

銀翹散과 Rofloxacin 併用이 호기성 Gram(+) 細菌株에 대한 試驗管内 抗菌力에 미치는 영향

신호필 · 전귀옥* · 박미연 · 김대준 · 최해운 · 김종대

대구한의대 한의학과 폐계내과학교실

Effects of In Vitro Synergism of Eunkyo-san and Rofloxacin against 9 Strains of Aerobic Gram(+) Bacteria

Ho Pill Shin, Kwi Ok Jeon*, Mee Yeon Park, Dae Jun Kim, Hae Yun Choi, Jong Dae Kim

Division of Respiratory System, College of Oriental Medicine, Daegu Haany University, Korea

In order to evaluate the in vitro synergic effect of Eunkyo-san, with quinolone antibiotics, rufloxacin (RUFX), the minimal inhibitory concentration (MIC), MIC50 and MIC90 of single use of quinolones and concomitant treatment with Eunkyo-san against 9 strains of aerobic gram positive bacteria. The obtained results were as follows : In the case of aerobic gram positive bacteria, the MIC, MIC50 and MIC90 against Staphylococcus aureus, Staphylococcus aureus smith, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus pyogens, Streptococcus pneumoniae Type I, Type II and Type III was significantly decreased in concomitant treated groups with Eunkyo-san compared to those of single treated groups of RUFX, respectively. However, no significant changes were demonstrated against Bacillus subtilis and Enterococcus faecalis. In conclusion, the in vitro antibacterial activity of RUFX were increased against some strains of aerobic gram positive strains, especially, pneumococcus such as Staphylococcus and Streptococcus by concomitant use of Eunkyo-san.

Key words : Rofloxacin(RUFX), Eunkyo-san(銀翹散), Aerobic gram positive bacteria

서 론

최근 들어 사람의 수명연장과 만성질환, 악성종양 등의 증가에 따른 우수한 항생제의 지속적인 개발로 많은 생명을 구할 수 있게 되었지만 항생제를 지나치게 사용하여 이에 많은 부작용이 생기고 내성균도 많아지면서 중증감염이 증가되어 여러 가지의 새로운 문제점들에 직면하게 되었다¹⁾.

Quinolone계 항생제는 비교적 항균 스펙트럼이 넓고, 내성균의 출현이 적어 임상적으로 널리 사용되고 있으며 그에 따른 부작용으로 오심, 복부 불편감, 두통, 어지러움 등이 흔히 관찰되나²⁾ rufloxacin(RUFX)의 독성에 관한 보고는 극히 드물다. 그러나 RUFX은 다른 quinolone계 항생제에 비해 현저한 세포독성을 나타내고³⁾, 또 내성균의 출현 역시 우려되므로 그 사용량 조절 또는

오·남용의 방지에 대한 필요성이 대두되고 있는 실정이다⁴⁻¹⁰⁾.

현재 우리나라 또한 사회적 여건에 따른 항생제 남용이 가장 큰 문제점으로 부각되고 있으며, 이중 과량의 항생제 사용에 따른 내성균주의 출현이 우려되고 있는 실정이다. 이러한 독성을 완화시키기 위한 노력으로 새로운 항생제의 개발이나, 다른 약물과의 병용 같은 방법을 통한 사용 용량의 감소를 위한 노력이 활발히 진행되고 있다. 이제까지 한약처방과 quinolone계 항생제 병용투여에 관한 연구 보고로는 국내에서 麻黃潤肺湯과의 병용투여가 Gram(+) 세균주에 대한 시험관내 항균력에 미치는 효과를 연구하여 유의한 결과들은 발표되었으나, 銀翹散과의 병용효과에 대한 연구는 없는 실정이다¹¹⁻¹³⁾.

이에 저자는 《溫病條辨¹⁴⁾》에 기재되어 辛涼透表 清熱解毒의 效能 있어 현대에 폐렴과 같은 염증질환에 사용하는 銀翹散^{14,15)}과 대표적인 quinolone계 항생제 중 RUFX과의 병용효과를 알아보기 위해 호기성 균주 9종에 대한 시험관내 방법을 통해 관찰하여 유의한 결과를 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

* 교신저자 : 전귀옥, 대구시 수성구 상동 165 대구한의대부속 대구한방병원

· E-mail : 2079272@hanmail.net, · Tel : 053-770-2176

· 접수 : 2004/07/26 · 수정 : 2004/08/27 · 채택 : 2004/10/01

실 험

1. 재료

1) 약재

본 실험에 사용된 약재는 (주)한국신약 (Daejon, Korea)에서 구입하여 사용하였으며, 처방은 《溫病條辨¹⁴⁾》에 따랐으며 1첩의 내용과 분량은 아래와 같다(Table 1).

Table 1. The Amount and Composition of Eunkyo-san

藥物名	生藥名	用量 (g)
金銀花	<i>Lonicerae Flos</i>	40
連翹	<i>Forsythiae Frucus</i>	40
苦桔梗	<i>Platycodi Radix</i>	24
薄荷	<i>Menthae Herba</i>	24
牛蒡子	<i>Arctii Fructus</i>	24
淡豆豉	<i>Sojae Semen preparatum</i>	20
生甘草	<i>Glycyrrhiza Radix</i>	20
淡竹葉	<i>Lophatheri Herba</i>	16
荊芥穗	<i>Nepetae Spica</i>	16
Total		224

2) 실험균주

세균주는 일본 오츠카제약 보관 균주와 미국 ATCC 보관 균주를 구입하여 사용하였다. 본 실험에 사용된 균주는 호기성 그람양성균주(aerobic gram-positive) 9종을 사용하였으며, 균주는 구입 후 해동한 다음 일주일 간 계대하고, 실험을 실시하였다(Table 2).

Table 2. Aerobic Gram(+) Bacterial Strains

Aerobic Gram(+) Bacteria
<i>S. aureus</i> FDA 209P
<i>S. aureus</i> Smith
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228
<i>S. pyogenes</i> IID S-23
<i>E. faecalis</i> IFO 12580
<i>S. pneumoniae</i> Type I
<i>S. pneumoniae</i> Type II
<i>S. pneumoniae</i> Type III
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633

2. 방법

1) 실험균의 구분

대조약물로 rufloxacin(Merk, Darmstadt, Germany)을 사용하였으며, 대조약물을 단독 처리한 군(RUFX)과 항생제 처리 후 銀翹散 추출물을 각 50, 100 μ g/ml 농도로 처리한 실험군(RT1, RT2)의 3군으로 구분하여 실험을 실시하였고, 그룹별 특징은 다음과 같다(Table 3).

Table 3. Experimental Grouping Used in This Study

Group ID	Types of Used Quinolone	Dosage of Herbal-Drug ¹⁾
RUFX	Rufloxacin	None
RT1	Rufloxacin	50 μ g/ml
RT2	Rufloxacin	100 μ g/ml

1) Eunkyo-san extracts were used in this study.

2) 항생제 용량설정

한천평판희석법(일본 화학요법학회 표준법 및 일본 화학요법학회 혐기성균 측정법 검토위원회법)에 따라 RUFX은 100 μ g/ml에서부터 0.003 μ g/ml까지 2배씩 희석하여 사용하였으며(16단계), 銀翹散 추출물 첨가군에서는 대조약물을 100 μ g/ml에서부터 0.003 μ g/ml까지 2배씩 희석한 후 각각 50, 100 μ g/ml의 銀翹散 추출물을 첨가하였다.

3) 약물 조제

선정된 약제 1첩 분량(224g)을 취하여 정제수 2000ml로 가열 추출한 후 흡인 여과한 여과액을 rotary vacuum evaporator (N-N type; LAB Camp, Dajeon, Korea)로 감압·농축하여 점조성의 추출물을 얻은 다음 programmable freeze dryer (PVTFD10A; Ilshin Lab., Seoul, Korea)를 사용하여 동결 건조시켜 1첩당 3.50g (수율 1.56%)의 추출물을 얻어 실험에 사용하였다.

4) MIC 측정

한천평판희석법을 사용하였다. 즉, 호기성의 표준 균주는 37 $^{\circ}$ C에서 18시간 전 배양(MHB 또는 BHIA, Difco, Detroit, USA)하여 UV-spectro-photometer를 이용하여 optical density(OD; 550nm) 값을 측정하고 10⁶ cells/ml의 균을 100 μ g/ml에서부터 0.006 μ g/ml까지 2배씩 희석된 약물 또는 생약이 함께 첨가된 agar microplate에 5 μ l씩 분주하였다. 최소발육억제농도(MIC)의 판정은 OD 값을 측정하여 무처리 대조군에 비해 감소된 최저약물농도를 MIC로 결정하였으며, OD 값을 기준으로 90%발육억제농도(MIC90)와 50%발육억제농도(MIC50)를 계산하였다.

5) 통계처리

MIC는 5번의 반복실험을 통해 평균 \pm 표준편차(mean \pm S. D.)로 표시하였으며, 銀翹散 추출물을 가한 군과 銀翹散 추출물을 첨가하지 않은 대조군을 평가하기 위하여, 비첨가군(RUFX군)과 비교하여, Mann-Whitney Wilcoxon's test로 유의성을 검증하였으며, p value가 0.05이하일 때 유의성을 인정하였다. MIC50과 MIC90은 Probit 방법으로 계산하였으며, 통계처리는 SPSS for Windows (Release 6.1.2, SPSS Inc., USA)를 사용하였다.

결 과

1. 호기성 그람양성균에 대한 MIC

1) Staphylococcus aureus FDA 209P에 대한 MIC

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) FDA 209P에 대한 MIC는 RUFX군에서는 0.430 \pm 0.214 μ g/ml로 관찰되어 RUFX는 *S. aureus* FDA 209P 균주에 대해 항균력을 나타내는 것으로 관찰되었다. 한편 RT1과 RT2군에서도 각각 0.141 \pm 0.078과 0.068 \pm 0.041 μ g/ml로 관찰되어 RUFX군에 비하여 유의성 있는(p<0.05 또는 p<0.01) 감소가 인정되었다. MIC50은 RUFX군에서는 0.68 \pm 0.20 μ g/ml로 관찰되었으며 RT1과 RT2군에서는 각각 0.23 \pm 0.13과 0.11 \pm 0.06 μ g/ml로 관찰되어 RUFX군에 비하여 유의성 있는(p<0.05 또는 p<0.01) 감소가 인정되었다. MIC90은 RUFX군에서는 1.22 \pm 0.27 μ g/ml로 관찰되었으며 RT1과 RT2군에서도 각각 0.45 \pm 0.27와 0.23 \pm 0.13 μ g/ml(p<0.01)로 관찰되어 RUFX군에 비

하여 유의성 있는($p < 0.05$ 또는 $p < 0.01$) 감소가 인정되었다.(Fig. 1)

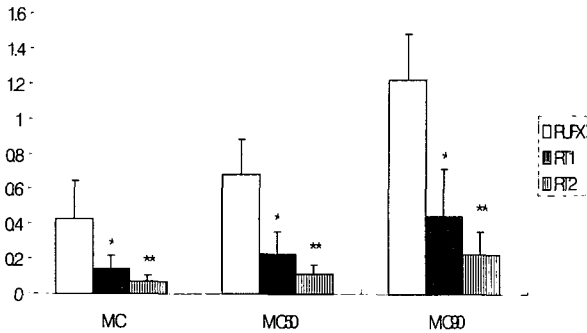


Fig. 1. MIC, MIC50 and MIC90 against *S. aureus* FDA 209P of RUFX and their concomitant treatment with Eunkyo-san (Mean \pm S. D., $\mu\text{g}/\text{ml}$). Group ID was listed in Table 3. * $p < 0.05$ compared to that of RUFX. ** $p < 0.01$ compared to that of RUFX

2) *Staphylococcus aureus* smith에 대한 MIC

Staphylococcus aureus smith (*S. aureus* smith)에 대한 MIC는 RUFX군에서는 $0.781 \pm 0.478 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되어 RUFX은 *S. aureus* smith 균주에 대해 항균력을 나타내는 것으로 관찰되었다. 한편 RT1과 RT2군에서는 각각 0.176 ± 0.127 과 $0.064 \pm 0.033 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되어 RUFX군에 비하여 유의성 있는($p < 0.01$) 감소가 인정되었다. MIC50은 RUFX군에서는 $2.66 \pm 1.02 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되었으며 RT1과 RT2군에서는 각각 0.27 ± 0.13 과 $0.10 \pm 0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되어 RUFX군에 비하여 유의성 있는($p < 0.01$) 감소가 인정되었다. MIC90은 RUFX군에서는 $4.84 \pm 2.40 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되었으며 RT1과 RT2군에서도 각각 0.56 ± 0.22 와 $0.20 \pm 0.08 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되어 RUFX군에 비하여 유의성 있는($p < 0.01$) 감소가 인정되었다.(Fig. 2)

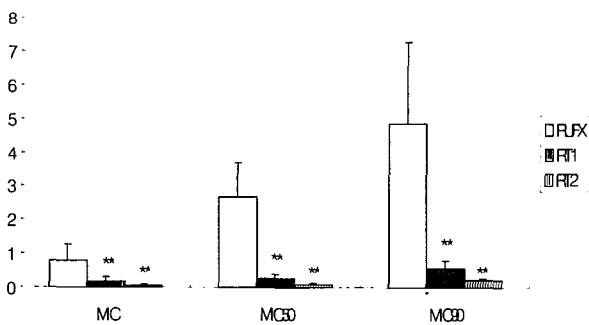


Fig. 2. MIC, MIC50 and MIC90 against *S. aureus* smith of RUFX and their concomitant treatment with Eunkyo-san (Mean \pm S. D., $\mu\text{g}/\text{ml}$). Group ID was listed in Table 3. ** $p < 0.01$ compared to that of RUFX

3) *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228에 대한 MIC

Staphylococcus epidermidis (*S. epidermidis*) ATCC 12228에 대한 MIC는 RUFX군에서는 $0.859 \pm 0.428 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되어 RUFX는 *S. epidermidis* ATCC 12228 균주에 대해 항균력을 나타내는 것으로 관찰되었다. 한편 RT1과 RT2군에서는 각각 0.273 ± 0.288 과 $0.215 \pm 0.107 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되어 RUFX군에 비하여 유의성 있는($p < 0.05$ 또는 $p < 0.01$) 감소가 인정되었다. MIC50은 RUFX군에서는 $2.05 \pm 0.70 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되었으며 RT1과 RT2군에

서는 각각 0.048 ± 0.49 와 $0.31 \pm 0.26 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되어 RUFX군에 비하여 유의성 있는($p < 0.05$ 또는 $p < 0.01$) 감소가 인정되었다. MIC90은 RUFX군에서는 $4.06 \pm 1.44 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되었으며 RT1과 RT2군에서는 각각 0.97 ± 1.03 과 $0.61 \pm 0.47 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되어 RUFX군에 비하여 유의성 있는($p < 0.01$) 감소가 인정되었다.(Fig. 3)

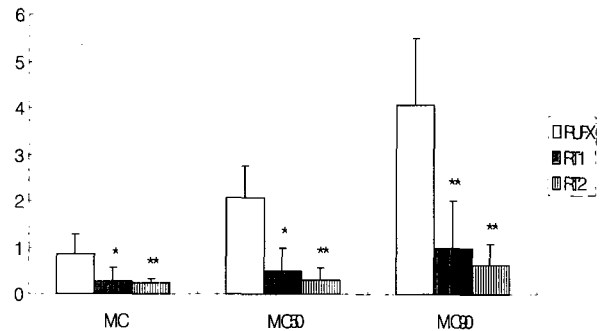


Fig. 3. MIC, MIC50 and MIC90 against *S. epidermidis* ATCC 12228 of RUFX and their concomitant treatment with Eunkyo-san (Mean \pm S. D., $\mu\text{g}/\text{ml}$). Group ID was listed in Table 3. * $p < 0.05$ compared to that of RUFX. ** $p < 0.01$ compared to that of RUFX

4) *Streptococcus pyogenes* IID S-23에 대한 MIC

Streptococcus pyogenes (*S. pyogenes*) IID S-23에 대한 MIC는 RUFX군에서는 $27.500 \pm 13.693 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되어 RUFX은 비교적 낮은 항균력을 나타내는 것으로 관찰되었다. 한편 RT1과 RT2군에서는 각각 10.000 ± 3.423 과 $7.500 \pm 4.793 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되어 RUFX군에 비하여 유의성 있는($p < 0.05$) 감소가 인정되었다. MIC50은 RUFX군에서는 $61.82 \pm 31.83 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되었으며 RT1과 RT2군에서는 각각 21.07 ± 8.59 와 $15.16 \pm 9.81 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되어 RUFX군에 비하여 유의성 있는($p < 0.05$ 또는 $p < 0.01$) 감소가 인정되었다. MIC90은 RUFX군에서는 $111.66 \pm 62.16 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되었으며 RT1과 RT2군에서도 각각 38.54 ± 16.04 와 $26.39 \pm 14.30 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되어 RUFX군에 비하여 유의성 있는($p < 0.05$ 또는 $p < 0.01$) 감소가 인정되었다.(Fig. 4)

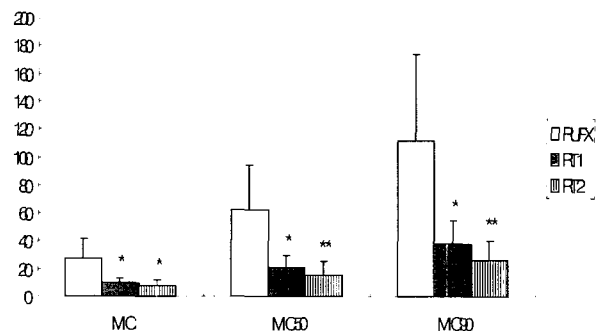


Fig. 4. MIC, MIC50 and MIC90 against *S. pyogenes* IID S-23 of RUFX and their concomitant treatment with Eunkyo-san (Mean \pm S. D., $\mu\text{g}/\text{ml}$). Group ID was listed in Table 3. * $p < 0.05$ compared to that of RUFX. ** $p < 0.01$ compared to that of RUFX

5) *Enterococcus faecalis* IFO 12580에 대한 MIC

Enterococcus faecalis (*E. faecalis*) IFO 12580에 대한 MIC는 RUFX군에서는 $42.500 \pm 34.911 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되어 RUFX에 대한

감수성은 관찰되지 않았다. 한편 RT1과 RT2군에서도 각각 55.000 ± 41.079 와 $52.500 \pm 43.661 \mu\text{g/ml}$ 로 관찰되어 RUFX군과 별 다른 차이가 인정되지 않았다. MIC50은 RUFX군에서는 $76.70 \pm 37.89 \mu\text{g/ml}$ 로 관찰되었으며 RT1과 RT2군에서는 각각 86.12 ± 56.11 와 $89.87 \pm 77.81 \mu\text{g/ml}$ 로 관찰되어 RUFX군에 비하여 증가 되었으나 유의성은 인정되지 않았다. MIC90은 RUFX군에서는 $157.89 \pm 66.30 \mu\text{g/ml}$ 로 관찰되었으며 RT1과 RT2군에서는 각각 130.51 ± 57.59 와 $132.12 \pm 88.71 \mu\text{g/ml}$ 로 관찰되어 RUFX군에 비하여 다소 감소되었으나 유의성은 인정되지 않았다.(Fig. 5)

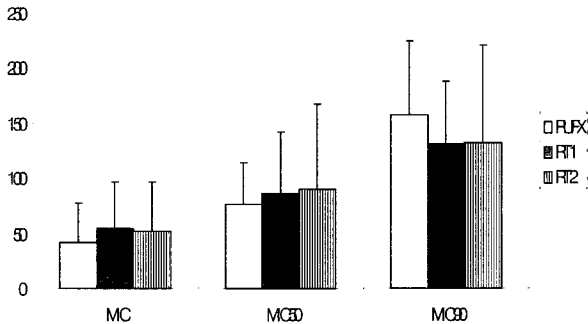


Fig. 5. MIC, MIC50 and MIC90 against *E. faecalis* IFO 12580 of RUFX and their concomitant treatment with Eunkyo-san (Mean \pm S. D., $\mu\text{g/ml}$). Group ID was listed in Table 3

6) Streptococcus pneumoniae Type I에 대한 MIC

Streptococcus pneumoniae (*S. pneumoniae*) Type I에 대한 MIC는 RUFX군에서는 $3.438 \pm 1.711 \mu\text{g/ml}$ 로 관찰되어 RUFX은 비교적 낮은 항균력을 나타내었으나 한편 RT1과 RT2군에서는 각각 0.742 ± 0.524 와 $0.309 \pm 0.292 \mu\text{g/ml}$ 로 관찰되어 RUFX군에 비하여 유의성 있는($p < 0.05$ 또는 $p < 0.01$) 감소가 인정되었다. MIC50은 RUFX군에서는 $6.58 \pm 2.62 \mu\text{g/ml}$ 로 관찰되었으며 RT1과 RT2군에서도 각각 1.44 ± 1.04 과 $0.54 \pm 0.53 \mu\text{g/ml}$ 로 관찰되어 RUFX군에 비하여 유의성 있는($p < 0.01$) 감소가 인정되었다. MIC90은 RUFX군에서는 $13.16 \pm 3.88 \mu\text{g/ml}$ 로 관찰되었으며 RT1과 RT2군에서도 각각 3.00 ± 2.57 와 $1.01 \pm 1.02 \mu\text{g/ml}$ 로 관찰되어 RUFX군에 비하여 유의성 있는($p < 0.01$) 감소가 인정되었다.(Fig. 6)

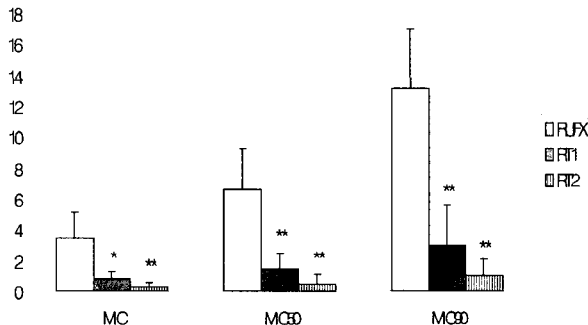


Fig. 6. MIC, MIC50 and MIC90 against *S. pneumoniae* Type I of RUFX and their concomitant treatment with Eunkyo-san (Mean \pm S. D., $\mu\text{g/ml}$). Group ID was listed in Table 3. * $p < 0.05$ compared to that of RUFX. ** $p < 0.01$ compared to that of RUFX

7) Streptococcus pneumoniae Type II에 대한 MIC

Streptococcus pneumoniae (*S. pneumoniae*) Type II에 대한

MIC는 RUFX군에서는 $27.500 \pm 13.693 \mu\text{g/ml}$ 로 관찰되어 RUFX은 매우 낮은 항균력을 나타내었으나 한편 RT1과 RT2군에서는 각각 3.359 ± 2.838 과 $1.719 \pm 2.541 \mu\text{g/ml}$ 로 관찰되어 RUFX군에 비하여 유의성 있는($p < 0.01$) 감소가 인정되었다. MIC50은 RUFX군에서는 $46.74 \pm 16.97 \mu\text{g/ml}$ 로 관찰되었으며 RT1과 RT2군에서는 각각 6.67 ± 5.67 과 $3.22 \pm 5.00 \mu\text{g/ml}$ 로 관찰되어 RUFX군에 비하여 유의성 있는($p < 0.01$) 감소가 인정되었다. MIC90은 RUFX군에서는 $107.94 \pm 34.27 \mu\text{g/ml}$ 로 관찰되었으며 RT1과 RT2군에서는 각각 12.98 ± 11.03 과 $6.21 \pm 9.57 \mu\text{g/ml}$ 로 관찰되어 RUFX군에 비하여 유의성 있는($p < 0.01$) 감소가 인정되었다. (Fig. 7)

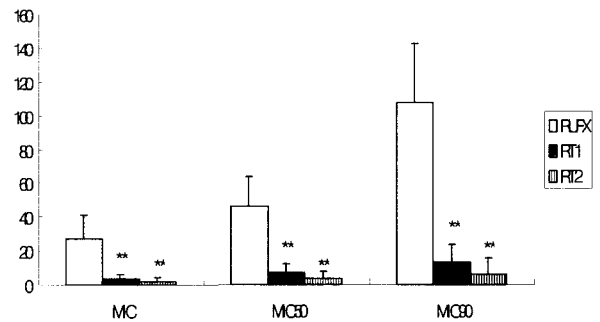


Fig. 7. MIC, MIC50 and MIC90 against *S. pneumoniae* Type II of RUFX and their concomitant treatment with Eunkyo-san (Mean \pm S. D., $\mu\text{g/ml}$). Group ID was listed in Table 3. ** $p < 0.01$ compared to that of RUFX.

8) Streptococcus pneumoniae Type III에 대한 MIC

Streptococcus pneumoniae (*S. pneumoniae*) Type III에 대한 MIC는 RUFX군에서는 $12.500 \pm 7.655 \mu\text{g/ml}$ 로 관찰되어 RUFX은 비교적 낮은 항균력을 나타내었으나 한편 RT1과 RT2군에서는 각각 1.719 ± 0.856 과 $0.488 \pm 0.610 \mu\text{g/ml}$ 로 관찰되어 RUFX군에 비하여 유의성 있는($p < 0.01$) 감소가 인정되었다. MIC50은 RUFX군에서는 $23.11 \pm 12.55 \mu\text{g/ml}$ 로 관찰되었으며 RT1과 RT2군에서는 각각 3.51 ± 1.78 과 $1.03 \pm 1.33 \mu\text{g/ml}$ 로 관찰되어 RUFX군에 비하여 유의성 있는($p < 0.01$) 감소가 인정되었다. MIC90은 RUFX군에서는 $45.76 \pm 22.71 \mu\text{g/ml}$ 로 관찰되었으며 RT1과 RT2군에서는 각각 6.77 ± 3.66 과 $1.98 \pm 2.65 \mu\text{g/ml}$ 로 관찰되어 RUFX군에 비하여 유의성 있는($p < 0.01$) 감소가 인정되었다. (Fig. 8).

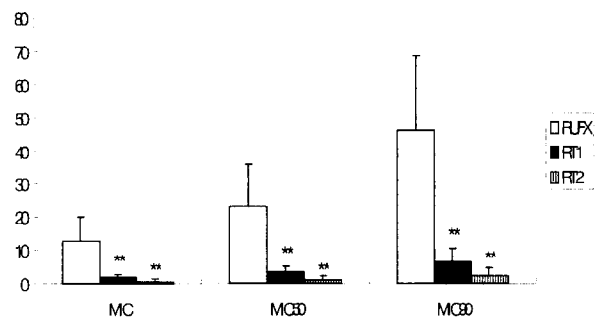


Fig. 8. MIC, MIC50 and MIC90 against *S. pneumoniae* Type III of RUFX and their concomitant treatment with Eunkyo-san (Mean \pm S. D., $\mu\text{g/ml}$). Group ID was listed in Table 3. ** $p < 0.01$ compared to that of RUFX

9) Bacillus subtilis ATCC 6633에 대한 MIC

Bacillus subtilis (*B. subtilis*) ATCC 6633에 대한 MIC는

RUFX군에서는 $0.195 \pm 0.120 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되어 RUFX은 *B. subtilis* ATCC 6633 균주에 대해 비교적 강한 항균력을 나타내는 것으로 관찰되었다. 한편 RT1과 RT2군에서는 각각 0.235 ± 0.148 과 $0.273 \pm 0.288 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되어 RUFX군과 별 다른 차이가 인정되지 않았다. MIC50은 RUFX군에서는 $0.41 \pm 0.23 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되었으며 RT1과 RT2군에서는 각각 0.44 ± 0.27 과 $0.75 \pm 0.63 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되어 RUFX군에 비하여 다소 증가되었으나 유의성은 인정되지 않았다. MIC90은 RUFX군에서는 $0.75 \pm 0.38 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되었으며 RT1과 RT2군에서는 각각 0.83 ± 0.49 와 $1.28 \pm 1.01 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되어 RUFX군과 유사하게 관찰되었다.(Fig. 9)

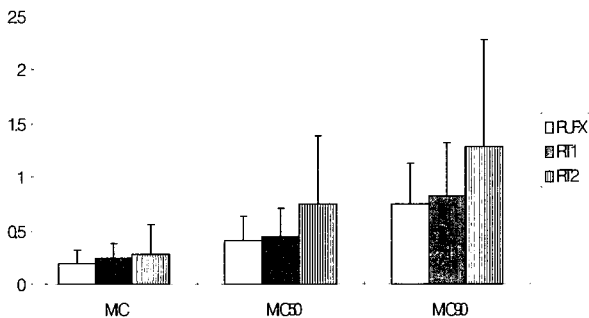


Fig. 9. MIC, MIC50 and MIC90 against *B. subtilis* ATCC 6633 of RUFX and their concomitant treatment with Eunkyo-san (Mean ± S. D., $\mu\text{g}/\text{ml}$). Group ID was listed in Table 3.

고찰

Quinolone계 항생제는 비교적 항균 스펙트럼이 넓고 내성균의 출현이 적어 임상적으로 널리 사용되고 있다²⁾. 항생제의 종류에 따라 다양한 항균력을 나타내므로 요로 감염증과 호흡기 감염증을 포함한 거의 모든 감염증에 적용될 수 있다고 알려져 있으며, 실제 임상에서도 매우 광범위하게 적용되어져 왔다¹⁶⁻¹⁸⁾. 이러한 Quinolone계 항생제는 세균의 DNA 복제에 직접적으로 관여하는 DNA gyrase와 topoisomerase IV를 target으로 하고 있어 세균의 복제 또는 증식을 완전히 차단하는 것으로 알려져 있으나¹⁹⁾ 이들 DNA 복제 효소들이 사람을 포함한 포유류에도 존재하고 있으므로, 세포독성을 일으키는 원인이 될 수도 있다²⁰⁾. 현재까지 알려진 가장 흔한 quinolone계 항생제의 독성은 소화기 장애로 환자에게 투여했을 때 오심, 구토 및 설사와 같은 증상을 초래하는 것으로 알려져 있으며, 이러한 독성은 용량 의존성을 나타내는 것으로 알려져 있다²¹⁾. 또한 어린 아이와 동물의 경우 관절독성을 초래하여 미성숙 동물의 성장장애를 초래할 수도 있으며, 건초염과 건파열과 같은 근골격계 독성 역시 나타내고 있어 소아와 임산부에게는 적용이 금기시 되기도 한다²²⁾.

RUFX은 1980년대 말에 개발된 합성 fluoroquinolone으로 대부분의 장내 세균주와 Staphylococcus에 탁월한 효과를 보이나, *Pseudomonas aeruginosa*에는 별 다른 효과를 나타내지 않는 것으로 알려져 있으며 체내 축적이 없고, 생체내 반감기가 길고, 생체 이용률이 높아 현재 가장 많이 선택되는 quinolone계 항생제 중 하나이다²³⁻²⁵⁾. RUFX의 독성에 대한 보고는 극히 드물나, 다른 quinolone계 항생제에 비해 현저한 세포독성³⁾을 나타내고,

또 내성균의 출현⁴⁾ 역시 문제가 되므로 사용량의 조절이 필요할 것으로 생각된다. 현재 독성을 줄이는 연구방법으로 새로운 항생제의 개발보다는 다른 약물과의 병용과 같은 방법에 관한 연구가 진행되고 있다.

이에 저자는 감염성 질환이나, 항염제로 사용되어온 한약이 생체 활성을 유발하거나 세균에 대한 저항성을 높여 항생제의량을 경감시킬 수 있을 것으로 생각되어 銀翹散과 RUFX 병용의 연구를 실시하게 되었다.

銀翹散은 《溫病條辨¹⁴⁾》에 처음 수록된 처방으로 連翹, 金銀花, 苦桔梗, 薄荷, 竹葉, 生甘草, 荊芥穗, 淡豆豉, 牛蒡子이며 辛涼透表 清熱解毒의 효능으로 溫病初期에 發熱無汗하거나 혹은 汗出하되 不暢하고 微惡風寒하며 頭痛口渴, 咳嗽咽痛하고 舌尖이 紅하고 舌苔가 薄白 혹은 薄黃하며, 脈象이 浮數한 증상에 쓰인다¹⁵⁾. 方中에 金銀花와 連翹는 性味가 辛涼하여 透邪清熱하고 또한 芳香은 辟穢解毒시키는 효능이 있어 主症을 치료하는 君藥이 되고. 薄荷와 牛蒡子是 君藥이 風熱을 疏散시켜 咽喉를 清利하는 藥力을 증강시키고 荊芥穗과 淡豆豉는 비록 辛溫한 약물이나 약성이 비교적 和平하여 溫하되 燥하지 않아 君藥과 배합되어 透邪解毒시키는 작용을 보조하여 臣藥이 되며, 竹葉은 性味가 甘寒하여 生津시키고 清熱止渴케하고 桔梗은 肺氣를 升提시켜 止咳利咽하게 하므로 佐藥이 되고 甘草는 諸藥을 調和하므로 使藥으로 하였고, 아울러 桔梗과 배합되어 利咽祛痰하는 功效를 얻게 된다¹⁵⁾.

실험 결과를 살펴보면, 호기성 그람양성균에서 RUFX와 銀翹散을 동시에 처리한 경우에는 *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* Type I, Type II 및 Type III에 대한 RUFX의 MIC, MIC50 및 MIC90을 감소시키는 것으로 관찰되어 이들 세균주에 대한 RUFX의 항균력을 증가시키는 것으로 관찰되었다. 그러나 *B. subtilis*와 *E. faecalis*에 대한 RUFX의 항균력에는 별 다른 영향을 미치지 않는 것으로 관찰되었으며, RUFX군에서는 *S. pneumoniae*에 대해서는 약한 항균력을 나타내었으나 銀翹散과 RUFX를 병용처리한 군에서는 비교적 항균력이 증가한 것으로 나타났다.

따라서 銀翹散은 RUFX에 감수성이 있는 균주에 대한 항균력을 매우 증가시키는 것으로 생각되며 또한 본 실험의 결과로 볼 때 銀翹散은 특히 Staphylococcus 및 Streptococcus 같은 폐렴구균에 대해 강한 선택성이 있을 것으로 생각된다.

이상의 결과로 볼때 銀翹散은 일부 균주 특히 폐렴균에 대해 RUFX의 항균력을 증가시켜 이들의 사용량을 경감시킬 수 있을 것으로 기대된다. 향후 銀翹散 자체의 항균력에 관한 연구가 수행되어야 할 것으로 생각된다.

결론

銀翹散이 quinolone계 항생제 중 rifloxacin(RUFX)의 in vitro 항균력에 미치는 병용효과를 평가하기 위하여 호기성 균주 9종의 그람양성균주에 대한 MIC, MIC50 및 MIC90을 측정하였던 결과, 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

銀翹散과 RUFX의 병용이 *S. aureus*, *S. aureus smith*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* Type I, Type II 및 Type III에 대한 RUFX의 MIC, MIC50 및 MIC90을 감소시키는 것으로 관찰되어 이들 세균주에 대한 RUFX의 항균력을 증가시키는 것으로 관찰되었으나, *B. subtilis*와 *E. faecalis*에 대한 RUFX의 항균력에는 별다른 영향을 미치지 않는 것으로 관찰되었다.

참고문헌

1. 정희영, 항생제의 길잡이, p11,108-9, 수문사, 서울, 1990.
2. Neu HC, Clinical use of the quinolones, *Lancet*, 2(8571): 1319-22, 1987.
3. Pessina A, Gribaldo L, Mineo E and Neri MG, In vitro short-term and long-term cytotoxicity of fluoroquinolones on murine cell lines. *Indian J Exp Biol*, 32(2):113-8, 1994.
4. Cunha BA, Antibiotic resistance. *Med Clin North Am*, 84(6):1407-29, 2000.
5. Bachoual R, Ouabdesselam S, Mory F, Lascols C, Soussy CJ, Tankovic J. Single or double mutation alterations of *gyrA* associated with fluoroquinolone resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *Microb Drug Resist*, 7(3):257-61, 2001.
6. Fitzgibbon JE, Nahvi MD, Dubin DT, John JF Jr. A sequence variant of *Staphylococcus hominis* with a high prevalence of oxacillin and fluoroquinolone resistance. *Res Microbiol*, 152(9):805-10, 2001.
7. Hakanen A, Kotilainen P, Huovinen P, Helenius H, Siitonen A. Reduced fluoroquinolone susceptibility in *Salmonella enterica* serotypes in travelers returning from southeast Asia. *Emerg Infect Dis*, 7(6):996-1003, 2001.
8. Janoir C, Varon E, Kitzis MD, Gutmann L. New mutation in *parE* in a pneumococcal in vitro mutant resistant to fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother*, 45(3): 952-5, 2001.
9. Ruiz J, Sierra JM, De Anta MT, Vila J. Characterization of sparfloxacin-resistant mutants of *Staphylococcus aureus* obtained in vitro. *Int J Antimicrob Agents*, 18(2):107-12, 2001.
10. McGee L, Goldsmith CE, Klugman KP. Fluoroquinolone resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* belonging to international multiresistant clones. *J Antimicrob Chemother*, 49(1):173-6, 2002.
11. 감철우, 麻黃潤肺湯이 ovalbumin으로誘發된 mouse의 喘息에 미치는 影響, 대구한의대학교대학원 박사학위논문, 2001.
12. 박미연, 麻黃潤肺湯과 rufloxacin 併用이 Gram(+) 細菌株에 대한 試驗管内 抗菌力에 미치는 影響, 대구한의대학교대학원 석사학위논문, 2003.
13. 金大俊, 金鍾大. 麻黃潤肺湯과 ciproxacin 併用이 Gram(+) 細菌株에 대한 試驗管内 抗菌力에 미치는 影響. *대한본초학회지*, 18(3):161-8, 2003.
14. 楊進 編. 溫病條辨. p47-8, 中國醫藥科技出版社, 北京, 1996.
15. 김상찬, 김선희 외 9명. 방제학. p.83-4, 영림사, 서울, 1999.
16. Ball P, Quinolone generations: natural history or natural selection? *J Antimicrob Chemother*. 46, p.17-24, 2000.
17. Farker K, Naber KG and Funfstuck R. Fluoroquinolones: utilization in renal and urogenital tract infections. *Med Klin*, 96. p.383-90, 2001.
18. Paladino JA, Is more than one quinolone needed in clinical practice? *Ann. Pharmacother*, 35(9):1085-95, 2001.
19. Hooper DC, Mode of action of fluoroquinolones. *Drugs*, 58, p.6-10, 1999.
20. Hooper DC, Mechanisms of action of antimicrobials: focus on fluoroquinolones. *Drugs*, 32, p.9-15, 2001.
21. Rubinstein E, History of quinolones and their side effects. *Chemotherapy*, 47, p.3-8, 2001.
22. Stahlmann R., Lode H. Toxicity of quinolones. *Drugs*, 58, p.37-42, 1999.
23. Ravizzola G, Pinsi G, Piralì F, Colombrita D, Foresti I, Peroni L, Turano A. Rofloxacin(MF-934): in vitro and in vivo antibacterial activity. *Drugs Exp Clin Res*, 15(1):11-5, 1989.
24. Segre G, Cerretani D, Cerri D, Moltoni L. A new tricyclic fluoroquinolone, rufloxacin(MF-934), with interesting antibacterial and pharmacokinetic characteristics. *Drugs Exp Clin Res*, 14(12):47-54, 1988.
25. Mattina R, Cocuzza CE, Cesana M, Bonfiglio G. In vitro activity of a new quinolone, rufloxacin, against nosocomial isolates. *Chemotherapy*, 37(4):260-9, 1991.