

## 칸디다균 감염 마우스 모델에서 병독인자의 비교위험도

연세대학교 원주의과대학 미생물학교실, 관동대학교 의과대학 미생물학교실,  
강원대학교 자연과학대학 생명과학부<sup>2</sup>

김동화 · 신운섭<sup>1</sup> · 이경호 · 김경훈<sup>2</sup> · 박윤선<sup>1</sup> · 박주영 · 고춘명

=Abstract=

### Relative Risk of Virulence Factors in Candida-Infected Mouse

Donghwa Kim, Woon-Seob Shin<sup>1</sup>, Kyoung-Ho Lee, Kyunghoon Kim<sup>2</sup>, Yoon-Sun Park<sup>1</sup>,  
Joo Young Park and Choon-Myung Koh

Department of Microbiology, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, 220-701, Korea  
Department of Microbiology, Kwandong University College of Medicine, Kangnung, 210-701, Korea<sup>1</sup>  
Division of Life Sciences, College of Natural Science, Kangwon National University  
Chunchon 200-701, Korea<sup>2</sup>

*Candida albicans* is one of the most frequently isolated fungal pathogens in human. Recently, the prevalence of candida infection has markedly increased, partially due to the increase of immunocompromised hosts. Proposed virulence factors of the pathogenic *Candida* are the ability to form hyphae to adhere to epithelial cell surfaces, and to secrete acid proteinases and phospholipases. We measured the relative cell surface hydrophobicity (CSH) and the ability of proteinase production (PROT), phospholipase production (PLase), adherence to host epithelium (ADH), and hyphal transition (Germ). The relative risk of virulence factors was analyzed by lethality test in murine model of hematogeneously disseminated candidal infection. According to Cox's proportional hazard analysis, the statistically significant virulence factors were PROT, ADH, and CSH. PROT was the highest risk factor of them. To evaluate the applicability for the diagnosis and treatment of Candidiasis, we examined the protective effect of the active and passive immunizations with the materials purified from virulence factors and antibodies to them in *Candia*-infected mice model. The mean survival times of active and passive immunized groups were slightly longer than those of non-immunized groups.

**Key Words:** *Candida albicans*, Virulence factor, Relative risk

## 서 론

칸디다균은 사람의 피부 및 점막에 정상균총 중의 하나로서<sup>6,21)</sup>, 백혈병을 위시하여 각종 악성 종양 환

자 및 면역억제제 투여에 의한 면역이 저하된 사람들과 오랫동안 도관을 삽입한 경우나 장봉합착시술 등에 의한 감염기회에 노출될 가능성이 높은 경우 등에서 기회감염을 흔히 일으킨다<sup>7)</sup>. 최근에는 생활수준의 향상과 국민의 수명이 길어짐으로써 고 연령층

접수: 2000년 12월 9일, 게재결정: 2000년 12월 29일

Reprint request to: Donghwa Kim, Department of Microbiology, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Kangwon-Do, 220-701, Korea, e-mail: kdtan@wonju.yonsei.ac.kr

이 논문은 1996년도 보건 의료기술연구개발사업 (#HMP-96-M-2-1060)의 지원에 의하여 연구되었음.

이 증가하고 만성 소모성 질환, 악성 종양, 후천성 면역결핍증(AIDS) 등의 면역 저하자가 많아지면서 칸디다증의 발생빈도가 더욱 높아지고 있는 추세이다.<sup>12,33,34)</sup>

현재까지 밝혀진 칸디다균의 병독인자로는, 칸디다균이 생산하는 단백질 분해효소를 비롯한 수종의 균체의 효소들<sup>8,10,13,14,18,22,23,35,37,42)</sup>, 세포표면의 소수성, 숙주 상피세포와 칸디다균 표면사이의 친화성 및 adhesin-receptor 상호관계<sup>2-4,11,15,19,25,27-31,40)</sup>, 그리고 발아관을 생성하고 가성균사 형태로 전환하는 능력<sup>7,9,26,32,41)</sup> 등이 알려져 있다.

일반적으로 병원성 미생물에 의한 병인기전은 여러 가지 요인들이 복잡하게 연관되어 나타나며 칸디다균에 의한 병인기전 역시 하나의 특정 요인에 의해 결정된다고 보다는 이미 언급한 여러 가지 요인들이 함께 관여할 것이며 각각 한 가지씩의 요인이 실제 감염증에 공헌한다는 보고는 있으나<sup>9,12,34)</sup> 정도는 분석하기가 어렵다. 현재까지 연구들을 보면 칸디다균의 병독인자에 대한 개별적 또는 단편적인 병독인자의 역할에 대한 연구만 진행되어 온 실정으로 이들 병독인자 상호간의 복합적 역할에 대한 연구는 그리 흔치 않다.

따라서 본 연구에서는 실제 감염 모델에서 칸디다균 병독인자가 병인요인으로서 어느 정도 기여하는가를 밝히기 위한 한가지 방법으로서 각각 병독인자의 발현도를 계량화하여 고<sup>23)</sup>와 이<sup>9)</sup>의 마우스 치사능 검사를 시행함과 아울러 이들 병독인자들의 비교위험도를 분석함으로써 칸디다균이 발현하는 주요 병독인자의 역할을 밝히고 이를 토대로 각 병독인자들의 상관관계 및 각 병독인자에 대한 항체를 이용한 치료 및 예방 가능성을 알아보았다.

## 재료 및 방법

### 1. 실험 균주

1996년 5월부터 1997년 6월까지 원주기독병원의 치과와 산부인과에 내원한 환자의 구강 및 질강에서 균을 분리하여 칸디다균 동정 방법에 따라 칸디다균을 동정하였다. 그중 *Candida albicans*로 동정된 균주를 Sabouraud's dextrose medium에 약 2개월마다 계대 배양하면서 보관하여 사용하였다.

표준 균주로는 국립 보건원에서 분양받아 본 교실에서 계대 배양중인 *C. albicans* ATCC 10231, 36801, 36802와 *C. glabrata* ATCC 38326, *C. guilliermondii* ATCC 56822, *C. krusei* ATCC 2159, *C. parapsilosis* ATCC 7330,

10232, 및 *C. tropicalis* ATCC 14056 등을 사용하였다.

### 2. 병독인자의 발현도

칸디다 균주로 확인된 균을 대상으로 칸디다균의 병독인자를 측정하였다. 병독인자는 단백질 분해효소 생성능<sup>9)</sup>, 인지질 분해효소 생성능<sup>36)</sup>, germ tube 생성능<sup>1)</sup>, 숙주세포에의 부착능<sup>2,3)</sup>, 칸디다균의 세포표면 소수성<sup>38)</sup> 등을 시험하였다. 각각의 병독인자에 대해 발현 정도를 중간값을 기준으로 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 고발현군과 저발현군으로 나누었다.

### 3. 마우스 치사능 측정

마우스 치사능 측정을 위하여는 생리식염수로서 칸디다균 세포의 일정 농도를 조정하고 ICR 및 BALB/c 마우스의 꼬리정맥을 통하여 각각  $5 \times 10^5$  cells/ml 농도의 칸디다균 부유액을 마리 당 0.2 ml씩 주사하였다. 주사 후 매일 관찰하면서 마우스의 생존일수를 측정하였다. 그리고 각 병독인자 발현을 계량화하여 이들 병독인자가 마우스 평균 생존일에 미치는 비교위험도를 Cox's proportional hazard analysis법으로 통계 분석하였다.

### 4. 항체 생산

본 실험실에서 분리한 병독인자의 항원(세포벽 단백질, 단백질 분해효소, 인지질 분해효소)을 250 µg/ml의 농도로 PBS에 녹이고, 동량의 complete Freund's adjuvant와 혼합하여 8주령의 BALB/c 마우스의 복강에 0.4 ml 그리고 피하에 0.2 ml씩 주사하였다. 주사 15일 후 같은 농도의 항원과 동량의 incomplete Freund's adjuvant를 혼합한 항원 혼합액 0.4 ml를 복강 안에 재차 주사하므로써 추가 면역을 실시하였다. 이차 면역 후 10일째 마우스의 꼬리를 절단하여 혈액을 채취하고 면역효소법을 시행, 항체가를 측정하고 수동 면역시 항혈청으로 사용하였다.

### 5. 병독인자 발현물질 처치와 생존기간 측정

병독인자 처치와 수동 면역에 따른 칸디다균 감염 마우스의 생존율을 확인하기 위해서 단백질 분해효소와 인지질 분해효소 또는 세포벽 단백질로 마우스를 면역시키고 단백질 분해효소, 인지질 분해효소의 생산능이 높은 균주를 분리 선택하여 꼬리정맥을 통해  $1 \times 10^5$  세포의 칸디다균을 주사하였다. 감염 기준 항원면역시키는 각각 3주일 전, 2주일 전, 1주일 전에 일회 면역하는 방법과 3주일 전과 1주일 전에 2회 면역하는 4가지의 실험군과 생리적 식염수를 처치한 대조

**Table 1.** Relationship of virulence factor expression and mean survival time of mice infected with *C. albicans*

Virulence factors	Mean survival day		P value
	high expression group	low expression group	
Cell surface hydrophobicity	42±2	49±2	0.000**
Hyphal transition.	46±2	43±2	0.037*
Phospholipase activity	43±2	46±2	0.171
Proteinase activity	42±4	46±2	0.021*
Adherence to HeLa cells	43±2	46±2	0.199

\*p<0.05, \*\*p<0.01

All values (except P value) are means ± standard deviations

군을 설정한 후 60일간 마우스의 생존일수를 기록하였다. 또한 세포벽 단백질, 단백질 분해효소, 인지질 분해효소 병독인자에 대한 항체를 제작하고 동종의 마우스에서 얻은 항혈청을 모두 혼합하여 캔디다균 감염 전후로 마우스마다 0.2 ml씩 (ELISA 항체가, 1:2000) 꼬리정맥에 주사하였다. 감염 기준 수동 면역시기는 각각 3일 전, 감염 당일, 3일 후 그리고 대조군의 4군으로 설정하여 이 실험군 역시 60일간의 마우스 생존일수를 관찰 판정하였다.

## 결 과

### 1. 병독인자 발현도와 평균 생존일

임상에서 분리한 캔디다균들에 대한 각각의 병독인자 발현도를 확인하고 이에 대한 발현 정도의 중간값을 기준으로 Kaplan-Meier 방법으로 고발현군과 저발현군으로 나누어 분석하였다.

상피세포 부착능, 세포표면 소수성, 인지질 분해효소 생성능, 단백질 분해효소 생성능의 고발현군으로 감염시킨 마우스의 평균 생존일수가 짧았고 반대로 hyphal transition 저발현군으로 감염시킨 마우스의 평균 생존일수는 길게 나타났다. 이런 결과는 hyphal transition을 제외한 다른 병독인자들은 캔디다균 감염 시 병원성에 깊이 관여한다고 해석할 수 있다. 특별히 세포표면 소수성, 단백질 분해효소 생성능은 통계적으로도 유의한 차이를 나타내었다. 실제 캔디다균의 세포표면 소수성과 단백질 분해효소 생성능이 클수록 마우스의 평균 생존일이 짧았다 (Table 1).

### 2. 병독인자 발현과 비교위험도

임상증상이 없는 정상균총 중에서 구강 분리군 24주, 질 분리군 8주와 혈액 분리군 28주, 그리고 질 캔

**Table 2.** Odds ratio and confidence interval of virulence factors of *C. albicans*

Virulence factors	Odds ratio	95% confidence interval
Proteinase production	2.6101	1.6797~4.0559*
Phospholipase production	1.1362	0.8889~1.4552
Adherence to HeLa cells	1.0038	1.0038~1.0101*
Cell surface hydrophobicity	1.0206	1.0107~1.0242*
Hyphal transition	1.0028	0.9993~1.0063

\*means statistically significant

디다증 병소에서 분리한 20주 등 총 81주의 *C. albicans*를 이용하였다. 각 균주당 8~10주령, ICR 마우스 (81주×20마리=1,620마리)의 꼬리정맥으로 마리당 1×10<sup>5</sup> 세포씩 주사하여 60일간 매일 관찰하면서 마우스의 평균 생존일을 기록하였다.

병독인자 발현을 계량화 하여 각 병독인자가 평균 생존일에 미치는 비교위험도를 Cox's proportional hazard analysis법으로 통계 분석하였다 (Table 2). 단백질 분해효소 생성능, 상피세포 부착능, 세포표면 소수성이 마우스 치사능에 대한 95% 신뢰구간은 각각 1.6797~4.0559, 1.0038~1.0101, 1.0107~1.0242로서 이들 병독인자는 통계학적으로 유의한 위험인자로 밝혀졌으며, germ tube 생성능과 인지질 분해효소 생성능은 통계적 의미는 없으나 위험 성향을 나타내었다. 이중 단백질 분해효소의 경우 비차비가 2.6101로 단백질 분해효소의 위험도가 다른 병독인자보다 매우 높음을 알 수 있었다.

3. 분리원에 따른 칸디다균의 마우스 생존분석

한편 실험에 사용한 칸디다균을 분리 장소에 따라 균을 분류하여 마우스 생존분석을 한 결과, 정상 구강 분리주가 생존일수가 가장 길었으며 다음 혈액 분

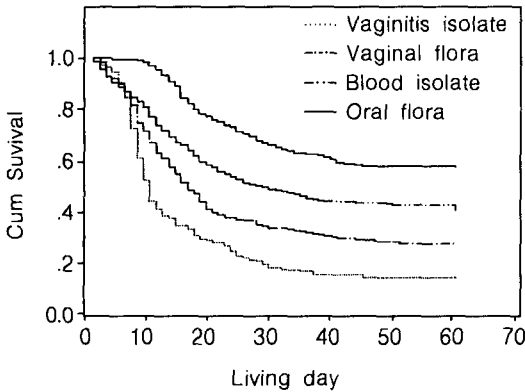


Figure 1. Survival analysis of *Candida* isolates (oral flora, blood isolate, vaginal flora, and vaginitis isolate).

리주, 질 분리주의 순이었고, 질강 칸디다증 환자에서 분리한 균주의 경우 평균 생존율이 58일 전후에 20% 정도로 가장 짧았다. 결과적으로 질 분리균이 구강 분리균과 혈액배양으로 분리된 균보다는 병원성이 높음을 알 수 있었다 (Fig. 1). 또한 분리원에 따른 칸디다균의 병독인자의 발현 수준을 분석하였다. 병독인자중 단백질 분해효소의 평균값은 각각 0.089, 0.326, 0.331, 0.39로 질강 칸디다증 환자에 분리한 균주의 경우 정상 구강 분리주에 비해 4배 정도 높게 나타났다 (Table 3). 또한 상피세포 부착능, 세포표면 소수성 등 다른 병독인자의 발현 정도 역시 전반적으로 질염 분리균에서 높게 나타났다.

4. 병독인자 능동 면역과 수동 면역의 예방 및 치료효과

단백질 분해효소와 인지질 분해효소 또는 세포벽 단백질로 마우스를 면역시키고 단백질 분해효소와 인지질 분해효소 생산이 높은 분리균을 선택하여 꼬리정맥으로  $1 \times 10^5$  세포씩 주사하여 면역효과를 측정하였다 (Table 4). 그 결과 생리식염수를 주입한 대조

Table 3. Expression of virulence factor in *Candida* isolates

Factor	Oral flora	Blood isolate	Vaginal flora	Vaginitis
Adherence to HeLa cells <sup>a</sup>	9.72±12.14	23.36±18.01	25.29±9.12	27.88±13.25
Proteinase production <sup>b</sup>	0.09±0.18	0.32±0.12	0.331±0.08	0.39±0.13
Cell surface hydrophobicity <sup>c</sup>	21.74±22.13	48.34±19.80	44.11±26.42	43.50±23.87
Phospholipase production <sup>d</sup>	0.31±0.28	1.67±0.23	1.39±0.24	1.49±0.35
Hyphal transition <sup>e</sup>	18.04±21.81	33.46±14.55	39.60±19.48	56.45±20.38

<sup>a</sup>No. of adherent yeasts/100 epithelial cells

<sup>b</sup>Germ tube formation (%)

<sup>c</sup>Measured by precipitation zone value

<sup>d</sup>Relative CSH=(A<sub>580</sub> of controls)-(A<sub>580</sub> of treated cells)/A<sub>580</sub> of controls × 100

<sup>e</sup>The amount of proteolysis was determined by measuring the absorbance of the filtration at 280 nm

All values are means ± standard deviations

Table 4. Protective effect of active immunization of virulence factors in *Candida*-infected mice

Immunogen	Day of immunization before infection				
	-3 week	-2 week	-1 week	-3, -1 week	Control
Proteinase	*37.11±8.11	36.86±7.41	37.81±8.11	41.21±9.65	33.79±10.89
Phospholipase	33.25±9.45	32.24±8.44	33.73±7.82	37.46±8.24	32.99±8.97
Cell wall protein	36.47±6.57	35.47±8.77	36.51±8.95	37.87±8.67	33.12±9.27

\*mean survival days

All values are means ± standard deviations

**Table 5.** Effect of passive immunization of virulence factor on mean survival time of mice infected with *C. albicans*

Antibody	Day of passive immunization after infection			
	-3 day	0 day	+3 day	Control
Anti-proteinase	*34.10±7.76	32.50±8.28	35.60±8.46	30.70±8.57
Anti-phospholipase	35.90±7.33	37.30±6.72	39.50±8.15	33.40±7.42
Anti-cell wall protein	38.30±8.16	28.60±7.63	33.90±7.46	31.50±6.97

\*mean survival days

All values are means ± standard deviations

군보다는 세포벽 단백질, 단백질 분해효소, 인지질 분해효소 등의 병독인자 발현물질로 면역한 마우스군에서, 그리고 1회 보다는 2회 면역(감염 3주 및 1주 전) 한 군에서 마우스의 평균 생존일수가 길게 나타났으나 통계적 의의는 없었다.

또한 이들 물질에 대한 항체를 제작하여 캔디다균 감염 전후로 마우스의 꼬리정맥에 주사하여 수동 면역효과를 조사하였다 (Table 5). 동종의 마우스에서 얻은 항혈청을 모두 혼합하여 마우스마다 0.2 ml씩 (ELISA 항체가, 1:2000) 꼬리정맥에 주사하여 각 병독인자에 대한 수동 면역의 효과를 확인하였다. 각 마우스마다 생리식염수를 주입한 대조군에서 보다는 병독인자 발현물질의 항혈청으로 수동 면역한 마우스군에서 평균 생존일수가 길게 나타났으나 역시 통계적 의의는 없었다.

## 고 찰

일반적으로 병원성 미생물에 의한 병인기전은 여러 가지 요인들이 복잡하게 연관되어 나타나며 캔디다균에 의한 병인기전 역시 하나의 특정 요인에 의해 결정되기 보다는 이미 언급한 여러 가지 요인들이 함께 관여한다고 알려져 있다<sup>8)</sup>. 현재까지 알려져 있는 *C. albicans*의 병독인자로는 단백질 분해효소<sup>13,14,18,37,42)</sup>, 인지질 분해효소<sup>8,10,22)</sup> 등의 감염 확산인자와 세포표면의 소수성<sup>4,25)</sup>, 숙주상피세포와 캔디다균 표면사이의 친화성 및 adhesin-receptor와의 상호관계<sup>2,3,11,15,16,19,28-31,40)</sup> 그리고 germ tube를 생성하고 가성균사 형태로 전환하는 능력<sup>7,9,11,26,32,41)</sup> 등을 들고 있다. 또한 *C. albicans*가 분비하는 mycotoxin이 또 다른 병독인자로 추천되는 보고도 있다<sup>39)</sup>. 그러나 아직 캔디다균에 대한 병인과정에 대한 연구는 각각의 병독인자에 대한 개별적 또는 단편적으로 국한된 역할에 대한 연구결과만 진행되어 있으며 이런 병독인자 상호간의 복합적 역

할에 대한 연구가 없는 실정이다.

감염병에서 캔디다균의 병독인자는 복합적으로 작용할 것이며 각각 한 가지씩의 요인이 실제 감염증에 공헌하는 정도는 분석하기가 어렵다. 현재까지의 병독인자의 역할에 대한 연구들은 복합적인 병독인자의 관계에 대한 연구보다는 한 두가지의 개별적인 병독인자의 병원성의 연구에 국한되어 있고 치사능을 관찰하기 위한 실험 동물의 수나 각 실험군간의 비교 역시 미흡한 편이다. 실제 한 두 가지 병독인자에 대한 서로간의 상관관계나 제한된 수의 동물 실험을 통해 병원성의 높고 낮음을 평가하는 정도이다.

Ibrahim 등<sup>22)</sup>에 의하면 인지질 분해효소가 높게 발현하는 균이 마우스의 치사능이 높다고 보고하고 있다. 또한 세포표면의 소수성이 높게 발현되는 균주의 마우스 치사능이 세포표면의 소수성이 낮게 발현된 균주의 치사능보다 높게 나타난다고 보고하였다<sup>4)</sup>. 하지만 현재 *C. albicans*의 병독인자에 관련된 마우스의 치사능에 대한 보고 및 복합적인 병독인자의 작용에 의한 병원성과의 관계에 대한 보고는 거의 없는 상황이다.

본 연구에서는 각각의 병독인자의 발현도를 계량화하여 복합적인 마우스 치사능 검사를 시행하였고 마우스 생존기간을 기준으로 비교위험도를 분석함으로써 실제로 감염된 마우스의 생존기간에 어떠한 영향을 미치는지 조사하였다. 본 실험에 사용된 캔디다균 중에는 한 가지 병독인자만 발현하는 균주는 없었다. 즉, 각 병독인자가 각기 다 발현하였고 단지 각 병독인자에 대한 발현도의 차이를 보이고 있었다. 결국 캔디다균은 여러 가지의 병독인자가 동시에 발현되어 병원균으로서 역할을 하게 되고 그 발현의 차이에 의해서만 병원성의 높고 낮음을 나타낼 수 있다고 생각된다.

실험에 사용한 *C. albicans* 분리균을 분리 장소에 따라 실험군을 나누었을 때에 각 실험군들간에 마우

스의 생존일수에 차이가 있었다. 정상 구강 분리주를 감염시킨 마우스의 생존일수가 가장 길었으며 다음 혈액 분리주, 질 분리주의 순이었고 질염 환자에서 분리한 균주로 감염시킨 경우가 가장 생존일수가 짧았다. 이것은 질염을 비롯하여 질에서 분리한 균이 구강 및 혈액배양으로 분리된 균보다 병원성이 높음을 의미한다. 실제 각 병독인자의 발현 정도의 평균값에 대한 각 실험군간의 비교에 있어서 단백질 분해효소의 경우 질강 캔디다증균이 정상 구강 분리주의 단백질 분해효소의 생성능에 비해 약 4배 정도 높게 나타났다. 또한 상피세포 부착능, 세포표면 소수성 등 다른 병독인자의 발현의 경우 역시 전반적으로 질염 분리균에서 높게 나타났다. 결과적으로 캔디다균의 세포표면 소수성과 단백질 분해효소 생성능이 클수록 마우스의 평균 생존일이 짧아지는데 이는 병독인자의 발현이 전반적으로 높은 질 분리균이 정상균총으로 존재하는 캔디다균보다 병원성이 높음을 의미한다. Janda & Bottone<sup>24)</sup>에 의하면 *Pseudomonas aeruginosa*의 경우, 임상에서 분리한 균이 정상균총으로 존재하는 경우보다 더 병독인자의 발현이 높다고 보고하였는데 질강 캔디다증 환자에서 분리한 균주에 의한 마우스의 평균 생존일이 짧은 것은 이와 같은 맥락으로 해석할 수 있다.

병독인자의 면역의 효과를 보기 위해서 단백질 분해효소와 인지질 분해효소 그리고 세포벽 단백질로 마우스를 면역시키고 그 효과를 측정하였을 때 대조군보다는 병독인자 발현물질로 면역한 마우스군에서, 그리고 1회 보다는 2회 면역 (3주, 1주 전)한 군에서 마우스 평균 생존일수가 길게 나타났으나 이에 대한 통계적 의의가 없었다. 이는 실제 능동 면역 후 마우스의 생체내에 각 병독인자에 대한 항체가 제대로 형성되지 않아서 능동 면역에 대한 효과가 감소된 것으로 생각되며 항체 형성 조건을 향상시키고 항체의 생성여부의 확인과 항체에 대한 역가가 높은 상태에서 능동 면역의 효과를 봤다면 병독인자의 면역 효과를 기대할 수 있을 것으로 생각된다. 한편 각 병독인자 물질에 대한 항체를 제작하여 캔디다균 감염 전후로 수동 면역효과를 조사하였을 때 대조군에서 보다 병독인자 발현물질의 항혈청으로 수동 면역한 마우스군에서 평균 생존일수가 길게 나타났으나 역시 통계적 의의는 없었다. 이는 각 병독인자에 대한 마우스의 항체 생성 과정에서 항체역가가 낮아 (ELISA 항체가, 1:2000) 면역의 효과를 나타내지 못한 것으로 생각되며 실험실에서 분리한 병독인자에 대한 항체의 역가를 높여서 면역을 한다면 그 효과가 통계적 의의가

있는 수준으로 증가를 할 것으로 생각된다.

## 결 론

수집된 캔디다균 중에는 한 가지 병독인자만 발현하는 균주는 없었다. 즉, 캔디다균은 여러 가지의 병독인자가 동시에 발현되어 병원균으로서 역할을 하게 되고 그 발현의 차이에 의해서만 병원성의 높고 낮음을 나타낼 수 있다고 생각된다. 각 병독인자 발현에 따른 마우스의 평균 생존일을 분석한 결과, 세포표면 소수성과 hyphal transition 능력이 평균 생존일에 통계적 의의를 주는 병독인자로 나타났다. 즉 캔디다균의 세포표면 소수성이 클수록 평균 생존일은 짧아지거나 hyphal transition 능력이 높을수록 평균 생존일은 길게 나타났다. 각 병독인자가 복합적으로 표현된 비교위험도를 Cox's proportional hazard analysis로 분석한 결과 단백질 분해효소 생성능, 상피세포 부착능, 세포표면 소수성이 마우스 평균 생존일에 미치는 통계적으로 유의한 위험인자로 밝혀졌으며 이중 단백질 분해효소의 위험도가 다른 병독인자보다 2배 정도 높았다. 한편 실험에 사용한 *C. albicans*를 분리 장소에 따라 실험군을 나누었을 때에 각 분리군 간에 마우스 생존일수에도 차이가 있어 정상 구강 분리주를 감염시킨 마우스의 생존일수가 가장 길었으며 다음 혈액 분리주, 질 분리주의 순이었고 질강 캔디다증 환자에서 분리한 균주를 감염시킨 경우가 마우스의 평균 생존일수가 짧았다. 이것으로 보아 질염이나 질강 분리균이 구강 분리균과 혈액배양으로 분리된 균보다 병원성이 더 높음을 알 수 있다. 캔디다균 병독인자 발현물질에 의한 능동 면역이나 이들 병독인자에 대한 항체를 이용한 면역의 효과에 대한 관찰에서 수동 면역이나 능동 면역의 경우 모두에서 대조군에 비해 마우스의 평균 생존일수가 증가하였으나 통계적인 의의는 없었다.

## 참 고 문 헌

- 1) 고춘명, 주혜정: 수종 혈청에 대한 자외선처리 *Candida albicans*의 Germ tube 형성능 조사 성적. *중앙의학* **44**: 137-144, 1983.
- 2) 고춘명: *Candida albicans*의 상피세포에 대한 부착능과 병원성과의 상관관계에 관한 연구. *대한미생물학회지* **21**: 407-415, 1986.
- 3) 고춘명: *Candida albicans*의 proteinase 활성능, 구강 상피세포 부착능 및 병원성에 관한 상호

- 관계. 대한미생물학회지 **23**: 81-88, 1988.
- 4) 이경호, 신운섭, 박주영, 고춘명: *Candida albicans*에서 세포표면 소수성 (Cell Surface Hydrophobicity)과 병원성과의 상관관계. 대한미생물학회지 **25**: 511-520, 1990.
  - 5) 이경호, 신운섭, 박현숙, 박주영, 고춘명: *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*에서 단백질 분해효소 생산의 최적 배양조건. **32**: 421-428, 1997.
  - 6) Ahearn DG: Medically important yeasts. *Annu Rev Microbiol* **32**: 59-68, 1978.
  - 7) Anderson ML, Odds FC: Adherence of *Candida albicans* to vaginal epithelia: significance of morphological form and effect of ketoconazole. *Mycosen* **28**: 531-540, 1985.
  - 8) Banno Y, Yamada T, Nozawa Y: Secreted phospholipases of the dimorphic fungus, *Candida albicans*: separation of three enzymes and some biological properties. *Sabouraudia* **23**: 47-54, 1985.
  - 9) Barnes JL, Osgood RW, Lee JC, King RD, Stein JH: Host-parasite interactions in the pathogenesis of experimental renal candidiasis. *Lab Invest* **49**: 460-467, 1983.
  - 10) Barrett-Bee K, Hayes Y, Wilson RG, Ryley JF: A comparison of phospholipase activity, cellular adherence and pathogenicity of yeasts. *J Gen Microbiol* **131**: 1217-1221, 1985.
  - 11) Beachey EH: Bacterial adherence: adhesin-receptor interactions mediating the attachment of bacteria to mucosal surface. *J Infect Dis* **143**: 325-345, 1981.
  - 12) Bodey GP, Anaissie EJ: Chronic systemic Candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **8**: 855-857, 1989.
  - 13) Borg M, Röchel R: Expression of extracellular acid proteinase by proteolytic *Candida* spp. during experimental infection of oral mucosa. *Infect Immun* **56**: 626-631, 1988.
  - 14) Borg M, Röchel R: Demonstration of fungal proteinase during phagocytosis of *Candida albicans* and *Candida tropicalis*. *J Med Vet Mycol* **28**: 3-14, 1990.
  - 15) Calderone RA, Braun PC: Adherence and receptor relationship of *Candida albicans*. *Microbiol Rev* **55**: 1-20, 1991.
  - 16) Critchley IA, Douglas LJ: Isolation and partial characterization of an adhesin from *Candida albicans*. *J Gen Microbiol* **133**: 629-636, 1987.
  - 17) DeGregorio MW, Lee WM, Linker CA, Jacobs RA, Reis CA: Fungal infections in patients with acute leukemia. *Am J Med* **73**: 543-548, 1982.
  - 18) Ghannoum M, Abu Elteen KA: Correlative relationship between proteinase production, adherence and pathogenicity of various strains of *Candida albicans*. *J Med Vet Mycol* **24**: 407-413, 1986.
  - 19) Gibbons RJ, Houte JV: Bacterial adherence in oral microbial ecology. *Ann Rev Microbiol* **29**: 19-44, 1975.
  - 20) Hattori M, Yoshiura K, Negi M, Ogawa H: Keratinolytic proteinase produced by *Candida albicans*. *Sabouraudia* **22**: 175-183, 1984.
  - 21) Hurley R, de Louvois J, Mulhall A: Yeasts as human and animal pathogens. In Rose AH, Harrison JS, eds. *The yeasts*. 2nd ed. London, Academic Press INC, 1987, pp. 212-239.
  - 22) Ibrahim AS, Mirbod F, Filler SG, Banno Y, Cole GT, Kitajima Y, Edwards JE Jr, Nozawa Y, Ghannoum MA: Evidence implicating phospholipase as a virulence factor of *Candida albicans*. *Infect Immun* **63**: 1993-1998, 1995.
  - 23) Iwata K: Toxins produced by *Candida albicans*. *Contrib Microbiol Immunol* **4**: 77-85, 1977.
  - 24) Janda JM, Bottone EJ: *Pseudomonas aeruginosa* enzyme profiling: predictor of potential invasiveness and use as an epidemiological tool. *J Clin Microbiol* **14**: 55-60, 1981.
  - 25) Kennedy MJ, Rogers AL, Hanselman LR, Soll DR, Yancey RJ: Variation in adhesion and cell surface hydrophobicity in *Candida albicans* white and opaque phenotypes. *Mycopathologia* **102**: 149-156, 1988.
  - 26) King RD, Lee JC, Morris AL: Adherence of *Candida albicans* and other *Candida* species to mucosal epithelial cells. *Infect Immun* **27**: 667-674, 1980.
  - 27) Klotz SA, Drutz DJ, Zajic JE: Factors governing adherence of *Candida* species to plastic surfaces. *Infect Immun* **50**: 97-101, 1985.
  - 28) Kimura LJ, Pearsall NN: Relationship between germination of *Candida albicans* and increased adherence to human buccal epithelial cells. *Infect Immun* **28**: 464-468, 1980.
  - 29) Lee JC, King RD: Characterization of *Candida albicans* adherence to human vaginal epithelial cells

- in vitro. *Infect Immun* **41**: 1024-1030, 1983.
- 30) McCourtie J, Douglas LJ: Relationship between cell surface composition, adherence, and virulence of *Candida albicans*. *Infect Immun* **45**: 6-12, 1984.
- 31) McCourtie J, Douglas LJ: Extracellular polymer of *Candida albicans*: isolation, analysis and role in adhesion. *J Gen Microbiol* **131**: 495-503, 1985.
- 32) Morrison AJ Jr., Freer CV, Searcy MA, Landry SM, Wenzel RP: Nosocomial blood stream infections: secular trends in a state wide surveillance program in Virginia. *Infect Control* **7**: 550-553, 1986.
- 33) Murray PR, Niles AC, Heeren RL, Curren MM, James LE, Hoppe-Bauer JE: Comparative evaluation of the oxid signal and Roche Septic-Check blood culture systems. *J Clin Microbiol* **26**: 2526-2530, 1988.
- 34) Odds FC: Disseminated candidosis (Candida septicemia). In Odds FC, ed. *Candida and candidosis*. 2nd ed. London, WB Saunders, 1988, pp. 206-230.
- 35) Ogawa H, Nozawa Y, Rojanavanich V, Tsuboi R, Yoshiike T, Banno Y, Takahashi M, Nombela C, Herreros E, Garcia-Saez MI, Santos AI, Sanchez M: Fungal enzymes in the pathogenesis of fungal infections. *J Med Vet Mycol* **30**: 189-196, 1992.
- 36) Price MF, Wilkinson ID, Gentry LO: Plate method for detection of phospholipase activity in *Candida albicans*. *Sabouraudia* **20**: 7-14, 1982.
- 37) Remold H, Fasold H, Staib F: Purification and characterization of a proteolytic enzyme from *Candida albicans*. *Biochem Biophys Acta* **167**: 399-406, 1968.
- 38) Rosenberg M: Bacterial adherence to hydrocarbons: a useful technique for studying cell surface hydrophobicity. *FEMS Microbiol Lett* **22**: 289, 1984
- 39) Shah DT, Glover DD, Larsen B: In situ mycotoxin production by *Candida albicans* in women with vaginitis. *Gynecol Obstet Invest* **39(1)**: 67-69, 1995.
- 40) Sobel JD, Myers PG, Kaye O, Levison ME: Adherence of *Candida albicans* to human vaginal and buccal epithelial cells. *J Infect Dis* **143**: 76-82, 1981.
- 41) Sobel JD, Muller G, Buckley HR: Critical role of germ tube formation in the pathogenesis of candidal vaginitis. *Infect Immun* **44**: 576-580, 1984.
- 42) Tsuboi R, Kurita Y, Negi M, Ogawa H: A specific inhibitor of keratinolytic proteinase from *Candida albicans* could inhibit the cell growth of *C. albicans*. *J Invest Dermatol* **85**: 438-440, 1985.