, Sarosi GA and Walker M: Synergistic action of amphotericin B and rifampin against *Candida* species. *J. Infect. Dis.*, 133:206, 1976.
- 11) Bennett JE: Chemotherapy of systemic mycoses. *New Engl. J. Med.*, 290:30, 1974.
- 12) Bennett JE: Drugs five years later: Flucytosine. *Ann. Intern. Med.*, 86:319, 1977.
- 13) Bonner DP, Tewari RP, Solotarovsky M, Mechliniski W and Schaffner CP: Competitive chemotherapeutic activity of amphotericin B and amphotericin B methyl ester. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 7:724, 1975.
- 14) Borelli D, Funes J, Leiderman E, Respreo MA, Bran JL, Legendre R, Levine HB and Stevens DA: Ketoconazole, an oral antifungal laboratory and clinical assessment of imidazole drugs. *Postgrad. Med. J.*, 55:657, 1979.
- 15) Campbell MC and Stewart, JC: The Medical Mycology, Handbook, A Wiley Med. Publ. Co., 1980.
- 16) Cohen AC: Pulmonary moniliasis. *Am. J. Med. Sci.*, 226:16, 1953.
- 17) Cosgrove RF, Beezer AE and Miles RJ: In vitro studies of amphotericin B combination with the imidazole antifungal compounds clotrimazole and miconazole. *J. Infect. Dis.*, 138:681, 1978.
- 18) Curry CR and Quie PG: Fungal septicemia in patients receiving parenteral hyper-alimentation. *New Engl. J. Med.*, 285:1221, 1971.
- 19) DeNollin S and Borgers M: The ultrastructure of *Candida albicans* after in vitro treatment with miconazole. *Sabouraudia*, 12:341, 1974.
- 20) DeNollin S and Borgers M: An ultrastructural and cytochemical study of *Candida albicans* after in vitro treatment with imidazole. *Mykosen*, 19:317, 1976.
- 21) DeVita VT and Utz JP: Candida meningitis. *Arch. Intern. Med.*, 117:527, 1966.
- 22) Dixon D, Shadomy S, Shadomy JH, Espinel-Ingroff A and Kerkering TM: Comparison of the in vitro an-

- tifungal activities of miconazole and a new imidazole, R41400. *J. Infect. Dis.*, **138**:245, 1978.
- 23) Dupont B and Drouhet E: In vitro synergy and antagonism of antifungal agents against yeast-like fungi. *Postgrad. Med. J.*, **55**:683, 1979.
 - 24) Emmons GW, Binford CH, Utz JP and Kwon-Chung KJ: *Medical Mycology*, 3rd Eds., Lea & Febiger, 1977.
 - 25) Epstein JB, Pearsall NN and Truelove EC: Oral candidiasis. *Oral Surg.*, **51**:32, 1981.
 - 26) Graybill, JR, Williams DM, Van-Cutsen E and Drutz DJ: Combination therapy of experimental histoplasmosis cryptococcosis with amphotericin B and ketoconazole. *Rev. Infect. Dis.*, **2**:551, 1980.
 - 27) Hamilton-Miller, JMT: Chemistry and biology of polyene macrolide antibiotics. *Bacteriol. Rev.*, **37**:166, 1973.
 - 28) Hamilton-Miller JMT: A comparative in vitro study of amphotericin B, clotrimazole and 5-fluorocytosine against clinically isolated yeasts. *Sabouraudia*, **10**:276, 1972.
 - 29) Heel RC, Brodgen RN, Pakes GE, Speight TM and Avery GS: Miconazole: A preliminary review of its therapeutic efficacy in systemic fungal infections. *Drugs*, **19**:7, 1980.
 - 30) Heeres J, Backx LJJ, Mostmans JH and Van-Cutsen J: Antimycotic imidazoles, *J. Med. Chem.*, **22**:1003, 1979.
 - 31) Higgs JM and Wells RS: Chronic mucocutaneous candidiasis. *Brit. J. Dermatol.*, **86**:8, 1972.
 - 32) Herrell WE: The antifungal activity of 5-fluorocytosine, *Clin. Med.*, **78**:11, 1971.
 - 33) Hoepfich PD and Huston AC: Susceptibility of *Coccidioides immitis* *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans* to amphotericin B, fluorocytosine and clotrimazole, *J. Infect. Dis.*, **132**:133, 1975.
 - 34) Hoepfich PD and Huston AC: Effect of culture media on the antifungal activity of miconazole and amphotericin B methyl ester, *J. Infect. Dis.*, **134**:336, 1976.
 - 35) Holbrook WD and Rodgers GD: Candidal infection: experience in a British Dental Hospital, *Oral Surg.* **39**:122, 1980.
 - 36) Holbrook WP and Kippax R: Sensitivity of *Candida albicans* from patients with chronic oral candidiasis, *Postgrad. Med. J.*, **55**:692, 1979.
 - 37) Holt J: Topical pharmacology of imidazole antifungals. *J. Cutan. Pathol.*, **3**:45, 1976.
 - 38) Hughes EC, Harris C, Moody JA, Peterson LR and Gerding DN: In vitro activities of amphotericin B in combination with four antifungal agents and rifampin against *Aspergillus* spp., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **25**:560, 1984.
 - 39) Joklik UK, Willett HP and Amos DB: *Zinsser Microbiology*, 18th Eds. Appleton-Century-Crofts, 1984.
 - 40) Kobayashi CS and Medoff G: Antifungal agents; recent developments. *Ann. Rev. Microbiol.*, **31**:291, 1977.
 - 41) Kotler-Brajtburg J Medoff G Kobayashi GS Boggs S Schleninger D Pandey RC and Rinehart KL: Classification of polyene antibiotics according to chemical structure and biological effects. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **15**:716, 1979.
 - 42) Kroll J: Mucocutaneous candidiasis in mother and son, *Arch. Dermatol.*, **108**:259, 1973.
 - 43) Lorian V: *Antibiotics in Laboratory Medicine*, Williams & Wilkins, 1980.
 - 44) Medoff G, Comfort M and Kobayashi GS: Synergistic action of amp amphotericin B and 5-fluorocytosine against yeast-like organisms, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **138**:574, 1971.
 - 45) Moody MR, Young VM, Morris MJ and Schimpff SC: In vitro activities of miconazole, miconazole nitrate and ketoconazole alone and combined with rifampin against *Candida* spp. and *Torulopsis glabrata* recovered from cancer patients, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **17**:871, 1980.
 - 47) Moore GS and Jaciow DM: *Mycology for the Clinical Laboratory*, Reston Publication Co., 1979.
 - 48) Perfect JR and Durack DT: Treatment of experimental cryptococcal meningitis with amphotericin B, 5-fluorocytosine and ketoconazole. *J. Infect. Dis.*, **146**:429, 1982.
 - 49) Pinslos GJ and Pretorius PJ: *Candida albicans* endocarditis. *Am. J. Dis. Child.*, **111**:446, 1966.
 - 50) Polak A: Determination de la synergie entre la 5-fluorocytosine et trois derives de l'imidazole au moyen de differents modeles in vitro et in vivo, *Bull. Soc. Mycol. Med.*, **9**:263, 1980.
 - 51) Rabinovich S, Shaw BD, Bryant T and Donta ST: Effect of 5-fluorocytosine and amphotericin B against

- Candida albicans* in mice, *J. Infect. Dis.*, **130**:28, 1974.
- 52) Record CO, Skinner JM: *Candida* endocarditis treated with 5-fluorocytosine. *Brit. Med. J.*, **1**:262, 1971.
- 52) Rieth H: Hefe-Mykosen, Urban & Schwarzenber, 1979.
- 54) Schacter LP, Dwellen RJ, Rathbun HK and Buchanan B: Antagonism between micronazole and amphotericin B. *Lancet* **ii**:318, 1976.
- 55) Shadomy S: In vitro studies with 5-fluorocytosine. *Appl. Microbiol.*, **17**:871, 1969.
- 56) Shadomy S and Espinel-Ingroff A: Susceptibility testing of antifungal agents, In *Manual Clinical Microbiology*, 2nd Ed., edited by Lennette, EH, Spaulding, EH and Truant, JP, American Society for Microbiology, Washington DC, p. 569, 1974.
- 57) Shadomy S, Kirchoff CB and Espinel-Ingroff A: In vitro activity of 5-fluorocytosine against *Candida* and *Torulopsis* species. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **3**:9, 1973.
- 58) Shadomy S, Wanger G, Espinel-Ingroff A and Davis BA: In vitro studies with combinations of 5-fluorocytosine and amphotericin B. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **8**:117, 1975.
- 59) Smith D, McFadden HW and Miller NG: Effect of ketoconazole and amphotericin B on encapsulated and non-encapsulated strains of *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **24**:851, 1983.
- 60) Steer PI, Marks MK, Klite PD and Eickhoff TC: 5-fluorocytosine an oral antifungal compound. *Ann. Intern. Med.*, **76**:15, 1972.
- 61) Sud IJ and Feingold DS: Effect of ketoconazole on the fungicidal action of amphotericin B in *Candida albicans*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **23**:185, 1983.
- 62) Titsworth E and Grunberg E: Chemotherapeutic activity of 5-fluorocytosine and amphotericin B against *Candida albicans* in mice. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **41**:306, 1973.
- 63) Utz CP and Shadomy S: Antifungal activity of 5-fluorocytosine as measured by disc diffusion susceptibility testing. *J. Infect. Dis.*, **135**:970, 1977.
- 64) Woolley DW: Some biological effects produced by benzimidazole and their reversal by purines. *J. Biol. Chem.*, **152**:225, 1944.
- 65) Weinstein J: Current antifungal therapy; In Weinstein and Fields, *Seminars in Infectious Diseases*, p. 122, 1978.
- 66) 고춘명, 주혜정, 박형식: *Candida* 균주에 대한 항진균제 amphotericin B, clotrimazole 및 5-fluorocytosine 의 단독 및 복합처리에 따른 항균력검사. *대한미생물학회지*, **19**: 35, 1984.