곰팡이에 對한 抗生物質

(Antifungal Antibiotics)

서울大學校 農科大學 獸醫學科 傳染病學敎室

趙 炳 律

I 緖 論

1959年現在 約 300種의 抗生物質이 放線菌(Actinomycetes)에 依하여 生成됨이 알려졌으나 그中 단지 少數만이 곰팡이 (黴菌)에 對하여 抗菌作用를 가지고 있다.

이제까지 가장 잘알려진 여러 抗生物質은 대체로 細菌 또는 Rickettsia에 對하여 有効한 것이며 黴菌性傳染病에 對한 抗生物質에 있어서는 그 처럼 治療効果가 높은것이 별로 알려지고 있지 않다. 近來 곰팡이에 對한 抗生物質의 探索이 더욱 活潑하며 黴菌性疾病에 治療効果있는 抗生物質이 더욱 要請되고 있는 데에는 몇몇理由을 생각할 수 있다. 卽 現在까지 알려진 여러 細菌 및 Rickettsia등에 有効한 抗生物質이 病原性곰팡이에는 治療効果가 없고, 그뿐더러 抗生物質治療는 Candidiasis(moniliasis)의 경우에서 보는 봐와 같이 黴菌의 病原性를 活性化하게 되는 수가 있으며, 그리고 抗生物質에 依한 여러 細菌性 및 Rickettsia 疾病의 効果的治療로 말미아마 黴菌性疾病의 重要性이 더욱 增加되여가고 있다는 事實이다.

試驗管內 또는 生體內에서 곰팡이에 對하여 抗菌作用이 있는 抗生物質이 1959年까지 約 50種 알려지고 있어 이제 그중 重要한 것을 추려 略述하고저 한다.

II 곰팡이에 對한 抗生物質

(1) Actidione—

Leach(1947)등에 依하여 처음으로 發見되였으며 Streptomycin를 生成하는 放線菌 Streptomyces griseus에 依하여 生成되는 抗生物質이다.

細菌에 對해서는 抗菌作用이 없으나, Cryptococcus neoformans를 비롯하여 여러 病原 Yeast의 生長을 抑制한다. C. neoformans에 因한 사람의 腦膜炎 腦炎등이 効果的으로 治療되었다는 報告가 있다.

Actidione은 여러 非病原性곰팡이들의 生長를 抑制하나 여러 皮膚絲狀菌(Dermatophytes)에는 作用이 없어 皮膚絲狀菌의 分離培養에 應用된다.

(2) Nystatin(mycostatin)

Hazen(1951)등이 報告하였으며 Streptomyces noursei에 依하여 生成되는 抗生物質로서 細菌에는 아무런 作用이 없으나 곰팡이에 對해서는 그의 生長를 抑制하거나 直接 殺菌하는 作用이 있다.

Hazen(1951), Drouhet(1956)등에 依하면 試驗管內 및 生體內에서 Histoplasma capsulatum에 對해 治療効果가 있으며 Coccidioides immitis로써 人工感染된 mice에 있어 그의 斃死率를 顯著히 減少시켰다고 한다. 皮膚 口腔 Candidiasis의 治療 그리고 Candida에 因한 膣炎治療에도 相當히 좋은 治療効果를 보았다는 많은 報告가 있다.

McLimans(1956)등은 組織培養에 있어 곰팡이 酵母등의 汚染防止에 Nystatin 有効함을 報告하였으며 오늘날 組織培養에 Penicillin-Streptomycin과 함께 Nystatin를 使用함은 常例的인 것으로 되여있다.

(3) Amphotericin A · B—

Cold(1956)등이 放線菌에 屬하는 Streptomyces의 一種에서 發見한 抗生物質이다.

試驗管內에서 여러 病原性곰팡이 卽 Candida albicans, C. tropicalis, C. parakrusei, C. pseudotropicalis, Sporotrichum schenckii, Microsporum canis, M.audouini, M. gypseum, Trichophyton mentagrophytes, T•tonsurans, T.rubrum, T.gallinae, T. megnini, Cryptococcus neoformans, Phialophora verrucosa, Hormodendrum compactum, H. pedrosoi, Aspergillus fumigatus, Histoplasma capsulatum 등에 對하여 抗菌作用이 있다.

Amphotericin B는 A에 比하여 生體內에서의 効力이 한층 크되 A는 B에 比하여 보다 廣範圍의 여러 곰팡이에 對하여 作用한다. 또한 Amphotericin B는 A에 比하여 酵母 또는 酵母에 類似한 Candida, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, S.schenckii 및 H。capsulatum등에 더한층 有効하나 兩者가 모드 細菌에는 아무런 作用이 없다.

臨床試驗에 있어서의 그의 治療効果를 Steinber(1956), Baum(1957), Louria(1957), Harrell(1957), Kozinn(1957), Fitzpatrick(1958), Gantz(1958), Rubin(1958), Littman(1958), Williams(1958), Klapper(1958), Costello(1959)등이 報告한 바 있으며

특히 Amphtericin B는 이제것 不治의 疾病으로 되여 왔던 여러 全身性黴菌性疾病인 Histoplasmosis, Blastomycosis, Cryptococcosis, 및 Coccidioidomycosis등의 治療에 좋은 臨床効果를 보이는 듯하여 極히 注目된다.

(4) Griseofulvin—

Willams(1958)등에 依하면 Griseofulvin은 皮膚絲狀菌에 因한 皮膚 또는 손톱 발톱의 黴菌症治療에 有効하다고하며 特히 爪炎治療에 有望한 것으로 생각되고 있다.

(5) Amidomycin—

1957年 Taber에 依하여 發見되였으며 역시 Streptomyces의 一種에 依하여 生成되는 抗生物質이다.

試驗管內에서 C. albicans와 H. pedrosoi의 生長를 抑制한다.

(6) Ascosin—

Streptomyces canescus에 依하여 生成되는 抗生物質로서 Hickey(1952)등이 報告하였으며 곰팡이 酵母등에 抗菌作用이 있으며 그의 作用은 不飽和脂肪酸에 依하여 抑制된다.

mice에서의 實驗的 Histoplasmosis에 있어 治療効果를 보았다고 하며 頭部輪癬의 治療에도 有効함이 Lubowe(1957)등에 依해 報告된바 있다.

(7) Clavacin—

Waksman(1943)등이 Aspergillus Clavatus에서 分離하였으며 Gram陽性 陰性의 여러細菌에 對해서 抗菌作用이 있으며 아울러 여러 皮膚絲狀菌에게도 作用한다.

(8) Candidin 및 Candicidin—

Taber(1954)등이 처음 報告한 바의 Candidin은 Streptomyces viridoflavus에 依해 生成되는 것으로서 試驗管內에서 C. albicans, B. dermatitidis, S. schenckii및 여러 皮膚絲狀菌에 顯著한 抗菌作用를 나타내며 그의 性質이 Candicidin, Acsosin 및 Trichomycin등에 類似하다.

Candicidin 역시 土壤의 放線菌에 依하여 生成되며 Franks(1954) 및 Fox(1955)등에 依하면 皮膚의 Candidiasis 그리고 Candida에 因한 膣炎治療에 効果가 있다고 한다.

(9) Endomycin—

Gottlieb(1951)등에 依하여 역시 Streptomyces의 一種에서 發見된 抗生物質이며 試驗管內에서 C. albicans, C. tropicalis, 皮膚絲狀菌인 M. canis, M. audouini, M. gypseum, E. floccosum, T. mentagrophytes, T. rubrum, T. tonsuras, 그리고 全身性黴菌病을 이르키는 H. capsulatum, B. dermatitidis, C. neoformans,등에 對해 抗菌作用이 있다.

(10) Eulicin—

Charney(1956)등이 Streptonyes의 一種에서 分離한 抗生物質이며 West(1956)등은 Eulicin이 試驗管內에서 여러 病原性곰팡이의 生長를 抑制함을 報告하였고B. dermatitidis로서 人工感染된 mice에서 多少 治療効果를 보았다고 한다.

Eulicin은 血液內에서 比較的 急速히 排泄된다.

(11) Fradicin—

Swart(1950)등은 Neomycin를 生成하는 Streptomyces fradiae에 依하여 生成되는 곰팡이에 對한 抗生物質 Fradicin를 報告하였다.

Fradicin은 試驗管內에서 C. albicans, C. neoformans, H. capsulatum, M. canis, M. gypseum, T. mentagrophytes등의 生長를 抑制한다.

(12) Fungicidin—

Hazen(1951)등이 發見한 것으로서 Streptomyces의 一種에 依하여 生成되는 것이며 細菌에는 作用이 없으나 곰팡이에 對해서는 그의 生長를 抑制하거나 直接殺菌하는 作用를 갖인다.

Mice에 있어서의 實驗的 Histoplasmosis 및 Cryptococcosis에 多少 治療効果가 있다고 한다.

(13) Flavofungin—

Uri(1958)등은 砂漠의 土壤에서 分離한 Streptomyces flavofungini가 Flavofungin,를 生成함을 報告하였다.

Flavofungin은 試驗管內에서 C. albicans, C. neoformans, 그리고 여러 皮膚絲狀菌의 生長를 抑制하며 Mice에서 C. albicans, 感染를 막아 냈다고 한다.

(14) Mycoticin—

Streptomyces ruber에 依하여 生成되는 抗生物質로서 이것은 Harvard 大學校醫科大學(1954)에서 發見되였다.

Mycoticin은 試驗管內에서 H. capsulatum, C. immitis, B. dermatitidis, S. schenckii등의 生長를 抑制한다. 그러나 毒性이 相當히 强하며 몹시 不安定한 物質이다.

(15) Mycolutein—

Schmitz(1955)등이 Streptomyces의 一種에서 分離한 이 抗生物質은 細菌에 對해서는 依用이 없으나 試驗管內에서 C. albicans, C. tropicalis등의 Candida의 生長을 抑制한다.

Mycolutein의 이러한 抗菌作用은 1%의 포도당, 果糖, 庶糖, 麥芽糖등의 存在下에서 消失된다.

(16) Rimocidin—

Davisson(1951)등의 報告에 依하면 Terramycin를 形成하는 Streptomyces rimosus는 또한 곰팡이에 對해 抗菌作用이 있는 抗生物質를 生成한다는 것이며 이것이 卽 Rimocidin이다.

Rimocidin은 試驗管內에서 C. albicans, H. campactum, P. brasiliensis, S. schenckii, H. comsulatum, P. verrucosa, B. dermatitidis등의 生長를 抑制하나 한편 사람 토끼의 赤血球를 溶血하는 作用도 있다.

(17) Streptothricin—

Waksman(1942)등이 放線菌의 一種에서 分離한 것이며 (Robinson(1944)등은 Streptothricin이 C. neoformans, S. schenckii등의 生長를 抑制함을 觀察한 바 있으며 後에 B. dermatitidis, C. immitis 및 T. mentagrophytes등도 그의 生長이 抑制됨이 알려졌다. 그리고 Mice에서 C. neoformans의 人工感染를 막아낼 수 있었다.

(18) Trichomycin—

Hosoya(1952)등이 Streptomyos hachijoensis에서 發見한 抗生物質 Trichomycin은 Trichomonas와 여러 곰팡이에 對해 抗菌作用이 있다. Candidiasis 特히 Candida에 因한 膣炎에 治療効果가 있는 듯하다는 여러 報告가 있다.

(19) Bacillomycin—

1948年 Landy등은 Bacillus subtilis(枯草菌)가 形成하는 抗生物質 Bacillomycin를 報告하였다. 이것은 細菌에는 그다지 抗菌作用이 없으나 곰팡이에게는 顯著한 作用이 있으며 여러모로 Eumycin에 類似하다.

Bacillomycin는 試驗管內에서는 皮膚絲狀菌 및 B. dermatitidis, C. immitis, H. capsulatum, P. brasiliensis등의 生長를 抑制한다.

Bacillomycin에는 Bacillomycin A, Bacillomycin R 그리고 Bacillomyim의 三種類가 있으면 그의 作用이 多少 다르다.

(20) Eumycin—

Johnson(1946)등이 枯草菌에서 얻은 또 다른 抗生物質로서 試驗管內에서 여러 皮膚絲狀菌의 生長를 抑制한다.

(21) Fluvomycin—

Fluvomycin 역시 枯草菌에 依하여 生成되는 抗生物質이며 Carvajal(1953)이 發見한 것이다.

Fluvomycin은 試驗管內에서 C. albicans, C. immitis 및 皮膚絲狀菌들의 生長를 抑制하여 그뿐더러 여러 Gram陽性, 陰性의 細菌에 對해서도 抗菌作用이 있다.

(22) Coliformin—

Pehrson(1946)은 大腸菌에 類似한 一種의 細菌이 여러 곰팡이를 硏壞하는 抗生物質를 形成함을 觀察한 였으며 이 抗生物質이 곧 Coliformin이다.

Freyschuss(1955)에 依하면 Coliformin hydrochloride는 試驗管內에서 C. albicans, C. tropicalis, M. gypseum, T. mentagrophytes, T. tonsurans, H. pedrosoi, S. schenckii, C. neoformans등의 生長를 抑制한다.

III 結 論

1959年末까지의 文獻에 나타난 곰팡이에 對한 抗生物質 50種中 23種를 簡略紹介했다.

이들 抗生物質의 거이 大部分이 土壤中의 放線菌의 一群 特히 Streptomyces에 依하여 生成됨은 興味있는 問題이다.

이제까지 發見된 抗生物質(곰팡이 에對한)의 大部分은 實際 臨床應用에까지 이르지는 못하였다. 그것은 Penicillin의 初期臨床應用에 貢獻이 큰바 있는 Florey가 일찌기 指摘한 바와 같은 抗生物質이 臨床에 實際應用되자면은 응당 그에 갖추워져 있어야할 여러 性質에 缺陷이 있기 때문이다.

단지 Nystatin, Amphotericin B, Actidione, Griseofluvin등만이 Candidiasis, Cryptococcosis, Blastomycosis, Histoplasmossis, Coccidioidomycosis등의 黴菌症治療에 어느 程度 効能이 있는 듯하며 特히 Amphotericin B는 全身性黴菌症治療에 Griseofulvin은 黴菌性爪治療에 曙光을 비치는 것으로 보인다.

黴菌性疾患은 사람에서 뿐만아니라 家畜에서도 역시 問題되는 것이다. 卽 皮膚絲狀菌은 여러 家畜에서도 사람에서 같은 疾病를 일으키며 C. neoformans는 牛, 豚, 犬, 馬등에서 역시 사람에 있어서와 같은 病變를 갖어온다. C. alicans는 牛, 豚, 망아지에 口內炎 그리고 家禽의 胃腸炎의 原因되며 A. fumigatus는 所謂 병아리의 "Brooder Pneumonia"의 病因이 됨은 周知의 事實이다. 우리나라 法定家畜傳染病의 하나인 假性皮疽가 Cryptococcus에 類似한 Zymonema farciminosum에 因하며 動物에 있어서는 말에게만 病原性이 있는 S. schenckii는 假性皮疽에 類似한 疾病를 일으킨다. B. dermatitidis는 흔히 개에있서 사람서보는바와같은 黴菌症을 일으키며 H. capsulatum도 개에서 分離되고 있다. C. immitis 또한 소에서 사람의 Coccidioidomycosis에 비슷한 病變를 그리고 緬羊에서는 乾酪性淋巴腺炎를 惹起한다.

黴菌症에 對한 有効한 抗生物質의 探索과 그의 臨床應用은 家畜의 黴菌症의 경우 거이 알려진바 없으나 이 方面의 開拓이 期待됨은 더말할것 없다.