

*Candida albicans*의 시험관 희석법에 의한 항균력 검사시 배지가 항균력에 미치는 영향

연세대학교 원주의과대학 미생물학교실

고 춘 명 · 김 수 기

=Abstract=

Effect of Culture Medium on Results of Macrobrotth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of *Candida albicans*

Choon-Myung Koh and Soo-Ki Kim

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

A total of 42 strains of *Candida albicans* were examined for susceptibility to three antifungal agents, amphotericin B(AMB), 5-fluorocytosine(5-FC), and ketoconazole(KTZ), using defined medium, synthetic amino acid medium-fungal(SAAM-F), supplemented yeast nitrogen base (SYNB) and undefined medium Sabouraud's dextrose broth(SDB) and Kimmig broth media. A tube dilution method was used with minimum inhibitory concentrations(MICs) determined after incubation for 24 hour and 48 hours. All testes were performed in duplicate. In general, MICs were more reproducible after 48 hour of incubation. Furthermore, MICs determined after incubation for 48 hours were significantly higher than those determined after 24 hours. The actual MICs obtained with the different antifungal agents were clearly influenced by the test medium used.

The rank order of AMB MICs according to the test medium was as follows: SAAM-F>SYNB>SDB>Kimmig broth. With 5-FC, the following pattern was observed: SYNB>SAAM-F>SDB>Kimmig broth. For ketoconazole, the MICs according to the test medium was SAAM-F>SDB>SYNB>Kimmig broth.

In amphotericin B, the MICs mean value with the test medium was as follows: SDB, 0.24 mcg/ml; Kimmig broth, 0.29 mcg/ml; SYNB, 0.21 mcg/ml and SAAM-F, 0.15 mcg/ml. The actual value of 5-FC was; SDB, 37.20 mcg/ml; Kimmig broth, 67.41 mcg/ml; SYNB, 21.29 mcg/ml and SAAM-F, 24.61 mcg/ml and in ketoconazole, the MICs value was; SDB, 1.83 mcg/ml; Kimmig broth, 4.08 mcg/ml; SYNB, 1.95 mcg/ml and SAAM-F, 1.41 mcg/ml.

The results of this investigation suggested that broth dilution susceptibility testing of yeast and yeast-like fungi are best performed with an incubation period of 48 hours. Furthermore, medium composition can significantly influence the results of such testing.

Key Words: *Candida albicans*, Antifungal agents, Tube dilution method, Minimum inhibitory concentrations(MICs).

서 론

근래에 와서 많은 종류의 항진균제들이 개발되어 사용되고 있으나 전신적인 감염을 일으키어 중증의 증상을 야기하는 대한 항진균증에 진균제로서는 polyene계통, imidazole계통, pyrimidine계통의 항진균제들을 볼 수 있으며 이중 흔히 사용되는 것은

로서는 amphotericin B(이하 AMB로 칭함), nystatin, ketoconazole(이하 KTZ로 칭함) miconazole, clotrimazole 및 5-fluorocytosine(이하 5-FC라 칭함) 등이 있으며 현재도 새로운 약제의 개발에 많은 연구가 진행되고 있는 형편이라 할 수 있다. 그러나 흔히 사용되고 있는 항진균제들도 진균들이 내성을 갖게 된다는 보고들이 있으며¹⁾ 이와같은 이유로 이들 항진균제를 이용한 시험관내 감수성 검

사의 수행과 임상적으로 의의를 가진 진균의 분리는 중요한 가치를 가진 것이라 할 수 있다²¹⁾.

*Candida albicans*는 병원성 효모양 진균증의 하나로서 암환자, 미숙아, 오랜동안의 도관 삽입시, 면역억제제의 오랜 사용등 정상상태에 있지 못한 숙주들에게 기회성 감염을 일으키며 이런 감염이 야기되었을 경우 심한 중증의 증상을 나타내는 것이 보통이다^{11, 22)}. 이와같은 감염이 일어났을 경우 흔히 진균학적 진단이 배제되는 경우가 많으나 반드시 균주를 분리하여 이에 대한 항균제의 감수성 검사를 실시하여 치료의 지침을 삼아야 한다.

그러나, 불행스럽게도 아직까지 항진균제에 대한 시험관내 감수성 검사에 대하여서는 문제점이 많이 있다. 예를 들면 polyene macrolide 제제인 AMB와 imidazole 계통의 항균제들은 물에 녹지 않고 특히 AMB는 산에 불안정하며²³⁾ 5-FC는 살균력이 없으며 또한 시험관내에서 nucleoside와 nucleoside base와는 길항작용을 나타낸다고 발표된 바 있다⁶⁾. 더욱 공통되게 받아들여질 수 있는 항진균제의 시험관내 감수성 검사의 표준방법은 현재까지 없다고 할 수 있고 단지 실험실의 특성에 따라 시험관 회석법, 평판배지 회석법, disk 방법 및 비색법등은 사용하는 형편이라 할 수 있다²⁴⁾. 항진균력 검사시에는 많은 요인이 작용하여 영향을 미치는데 특히 접종량, 배양조건, 검사방법 및 배지의 성분등이 타 항진균력 검사시와 같이 항진균력 검사시에도 중요한 요인으로 작용하게 된다고 주장하였다^{6, 7, 13, 15, 21, 26, 27)}.

이에 본 연구자들은 항진균제로 흔히 사용되는 AMB, KTZ 및 5-FC를 사용하여 시험관내 회석법으로서 *Candida albicans*에 대한 시험관내 항진균력 검사를 실시함과 동시에 배지 구성성분 차이에 의한 시험관내에서 항진균력의 변화유무를 알아볼 목적으로 본 실험에 착수하였던 바 그 결과를 얻을 수 있었기에 여기 보고하는 바이다.

실험재료 및 방법

A. 실험재료

1. 실험균주 : 실험에 사용된 실험균주인 *Candida albicans*는 본 교실에서 분리 동정하여 제대보관 중인 균주중 42주를 선택하여 사용하였다.

2. 감수성검사 배지 : 감수성검사에 사용된 배지로서는 Sabouraud's dextrose broth media (pH 5.8이하 SDB)로 칭함), Kimmig broth media (p.8), Supplemented yeast nitrogen base broth media (pH 7.0이하 SYNB로 칭함) 및 Synthetic amino acid medium-Fungal (pH 7.2이하 SAAM-F로 칭함)이었고 이는 모두 미국 Difco 회사제품이었다.

3. 항진균제 : 실험에 사용된 항진균제로서는 amphotericin B (Squibb and Son 회사), ketoconazole (Janssen pharmaceuticals, Ins.) 및 5-fluorocytosine (Hoffman-LaRoche, Inc.)이었다.

B. 실험방법

1. 감수성검사 방법 : 각각의 실험균주들을 Sabouraud's dextrose broth media에 접종하여 37°C 배양기에서 24시간 배양하였다. 배양이 끝난 균배양액을 원침한 뒤 멸균 생리식염수로 3회 세척한 뒤 1ml 당 1×10^6 세포가 되게 균수를 조정하였다.

감수성 검사용 각종 배지를 만들기 위하여 각각의 항진균제를 배지내에 첨가, 배지 1ml 당 200mcg의 농도로 부터 시작하여 배수희석 방법으로 희석하여 항진균제 함유 항진균력 검사용 배지를 만들었다. 이 배지 1.8ml에 균액 0.2ml씩을 혼합한 뒤 37°C 배양기에서 24시간 및 48시간동안 배양하여 균 발육억제현상을 나타낸 시험관의 농도를 조사 균발육억제농도를 결정하였다.

이와같은 항진균력 검사는 모두 2번씩 실시하였으며 실시시키는 각각 서로 다른 날짜를 선정 실시하였다.

2. 감수성 검사 결과 판정방법 : 발육억제농도 판정방법으로서 약제함유배지에 균을 접종 37°C 배

Table 1. Reproducibility of *Candida albicans* minimum inhibitory concentrations (MICs) after incubation for 24 hour and 48 hour in four different antifungal susceptibility test media

Antifungal agents	% of duplicate MICs that were same or varied by only one twofold dilution							
	SDB		Kimmig broth		SYNB		SAAM-F	
	24h	48h	24h	48h	24h	48h	24h	48h
Amphotericin B	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
5-fluorocytosine	90.1	93.5	82.1	90.3	88.3	90.3	90.1	95.5
Ketoconazole	95.3	98.7	97.5	96.5	92.5	97.3	95.8	100.0

SDB: Sabouraud's dextrose broth media, SYN B: Supplemented yeast nitrogen broth media SAAM-F: Synthetic amino acid medium-fungal.

양기에서 24시간 및 48시간 배양하면서 대조군의 배지상에서 균의 발육이 육안으로 보이기 시작한 시기를 기점으로 동일시간에 약제 함유배지상의 균발육이 일어난 시험관의 농도로 판정하였으며 이는 24시간 48시간 후의 농도도 동시에 판정하였다.

실험 성적

A. 재현율

각 실험배지를 이용하여 24시간 및 48시간 배양한 뒤 두번 반복 실시한 균발육억제농도를 비교한 결과를 보면 5-FC에서 가장 큰 차이를 나타내었으며 다음 KTZ 그리고 AMB의 순이었다(Table 1).

항진균제의 종류에는 관계없이 두번 반복 실시한 각각의 실험결과에서 균발육억제농도가 같거나 한 단계의 변화양상(only one twofold dilution variation)을 일으킨 예의 백분율을 분석하여 보면 배양시간 24시간일때 SDB, 95.1%; Kimmig broth, 93.2%; SYNB, 93.6% 및 SAAM-F, 91.9% 이었으며 48시간 배양시에는 SDB, 97.4%; Kimmig broth, 95.6%; SYNB, 95.4% 및 SAAM-F, 98.5%로서 48시간 배양시의 균발육억제농도의 재현일치율이 24시간 배양시 결과보다 우수하였다.

B. 배양시간에 따른 실험성적

24시간 배양후의 균발육억제농도와 48시간 배양

후의 균발육억제농도에 대한 성적을 비교하여 보면 Table 2와 같으며 이 결과를 분석하기 위하여서는 반복 실시한 균발육억제농도의 평균값을 이용하였다. AMB의 경우 SYNB배지상에서의 균발육억제농도가 같거나 한단계 희석농도의 차이가 있는 예의 백분율이 90.2%로서 타배지의 사용시 일치율에 비하여 큰 차이를 나타내었다(SAAM-F, 97.5%; Kimmig broth, 98.0%; SDB, 95.0%의 일치율을 보였다).

5-FC의 경우에는 실험배지 모두가 배양시간에 의한 일치율이 낮았으며(SDB, 69.5%; Kimmig broth, 60.8%; SYNB, 70.2%; SAAM-F, 71.5%) KTZ역시, Kimmig broth media 및 Supplemented yeast nitrogen base broth media 상에서 86.2% 및 85.3% 그리고 Satouraud's dextrose broth media 및 Synthetic amino acid medium-femgal 상에서 80.7% 및 80.5%의 일치율을 나타내어 그리 우수한 결과가 아니었다. 이를 약제별로 분석하여 보면 AMB의 균배양시간별 균발육억제농도의 일치율이 가장 높았고(90.2%~98.0%) 5-FC가 가장 낮았다(60.8%~71.5%) (Table 2).

C. 배지별 항균력성적

각 배지별 항균력성적을 보면, AMB의 성적에서 SAAM-F를 사용하였을 경우 항균력의 평균값이 1 ml당 0.15mcg로서 가장 우수하였고 Kimmig br-

Table 2. Influence of test medium on the concordance between *Candida albicans* minimum inhibitory concentrations (MICs) after 24 and 48 hour of incubation

Antifungal agents	% of MICs at 24 vs 48 hour that were same or varied by only one twofold dilution			
	SDB	Kimmig broth	SYNB	SAAM-F
Amphotericin B	95.0	98.0	90.2	97.5
5-Fluorocytosine	69.5	60.8	70.2	71.5
Ketoconazole	80.7	86.2	85.3	80.5

SDB: Sabouraud's dextrose broth media, SYNB: Supplemented yeast nitrogen base broth media, SAAM-F: Synthetic amino acid medium-fungal.

Table 3. Arithmetic means and ranges of MICs of amphotericin B, 5-Fluorocytosis and ketoconazole against 42 strains of *Candida albicans*

Medium	Arithmetic mean (range) MICs (mcg/ml) for:		
	AMB	5-FC	KTZ
SDB	0.24(0.048-0.78)	37.20(6.25-200)	1.83(0.19-50)
Kimmig broth	0.29(0.048-0.78)	67.41(6.25-200)	4.08(0.39-25)
SYNB	0.21(0.048-0.39)	21.29(0.78-200)	1.95(0.39-12.5)
SAAM-F	0.15(0.048-0.39)	24 61(0.39-200)	1.41(0.19-6.25)

AMB: Amphotericin B, 5-FC: 5-fluorocytosine, KTZ: Ketoconazole, SDB: Sabouraud's dextrose broth medium, SYNB: Supplemented yeast nitrogen base broth medium, SAAM-F: Synthetic amino acid medium-Fungal.

oth를 사용한 경우 0.29 mcg로서 가장 낮았다. 5-FC의 경우에는 SYN배지 사용경우 1ml 당 21.29 mcg로 가장 우수하였고 Kimmig broth가 67.41 mcg으로 가장 저조하였다. KTZ의 경우는 SAAM-F의 경우 1ml 당 1.41 mcg로 가장 우수한 반면 Kimmig broth가 역시 4.08 mcg로서 가장 낮았다 (Table 3, Table 4).

또한, AMB의 경우 각 배지별 항진균 성적에서 SDB를 사용할 경우 총 실험균주 42주중 39주(92.8%)가 1ml 당 0.39 mcg 이내의 농도에서 균발육억제현상을 나타내었고 Kimmig broth는 40주(95.2%), 그리고 SYN배지 및 SAAM-F는 동일농도(0.39 mcg/ml)에서 42주(100%) 모두가 균발육억제현상을 나타내었다. 5-FC의 항균력 성적은 SDB는 15주(35.7%), Kimmig broth는 3주(7.1%)만이 1ml 당 12.5 mcg에서 균발육억제현상을 나타내었고 SYN배지는 38주(90.4%), SAAM-F는 32주(76.1%)가 1ml 당 12.5 mcg에서 균발육억제현상을 나타내어 undefined media보다 defined media의 항균력 성적이 우수한 편임을 나타내었다. KTZ의 성적에서는 SDB인 경우는 1ml 당 1.56 mcg에서 42주(100%) 모두가 균발육억제현상을 나타내었고 Kimmig broth는 27주(64.2%), SYN배지, 37주(88.0%) 그리고 SAAM-F, 38주(90.4%)가 1ml 당 1.56 mcg에서 균발육억제현상을 나타내었다(Table 4).

많은 종류의 항진균제들이 개발되어 실험적 사용이 시도되고 현재 임상에 사용되는 종류들이 여러 종류들이 있으나 전신감염에 사용되고 있는 항진균제로서는 polyene계통의 AMB를 비롯하여 imidazole계통의 수증 유도체(econazole, miconazole, clotrimazole, ketoconazole)과 5-FC 등을 들 수 있으나 이들 항진균제들에 대해서도 타 세균성 항균제들과 같이 진균들이 내성을 갖는다는 보고들이 있으며^{23, 25, 26, 27)} 이와 같은 이유로 항진균제들을 사용한 시험관내 감수성 검사의 수행과 병원성 진균의 병소로부터 분리하는 중요한 의의를 갖는 것이라 학자들에 의하여 주장되었다.

*Candida albicans*는 기회성 진균증을 일으키는 원인균주들 중의 하나로서 주로 내인성 감염형태로 나타나며 흔히 구강내^{12, 17, 24)}, 외음부^{11, 22)}, 심낭^{28, 30)}, 호흡기계통^{3, 8)}, 피부^{11, 22)} 등에 감염을 일으키고 신체의 정상 방어기전의 변화나 대사활동의 변화를 초래할 경우 2차감염등의 중증 전신감염을 일으키기도 한다. 그러나 이와같은 감염이 야기되었을 경우 흔히 진균학적 진단이 배제되는 경우가 흔한것이 보통이나 반드시 균주를 분리 이에 대한 항진균제의 감수성 검사를 실시하여 치료의 지침을 삼아야 하는 것은 필수 요건이라 할 수 있다. 그러나 아직까

Table 4. Effect of medium on susceptibility tests with 42 strains of *Candida albicans*

Antifungal agents	Test medium	No. of isolates with following MIC(mcg/ml)												
		0.048	0.097	0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200
Amphotericin B	SDB	1	9	21	8	2								
	Kimmig broth		2	4	15	19	3							
		SYNB	2	5	25	10								
		SAAM-F	7	10	22	3								
5-Fluorocytosine	SDB								8	7	15	7	3	2
	Kimmig broth								1	2	20	6	6	7
		SYNB					1	3	2	4	13	20	3	2
		SAAM-F				1	3	2	7	5	14	4	2	2
Ketoconazole	SDB			8	9	18	5						2	
	Kimmig broth				1	5	21	7			7	1		
		SYNB				2	10	25	3		2			
		SAAM-F			1	2	15	20	3	1				

SDB: Sabouraud's dextrose broth media, SYN배지: Supplemented yeast nitrogen base broth media SAAM-F: Synthetic amino acid medium-Fungal.

지 항진균제에 대한 감수성 검사에 대하여서는 항진균제가 물에 녹지 않는다는지 산에 불안정하다는지 살균작용이 없고 정균작용뿐이라는지 약제간의 길항작용이 있다는 등의 여러 성질에 따라^{6, 22)} 문제점을 내포하고 있어 공통되게 받아들일 수 있는 감수성검사의 표준방법은 아직 정립되어 있지 못한 실정이라 할 수 있고 따라서 실험실의 특성에 따라 보통 항세균성 감수성 검사에서 사용하는 방법에 준하여 실시되고 있다고 할 수 있다^{7, 21, 22, 23)}. 그러나 몇몇 학자들^{14-16, 18, 33)}에 의하여 효모양 진균의 이상적인 감수성 검사방법을 제시한 바 있기도 하나 이 경우에서도 이상적인 배지의 선택이 중요한 요건중 하나라 주장하였다. Doern 등¹⁰⁾은 62주의 *Candida sp.*를 대상으로 4종의 항진균제(AMB, 5-FC, KTZ, MCZ)를 사용하여 6종류(synthetic amino acid medium-fungal, buffered yeast nitrogen base broth, Kimmig broth, casein yeast glucose broth, antibiotic medium-3FDA 및 tryptic soy broth)의 배지에 대한 감수성 검사를 실시하여 48시간 배양 후 균발육 억제농도를 결정함이 24시간 배양 후 결정시 보다 우수한 결과를 얻을 수 있다고 주장하고 이는 배지의 구성성분과 약제와의 상호관계에 의하여 일어나는 현상중 하나라 하고 5-FC의 경우에는 배지의 큰 영향없이 비슷한 현상을 나타내나 AMB나 imidazole 유도체들에는 영향을 미친다고 발표하고 AMB의 경우에는 buffered yeast nitrogen base media가 좋은 배지이고 tryptic soy broth 배지는 추천할만한 배지가 아니라고 발표하였고 imidazole계통의 약제 실험시는 Kimmig broth가 추천할 수 있는 배지라 하였다. 아울러 실험방법으로는 액체배지 회석방법이 우수한 방법이라 발표하였다. Hoeprich 및 Huston¹³⁾은 역시 효모양 진균을 대상으로 miconazole과 amphotericin B 및 amphotericin B methyl ester를 이용한 감수성 검사에서 undefined media(SDA 및 BHI)는 imidazole에 대하여 길항작용을 일으키어 높은 농도에서 감수성을 나타내어 SDA의 경우는 clotrimazole, 17.20 mcg/ml; miconazole, 12.94 mcg/ml, BHI의 경우는 clotrimazole, 10.86 mcg/ml, miconazole, 11.02/mcg/ml이었으나 defined media에서는 위의 발육억제 농도보다 낮은 농도(YNB: clotrimazole, 2.07mcg/ml; miconazole, 0.36 mcg/ml; SAAM-F: clotrimazole, 0.57 mcg/ml; miconazole, 0.30 mcg/ml)에서 발육억제현상을 나타내었고 AMB와 AMB의 유도체는 배지성분에 별관계 없이 1 ml 당 0.41~0.25 mcg 및 0.14~0.32 mcg의 농도에서 균억제 현상을 나타낸다고 주장하였다. 또한 Hoeprich 및 Finn¹⁴⁾

도 위의 타연구자들의 연구보고와 비슷한 결과를 나타내어 AMB의 경우 48시간 배양시 SAAM-F 배지상에서는 1.4 mcg/ml, YNB상에서는 0.7 mcg/ml, SDA상에서는 0.44 mcg/ml 그리고 BHI에서는 0.45 mcg/ml에서 균발육억제현상을 나타내었다고 하고 5-FC에서는 각각의 배지상의 균발육억제농도는 21.9 mcg/ml, 9.7 mcg/ml, 490 mcg/ml 및 4.77 mcg/ml라 하였고 CTZ의 항진균력은 0.86 mcg/ml, 11.72 mcg/ml, 29.6 mcg/ml 및 9.98 mcg/ml이라 발표하였다. 그리고 Hoeprich 및 Merry¹⁶⁾는 KTZ의 균발육억제농도는 실험배지 성분에 관계없이 4종의 배지상에서 공히 0.07 mcg/ml이라고 발표하였다. 이들 본 실험결과 비교하여 보면 배지별 항균력 성적에서 AMB에 대하여서는 SAAM-F가 가장 항균력이 높은 배지였고, 5-FC에 대하여는 SYNB, KTZ에 대하여서는 SAAM-F가 우수한 배지였으며 항진균력은 AMB의 경우 SDB, 0.24 mcg/ml, Kimmig broth, 0.29 mcg/ml, SYNB, 0.21 mcg/ml 및 SAAM-F, 0.15 mcg/ml이고, 5-FC의 경우에는 각각의 배지상에서 37.20 mcg/ml; 67.41 mcg/ml; 21.29 mcg/ml 및 24.61 mcg/ml이며, KTZ의 경우에는 1.83 mcg/ml; 4.08 mcg/ml; 1.95 mcg/ml 및 1.41 mcg/ml로서 타 연구자들과 대동소이한 결과를 나타내었으나 Hoeprich 및 Finn¹⁴⁾은 SAAM-F보다 SDA와 YNB가 항균력이 AMB 및 5-FC에서 우수하다는 결과나 Hoeprich 및 Merry¹⁵⁾의 KTZ의 감수성 검사배지별 차이가 없다는 점등의 본 실험결과와 차이점도 나타내었다.

이상 본 실험결과를 종합하여 볼때 배지성분이 감수성 검사결과에 중요한 영향을 미친다고 생각되며 따라서 약제별 배지의 선택이 가능하다면 좋다 할 수 있으며, 액체배지를 이용한 시험관내 회석방법이 진균 감수성 검사에 좋은 방법중 하나라 할 수 있고 권장 배지로서는 defined media 중의 synthetic amino acid medium-fungal(SAAM-F) 및 supplemented yeast nitrogen base medium(SYNB)를 권장할 수 있으며 배양시간은 48시간이 적합하다고 생각된다. 아울러 기타 요인중에서도 감수성 검사결과에 직접적인 관계를 가진 요인들이 있으므로(pH, 배양온도, 배양방법 등) 이의 조절은 유의하여야 될 것이며 이에 대한 연구는 좀더 계속되어야 할 것으로 사료된다.

결 론

*Candida albicans*를 이용한 배지성분별 항진균제의 항진균력 검사를 실시하였던 바 다음과 같은 결

론을 얻었다.

1. 감수성 검사용 배지로서는 defined media 의 일종인 supplemented yeast nitrogen base medium 과 synthetic amino acid medium-Fungal 배지를 이용 액체배지를 제작 배수회석방법을 사용하는 방법이 우수한 결과를 얻을 수 있는 방법이었다.

2. 배양시간은 48시간 배양하는 방법이 24시간 배양방법보다 우수한 방법이었다.

3. AMB에 대한 배지별 항균력 성적은 SDB, 0.24 mcg/ml (0.048~0.78 mcg/ml); Kimmig broth, 0.29 mcg/ml (0.048~0.78 mcg/ml); SYNБ, 0.21 mcg/ml (0.048~0.39 mcg/ml) 및 SAAM-F, 0.15 mcg/ml (0.048~0.39 mcg/ml)이었다.

4. 5-FC에 대한 성적은 SDB, 37.20 mcg/ml (6.25~200 mcg/ml); Kimmig broth, 67.41 mcg/ml (6.25~200 mcg/ml); SYNБ, 21.29 mcg/ml (0.78~200 mcg/ml) 및 SAAM-F, 24.61 mcg/ml (0.39~200 mcg/ml)이었다.

5. KTZ에 대한 성적은 SDB, 1.83 mcg/ml (0.19~50 mcg/ml); Kimmig broth, 4.08 mcg/ml (0.39~25 mcg/ml); SYNБ, 1.95 mcg/ml (0.39~12.5 mcg/ml) 및 SAAM-F, 1.41 mcg/ml (0.19~6.25 mcg/ml)이었다.

REFERENCES

- 1) 고춘명·주혜정·박형식 : Candida 균주에 대한 항진균제 amphotericin B, clotrimazole 및 5-Fluorocytosine 의 단독 및 복합처리에 따른 항균력검사, 대한미생물학회지, **19**:35, 1984.
- 2) 고춘명, 박전환 : 임상가검물에서 분리한 Candida sp.의 항진균제 Ketoconazole, 5-Fluorocytosine 및 amphotericin B의 단독 혹은 복합처리에 의한 항진균력에 대한 연구. 대한미생물학회지, **21**:63, 1986.
- 3) Arthur LJH: Pulmonary candidiosis, *Proc. Roy. Soc. Med.*, **62**:906, 1969.
- 4) Ashcraft K and Leape L: Candida sepsis complicating parenteral feeding, *JAMA*, **212**:454, 1970.
- 5) Balandran L: A cutaneous manifestation of systemic candidiasis, *Ann. Intern. Med.*, **78**:400, 1973.
- 6) Block, ER, Jennings AE and Bennett JE: Variables influencing susceptibility testing of *Cryptococcus neoformans* to 5-fluorocytosine. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **4**:392, 1973.

- 7) Calhoun DL and Galgiani JN: Analysis of pH and buffer effects on flucytosine activity in broth dilution susceptibility testing of *Candida albicans* in two synthetic media. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **26**:364, 1984.
- 8) Cohen AC: Pulmonary moniliasis. *Am. J. Med. Sci.*, **226**:16, 1953.
- 9) Curry CR and Quie PG: Fungal septicemia in patients receiving parenteral hyperalimentation. *New Engl. J. Med.*, **285**:1221, 1971.
- 10) Doern GV, Tubert TA, Chapin K and Rinald MG: Effect of medium composition on results of macrobroth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. *J. Clin. Microbiol.*, **24**:507, 1986.
- 11) Emmons GW, Binford CH, Utz JP and Kwon-Chung KJ: Medical Mycology, 3rd Eds., Lea and Febiger, 1977.
- 12) Epstein JB, Pearsall NN and Truelove EC: Oral candidiasis. *Oral Surg.*, **51**:32, 1981.
- 13) Galgiani JN and Stevens DA: Antimicrobial susceptibility testing of yeasts; a turbidimetric technique independent of inoculum size, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **10**:721, 1976.
- 14) Hoeprich PD and Finn PD: Obfuscation of the activity of antifungal antimicrobics by culture media, *J. Infect. Dis.*, **126**:553, 1972.
- 15) Hoeprich 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.
- 16) Hoeprich PD and Merry JM: Influence of culture medium on susceptibility testing with BAY n7133 and ketoconazole, *J. Clin. Microbiol.*, **24**:269, 1986.
- 17) Holbrook WD and Rodgers GD: Candidal infection: experience in a British Dental Hospital. *Oral Surg.*, **39**:122, 1980.
- 18) Holt J: Topical pharmacology of imidazole antifungals. *J. Cutan. Pathol.*, **3**:45, 1976.
- 19) Holt RJ and Azmi A: Micronazole-resistant candida. *Lancet* **1**:50, 1978.
- 20) Holt RJ: Laboratory tests of antifungal drugs. *J. Clin. Pathol.*, **28**:767, 1975.
- 21) Johnson, B, White RJ and Williamson GM : Factors influencing the susceptibility of *Candida albicans* to the polyenoic antibiotics ny-

- stain and amphotericin B. *J. Gen. Microbiol.*, **104**:325, 1978.
- 22) Joklik UK, Wilett HP and Amos DB: Zinsser Microbiology, 18th Eds., Appleton-Century-Crofts, 1984.
 - 23) Kobayashi CS and Medoff G: Antifungal agents: recent developments. *Ann. Rev. Microbiol.*, **31**:291, 1977.
 - 24) Kroll J: Mucocutaneous candidiasis in mother and son. *Arch. Dermatol.*, **108**:259, 1973.
 - 25) Lorian V: Antibiotics in Laboratory Medicine, Williams and Wilkins, 1980.
 - 26) Mazens MF, Andrews GP and Bartlett RC: Comparison of microdilution and broth dilution techniques for the susceptibility testing of yeasts to 5-fluorocytosine and amphotericin B. *Antimicrobiol. Agents Chemother.*, **15**:475, 1979.
 - 27) Minagawa H, Kitaura K and Nakamizo N: Effects of pH on the activity of ketoconazole against *Candida albicans*. *Antimicrobiol. Agents Chemother.*, **23**:105, 1983.
 - 28) Pinsløø CJ and Pretorius PJ: *Candida albicans* endocarditis, *Am. J. Dis. Child.*, **111**:446, 1966.
 - 29) Dadetsky M, Wheeler RC, Roe MH and Todd JK: Microtiter broth dilution method for yeast susceptibility testing with validation by clinical outcome. *J. Clin. Microbiol.*, **24**:600, 1986.
 - 30) Record CO and Skinner JM: *Candida* endocarditis treated with 5-fluorocytosine. *Brit. Med. J.*, **1**:262, 1971.
 - 31) Rieth H: Hefe-Mykosen, Urban and Schwarzenber, 1979.
 - 32) Shadomy S, Espinel-Ingroff S and Carwright RY: Laboratory studies with antifungal agents. In Lennett EH, Balows WJ, Hausler A and Shadomy HJ (Ed.), Manual of clinical microbiology, 4th Eds. ASM, 1986.