

원저

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

신창호, 송광규, 박미연, 최해윤, 김종대
대구한의대 한의학과 폐계내과학교실

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

Chang-Ho Sin, Kwang-Kyu Song, Mee-Yeon Park, Hae-Yun Choi, Jong-Dae Kim

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

Objective & Methods : To evaluate the *in vitro* synergic effect of *Eunkyo-san*, a traditional poly-herbal formula used in the treatment of respiratory diseases in oriental medicine with quinolone antibiotics, represented by ciprofloxacin (CPFX), which was used in the minimal concentration (MIC), MIC₅₀ and MIC₉₀ of single use of quinolones in concomitant treatment with *Eunkyo-san* against 9 strains of gram positive bacteria.

Results : In the case of aerobic gram positive bacteria, the MIC, MIC₅₀ and MIC₉₀ against *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* smith, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* Type I, Type II and Type III were significantly decreased in concomitant treated groups with *Eunkyo-san* compared to those of single treated groups of CPFX, respectively. However, no significant changes were demonstrated against *Bacillus subtilis* and *Enterococcus faecalis*.

Conclusion : The *in vitro* antibacterial activity of CPFX were increased against some strains of gram positive strains, especially, pneumococcus such as *Staphylococcus* and *Streptococcus*, by concomitant use of *Eunkyo-san*.

Key Words: Quinolones, Ciprofloxacin (CPFX), aerobic gram positive bacteria, *Eunkyo-san*

緒論

Quinolone계 항생제는 β -Lactam계 항생제를 추격하는 가장 관심 있는 항생제 분야로 떠오르고 있으며, 2세대 quinolone계 항생제 중 가장 대표적인 ciprofloxacin(CPFX)과 같은 약물은 그 약효에 있어서 탁월하고 광범위하여 현재 세계 각국에서 매우 유력한 항생제가 되었다¹⁾. Quinolone계 항생제는 항

· 접수 : 2004년 9월 13일 · 논문심사 : 2005년 1월 29일
· 채택 : 2005년 2월 26일
· 교신저자 : 나현종, 대구광역시 중구 동성로 3가 36-1. 오성한
의원(Tel. 053-422-2830, kodna@naver.com)
· 본 연구는 2004년도 한국식품개발연구원(KFRI)의 연구비
및 연구재료 지원으로 수행되었음.

생제의 종류에 따라 다양한 항균력을 나타내므로 요로 감염증과 호흡기 감염증을 포함한 거의 모든 감염증에 적용될 수 있다고 알려져 있으며, 실제 임상에서도 매우 광범위하게 적용되어져 왔다^{2,4)}. 이러한 quinolone계 항생제는 세균의 DNA 복제에 직접적으로 관여하는 DNA gyrase와 topoisomerase Ⅱ를 target으로 하고 있어 세균의 복제 또는 증식을 완전히 차단하는 것으로 알려져 있다⁵⁾. 그러나 이들 DNA 복제 효소들은 사람을 포함한 포유류에 존재하고 있으므로, 세포독성을 일으키는 원인이 될 수도 있다⁶⁾. 또한 항생제 내성균주의 출현은, 항생제의 과다한 사용 및 오·남용에 의해 유발될 수도 있으나, 동물사료 또는 동물에 직접적인 과량의 항생제를 사용함에 따라 매우 빨리 출현하게 된다⁷⁾.

현재 우리나라의 여건상 항생제 남용이 큰 문제점으로 부각되고 있으며, 이 중 과량의 항생제 사용에 따른 내성균주의 출현이 가장 우려되고 있는 실정이다. 따라서 항생제의 과·남용을 방지하고 항생제의 효력을 높일 수 있는 방법의 개발이 시급한 실정이다.

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 발표하였다⁸⁻¹⁰⁾. 한약 중 특히 감염성 질환이나, 항염제로 사용되어온 한약은 생체 활성을 유발하거나 세균에 대한 저항성을 높여 quinolone계 항생제와 병용시 항생제의 항균력을 높여 사용되는 항생제의 량을 경감시

킬 수 있을 것으로 생각되어 風熱性 호흡기 질환의 대표처방인 銀翹散과의 병용효과를 연구하고자 한다. 銀翹散에 대한 실험적 연구 발표는 거의 없는 실정이다.

銀翹散은 《溫病條辨》에 기재된 처방으로 辛涼透表 清熱解毒의 效能으로 폐렴의 辨證施治에서 病邪가 肺衛를 침범했을 때 사용하는 처방이며 오랫동안 호흡기계 감염성 또는 염증성 질환에 응용되어져 왔다¹¹⁾.

이에 저자는 銀翹散과 quinolone계 항생제인 CPEX의 병용효과를 그람양성 호기성 균주 9종을 사용하여 *in vitro* 방법을 통해 연구하여 유의한 결과를 얻어 보고하고자 한다.

材料 및 方法

1. 材料

1) 藥材

본 실험에 사용된 약재는 (주)한국신약 (Daejon, Korea)에서 구입하여 사용하였으며, 처방은《溫病條辨》¹²⁾에 따랐으며 1첩의 내용과 분량은 아래와 같다 (Table 1).

2) 實驗菌株

세균주는 일본 오츠카제약 보관 균주와 미국 ATCC 보관 균주를 구입하여 사용하였다. 본 실험에 사용된 균주는 Gram(+)균주 중 호기성(aerobic) 9종을 사용하였으며, 균주는 구입 후 thawing한 다음 일주일 간 계대하고, 실험을 실시하였다(Table 2).

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>Arcii 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

Table 2. Aerobic and Anaerobic 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	

Table 3. Experimental Grouping Used in This Study

Group ID	Types of used Quinolone	Dosage of Herbal-Drug ¹⁾
CPF	Ciprofloxacin	None
CT1	Ciprofloxacin	50 μ g/ml
CT2	Ciprofloxacin	100 μ g/ml

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

3) 實驗群의 區分

대조약물로 ciprofloxacin(Merk, Darmstadt, Germany)을 사용하였으며, 대조약물을 단독 처리한 군(CPF군)과 항생제 처리 후 銀翹散 추출물을 각 50, 100 μ g/ml 농도로 처리한 실험군(CT1, CT2)의 3군으로 구분하고, 실험을 실시하였고, 그룹별 특징은 Table 3에 기록하였다(Table 3).

4) 抗生劑 用量設定

한천평판희석법(일본 화학요법학회 표준법 및 일본 화학요법학회 혐기성균 측정법 검토위원회법)에 따라 CPF군은 각각 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.

2. 方法

1) 藥物 調劑

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.

2) MIC 測定

한천평판희석법을 사용하였다. 즉, 호기성의 표준균주는 37 $^{\circ}$ C에서 18시간 전 배양(MHB 또는 BHI, 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.

3) 統計處理

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(CPF군)과 비교하여, Mann-Whitney Wilcoxon's test로 유의성을 검증하였으며, p value가 0.05이하일 때 유의성을 인정하였다. MIC₉₀과 MIC₅₀은 Probit 방법으로 계산하였으며, 통계처리는 SPSS for Windows (Release 6.1.2, SPSS Inc., USA)를 사용하였다.

結果

1. 好氣性 그람陽性菌에 대한 MIC

1) *Staphylococcus aureus* FDA 209P

S. aureus FDA 209P에 대한 MIC는 CPF군에서는 0.391 \pm 0.239 μ g/ml로 관찰되어 *S. aureus* FDA 209P 균주에 대해 항균력을 나타내는 것으로 관찰되었다. 한편 CT1과 CT2군에서도 각각 0.098 \pm 0.060(p <0.05)와 0.044 \pm 0.032 μ g/ml(p <0.01)로 관찰되어 CPF군에 비하여 유의성 있는 감소를 나타내었다.

MIC₅₀은 CPF군에서는 0.55 \pm 0.14 μ g/ml로 관찰되었다. CT1과 CT2군에서도 각각 0.16 \pm 0.10(p <0.01)과 0.07 \pm 0.04 μ g/ml(p <0.01)로 관찰되어

CPF군에 비하여 유의성 있는 감소가 인정되었다.

MIC₅₀은 CPF군에서는 1.02±0.19 μ g/ml로 관찰되었다. CT1과 CT2군에서도 각각 0.33 ± 0.23(p <0.01)과 0.12 ± 0.07 μ g/ml(p <0.01)로 관찰되어 CPF군에 비하여 유의성 있는 감소가 인정되었다(Fig. 1).

2) *Staphylococcus aureus* smith

*S. aureus smith*에 대한 MIC는 CPF군에서는 0.195±0.120 μ g/ml로 관찰되어 *S. aureus smith* 균주에 대해 항균력을 나타내는 것으로 관찰되었다. 한편 CT1과 CT2군에서도 각각 0.054 ± 0.027(p <0.01)과 0.017±0.007 μ g/ml(p <0.01)로 관찰되어 CPF군에 비하여 유의성 있는 감소를 나타내었다.

MIC₅₀은 CPF군에서는 0.56±0.30 μ g/ml로 관찰되었다. CT1과 CT2군에서도 각각 0.09 ± 0.05(p <0.01)와 0.03±0.01 μ g/ml(p <0.01)로 관찰되어 CPF군에 비하여 유의성 있는 감소가 인정되었다.

MIC₉₀은 CPF군에서는 1.15±0.54 μ g/ml로 관찰되었다. CT1과 CT2군에서도 각각 0.17±0.08(p <0.01)과 0.06±0.03 μ g/ml(p <0.01)로 관찰되어 CPF군에 비하여 유의성 있는 감소가 인정되었다(Fig. 2).

3) *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228

S. epidermidis ATCC 12228에 대한 MIC는 CPF군에서는 0.235 ± 0.148 μ g/ml로 관찰되어 *S. epidermidis* ATCC 12228 균주에 대해 항균력을 나타내는 것으로 관찰되었다. CT1군과 CT2군에서도 각각 0.049 ± 0.030(p <0.05)과 0.010 ± 0.003 μ g/ml(p <0.01)로 관찰되어 CPF군에 비하여 유의성 있는 감소를 나타내었다.

MIC₅₀은 CPF군에서는 0.51 ± 0.24 μ g/ml로 관찰되었다. CT1군과 CT2군에서도 각각 0.09 ± 0.05(p <0.01)와 0.02±0.01 μ g/ml(p <0.01)로 관찰되어 CPF군에 비하여 유의성 있는 감소가 인정되었다.

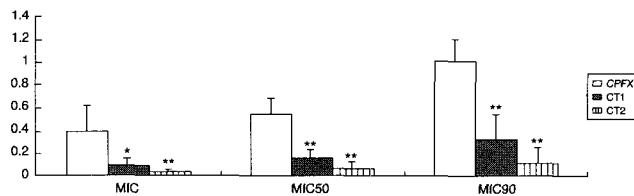


Fig. 1. MIC, MIC₅₀ and MIC₉₀ against *S. aureus* FDA 209P of CPF and their concomitant treatment with *Eunhyo-san* (Mean ± S. D., μ g/ml)

Group ID was listed in Table 3

* p <0.05 compared to that of CPF

** p <0.01 compared to that of CPF

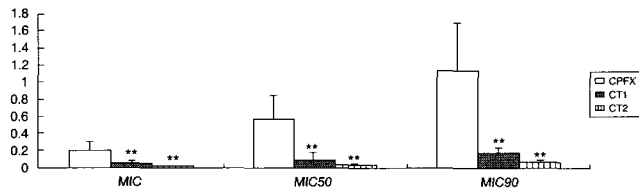


Fig. 2. MIC, MIC₅₀ and MIC₉₀ against *S. aureus* smith of CPF and their concomitant treatment with *Eunhyo-san* (Mean ± S. D., μ g/ml)

Group ID was listed in Table 3

** p <0.01 compared to that of CPF

MIC₉₀은 CPFX군에서는 1.03 ± 0.32 μg/ml로 관찰되었다. CT1군과 CT2군에서도 각각 0.18 ± 0.08(p<0.01)과 0.03 ± 0.02 μg/ml(p<0.01)로 관찰되어 CPFX군에 비하여 유의성 있는 감소가 인정되었다 (Fig. 3).

4) *Streptococcus pyogenes* IID S-23

S. pyogenes IID S-23에 대한 MIC는 CPFX군에서는 2.031 ± 1.048 μg/ml로 관찰되어 *S. pyogenes* IID S-23 균주에 대해 강한 항균력을 나타내는 것으로 관찰되었다. 한편 CT1과 CT2군에서도 각각 0.664 ± 0.546(p<0.05)과 0.332 ± 0.273 μg/ml(p<0.05)로 관찰되어 CPFX군에 비하여 유의성 있는 감소를 나타내었다.

MIC₅₀은 CPFX군에서는 4.14 ± 2.26 μg/ml로 관찰되었다. CT1과 CT2군에서도 각각 1.14 ± 1.13(p<0.05)과 0.56 ± 0.44 μg/ml(p<0.01)로 관찰되어 CPFX군에 비하여 유의성 있는 감소가 인정되었다.

MIC₉₀은 CPFX군에서는 10.06 ± 6.66 μg/ml로 관찰되었다. CT1과 CT2군에서도 각각 2.29 ± 2.32(p<0.05)와 0.95 ± 0.81 μg/ml(p<0.01)로 관찰되어 CPFX군에 비하여 유의성 있는 감소가 인정되었다 (Fig. 4).

5) *Enterococcus faecalis* IFO 12580

E. faecalis IFO 12580에 대한 MIC는 CPFX군에서는 4.063 ± 2.096 μg/ml로 관찰되어 *E. faecalis* IFO 12580 균주에 대해 비교적 강한 항균력을 나타내는 것으로 관찰되었다. 한편 CT1과 CT2군에서도 각각 4.688 ± 4.816과 4.219 ± 2.795 μg/ml로 관찰되어 CPFX군에 비하여 다소 증가되어 관찰되었으나 유의성은 인정되지 않았다.

MIC₅₀은 CPFX군에서는 8.53 ± 4.14 μg/ml로 관찰되었다. CT1과 CT2군에서도 각각 9.55 ± 9.87과 7.28 ± 4.67 μg/ml로 관찰되어 CPFX군과 유사하게 관찰되었다.

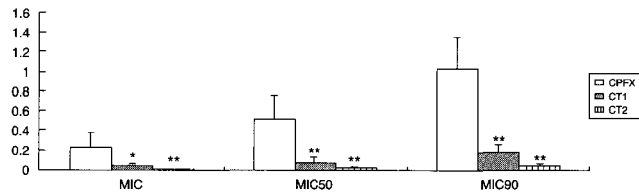


Fig. 3. MIC, MIC₅₀ and MIC₉₀ against *S. epidermidis* ATCC 12228 of CPFX and their concomitant treatment with *Eunkyo-san* (Mean ± S. D., μg/ml)
Group ID was listed in Table 3
* p<0.05 compared to that of CPFX
** p<0.01 compared to that of CPFX

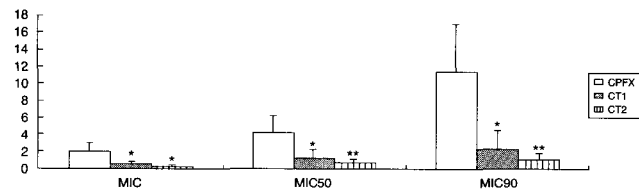


Fig. 4. MIC, MIC₅₀ and MIC₉₀ against *S. pyogenes* IID S-23 of CPFX and their concomitant treatment with *Eunkyo-san* (Mean ± S. D., μg/ml)
Group ID was listed in Table 3
* p<0.05 compared to that of CPFX
** p<0.01 compared to that of CPFX

MIC₉₀은 CPF군에서는 18.20 ± 8.49 μg/ml로 관찰되었다. CT1과 CT2군에서도 각각 20.79 ± 23.86과 14.20 ± 8.99 μg/ml로 관찰되어 CPF군과 유사하게 관찰되었다(Fig. 5).

6) *Streptococcus pneumoniae* Type I

S. pneumoniae Type I에 대한 MIC는 CPF군에서는 1.016 ± 0.524 μg/ml로 관찰되어 *S. pneumoniae* Type I 균주에 대해 강한 항균력을 나타내는 것으로 관찰되었다. 한편 CT1과 CT2군에서도 각각 0.176 ± 0.127(p<0.05)과 0.083 ± 0.068 μg/ml(p<0.01)로 관찰되어 CPF군에 비하여 유의성 있는 감소를 나타내었다.

MIC₅₀은 CPF군에서는 2.34 ± 1.60 μg/ml로 관찰되었다. CT1과 CT2에서도 각각 0.29 ± 0.21(p<0.01)과 0.15 ± 0.15 μg/ml(p<0.01)로 관찰되어 CPF군에 비하여 유의성 있는 감소가 인정되었다.

MIC₉₀은 CPF군에서는 5.12 ± 3.49 μg/ml로 관찰되었다. CT1과 CT2군에서도 각각 0.59 ± 0.46(p<0.05)과 0.29 ± 0.33 μg/ml(p<0.01)로 관찰되어 CPF군에 비하여 유의성 있는 감소가 인정되었다(Fig. 6).

7) *Streptococcus pneumoniae* Type II

S. pneumoniae Type II에 대한 MIC는 CPF군에서는 1.563 ± 0.957 μg/ml로 관찰되어 *S. pneumoniae* Type II 균주에 대해 비교적 강한 항균력을 나타내는 것으로 관찰되었다. 한편 CT1과 CT2군에서도 각각 0.195 ± 0.120(p<0.01)와 0.073 ± 0.035 μg/ml(p<0.01)로 관찰되어 CPF군에 비하여 유의성 있는 감소를 나타내었다.

MIC₅₀은 CPF군에서는 3.79 ± 2.07 μg/ml로 관찰되었다. CT1과 CT2군에서도 각각 0.33 ± 0.18(p<0.01)와 0.10 ± 0.05 μg/ml(p<0.01)로 관찰되어

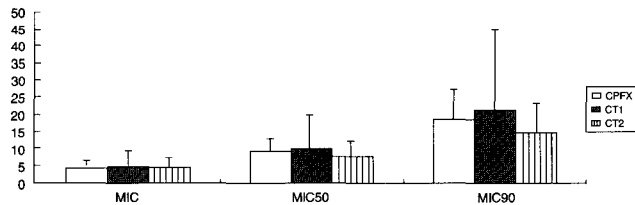


Fig. 5. MIC, MIC₅₀ and MIC₉₀ against *E. faecalis* IFO 12580 of CPF and their concomitant treatment with *Eunkyo-san* (Mean ± S. D., μg/ml) Group ID was listed in Table 3

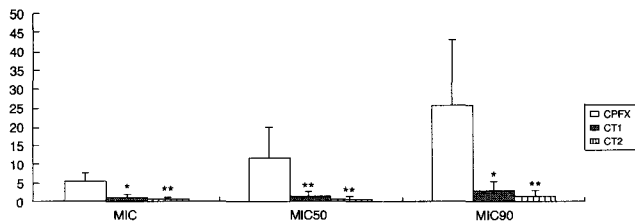


Fig. 6. MIC, MIC₅₀ and MIC₉₀ against *S. pneumoniae* Type I of CPF and their concomitant treatment with *Eunkyo-san* (Mean ± S. D., μg/ml) Group ID was listed in Table 3

* p<0.05 compared to that of CPF
 ** p<0.01 compared to that of CPF

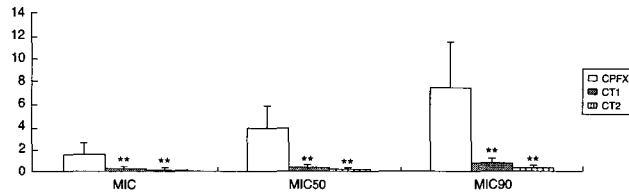


Fig. 7. MIC, MIC₅₀ and MIC₉₀ against *S. pneumoniae* Type II of CPFX and their concomitant treatment with *Eunhyo-san* (Mean \pm S. D., $\mu\text{g}/\text{ml}$)
Group ID was listed in Table 3
** $p < 0.01$ compared to that of CPFX

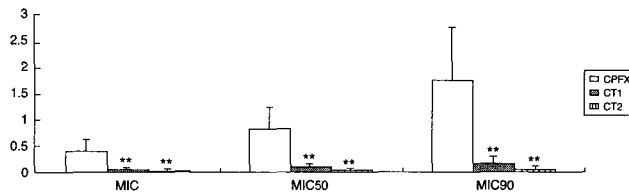


Fig. 8. MIC, MIC₅₀ and MIC₉₀ against *S. pneumoniae* Type III of CPFX and their concomitant treatment with *Eunhyo-san* (Mean \pm S. D., $\mu\text{g}/\text{ml}$)
Group ID was listed in Table 3
** $p < 0.01$ compared to that of CPFX

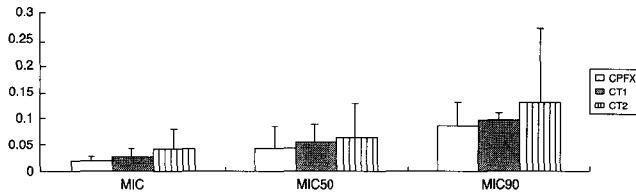


Fig. 9. MIC, MIC₅₀ and MIC₉₀ against *B. subtilis* ATCC 6633 of CPFX and their concomitant treatment with *Eunhyo-san* (Mean \pm S. D., $\mu\text{g}/\text{ml}$)
Group ID was listed in Table 3

CPFX군에 비하여 유의성 있는 감소가 인정되었다.
MIC₉₀은 CPFX군에서는 $7.46 \pm 4.07 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되었다. CT1과 CT2군에서도 각각 $0.69 \pm 0.42 (p < 0.01)$ 와 $0.20 \pm 0.11 \mu\text{g}/\text{ml} (p < 0.01)$ 로 관찰되어 CPFX군에 비하여 유의성 있는 감소가 인정되었다 (Fig. 7).

서는 $0.391 \pm 0.239 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되어 CPFX은 *S. pneumoniae* Type III 군주에 대해 강한 항균력을 나타내는 것으로 관찰되었다. 한편 CT1과 CT2군에서도 각각 $0.049 \pm 0.030 (p < 0.01)$ 과 $0.016 \pm 0.008 \mu\text{g}/\text{ml} (p < 0.01)$ 로 관찰되어 CPFX군에 비하여 유의성 있는 감소를 나타내었다.

8) *Streptococcus pneumoniae* Type III
S. pneumoniae Type III에 대한 MIC는 CPFX군에

MIC₅₀은 CPFX군에서는 $0.79 \pm 0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되었다. CT1과 CT2군에서도 각각 $0.08 \pm 0.06 (p < 0.01)$ 와 $0.03 \pm 0.01 \mu\text{g}/\text{ml} (p < 0.01)$ 로 관찰되어

CPFX군에 비하여 유의성 있는 감소가 인정되었다.

MIC₉₀은 CPFX군에서는 1.74 ± 1.03 μg/ml로 관찰되었다. CT1과 CT2군에서도 각각 0.16 ± 0.12(p<0.01)과 0.04 ± 0.02 μg/ml(p<0.01)로 관찰되어 CPFX군에 비하여 유의성 있는 감소가 인정되었다(Fig. 8).

9) *Bacillus subtilis* ATCC 6633

B. subtilis ATCC 6633에 대한 MIC는 CPFX군에서는 0.019 ± 0.007 μg/ml로 관찰되어 *B. subtilis* ATCC 6633 균주에 대해 비교적 강한 항균력을 나타내는 것으로 관찰되었다. 한편 CT1과 CT2군에서도 각각 0.024 ± 0.015와 0.038 ± 0.037 μg/ml로 관찰되어 CPFX군에 비하여 다소 증가되어 관찰되었으나 유의성은 인정되지 않았다.

MIC₅₀은 CPFX군에서는 0.04 ± 0.02 μg/ml로 관찰되었다. CT1과 CT2군에서도 각각 0.05 ± 0.03과 0.06 ± 0.06 μg/ml로 관찰되어 CPFX군에 비하여 다소 증가되었으나 유의성은 인정되지 않았다.

MIC₉₀은 CPFX군에서는 0.08 ± 0.04 μg/ml로 관찰되었다. CT1과 CT2군에서도 각각 0.09 ± 0.05와 0.12 ± 0.13 μg/ml로 관찰되어 CPFX군에 비하여 다소 증가되었으나 유의성은 관찰되지 않았다(Fig. 9).

考 察

우리나라의 여건상 항생제 남용이 현재 큰 문제점으로 부각되고 있으며, 이 중 과량의 항생제 사용에 따른 내성균주의 출현이 우려되고 있는 실정이다. 따라서 항생제의 과·남용을 방지하고 항생제의 효력을 높일 수 있는 방법의 개발이 시급한 실정이다.

Quinolone계 항생제는 항생제의 종류에 따라 다양한 항균력을 나타내므로 요로 감염증과 호흡기 감염증을 포함한 거의 모든 감염증에 적용될 수 있다고 알려져 있으며, 실제 임상에서도 매우 광범위하게 적용되어져 왔다²⁴⁾.

CPFX은 1980년대 말에 개발된 2세대 Quinolone 항생제로 조직침투성이 좋으며, quinolone 항생제 중

가장 광범위한 항균력을 나타내는 것으로 알려져 있다. 이들 CPFX의 시험관내 항균력에 대해 이전의 실험보고들¹³⁻⁷⁾에서도 매우 강한 항균력을 나타낸다고 하였다. 따라서 CPFX은 현재에도 성인에 있어서 요로 감염증, 호흡기 감염증, 피부 및 연부조직 감염증과 골 및 관절 감염증 등에 가장 먼저 선택, 사용되어지는 항생제 중 하나로 알려져 있으며¹⁸⁾, 매우 광범위한 항균력을 나타내고, 특히 quinolone 이외의 다른 항생제 특히 methicillin에 내성을 보이는 세균에 대해서도 광범위한 항균력을 나타낸다고 알려져 있다¹⁹⁾.

하지만 CPFX은 비교적 독성이 강한 항생제로 그 사용 및 사용량에 제한을 받고 있다. 즉, 아급성 심장 독성²⁰⁾, 광과민성을 포함한 피부 발적과 신장독성²¹⁾, 미성숙 동물에서의 연골독성²²⁾ 및 건초염과 건파열²³⁾ 등의 독성이 초래되며, 또 근래에 들어 내성균의 출현^{7,13)} 역시 우려되므로 사용량의 조절이 필요할 것으로 생각된다.

또한 CPFX에 내성을 보이는 *Staphylococcus hominis*가 New Jersey에서 분리되었으며²⁴⁾, nalidixic acid와 CPFX에 내성을 보이는 *Campylobacter jejuni*와 *C. coli*가 프랑스에서 분리되었고²⁵⁾, fluoroquinolone에 내성을 보이는 29종의 *Streptococcus pneumoniae*가 Northern Ireland에서 분리되기도 하였다. Hakanen 등²⁶⁾은 동남 아시아를 방문한 경험이 있는 여행자에서 CPFX에 내성을 보이는 *Salmonella enterica*가 분리되었으며, 따라서 동남 아시아에 quinolone 내성균 주들이 널리 퍼져 있을 것으로 예측하였다. 이외에도 Janoir 등²⁷⁾은 *Streptococcus pneumoniae*의 변종이 moxifloxacin에 내성을 나타낸다고 보고하였고, Ruiz 등²⁸⁾은 sparfloxacin에 내성을 나타내는 *Staphylococcus aureus*를 분리하기도 하였다.

따라서 이러한 독성을 완화시키기 위한 노력이 현재에도 계속 진행 중이며, 이 중 새로운 광범위 항균력을 가지는 동시에 비교적 독성이 적은 신약의 개발과 또 다른 보조 약물을 동시에 사용하여 상승작용에 의한 사용 용량의 감소를 위한 노력이 가장 활

발히 진행되고 있다. 특히 각 나라에서 사용되어져 오던 민간처방에 대한 항균력 실험은 오랫동안 진행되어져 왔으며²⁹⁻³⁷⁾, 한국자생 산형과(Umbelliferae) 식물³⁸⁾ 등에서 각각의 항균력이 검증되기도 하였다. 한약 역시 다른 항생제와의 병용시 그 항균력을 높여 항생제의 사용량을 경감시킬 수 있을 것으로 기대되어 본 연구에서는 銀翹散과 CPFX를 병용하여 그 효과를 알아보고자 하였다.

銀翹散은 《溫病條辨²³⁾》에 처음 수록된 처방으로 金銀花, 連翹, 苦桔梗, 薄荷, 牛蒡子, 淡豆豉, 生甘草, 淡竹葉 및 荊芥穗의 9종의 한약재로 구성된 한약 복합 처방으로 우리나라에서 오랫동안 염증성 질환에 사용되어져 왔다. 이는 辛涼透表 淸熱解毒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 쓰인다¹¹⁻²⁾.

金銀花와 連翹는 性味가 辛涼하여 透邪淸熱하고 또한 芳香은 辟穢解毒시키는 효능이 있어 主症을 치료하는 君藥이 되고, 薄荷와 牛蒡子は 君藥이 風熱을 疏散시켜 咽喉를 淸利하는 藥力을 증강시키고 荊芥穗과 淡豆豉는 비록 辛溫한 약물이거나 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 淸熱止渴케 하고 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 공효를 얻게 된다¹⁰⁾.

본 실험의 결과, CPFX 단독 처리군에서는 이전의 보고들¹²⁻⁶⁾과 유사하게 나타났는데 실험에 사용한 9종의 호기성 그람양성균 즉, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus smith*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus subtilis*, *Streptococcus pneumoniae* Type I, Type II 및 Type III, *Streptococcus pyogenes* 및 *Enterococcus faecalis*에 대해서는 매우 강한 항균력을 나타내는 것으로 관찰되었다.

한편 銀翹散과 CPFX을 동시에 처리한 호기성 그람양성균의 경우, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus*

aureus smith, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* Type I, Type II 및 Type III에 대한 CPFX의 MIC, MIC₅₀ 및 MIC₉₀을 감소시키는 것으로 관찰되어 이들 세균주에 대한 CPFX의 항균력을 증가시키는 것으로 관찰되었으나, *Bacillus subtilis*와 *Enterococcus faecalis*에 대한 CPFX의 항균력에는 별 다른 영향을 미치지 않는 것으로 관찰되었다.

따라서 銀翹散은 CPFX에 감수성이 있는 균주에 대한 항균력을 증가시키는 것으로 생각되며 이상의 결과로 볼때 銀翹散은 일부 세균주에 대한 CPFX의 항균력을 증가시키는 것으로 생각되나, 세균주에 대한 선택성은 CPFX의 항균력에 상관없이 銀翹散에 의해 결정되는 것으로 관찰되었다.

따라서 銀翹散은 일부 균주 특히 폐렴균과 병원성 아포 형성균에 대해 CPFX의 항균력을 증가시켜 이들의 사용량을 경감시킬 수 있을 것으로 기대된다. 향후 銀翹散 자체의 항균력에 관한 연구와 개별약제에 대한 연구도 이루어져야 할 것으로 생각된다.

結 論

銀翹散과 CPFX의 병용이 *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus smith*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* Type I, Type II 및 Type III에 대한 CPFX의 MIC, MIC₅₀ 및 MIC₉₀을 감소시키는 것으로 관찰되어 이들 세균주에 대한 CPFX의 항균력을 증가시키는 것으로 관찰되었으나, *Bacillus subtilis*와 *Enterococcus faecalis*에 대한 CPFX의 항균력에는 별 다른 영향을 미치지 않는 것으로 관찰되었다.

參 考 文 獻

1. Appelbaum PC, Hunter PA. The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;16(1):5-15.
2. Ball P. Quinolone generations: natural history or natural selection? *J Antimicrob Chemother*.

- 2000;46:17-24.
3. Farker K, Naber KG, Funfstuck R. Fluoroquinolones: utilization in renal and urogenital tract infections. *Med Klin*. 2001;96:383-90.
 4. Paladino JA. Is more than one quinolone needed in clinical practice? *Ann Pharmacother*. 2001;35(9):1085-95.
 5. Hooper DC. Mode of action of fluoroquinolones. *Drugs*. 1999;58:6-10.
 6. Hooper DC. Mechanisms of action of antimicrobials: focus on fluoroquinolones. *Drugs*. 2001;32:9-15.
 7. Cunha BA. Antibiotic resistance. *Med Clin North Am*. 2000;84(6):1407-29.
 8. 감철우. 麻黃潤肺湯이 ovalbumin으로誘發된 mouse의喘息에 미치는影響. 대구한의대학교대학원 박사학위논문. 2001.
 9. 박미연. 麻黃潤肺湯과 rufloxacin 併用이 Gram(+) 細菌柱에 대한 試驗管内 抗菌力에 미치는影響. 대한본초학회지. 2003;18(4):65-72.
 10. 김대준, 김종대. 麻黃潤肺湯과 ciproxacin 併用이 Gram(+) 細菌柱에 대한 試驗管内 抗菌力에 미치는影響. 대한본초학회지. 2003;18(3):161-8.
 11. 김상찬, 김선희외 9명. 방제학. 서울:영림사. 1999:83-4.
 12. 楊進 編. 溫病條辨. 北京:中國醫藥科技出版社. 1996:47-8.
 13. Joyanes P, Pascual A, Gimenez MJ, Garcia I, Aguilar L, Perea E. Differences between two new quinolones (gemifloxacin and trovafloxacin) and ciprofloxacin in their concentration-dependent killing of *Streptococcus pneumoniae*. *Chemotherapy*. 2001;47(6):409-14.
 14. Ermertcan S, Hosgor M, Tunger O, Cosar G. Investigation of synergism of moripenem and ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Actinobacter* strains isolated from intensive care unit infections. *Scand J Infect Dis*. 2001;33(11):818-21.
 15. Wise R, Andrews JM. A comparison of the activity of ciprofloxacin and levofloxacin with other agents against respiratory tract pathogens. *J Chemother*. 1998;10(4):276-9.
 16. Hamamoto K, Shimizu T, Fujimoto N, Zhang Y, Arai S. *In vitro* activities of moxifloxacin and other fluoroquinolones against *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(6):1908-10.
 17. Hoppe JE, Rahimi-Galougahi E, Seibert G. *In vitro* susceptibilities of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* to four fluoro-quinolones(levofloxacin, d-ofloxacin, ofloxacin, and ciprofloxacin), cefpirome and meropenem. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40(3):807-8.
 18. Wiseman LR, Balfour JA. Ciprofloxacin. A review of its pharmacological profile and therapeutic use in the elderly. *Drugs Aging*. 1994;4(2):145-73.
 19. Fass RJ. Ciprofloxacin. Best use of this new broad-spectrum antibiotic. *Postgrad Med*. 1990;87(8):117-22, 124, 127-31.
 20. Pispirigos K, Chrysanthopoulos K. Evaluation of cardiac subacute-toxicity of ciprofloxacin in rats using serum biochemical parameters. *Arzneimittelforschung*. 2001;51(7):582-7.
 21. Pons R, Escutia B. Ciprofloxacin-induced vasculitis with cutaneous and renal involvement. *Nefrologia*. 2001;21(2):209-12.
 22. Egerbacher M, Edinger J, Tschulenk W. Effects of enrofloxacin and ciprofloxacin hydrochloride on canine and equine chondrocytes in culture. *Am J Vet Res*. 2001;62(5):704-8.
 23. Williams RJ III, Attia E, Wickiewicz TL, Hannafin JA. The effect of ciprofloxacin on tendon, paratenon, and capsular fibroblast metabolism. *Am J Sports Med*. 2000;28(3):364-9.
 24. 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*. 2001;152(9):805-10.
 25. Bachoual R, Ouabdesselem 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.* 2001;7(3):257-61.
26. 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.* 2001;7(6):996-1003.
 27. Janoir C, Varon E, Kitzis MD, Gutmann L. New mutation in *parE* in a pneumococcal *in vitro* mutant resistant to fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(3):952-5.
 28. Ruiz J, Sierra JM, De Anta MT, Vila J. Characterization of sparfloxacin-resistant mutants of *Staphylococcus aureus* obtained *in vitro*. *Int J Antimicrob Agents.* 2001;18(2):107-12.
 29. Lopez A, Hudson JB, Towers GH. Antiviral and antimicrobial activities of Colombian medicinal plants. *J Ethnopharmacol.* 2001;77(2):189-96.
 30. Elgayyar M, Draughon FA, Golden DA, Mount JR. Antimicrobial activity of essential oils from plants against selected pathogenic and saprophytic microorganisms. *J Food Prot.* 2001;64(7):1019-24.
 31. Ho KY., Tsai CC, Chen CP, Huang JS, Lin, CC. Antimicrobial activity of honokiol and magnolol isolated from *Magnolia officinalis*. *Phytother Res.* 2001;15(2):139-41.
 32. Ojala T, Remes S, Haansuu P, Vuorela H, Hiltunen R, Haahtela K, Vuorela P. Antimicrobial activity of some coumarin containing herbal plants growing in Finland. *J Ethnopharmacol.* 2000;73(1-2):299-305.
 33. Satoh K, Sakagami H, Ida Y, Komatsu N, Fujimaki M, Nakashima H, Kanbara K et al. Antimicrobial and radical modulation activity of AV-07, a poly-herbal formula. *In Vivo.* 2000;14(2):351-5.
 34. Hamasaki N, Ishii E, Tominaga K, Tezuka Y, Nagaoka T, Kadota S, Kuroki T, Yano I. Highly selective antibacterial activity of novel alkyl quinolone alkaloids form a Chinese herbal medicine, Gosyuyu (Wo-Chu-Yu), against *Helicobacter pylori in vitro*. *Microbiol Immunol.* 2000;44(1):9-15.
 35. Mahasneh AM, El-Oqlah AA. Antimicrobial activity of extracts of herbal plants used in the traditional medicine of Jordan. *J Ethnopharmacol.* 1999;64(3):271-6.
 36. Desta B. Ethiopian traditional herbal drugs. Part II : Antimicrobial activity of 63 medicinal plants. *J Ethnopharmacol.* 1993;39(2):129-39.
 37. Van Puyvelde L, Geiser I, Rwangabo PC, Sebikali B. Rwandese herbal remedies used against gonorrhoea. *J Ethnopharmacol.* 1983;8(3):279-86.
 38. Kim CM, Heo MY, Kim HP, Sin KS, Pachaly P. Pharmacological activities of water extracts of Umbelliferae plants. *Arch Pharm Res.* 1991;14(1):87-92.