

Candida와 Penicillium 속 진균에 대한 천연물의 항진균 효과 검색

민병선* · 방규호* · 이준성 · 배기환[#]

*코오롱 제약 주식회사, 충남대학교 약학대학
(Received June 21, 1996)

Screening of the Antifungal Activity from Natural Products against *Candida albicans* and *Penicillium avellaneum*

Byung Sun Min*, Kyu Ho Bang*, Jun Sung Lee and Ki Hwan Bae[#]

*R & D Center, Kolon Pharmaceuticals INC., Taejon 306-220, Korea
College of Pharmacy, Chungnam National University, Taejon 305-764, Korea

Abstract—For the research of antifungal active constituents from natural products, 226 plants were extracted with ether and methanol, separately, and screened antifungal activity against *Candida albicans* and *Penicillium avellaneum* cells. The results demonstrated that 30 samples showed antifungal activity in ether or methanol extracts and 17 samples in ether extracts and 20 samples in methanol extracts against *C. albicans*. Against *P. avellaneum*, 19 samples showed antifungal activity in ether or methanol extracts and 17 samples in ether extracts and 11 samples in methanol extracts, respectively. The antifungal activity of natural products against *C. albicans* were showed more sensitive than *P. avellaneum*, and the polarity of the solvent was not specific in antifungal activity.

Keywords □ Natural products, Antifungal activity, *Candida albicans*, *Penicillium avellaneum*.

진균에 의한 감염증은 백선증, 어루러기 및 칸디다증의 세가지가 주류를 이루고 있으며, 감염원으로는 진균으로 오염된 먼지와 동물 분변의 흡입, 외상과 항생제, 면역억제제, 스테로이드 호르몬, 항암제 등의 약물을 장기복용한 면역이 저하된 사람에게서 국소 또는 전신적으로 발병된다. 또한, 최근에는 AIDS 등의 면역결핍 환자에게 *carinii* 폐렴, *candida* 증 등 진균의 기회감염이 증가되고 있다.¹⁻³⁾

진균 감염증의 치료를 위해 많은 약물이 개발되어 현재 임상에서 응용되는 약물은 polyene계 항생제, azoles계 항균제, lipopeptides 화합물, chitin synthase 억제제 등이 있다. polyene계 항생제로는 amphotericin B, nystatin, natamycin 등이 있고, 이 약물들은 진균의 세포막에 존재하는 ergosterol에 친

화력이 커서 세포막 기능을 파괴하는 작용으로 항진균 효과가 나타난다. 그러나, 신장독성 때문에 임상적인 사용은 제한되고 있다. azoles계 항균제로서는 ketoconazole, fluconazole, itraconazole 등이 대표적인 약물이며, 진균의 cytochrome P-450 효소에 의해서 촉매되는 14- α -demethylase를 억제한다. 그 결과 이 효소에 의한 demethylation 과정에 의해 lanosterol로부터 세포막 구성 성분인 ergosterol의 결핍으로 세포막을 손상시켜 항진균 효과가 있으나, 급성 간장애나 내분비계 이상 등의 부작용이 있다. lipopeptide 계 화합물로는 cilofungin 등이 있으며, 진균의 1,3-D-glucan synthase를 억제하므로써 작용한다. chitin synthase 억제제는 polyoxine, nikomycine 등이 있으며, 진균의 chitin synthase를 경쟁적으로 억제한다.⁴⁻⁵⁾

이상과 같이 많은 수의 항진균제가 개발되어 있으나, 이러한 약물들은 항진균 활성 스펙트럼이 넓지 못하거

[#] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 042-821-5925 (팩스) 042-821-5903

나, 사람의 세포에도 독성이 크게 나타나 간장 및 신장 등에 치명적인 장해를 유발하므로 사용시 주의해야만 하고, 체내 깊숙이 감염된 심재성 진균증은 완치하기는 어려운 점이 있다. 그러므로 항진균제의 개발은 기존약물보다 독성을 감소시키고, 항균 스펙트럼이 넓으며 약효가 강한 새로운 계열의 약물로 검토되어야 할 것이다.⁶⁾

그래서, 새로운 계열의 항진균 약물을 찾는 연구는 천연물을 대상으로 많이 이루어져 있으며, terpenoid계 화합물, alkaloids, aliphatics 화합물, flavonoids, stilbene계 화합물 등이 생체 및 식물에서 기인되는 각종 진균에 항진균 효과가 있다고 보고되어져 있다.⁷⁾ monoterpeneoid는 측백나무과의 *Thuja*와 *Cupressus* 속 심재에서 분리한 thujaplicins가 강한 항진균 효과가 있고, 국화과 식물에서 분리한 많은 sesquiterpene lactone 화합물이 효과가 있다. diterpenoid계 화합물로는 *Pinus radiata*에서 분리한 7-ketodehydroabietic, 7-hydroxydehydroabietic, 15-hydroxypodocarpic acid가 *Dothistroma pini* 진균에 정균작용이 있으며⁷⁾, *Chamaecyparis pisifera*에서 분리한 pisiferic acid가 *Pyricularia oryzae* 진균에 대해 억제 작용이 있다.⁸⁾ triterpenoids에서 항진균 작용을 갖는 성분은 주로 saponins이며 cucurbitacin I, 1,2-dihydro-6 α -acetoxyazadirone, sakurasosaponin 등이 알려져 있다.⁹⁻¹¹⁾ alkaloid 로는 isoquinoline계 화합물인 jatrorrhizine, quinolizidine계로는 dictamnone, pyrrolizidine계 화합물로는 juliflorine 등이 항진균 작용이 있다고 보고되어져 있다.⁷⁾ aliphatic계 화합물로는 *Commiphora rostrata*에서 분리한 2-decanone, 2-undecanone, 2-dodecanone이 *Aspergillus*와 *Penicillium* 속 진균에 강한 활성을 나타내며¹²⁾, long-chain alcohols 로는 acetylenic계 화합물이 활성이 있다.¹³⁻¹⁴⁾ flavonoid계 화합물 중에서는 isoflavonoid 화합물이 식물에서 기인 하는 진균에 활성이 강하며, 활성을 갖는 성분으로는 genistein, luteone, licoisoflavone, wighteone, parvisoflavone B, licoisoflavone B, lupisoflavone 등이 알려져 있으며⁷⁾, chalcone 류로는 *Psidium acutangulum*에서 분리한 aldehyde 기를 갖는 dihydrochalcone 화합물이 *Rhizoctonia solani* 진균에 대해 억제효과가 있다고 보고 되어져 있다.¹⁵⁾ stilbenoid계 화합물은 *Combretum apiculatum*에서 분리한 4,4'-dihydroxy-3,5-

dimethoxydihydrostilbene, 4,7-dihydroxy-2,3,6-trimethoxyphenanthrene, 2,7-dihydroxy-3,4,6-trimethoxydihydrophenanthrene이 강한 활성이 있다고 보고 되어 있다.¹⁶⁾ 또한, Kubo 등의 연구에 의하면 진균치료를 위한 항생제 등의 투여시 내성이 유발되고 약물의 증가로 인한 부작용이 심해, 항진균 활성이 있는 천연성분과 병용 투여로 더욱 강한 항진균효과와 부작용을 감소시키는 실험도 발표되어져 있다.¹⁷⁾ 이상과 같이 천연물에서 분리한 다양한 구조를 갖는 성분이 항진균 작용을 가지고 있음이 밝혀졌으며, 이는 천연물로부터 새로운 골격의 항진균제의 개발 가능성을 시사하고 있다.

본 연구는 새로운 계열의 항진균제 개발을 위해 현재 한방에서 사용하고 있는 동·식물 생약과 천연에 자생하고 있는 식물을 중심으로 진균 (*Candida albicans*, *Penicillium avellaneum*)에 대한 스크리닝을 실시하여 기초자료를 얻고, 항균력이 인정된 식물을 중심으로 유효 성분을 분리하여, 그 자체로서 항진균 약물의 개발 가능성을 모색하고 강한 항진균력을 갖는 물질을 모체로 여러 치환기를 도입한 유사체를 합성하여 구조와 활성관계를 밝힘으로서 신규 항진균제를 개발하는데 그 목적이 있다.

실험방법

실험재료 — 생약으로 쓰이고 있는 한약재 가자 외 207종은 대전 대성 한약방 (1994년 3월 10일)에서 구입하여 사용하였고, 굴피나무 외 23종의 식물은 계룡산에서 채집 (1995년 6월~9월) 후 대한식물도감에서 검증¹⁸⁾하여 그늘에서 건조 후 잘게 썰어 사용하였다.

시약 및 기기 — dimethylsulfoxide (DMSO, Sigma), Sabouraud dextrose agar (Difco Co.) 및 기타 특급 또는 일급의 시약을 사용하였고, 단 공업용 용매인 경우에는 증류하여 사용하였다. 기기로는 UV/VIS Spectrophotometer (Hewlett packard), BOD incubator (대한과학) 및 Antibiotic zone reader (Fisher-Lilly)를 사용하였다.

시료의 조제 — 각 생약 및 식물 40~80 g을 잘게 썰어 에틸로 추출하고 추출 후 남은 잔류물을 메탄올로 추출하여 여과 후, 추출액을 감압 농축하여 각각의 에틸과 메탄올 엑스를 얻었다. 각 엑스를 평량하여 20 mg/ml 용액으로 에탄올에 녹이고, 에탄올에 녹지 않는 검체는

Table I—Antifungal activity of medicinal and wild plants against *Candida albicans* and *Penicillium avellaneum*

생약 및 식물명	학 명	과 명	사용부위	<i>C. albicans</i>		<i>P. avellaneum</i>	
				Et ₂ O	MeOH	Et ₂ O	MeOH
가자 訶子	<i>Terminalia chebula</i>	Combretaceae	Fructus	-	+	-	-
감국 甘菊	<i>Chrysanthemum indicum</i>	Compositae	Herba	-	-	-	-
감초 甘草	<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	Leguminosae	Radix	-	-	-	-
감인 甘仁	<i>Euryale ferox</i>	Nymphaeaceae	Semen	-	-	-	-
강활 姜活	<i>Angelica koreana</i>	Umbelliferae	Rhizoma	-	-	++	+
강황 薑黃	<i>Curcuma longa</i> var. <i>hererophylla</i>	Zingiberaceae	Rhizoma	-	-	-	-
건지황 乾地黄	<i>Rehmannia glutinosa</i>	Scrophulariaceae	Rhizoma	-	-	-	-
경포부자 附子	<i>Aconitum carmichaeli</i>	Ranunculaceae	Tuber	-	-	-	-
계내금 鷄內金	<i>Gallus domesticus</i>	Phasianidae	Corium	-	-	-	-
고련피 苦煉皮	<i>Melia azedarach</i>	Meliaceae	Cortex	-	-	-	-
고본 藎本	<i>Ligusticum tenuissimum</i>	Umbelliferae	Rizoma	-	+	-	-
관동화 款冬花	<i>Tussilago fartara</i>	Compositae	Flos	-	-	-	-
팔루인 括樓仁	<i>Trichosanthes kirilowii</i>	Cucurbitaceae	Radix	-	-	-	-
과각 槐角	<i>Sophora japonica</i>	Leguminosae	Fructus	-	+	-	-
괴화 槐花	<i>Sophora japonica</i>	Leguminosae	Flos	-	-	-	-
구기자 枸杞子	<i>Lycium chinense</i>	Solanaceae	Semen	++	+	+++	-
굴피나무 化香樹	<i>Platycarya strobilifera</i>	Juglandaceae	Fructus	-	-	-	-
귀판 龜板	<i>Chinemys reevesii</i>	Testudinidae	Carapax	-	-	-	-
금모구척 金毛狗脊	<i>Cibotium barometz</i>	Cyatheaceae	Rhizoma	-	-	-	-
금앵자 金櫻子	<i>Rosa laevigata</i>	Rosaceae	Fructus	-	-	-	-
금은화 金銀花	<i>Lonicera japonica</i>	Caprifoliaceae	Flos	-	-	-	-
기린초 費菜	<i>Sedum Zokuriense</i>	Crassulaceae	Herba	-	-	-	-
길경 桔梗	<i>Platycodon grandiflorum</i>	Campanulaceae	Radix	-	-	-	-
내복자 子	<i>Raphanus sativus</i>	Cruciferae	Semen	-	-	-	-
노루귀 獐耳細辛	<i>Hepatica asiatica</i>	Ranunculaceae	Root	-	-	-	-
누로 漏蘆	<i>Rhaponticum uniflorum</i>	Compositae	Radix	-	-	-	-
단삼 丹蔘	<i>Solvia multiorrhiza</i>	Labiatae	Radix	-	-	-	-
단풍취	<i>Ainsliaea acerifolia</i>	Compositae	Herba	-	-	-	-
달맞이꽃 待宵草	<i>Oenothera odorata</i>	Onagraceae	Radix	-	-	-	-
당귀 當歸	<i>Angelica gigas</i>	Umbelliferae	Radix	-	-	+++	+++
대포부자 附子	<i>Aconitum carmichaeli</i>	Ranunculaceae	Tuber	-	++	-	-
대복피 大腹皮	<i>Areca catechu</i>	Palmae	Cortex	-	-	-	-
대황 大黃	<i>Rheum undulatum</i>	Polygonaceae	Rhizoma	-	-	-	-
독활 獨活	<i>Aralia continentalis</i>	Araliaceae	Radix	-	-	-	-
동자꽃 桐子花	<i>Lychnis cognata</i>	Caryophyllaceae	Flos	-	-	-	-
두충 杜沖	<i>Eucommia ulmoides</i>	Eucommiaceae	Cortex	-	-	-	-
두충(濟) 杜沖	<i>Eucommia ulmoides</i>	Eucommiaceae	Cortex	-	-	-	-
딱지꽃 萎陵菜	<i>Potentilla chinensis</i>	Rosaceae	Herba	-	-	-	-
떡콩나무 接骨木	<i>Sambucus williamsii</i> var. <i>corean</i>	Caprifoliaceae	Herba	-	-	-	-
매죽나무 安息香樹	<i>Styrax japonicum</i>	Styracaceae	Herba	-	-	-	-
마두령 馬兜鈴	<i>Aristolochia contorta</i>	Aristolochiaceae	Fructus	-	-	-	-
마황 麻黃	<i>Ephedra sinica</i>	Ephedraceae	Radix	-	-	-	-
만삼 蔓蔘	<i>Codonopsis pilosula</i>	Campanulaceae	Radix	-	-	-	-
만형자 蔓荊子	<i>Vitex rotundifolia</i>	Verbenaceae	Semen	-	-	-	-
맥문동 麥門冬	<i>Liriope graminifolia</i>	Liliaceae	Tuber	-	-	-	-
맥아 麥芽	<i>Hordeum vulgare</i>	Gramineae	Germinat	-	-	-	-
명석달기 茅	<i>Rubus parvifolium</i>	Rosaceae	Herba	-	-	-	-
모과 木瓜	<i>Chaenomeles sinensis</i>	Rosaceae	Fructus	-	+	-	-
목단피 木丹皮	<i>Paeonia suffruticosa</i>	Paeoniaceae	Cortex	++	-	-	-
목적 木賊	<i>Equisetum hiemale</i>	Equisetaceae	Herba	-	-	-	-
목통 木通	<i>Akebia quinata</i>	Lardizabalaceae	Caulis	-	-	-	-
목향 木香	<i>Inula helenium</i>	Compositae	Radix	+++	+	+	-
몰약 沒藥	<i>Commiphora molmol</i>	Burceraceae	Resin	-	-	-	-
물레나무 紅旱蓮	<i>Hypericum ascyron</i>	Guttiferae	Herba	-	-	-	-
물봉선 野鳳仙	<i>Impatiens textori</i>	Balsaminaceae	Herba	-	-	-	-
박하 薄荷	<i>Mentha arvensis</i>	Labiatae	Herba	-	-	-	-
반하 半夏	<i>Pinellia ternata</i>	Araceae	Tuber	-	-	-	-

Table I—Continued

생약 및 식물명	학 명	과 명	사용부위	C. albicans		P. avellaneum	
				Et ₂ O	MeOH	Et ₂ O	MeOH
방풍 防風	<i>Peucedanum japonicum</i>	Umbelliferae	Radix	-	-	-	-
백강잠 白?蠶	<i>Bombyx mori</i>	Bombycidae	Corpus	-	-	-	-
백개자 白芥子	<i>Brassica juncea</i>	Cruciferae	Semen	-	-	-	-
백급 白給	<i>Bletilla striata</i>	Orchidaceae	Rhizoma	-	-	-	-
백단향 白檀香	<i>Santalum album</i>	Santalaceae	Stem	-	-	-	-
백두구 白豆	<i>Amomum cardamomum</i>	Zingiberaceae	Fructus	-	-	-	-
백두옹 白頭翁	<i>Pulsatilla Koreana</i>	Ranunculaceae	Radix	-	-	-	-
백렴 白	<i>Ampelopsis japonica</i>	Vitaceae	Radix	-	-	-	-
백모근 白茅根	<i>Imperata cylindrica</i>	Poaceae	Rhizoma	-	-	-	-
백미 白薇	<i>Cynanchum atratum</i>	Asclepiadaceae	Radix	-	-	-	-
백복령 白茯苓	<i>Pachyma hoelen</i>	Polyporaceae	Hoelen	-	-	-	-
백복신 白茯苓神	<i>Pachyma hoelen</i>	Polyporaceae	Hoelen	-	-	-	-
백부근 百部根	<i>Stemona japonica</i>	Stemonaceae	Radix	-	-	-	-
백부자 白附子	<i>Aconitum koreanum</i>	Ranunculaceae	Tuber	-	-	+	-
백선피 白蘚皮	<i>Dictamnus dasycarpus</i>	Rutaceae	Cortex	-	-	-	-
백자인 柏子仁	<i>Biota orientalis</i>	Cupressaceae	Semen	-	-	-	-
백질녀 白?藜	<i>Tribulus terrestris</i>	Zygophyllaceae	Fructus	-	-	-	-
백추 白醜	<i>Pharbitis nil</i>	Convolvulaceae	Semen	-	-	-	-
백출 百朮	<i>Atractylodes japonica</i>	Compositae	Rhizoma	-	-	-	-
백편두 白扁頭	<i>Dolichos lablab</i>	Leguminosae	Semen	-	-	-	-
백허수오 白何首烏	<i>Pleuropterus multiflorum</i>	Polygonaceae	Radix	-	-	-	-
백합 百合	<i>Lilium lancifolium</i>	Liliaceae	Bulbus	-	-	-	-
버들금초 旋覆花	<i>Inula salicina</i>	Compositae	Herba	-	-	-	-
병조희풀	<i>Clematis heracleifolia</i>	Ranunculaceae	Herba	+	-	-	-
복령피 茯苓皮	<i>Pachyma hoelen</i>	Polyporaceae	Cortex	-	-	-	-
복분자 覆盆子	<i>Rubus coreanus</i>	Rosaceae	Fructus	-	-	-	-
복출 蓬朮	<i>Curcuma zedoaria</i>	Zingiberaceae	Rhizoma	+	-	-	-
부처손 券栝	<i>Selaginella tamariscina</i>	Selaginellaceae	Herba	-	-	-	-
부평초 浮萍草	<i>Spirodela polyrrhiza</i>	Lemnaceae	Herba	-	-	-	-
비비추 紫玉簪	<i>Hosta longipes</i>	Lilliaceae	Flos	-	-	-	-
빈랑자 檳?子	<i>Areca catechu</i> var. <i>dulcissima</i>	Palmae	Semen	-	-	-	-
사군자 使君子	<i>Quisqualis indica</i>	Combretaceae	Fructus	-	-	-	-
사삼 沙參	<i>Adenophora triphylla</i>	Campanulaceae	Radix	-	-	-	-
사상 蛇床	<i>Cnidium monnieri</i>	Umbelliferae	Fructus	-	-	-	-
사상자 蛇床子	<i>Torilis japonica</i>	Umbelliferae	Fructus	-	-	-	-
사인 砂仁(공)	<i>Amomum villosum</i>	Zingiberaceae	Semen	-	-	-	-
사인 砂仁(일)	<i>Amomum villosum</i>	Zingiberaceae	Semen	-	-	-	-
산사 山?	<i>Crataegus pinnatifida</i>	Malaceae	Semen	-	-	-	-
산약 山藥	<i>Dioscorea batatas</i>	Dioscoreaceae	Radix	-	-	-	-
산조인 酸棗仁	<i>Zizyphus vulgaris</i> var. <i>spinosa</i>	Rhamnaceae	Fructus	-	-	-	-
삼릉 三稜	<i>Scirpus flaviatilis</i>	Cyperaceae	Rhizoma	-	-	-	-
상기생 桑寄生	<i>Loranthus parasiticus</i>	Loranthaceae	Herba	++	-	-	-
상백피 桑白皮	<i>Morus alba</i>	Moraceae	Cortex	-	-	-	-
생강나무 生薑木	<i>Lindera dbtusiloba</i>	Lauraceae	Lignum	-	-	-	-
석곡 石斛	<i>Dendrobium moniliforme</i>	Orchidaceae	Herba	+	-	+	-
석창포 石菖蒲	<i>Acorus gramineus</i>	Araceae	Rhizoma	+	-	+	-
선복화 旋覆花	<i>Inula britannica</i> var. <i>chinensis</i>	Compositae	Flos	-	-	-	-
선퇴 蟬退	<i>Cryptotympana pustulata</i>	Cicadidae	Priostracum	-	-	-	-
소목 蘇木	<i>Caesalpinia sappan</i>	Leguminosae	Lignum	-	-	+	-
소엽 小葉	<i>Perilla frutescens</i>	Labiatae	Herba	-	-	-	-
소자 蘇子	<i>Perilla frutescens</i>	Labiatae	Semen	-	-	-	-
소회향 小茴香	<i>Foeniculum vulgare</i>	Umbelliferae	Fructus	-	+	-	-
속단 續斷	<i>Dipsacus asper</i>	Dipsacaceae	Radix	-	-	-	-
쇄양 鎖陽	<i>Cynomorium songaricum</i>	Cynomoliaceae	Herba	-	-	-	-
숙변 熟地黃	<i>Rehmannia glutinosa</i> var. <i>purpurea</i>	Scrophulariaceae	Rhizoma	-	-	-	-

Table I—Continued

생약 및 식물명	학 명	과 명	사용부위	C. albicans		P. avellaneum	
				Et ₂ O	MeOH	Et ₂ O	MeOH
취망나무 珍珠梅	<i>Sorbaria sorbifolia</i> var. <i>stellipila</i>	Rosaceae	Herba	-	-	-	-
승마 升麻	<i>Cimicifuga heracleifolia</i>	Ranunculaceae	Rhizoma	-	-	-	-
시호 柴胡	<i>Bupleurum falcatum</i>	Umbelliferae	Radix	-	-	-	-
신이화 辛夷花	<i>Magnolia liliflora</i>	Magnoliaceae	Flos	-	-	-	-
애엽 艾葉	<i>Artemisia argyi</i>	Compositae	Folium	-	-	-	-
양강 良姜	<i>Alpinia officinarum</i>	Zingiberaceae	Rhizoma	++	+	+	+
여로 黎蘆	<i>Veratrum maackii</i> var. <i>japonicum</i>	Liliaceae	Herba	-	-	-	-
여정실 女貞實	<i>Ligustrum lucidum</i>	Oleaceae	Fructus	-	++	-	-
연교 連翹	<i>Forsythia viridissima</i>	Oleaceae	Semen	-	-	-	-
연자육 蓮子肉	<i>Nelumbo nucifera</i>	Nymphaeaceae	Semen	-	-	-	-
오가피 五加皮	<i>Acanthopanax gracilistylus</i>	Araliaceae	Cortex	-	-	-	-
오매 烏梅	<i>Prunus mume</i>	Amygdalaceae	Fructus	-	-	-	-
오미자 五味子	<i>Schizandra chinensis</i>	Magnoliaceae	Fructus	-	+++	-	-
오배자 鹽?子	<i>Rhus javanica</i>	Anacardiaceae	Fructus	-	-	-	-
오수유 吳茱萸	<i>Evodia officinalis</i>	Rutaceae	Fructus	-	-	-	-
오이풀 地榆	<i>Sanguifolia officinalis</i>	Rosaceae	Herba	-	-	-	-
왕불유행 王不留行	<i>Melandrium firmum</i>	Caryophyllaceae	Semen	-	+	-	-
용고 龍?	<i>Polygonum orientale</i>	Polygonaceae	Herba	-	-	-	-
용안육 龍眼肉	<i>Euphoria longana</i>	Saphindaceae	Fructus	-	-	-	-
우방자 牛蒡子	<i>Arctium lappa</i>	Compositae	Semen	-	-	-	-
우슬 牛膝	<i>Achyranthes japonica</i>	Amaranthaceae	Radix	-	-	++	+
우황 牛黃	<i>Bos taurus</i> var. <i>domesticus</i>	Bovidae	Bovis	++	-	+	-
원지 遠志	<i>Polygala tenuifolia</i>	Polygalaceae	Radix	-	-	-	-
위령선 葶仙	<i>Clematis chinensis</i>	Ranunculaceae	Radix	-	-	-	-
유자 柚子	<i>Citrus unshiu</i>	Rutaceae	Fructus	-	-	-	-
유피 柚皮	<i>Citrus grandis</i>	Rutaceae	Pericarpium	-	-	-	-
육두구 肉豆	<i>Myristica fragrans</i>	Myristicaceae	Semen	-	-	-	-
육종용 肉縱蓉	<i>Cistanchis deserticola</i>	Orobanchaceae	Herba	-	-	-	-
음양곽 淫羊藿	<i>Epimedium grandiflorum</i>	Berberidaceae	Herba	-	-	-	-
익이인 薏苡仁	<i>Coix lachryma-jobi</i> var. <i>ma-yuen</i>	Gramineae	Semen	-	-	-	-
익모초 益母草	<i>Leonurus sibiricus</i>	Labiatae	Herba	-	-	-	-
익지인 益智仁	<i>Alpinia oxyphylla</i>	Zingiberaceae	Fructus	-	-	-	-
인진호 茵陳蒿	<i>Artemisia capillaris</i>	Compositae	Herba	-	-	-	-
지가 枳殼	<i>Poncirus trifoliata</i>	Rutaceae	Fructus	-	-	-	-
자원 紫苑	<i>Aster tataricus</i>	Compositae	Radix	-	-	-	-
자초 紫草	<i>Lithospermum erythrorhizon</i>	Boraginaceae	Radix	-	-	-	-
저근백피 樗根白皮	<i>Ailanthus altissima</i>	Simaroubaceae	Radix	-	-	-	-
0저령 豬	<i>Polyporus umbellatus</i>	Polyporaceae	Polyporus	-	-	-	-
저실 楮實	<i>Broussonetia papyrifera</i>	Moraceae	Fructus	-	-	-	-
적복령 赤茯苓	<i>Pachyma hoelen</i>	Polyporaceae	Sclerotia	-	-	-	-
적석지 赤石脂	(<i>Halloysitum Rubrum</i>)		Rubrum	-	-	-	-
적작약 赤芍藥	<i>Paeonia lactiflora</i>	Paeoniaceae	Radix rubra	-	-	-	-
적하수오 赤何首烏	<i>Pleuropterus multiflorum</i>	Polygonaceae	Radix	-	-	-	-
전호 前胡	<i>Peucedanum praeruporum</i>	Umbelliferae	Radix	-	-	-	-
정공피 丁公皮	<i>Sorbus amurensis</i>	Malaceae	Cortex	-	-	-	-
정향 丁香	<i>Eugenia caryophyllata</i>	Myrtaceae	Flos	-	+	-	+
정향피 丁香皮	<i>Eugenia caryophyllata</i>	Myrtaceae	Cortex	-	-	-	-
조각자 角刺	<i>Gleditsia sinensis</i>	Leguminosae	Semen	-	-	-	-
조협 莢	<i>Gleditsia sinensis</i>	Leguminosae	Fructus	+	-	-	-
족도리 細辛	<i>Asarum heterotropoides</i> var. <i>mandshuricum</i>	Aristolochiaceae	Herba	-	-	-	-
좁쌀풀 黃蓮花	<i>Lysimachia vulgaris</i> var. <i>davurica</i>	Primulaceae	Herba	-	-	-	-
죽여 竹茹	<i>Phyllostachys nigra</i> var. <i>henosis</i>	Gramineae	Caulis	-	-	-	-
죽엽 竹葉	<i>Phyllostachys nigra</i>	Bambusaceae	Herba	-	-	-	-

Table I—Continued

생약 및 식물명	학 명	과 명	사용부위	C. albicans		P. avellaneum	
				Et ₂ O	MeOH	Et ₂ O	MeOH
지골피 地骨皮	<i>Lycium chinense</i>	Solanaceae	Radixis cortex	-	-	-	-
지모 知母	<i>Anemarrhena asphodeloides</i>	Liliaceae	Rhizoma	-	++	-	+
지부자 地膚子	<i>Kochia scoparia</i>	Chenopodiaceae	Tuber	-	-	-	-
지실 枳實	<i>Poncirus trifoliata</i>	Rutaceae	Fructus	-	-	-	-
지유 地榆	<i>Sanguisorba officinalis</i>	Rosaceae	Radix	-	-	-	-
(唐)진범 秦凡	<i>Aconitum loczyanum</i>	Ranunculaceae	Radix	-	-	-	-
진피 陳皮	<i>Citrus unshiu</i>	Rutaceae	Pericarpium	-	-	-	-
차전자 車前子	<i>Plantago asiatica</i>	Plantaginaceae	Semen	-	-	+++	+++
창이자 蒼耳子	<i>Xanthium strumarium</i>	Compositae	Fructus	-	-	-	-
창출 蒼朮	<i>Atractylodes japonica</i>	Compositae	Rhizoma	-	-	-	-
천궁 川芎	<i>Cnidium officinale</i>	Umbelliferae	Rhizoma	-	-	-	-
천남성 天南星	<i>Arisaema consanguineum</i>	Araceae	Rhizoma	-	-	-	-
천련자 川?子	<i>Melia azedarach</i> var. <i>japonica</i>	Meliaceae	Fructus	-	-	-	-
천마 天麻	<i>Gastrodia elata</i>	Orchidaceae	Rhizoma	-	-	-	-
천문동 天門冬	<i>Asparagus cochinchinensis</i>	Liliaceae	Radix	+	-	-	-
천산갑 穿山甲	<i>Manis pentadactyla</i>	Squamatae	Squama	-	-	-	-
천오 川烏	<i>Aconitum carmichaeli</i>	Ranunculaceae	Tuber	-	-	-	-
천초 川椒	<i>Zanthoxylum bungeanum</i>	Rutaceae	Pericarpium	-	-	-	-
천축황 天竺黃	<i>Phyllostachys bambusoides</i>	Graminae	Silicea	-	-	-	-
천황련 天黃連	<i>Coptis japonica</i>	Ranunculaceae	Rhizoma	-	-	-	-
천화분 天花粉	<i>Trichosanthes kirilowii</i>	Curcubitaceae	Radix	-	-	-	-
청목향 青木香	<i>Inula helenium</i>	Compositae	Radix	-	-	-	-
청호 靑蒿	<i>Artemisia apiacea</i>	Compositae	Herba	-	-	-	-
초결명 炒決明	<i>Cassia tora</i>	Leguminosae	Semen	-	-	-	-
초과 草果	<i>Amomum tsao-ko</i>	Zingiberaceae	Fructus	-	-	-	-
초두구 草豆	<i>Alpinia katsumadai</i>	Zingiberaceae	Semen	-	+	-	-
초용담 草龍膽	<i>Gentiana scabra</i>	Gentianaceae	Radix	-	-	-	-
측백 側柏	<i>Thuja orientalis</i>	Cupressaceae	Folium	-	-	-	-
택사 澤瀉	<i>Alisma orientale</i>	Alismataceae	Rhizoma	-	-	-	-
토사자 絲子	<i>Cuscuta chinensis</i>	Convolvulaceae	Semen	-	+	-	-
통초 通草	<i>Tetrapanax papyriferus</i>	Cornaceae	Rhizoma	-	-	-	-
파고지 補骨脂	<i>Psoralea corylifolia</i>	Leguminosae	Semen	-	-	-	-
파극 巴戟	<i>Morinda officinalis</i>	Rubiaceae	Radix	-	-	-	-
패모 貝母	<i>Fritillaria verticillata</i>	Liliaceae	Tuber	-	-	-	-
패장근 敗醬根	<i>Patrinia villosa</i>	Valerianaceae	Radix	-	-	-	-
편축 扁蓄	<i>Polygonum aviculare</i>	Polygonaceae	Herba	-	-	-	-
포공영 蒲公英	<i>Taraxacum mongolicum</i>	Compositae	Herba	-	-	-	-
포황 蒲黃	<i>Typha sustralis</i>	Typhaceae	Pollen	-	-	-	-
하고초 夏枯草	<i>Prunella vulgaris</i>	Labiatae	Herba	-	-	-	-
학승 鶴蝚	<i>Carpesium abrotanoides</i>	Complositae	Fructus	-	-	-	-
합환피 合歡皮	<i>Albizzia julibrissin</i>	Leguminosae	Cortex	-	-	-	-
해동피 海棟皮	<i>Kalopanax septemlobus</i>	Araliaceae	Cortex	-	-	-	-
해백 白	<i>Allium macrostemon</i>	Lilliacae	Bulbus	-	-	-	-
향부자 香附子	<i>Cyperus rotundus</i>	Cyperaceae	Rhizoma	-	-	-	-
향유 香?	<i>Elsholtzia ciliata</i>	Labiatae	Herba	-	-	-	-
현삼 玄參	<i>Scrophularia ningpoensis</i>	Scrophulariaceae	Radix	-	-	-	-
현호색 玄胡索	<i>Corydalis yanhusuo</i>	Fumariaceae	Tuber	-	-	-	-
형개 荊芥	<i>Schizonepeta tenuifolia</i>	Labiatae	Herba	-	-	-	-
호도 胡桃	<i>Juglans sinensis</i>	Juglandaceae	Herba	-	-	-	-
호로파 胡蘆巴	<i>Trigonella foenum-graecum</i>	Leguminosae	Semen	-	-	-	-
호황련 胡黃連	<i>Picrorrhiza kurroa</i>	Scrophulariaceae	Rhizoma	-	-	-	-
홍화 紅花	<i>Carthamus tinctorius</i>	Compositae	Flos	-	-	-	-
화피 樺皮	<i>Betula platyphylla</i> var. <i>japonica</i>	Betulaceae	Cortex	-	-	-	-
황금 黃芩	<i>Scutellaria baicalensis</i>	Labiatae	Radix	+	+	+	+
황기 黃耆	<i>Astragalus membranaceus</i>	Leguminosae	Radix	-	-	-	-
황매 黃梅	<i>Kerria japonica</i>	Rosaceae	Flos	-	-	-	-
황백 黃柏	<i>Phellodendron amurense</i>	Rutaceae	Cortex	+	++	-	-

Table 1—Continued

생약 및 식물명	학 명	과 명	사용부위	C. albicans		P. avellaneum	
				Et ₂ O	MeOH	Et ₂ O	MeOH
황정 黃精	<i>Polygonatum sibiricum</i>	Liliaceae	Rhizoma	-	-	-	-
후박 厚朴	<i>Machilus thunbergii</i>	Lauraceae	Cortex	-	-	-	-
흑추 黑醜	<i>Pharbitis nil</i>	Convolvulaceae	Semen	-	-	-	-
ketoconazole				+++			

* The antifungi activity is represented as follows : +, inhibitory zone : ~10 mm; ++, inhibitory zone of 10~15 mm; +++, inhibitory zone of 15 mm~ in diameter.

** - : inactive

*** ketoconazole : positive control

DMSO에 녹이고, 사용전에 Sabouraud dextros broth에 10배 희석하여 사용하였다(최종농도 : 2 mg/ml).

시험균주 및 배지— 시험에 사용된 균주는 생명공학 연구소에서 분양받은 *Candida albicans* KCTC 1940와 *Penicillium avellaneum* KCTC 1253 균주를 사용하였고, 시험용 배지는 Sabouraud dextros agar (pH 5.6)를 사용하였다.

균액의 조제¹⁹⁾— *C. albicans*는 28°C에서 3~5일간 배양한 Sabouraud dextros agar 배지의 사면상의 집락에 Sabouraud dextros broth를 가하여 현탁액을 만들고 540 nm에서 T(%)=80로 조정하였으며, *P. avellaneum*은 28°C에서 7일간 배양한 사면상의 균에 Sabouraud dextros broth를 가하여 백균으로 굵거나, 흔들어 주어 포자나 균사의 부유액을 얻어 멸균된 homogenizer로 분쇄한 후 540 nm, T(%)=80 되도록 균액을 조제하였다.

항균력 시험²⁰⁾— *C. albicans*에 대한 시험은 시험 균액이 접종된 Sabouraud dextrose agar 10 ml를 petri dish에 부어 완전히 굳힌 다음 S.S. 원통관을 엮고 시료용액 200 μ l를 가한 후 28°C에서 3~5일간 배양하면서 시험균주에 대한 발육 저지능으로서 나타내는 clear zone 유무를 확인하여 항균력을 판정하였다. *P. avellaneum*은 시험 균액이 접종된 Sabouraud dextrose agar 10 ml를 petri dish에 부어 굳힌 후, 28°C에서 18~24시간 배양시킨 다음 S.S. 원통관을 엮고 시료용액 200 μ l를 가한 후, 28°C에서 3~5일간 배양하면서 시험균주에 대한 발육 저지능으로서 나타내는 clear zone 유무를 확인하여 항균력을 판정하였고, 발육 저지환은 모두 mm까지 측정하여 판정 하였다. DMSO가 균의 발육에 미치는 영향은 매시험 실시시 병행하여 확인하였다.

결과 및 고찰

각 생약 및 식물은 에틸과 메탄올로 추출한 후 건조엑스를 만들고 *Candida albicans*와 *Penicillium avellaneum*에 대해 항진균 효과를 측정하였다(Table I). 생약 추출시 에틸과 메탄올을 사용하였는데, 이것은 두 용매의 극성 차이가 커 항진균 활성이 나타날때 성분의 극성에 대한 정보를 얻을 수 있고, 유효 성분 분리시 효율을 높힐 수 있다. 또한 극성이 높은 용매로 추출시는 엑스의 수율은 높힐 수 있으나 활성 성분의 농도가 희석되어 잘못된 결과를 얻을 수 있어 다양한 극성을 갖는 용매로 추출하여 스크리닝 시험하는 것이 더욱 효과적일 것이다. 그래서 본 시험에서는 극성이 낮은 에틸과 극성이 높은 메탄올로 추출하였다. 사용된 균주 *C. albicans*는 가장 많은 질병을 유발하는 진균 감염원으로 인체의 면역력이 저하되었을 때 기회감염으로 발병되며, *P. avellaneum*의 선정은 하나의 세포만으로 스크리닝 실험 할 때 활성성분을 갖는 추출물도 진균의 종류에 따른 선택성 때문에 활성이 없는 것으로 판정 할 수 있어 교차시험을 위해 선정하였다.

*C. albicans*에 활성을 나타내는 천연물이 에틸 층 중에서는 2 mg/ml 농도에서 17종이며, 저지환이 15 mm 이상으로 효과가 매우 강한 것은 4종이다. 메탄올 층은 실험농도에서 활성을 갖는 천연물은 20종이고, 15 mm 이상의 저지환을 갖는 천연물은 4종이 있었다. 그리고 실험농도에서 저지환이 10 mm 이상을 보이는 천연물은 에틸 층에서 구기자, 목단피, 목향, 상기생, 양강, 우황 등 9종이며, 메탄올 층에서는 오미자, 여정실, 지모 등 8종으로 시험 대상 중 각각 10%이하의 천연물에서 인정할 수 있는 활성을 나타내었다.

*P. avellaneum*에 활성을 발현하는 생약은 에틸 층에서 17종이 관찰되었으며, 저지환이 10 mm 이상의 활

성을 갖는 것은 강활, 구기자, 당귀, 우슬, 차전자 등 7종 이었다. 메탄올 층은 11종의 생약이 활성이 관찰되었고, 10 mm 이상의 활성이 있는 것은 당귀, 차전자 등 4종에서 발견되었다. 그 중 실험농도에서 15 mm 이상의 저지환을 갖는 천연물은 에텔 층에서 5종, 메탄올 층에서 3종이 관찰되었다.

추출 용매의 극성에 관계 없이 *C. albicans* 균주에 활성이 관찰되는 천연물은 메탄올 층에서 20종으로 에텔 층 17종보다 빈도수가 높았고, *P. avellaneum* 균주에는 에텔 층에서 17종, 메탄올 추출물은 11종으로 에텔 층에서 더 높은 확율을 나타내었다. 이것은 서론에서 열거한 것과 같이 일정한 성질을 갖는 물질보다는 terpenoids, alkaloids, aliphatic compounds, aromatic compounds 등의 다양한 구조와 극성의 성분들이 항진균작용을 발현하는 것으로 본 실험에서도 확인되었다. 채집하여 시험에 사용된 천연식물 23종 중 병조희플 메탄올 엑스만이 *C. albicans*에 미약한 활성이 있었고 나머지 식물은 각 용매 층에서 진균에 전혀 작용이 없었다. 그리고 본 실험에 사용된 천연물은 에텔과 메탄올 층을 합쳐 *C. albicans* 균주는 226종 중의 30종에서 활성이 나타나 13%의 확율이었고, *P. avellaneum* 균주에서는 19종 (226종 중, 8%)에서 활성이 관찰되어 *C. albicans*에 더 강한 활성이 관찰되었다. 그러나, 활성이 강한 3가지 천연물은 현재 성분 분리가 진행 중이어서 본 데이터에는 표기하지 않았지만 활성을 나타내는 수에는 포함 되어있다. 이상과 같이 천연물에서 강한 항진균 활성을 갖는 생약들이 있어, 항진균제 개발의 가능성을 뒷받침해 준다.

결 론

천연물로부터 항진균제 개발을 위한 기초연구로 한 방에서 사용되는 203 종의 생약과 천연에 자생하는 식물 23종, 총 226종을 선정하여 에텔과 메탄올로 추출 후 건조 엑스로 만들어 *C. albicans*와 *P. avellaneum* 진균에 대해 항진균효과를 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. *C. albicans*에 2 mg/ml의 농도에서 10 mm 이상의 저지환을 갖는 생약은 에텔층에서는 구기자, 목단피, 목향, 상기생, 양강, 우황 등 9종이며, 메탄올 층은 당포부자, 오미자, 지모 등 8종이 관찰되었다.

2. *P. avellaneum*에 시험농도에서 10 mm 이상의 저

지환을 갖는 생약은 에텔 층은 강활, 구기자, 당귀, 우슬, 차전자 등 7종 이고, 메탄올 층은 당귀, 차전자 등 4종에서 관찰되었다.

문 헌

- 1) Park, Y. M., Kim, H. J., Kim, D. H., Lee, I. K., Kim, D. H. and Ryu, C. K. : The evaluation of *in vivo* antifungal activity of 6-[(N-4-fluorophenyl) amino]-7-chloro-5,8-quinolinedione. *Yakhak Hoeji* **40**, 90 (1996).
- 2) Ryu, C. K., Ryu, J. C., Chung, S. Y. and Kim, D. H. : Antibacterial and antifungal activities of 1,4-naphthoquinone derivatives. *Yakhak Hoeji* **36**, 110 (1992).
- 3) Erguang, L., Clark, A. M. and Hufford C. D. : Antifungal evaluation of pseudolaric acid B, a major constituent of *Pseudolarix kaempferi*. *J. Nat. Prod.* **58**, 57 (1995).
- 4) McGinnis, M. R. and Rindali, M. G. : Antifungal drug: Lorian, V. (Eds.), *Antibiotics in laboratory medicine* 3rd ed., Williams and Wilkins, Baltimore, 1991, p198.
- 5) Ryu, C. K., Kim, D. H., Yun, Y. P., Lee, B. M., Heo, M. Y., Jang, S. J., Kim, H. J. and Park, Y. M. : The evaluation of *in vivo* antifungal activities and toxicities of 6-[(N-4-fluorophenyl) amino]-7-chloro-5,8-quinolinedione. *Yakhak Hoeji* **39**, 417 (1995).
- 6) Kim, S. H., Hyun, B. C., Suh, J. W., Kim, C. O., Yon, C. S., Lee, D. K., Kim, K. P., Jung, J. K., Lim, Y. H. and Lee, C. H. : Taxonomy, purification and physicochemical properties of novel antifungal antibiotics AF-011A. *Kor. J. Appl. Microbiol. Biotechnol.* **21**, 556 (1993).
- 7) Grayer, R. J. and Harbone, J. B. : A survey of antifungal compounds from higher plants. *Phytochemistry* **37**, 19 (1994).
- 8) Kobayashi, K., Nishino, C., Tomita, H. and Fukushima, M. : Antifungal activity of pisiferic acid derivatives against the rice blast fungus. *Phytochemistry* **26**, 3175 (1987).
- 9) Ohtani, K., Mavi, S. and Hostettmann, K. : Molluscicidal and antifungal triterpenoid saponins from *Rapanea melanoeos* leaves. *Phy-*

- tochemistry* **33**, 83 (1993).
- 10) Bar-Num, N. and Mayer, M. : Cucurbitacins protect cucumber tissue against infection by *Botrytis cinerea*. *Phytochemistry* **29**, 787 (1990).
 - 11) Bordoloi, M., Saikia, B., Mathur, R. K. and Goswami, B. N. : Ameliacin from *Chisocheton paniculatus*. *Phytochemistry* **34**, 583 (1993).
 - 12) McDowell, P., Lwande, W., Deans, S. G. and Waterman, P. G. : Volatile resin exudate from stem bark of *Commiphora rostrata*: Potential role in plant defence. *Phytochemistry* **27**, 2519 (1988).
 - 13) Adikaram, N. K. B., Ewing, D. F. Karunaratne, A. M. and Wijeratne, E. M. K. : Antifungal compounds from immature avocado fruit peel. *Phytochemistry* **31**, 93 (1992).
 - 14) Masui, H., Kondo, T. and Kojima : An antifungal compound 9,12,13-trihydroxy-(E)-10-octadecenoic acid, from *Colocasia antiquorum* inoculated with *Ceratocystis fimbriata*. *Phytochemistry* **28**, 2613 (1989).
 - 15) Miles, D. H., Rosa de Medeiros, J. M., Chitawong, V., Hedin, P. A., Swithenbank, C. and Lidert, Z. : 3'-Formyl-2',4',6'-trihydroxydihydrochalcone from *Psidium acutangulum*. *Phytochemistry* **30**, 1131 (1991).
 - 16) Schultz, T. P., Hubbard, T. F., Jin, J. L., Fisher, T. H. and Nicholas, D. D. : Role of stilbenes in the natural durability of wood: fungicidal structure-activity relationships. *Phytochemistry* **29**, 1501 (1990).
 - 17) Kubo, I., Muroi, H. and Himejima, M. : Combination effects of antifungal nagilactones against *Candida albicans* and two other fungi with phenylpropanoids. *J. Nat. Prod.* **56**, 220 (1993).
 - 18) 李昌福 : 大韓植物圖鑑, 鄉文社, 서울 (1989).
 - 19) Han, S. S. and You, I. J. : Studies on antimicrobial activities and safety of natural naringin in Korea. *Kor. J. Mycol.* **16**, 33 (1988).
 - 20) Clark, A. M., El-Feraly, F. S. and Li, W. : Antimicrobial activity of phenolic constituents of *Magnolia grandiflora*. *J. Pharm. Sci.* **70**, 951 (1981).