

## 개 피부병 유래의 *Microsporum canis*의 항진균제 감수성

한기옥 · 최원필

경북대학교 수의과대학  
(2001년 3월 17일 게재승인)

### Antifungal Susceptibility of *Microsporum canis* isolated from canine dermatophytosis

Ki-ok Han, Won-pil Choi

College of Veterinary Medicine, Kyungpook National University, Taegu 702-701, Korea  
(Accepted by March 17, 2001)

**Abstract :** The present study was conducted to examine the drug susceptibility of 57 strains of *Microsporum canis* isolated from dogs with dermatitis in Taegu, 1999. Antifungal susceptibility test was performed by the microdilution method, using 7 antifungal drugs as follows: itraconazole(I), terbinafine(T), ketoconazole(K), griseofulvin(G), amphotericin B(A), flucytosine(5-Fc)(F), tolnaftate(To). All tester strains of *M canis* were highly susceptible to T, I, K and To(geometric mean MICs  $\leq$  0.007~0.155  $\mu$ g/ml), while those were lowly susceptible to G, A and F(geometric mean MICs 0.285~26.430  $\mu$ g/ml).

**Key words :** antifungal susceptibility, *Microsporum canis*, canine, dermatophytes

## 서 론

피부사상균은 사람 및 동물의 피부병의 주요 원인균이며, 사람과 동물 사이에 교차 감염원이 되고 있어서 중요시 되고 있다<sup>1,2</sup>. 개의 경우는 사람과 접촉하는 기회가 많아 축주가족의 감염이 이루어지고 있고<sup>3</sup>, 피부사상균증이 증가되고 있다<sup>3,4</sup>.

개의 피부사상균증의 주요 원인균은 *M canis*(70%), *M gypseum*(20%), *T mentagrophytes*(10%)이며, 드물게 기타 피부사상균이 알려져 있으며<sup>5</sup>, 국내에서도 같은 경향을 보이고 있다<sup>4</sup>. 근년에 많은 항진균제가 개발되고 있으며, 피부사상균증의 효과적인 치료 및 제어를 위한 약제의 선택과 투여량을 결정하기 위한 약제감수성 시험의 중요성이 높아가고 있다<sup>6-8</sup>. 국내에서는 사람<sup>9,10</sup> 및 동물<sup>11</sup> 유래의 *M canis*, *M gypseum*, *T mentagrophytes* 등 피부사상균의 항진균제에 대한 연구가 있으나, *M canis*에 관한 연구는 국내외적으로 1~5례의 극히 적은 균주 또는 제한된 약제에 관련된 보고가 있는 실정이다.

이 연구에서는 국내 개의 피부사상균증에서 분리한 *M canis* 57주 및 표준주(*M canis* ATCC 18615) 1주 등

58주를 계통이 다른 7가지 항진균제에 대한 약제감수성을 조사하고 고찰하였다.

## 재료 및 방법

### 공시 사상균

국내 개 피부사상균증에서 분리한 *M canis* 57주 및 표준주(*M canis* ATCC 18615) 1주 등 58주를 공시하였다.

### 항진균제

사용된 항진균제는 polyenes 계의 amphotericin B, imidazoles 계의 ketoconazole, triazoles 계의 itraconazole, allylamines 계의 terbinafine, thiocarbamate 계의 tolnaftate, flucytosine 계의 flucytosine(5-Fc), 그리고 griseofulvin 계의 griseofulvin 등 총 7종류의 항진균제를 사용하였으며 terbinafine(Lamisil<sup>®</sup>, Novartis), itraconazole(Sporanox<sup>®</sup>, Janssen) 이외의 약제들은 Sigma 제품이다.

### 검사방법

Espinel-Ingroff의 방법<sup>12</sup>에 준하여 실시하였으며 약제

의 용매로는 griseofulvin은 acetone을 그 외에 6종류의 약제들은 dimethylsulfoxide를 사용하여 용해시켰다. 약제 희석은 Sabouraud's dextrose broth(SDB, Difco)를 사용하였고, 예비실험을 통한 최종 희석범위는 다음과 같다. Flucytosine(5-Fc)는 128~0.25( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )에서, tolnaftate, amphotericin B, griseofulvin 등은 8~0.031( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) 그리고 terbinafine, itraconazole, ketoconazole 등은 2~0.004( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )로 되도록 하여 사용하였다.

58주의 균주를 potato dextrose agar에 2회 계대배양한 후, 시험관에 0.85% 식염액을 5 ml 씩 분주하고 Pasteur pipette로 집락을 긁어 내어 cap tube로 부유액을 옮겨서 3~5분간 방치한 후 상층액을 실험용으로 사용하였다. Spectrophotometer(UVIKON)를 사용하여 모든 균주의 탁도가 530 nm에서 9~57% transmission이 되도록 맞추었다. 탁도가 맞추어진 상층액을 1:50으로 희석하여 접종 균액으로 사용하였다.

멸균된 96 well microdilution plate(Coster<sup>®</sup>), U-bottom을 사용하여 1~12 well 까지 SDB를 100  $\mu\text{l}$  씩 분주하고 첫 번째 well에 희석된 약제를 100  $\mu\text{l}$ 를 넣어 10번째 well까지 계단희석 하였으며 접종균액을 1~10 well 및 12번째 well에 각각 100  $\mu\text{l}$  씩 접종하고, 11번째 well은 약제가 들어 있지 않고 SDB 만 있는 sterility control로 이용하고, 12번째 well은 약제가 들어 있지 않고 SDB와 접종물만 각각 100  $\mu\text{l}$  씩 들어있는 growth control로 사용하였다. 이들 plate를 35°C에서 배양하여 growth control에 균사의 증식이 관찰되었을 때 각 항진균제 시험구에서의 균의 발육여부를 육안적으로 판정을 하였으며 이 때 판정이 애매한 경우는 stereo microscope( $\times 40$ )를 이용하여 균사의 증식 여부로 판정하였다. 또한 항진균제의 최소발육저지농도(minimal inhibitory concentration; MIC)를 조사하여 각 약제의 항균효과를 비교하였다.

## 결 과

*M. canis* 58주를 대상으로 항진균제 7종에 대한 minimum inhibitory concentration(MIC) 및 기하평균(GM) MIC(괄호내)를 검사한 결과는 다음과 같다(Fig 1). Amphotericin B는 MIC가 0.125~2(0.540)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  이고, 2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 7주, 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 13주, 0.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 21주, 0.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 14주, 0.125  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 3주가 감수성을 보였다. Ketoconazole은 MIC가 0.015~0.5(0.097)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이고, 0.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 3주, 0.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 13주, 0.125  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 12주, 0.063  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 17주, 0.031  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 10주, 0.015  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 3주가 감수성을 보였다. Tolnaftate는 MIC가 0.031~1(0.155)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  이고, 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 1주, 0.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 4주, 0.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 16주, 0.125  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에

서 30주, 0.063  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 5주, 0.031  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 2주가 감수성을 보였다. Griseofulvin은 MIC가 0.063~2(0.285)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이고, 2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 1주, 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 2주, 0.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 18주, 0.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 25주, 0.125  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 10주, 0.063  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 2주가 감수성을 보였다. Itraconazole은 MIC가  $\leq 0.004$ ~0.125(0.029)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이고, 0.125  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 2주, 0.063  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 12주, 0.031  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 14주, 0.015  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 9주, 0.008  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 11주,  $\leq 0.004$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 10주가 감수성을 보였다. Terbinafine은 MIC가  $\leq 0.004$ ~0.031(0.007)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이고, 0.031  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 1주, 0.015  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 6주, 0.008  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 16주,  $\leq 0.004$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 35주가 감수성을 보였다. Flucytosine(5-Fc)는 MIC가 4~64(26.430)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이고, 64  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 23주, 32  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 12주, 16  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 9주, 8  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 6주, 4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 8주가 감수성을 보였다.

## 고 찰

피부사상균은 토양 및 주변환경에 널리 분포하며 이들 포자는 감염모발에서 2년 이상 감염성을 갖고 있어 전파의 기회가 많다<sup>13</sup>. 특히 사람과 접촉이 많은 애완동물의 경우 피부사상균증에 이완되면 외견상 털이 빠지거나 가피탈락, 인설 등으로 인해 더러워질 뿐만 아니라 감염원이 되고 있기 때문에 신속하고 정확한 진단과 치료가 요구된다. 사상균증의 치료에는 여러 가지 항진균제가 사용되고 있으나 내성균의 출현과 균주에 따라 감수성의 차이가 있어서 적절한 약제의 선택과 투여량의 선정이 중요시되고 있다<sup>6,11</sup>. 이 실험에서 개 피부사상균 증 유래 *M. canis* 57주와 표준균주 1주 등 58주를 7가지 항진균제에 대한 감수성 검사에서 allylamine 계인 terbinafine(MIC  $\leq 0.004$ ~0.031, GM-MIC 0.007  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )이 가장 감수성이 높았다. 다음이 triazole 계인 itraconazole(MIC  $\leq 0.004$ ~0.125, GM-MIC 0.029  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ), imidazole 계인 ketoconazole(MIC 0.015~0.5, GM-MIC 0.097  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ), thiocarbamate 계인 tolnaftate(MIC 0.031~1, GM-MIC 0.155  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ), 생물체제인 griseofulvin(MIC 0.063~2, GM-MIC 0.285  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )과 amphotericin B(MIC 0.125~2, GM-MIC 0.540  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ), 합성제인 flucytosine(5-Fc)(MIC 4~64, GM-MIC 26.430  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )의 순으로 감수성을 나타내었다. 일반적으로 동물병원에서 치료제로 많이 사용되는 griseofulvin과 ketoconazole의 경우 이 실험에서는 중등도의 항균력을 보였고, 선인들<sup>6,10</sup>의 성적과 유사하였다. 이는 *M. canis*가 griseofulvin과 ketoconazole에 대해 내성이 증가한 경우일 수도 있지만 최근 개발된 itraconazole과 terbinafine의 항균력이 좋은 결과라고 생각된다. 또한 itraconazole은 피부각질층의 침투력과 지속성이 우수하

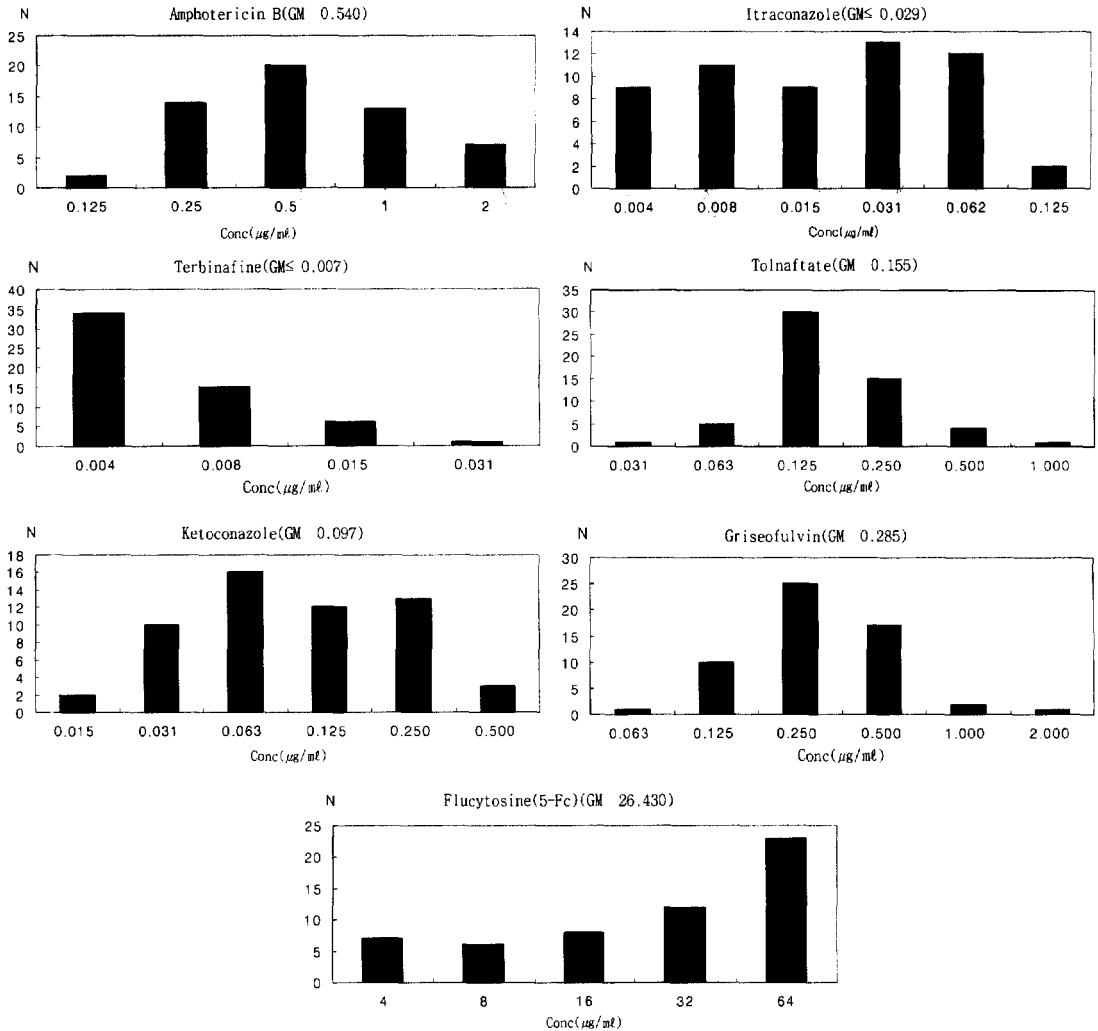


Fig 1. Distribution of MIC and geometric mean(GM) MIC of seven antimycotics against *M canis* using the broth microdilution test.

며, 경구투여용으로 흡수율을 증가시킨 itraconazole meltextrusion tablet이 개발되어 있다. 한편 *M canis*의 변이주는 griseofulvin에 저항성이라는 보고<sup>14</sup>가 있으나 이 실험에서 변이주(9주, E,F,G형)는 정상적인 균주(49주, 집락형 A~D형)와 감수성의 차이가 인정되지 않았다.

동물에서 분리된 *T mentagrophytes*, *M gypseum*의 항진균제 11종에 대한 감수성 검사에서 tolnaftate의 GM-MIC가 0.06 µg/ml로 항균 효력이 강하다는 보고<sup>11</sup>와 이 연구에서의 *M canis*에 대한 tolnaftate의 GM-MIC가 0.155 µg/ml로 균종간의 감수성 차이가 인정되었다.

국외에서 *M canis*의 항진균제에 대한 감수성 연구가

많이 이루어져 있으며<sup>15-17</sup>, Korting<sup>6</sup>은 imidazole 계인 miconazole (MIC≤0.01~0.5 µg/ml) 및 ketoconazole(MIC 0.5~2 µg/ml), griseofulvin(MIC 1~2 µg/ml), Niewerth 등<sup>15</sup>은 terbinafine(MIC≤0.001~0.01 µg/ml), itraconazole(MIC 0.5~2 µg/ml), griseofulvin(MIC 2~4 µg/ml), Hazen 등<sup>16</sup>은 itraconazole(MIC≤0.0039 µg/ml), terbinafine(MIC 0.0078 µg/ml), Mock 등<sup>17</sup>은 macroagardilution method로 실시된 경우 terbinafine(MIC 0.05~0.5 µg/ml) 등의 성적과 이 실험에서의 성적과 유사하였다.

이상에서와 같이 개에서 피부사상균증(*M canis*)의 치료에는 griseofulvin 계통보다 효능이 좋은 itraconazole이나 terbinafine의 사용이 효과적이라 사료된다.

## 요 약

개 피부병 유래 *Microsporium canis* 57주와 표준균주 1주 등 58주를 broth microdilution test로 계통이 다른 7 가지 항진균제에 대한 감수성을 조사하고 고찰하였다.

*M canis*의 항진균제에 대한 MIC(기하평균) 측정에서 terbinafine은 MIC $\leq$ 0.004~0.031(0.007)  $\mu$ g/ml, itraconazole은 MIC $\leq$ 0.004~0.125(0.029)  $\mu$ g/ml, ketoconazole은 MIC 0.015~0.5(0.097)  $\mu$ g/ml, tolnaftate은 MIC 0.031~1(0.155)  $\mu$ g/ml 순으로 감수성이 높았고, griseofulvin은 MIC 0.063~2(0.285)  $\mu$ g/ml, amphotericin B는 MIC 0.125~2(0.540)  $\mu$ g/ml, flucytosine(5-Fc)은 MIC 4~64(26.430)  $\mu$ g/ml으로 감수성이 낮았다.

## 참고문헌

- Dolan MM, Kligman AM, Kobylinski PG, et al. Ringworm Epizootics in Laboratory mice and rats; Experimental and accidental transmission of infection. *J Invest Dermatol*, 30:23-25, 1958.
- 최원필, 주진숙. 토끼에 집단 발생한 Ringworm에 관한 연구. *한국수의공중보건학회지*, 21:389-394, 1997.
- 김도원, 오수희, 서순봉. *Microsporium canis* 감염증의 만연상태. *대한피부학회지*, 21:695-702, 1983.
- 최원필, 이순일, 이근우. 개 피부병의 병인학적 및 역학적 특성 연구. *대한수의학회지*, 40:94-100, 2000.
- Van Custsem J, De Keyser H, Rochette F, et al. Survey of fungal isolates from alopecic and asymptomatic dogs. *Vet Rec*, 116:568-569, 1985.
- Korting HC, Rosenkranz S. *In vitro* susceptibility of dermatophytes from Munich to griseofulvin, miconazole and ketoconazole. *Mycoses*, 33:136-139, 1989.
- Granade TC, Artis WM. Antimycotic susceptibility testing of dermatophytes in microcultures with a standardized fragmented mycelial inoculum. *Antimicrob Agent Chemother*, 17:725-729, 1980.
- Artis WM, Odle BM, Jones HE. Griseofulvin-resistant dermatophytosis correlates with *in vitro* resistance. *Arch. Dermatol*, 117:16-19, 1981.
- 변동길, 서지균, 송준영 등. 수종 백선균에 대한 Griseofulvin의 항균력에 관하여. *대한피부과학회지*, 4:31-36, 1965.
- 전의식, 서순봉. 피부진균증의 각종 항진균제에 대한 감수성상. *대한피부과학회지*, 17:221-227, 1979.
- 최원필, 주진숙. 항진균제에 대한 피부사상균의 감수성. *한국수의공중보건학회지*, 22:201-205, 1998.
- Espinel-Ingroff A, Bartlett M, Bowden R, et al. Multicenter Evaluation of Proposed Standardized Procedure for Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi. *J of Clini Micro biol*, 35:137-143, 1997.
- Mizoguchi J, Hokao R, Sano J, et al. An Outbreak of Rat Breeding Stock and its Successful Control. *Exp Anim*, 35:125-130, 1986.
- Essayag SM, Hartung C. An atypical *Microsporium canis* isolate. *Mycoses*, 34:505-511, 1991.
- Niewerth M, Splanemann V, Korting HC, et al. Antimicrobial Susceptibility Testing of Dermatophytes comparison of the Agar Macrodilution and Broth Microdilution Tests. *Chemotherapy*, 44:31-35, 1998.
- Hazen KC. Charlottesville, Virginia, Fungicidal versus fungistatic activity of terbinafine and itraconazole: An *in vitro* comparison. *J Am Acad Dermatol*, 38:37-41, 1998.
- Mock M, Monod M, Baudraz-Rosset F, et al. Tinea capitis Dermatophytes: Susceptibility to antifungal drugs tested *in vitro* and *in vivo*. *Dermatology*, 197:361-367, 1998.