

임상 분리 *Trichophyton* 균주에 대한 Luliconazole의 생체 외 감수성 검사

건국대학교 의학전문대학원 피부과학교실

황영지 · 이양원 · 최용범 · 안규중

= Abstract =

In vitro Antifungal Susceptibility Testing of Clinically-isolated *Trichophyton* Species to Luliconazole

Young Ji Hwang, Yang Won Lee, Yong Beom Choe and Kyu Joong Ahn

Department of Dermatology, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

Background: Luliconazole (LLCZ) is an imidazole antifungal agent widely used in Japan for treatment of tinea, cutaneous candidiasis, and pityriasis versicolor, etc. Theoretically, its potent antifungal activity should make it a viable option for various conditions of dermatophytoses, but there has been no studies to support the notion thus far.

Objective: This prompted the authors to investigate the distribution of minimum inhibitory concentration (MIC) of luliconazole by carrying out *in vitro* antifungal susceptibility test on *Trichophyton* (*T.*) species clinically isolated from Korean subjects with tinea pedis.

Methods: *In vitro* antifungal susceptibility test, with broth macrodilution method of luliconazole and terbinafine hydrochloride (TBF) as reference drug on two clinically isolated *Trichophyton* species (22 strains of *T. rubrum*, 5 of *T. mentagrophytes*), was carried out.

Results: The range of MIC for LLCZ on the total of 27 strains was 0.0110~0.0140 µg/mL (geometric mean: 0.0027 µg/mL), and the range for TBF was 0.0120~0.0250 µg/mL (geometric mean: 0.0042 µg/mL). Additionally, the geometric mean for MIC of LLCZ on *T. mentagrophytes* was 0.0125 µg/mL, and on *T. rubrum*, it was 0.0019 µg/mL. No strain showed resistance *in vitro*.

Conclusions: The authors hence demonstrated that antifungal activity of LLCZ *in vitro* against *Trichophyton* species clinically isolated from Korean subjects is quite superior. These findings emphasize the usefulness of LLCZ, a promising new imidazole, for the topical management of dermatophytoses.

[Kor J Med Mycol 2011; 16(1): 16-23]

Key Words: Luliconazole, *Trichophyton*, Minimum inhibitory concentration

접수일: 2011년 3월 5일, 수정일: 2011년 3월 18일, 최종승인일: 2011년 3월 23일

†별책 요청 저자: 안규중, 143-914 서울시 광진구 화양동 4-12, 건국대학교병원 피부과
전화: (02) 2030-5175, Fax: (02) 2030-5179, e-mail: kjahn@kuh.ac.kr

서 론

백선은 피부과 외래 환자의 약 10%를 차지해 피부과 질환 중에서도 비교적 빈도가 높은 질환군이다. 이 중에서도 무좀은 우리나라에서 가장 많은 백선으로 전체의 33~40%를 차지한다¹. 무좀의 주된 원인균으로 각화형과 지간형은 *Trichophyton (T.) rubrum*, 소수포형은 *T. mentagrophytes*가 대부분이며, 1940년 이후 *T. rubrum*에 의한 감염이 증가하여 현재 우리나라에서 무좀의 원인균은 *T. rubrum*이 가장 많은 것으로 보고되고 있다². 항진균제의 도포 또는 경구복용이 백선 치료의 가장 기본이 되며, 일반적으로 국소용 도포제로 먼저 치료한 후 호전되지 않으면 경구용 항진균제를 사용하며, 병변이 광범위하거나 약제의 침투를 기대하기 어려운 각화형 무좀이나 손발톱진균증 등에서는 경구용 항진균제가 주로 사용되고 있다³. 국소 도포용 항진균제로는 1975년부터 imidazole계⁴, allylamine계⁵, hydroxypyridone계⁶, morpholine계⁷ 등이 개발되어 피부 진균증의 치료에 이용되고 있다. 그러나 이러한 약제의 개발에도 불구하고, 피부 진균증의 재감염율은 15~20%로 보고되며 만성적 경과를 취하기 쉬운 질환으로 알려져 있어 효과적인 치료에 대한 연구가 지속적으로 이루어지고 있다⁸.

Luliconazole ((-)-(E)-[(4R)-4-(2,4-dichlorophenyl)-1,3-dithiolan-2-ylidene](1H-imidazol-1-yl) acetoneitrile)은 lanoconazole의 유사체로, lanosterol 14 α -demethylase에 작용하는 imidazole계의 새로운 국소 도포 항진균제이다. Lanoconazole은 R 이성질체로 이루어져 있으나, luliconazole은 활성화된 R, S 이성질체로 구성되어 있다는 점에서 구조적인 차이가 있다⁹ (Fig. 1). Lanoconazole은 1일 1회 도포하는 항진균제로, 1994년 일본에서 시판된 이후 국내에서도 백선, 피부 칸디다증, 어루러기 등의 치료에 널리 사용되고 있다¹⁰. Luliconazole은 *Trichophyton*, *Microsporium*, *Epidermophyton* 등의 피부사상균 및 *Candida*, *Aspergillus*, *Malassezia*

등에 대한 강한 항진균 효과가 밝혀지면서^{9,11-13}, 일본에서는 2005년부터 시판되어 피부 진균증의 치료에 이용되고 있으나, 국내에서는 아직 연구가 없는 실정이다. Luliconazole은 광범위한 항진균스펙트럼을 가지며 항균력이 강하여 다양한 피부 진균증을 치료하는데 유용할 것으로 기대되며, 특히, 피부사상균에 대한 강한 생체 외 활성을 갖는다고 보고된 바 있어 백선의 치료에 효과적일 것으로 생각된다¹⁴.

이에 저자들은 한국인 무좀 환자에서 임상 분리한 *Trichophyton* 균종을 대상으로 luliconazole에 대한 생체 외 항진균제 감수성 검사를 시행하여 국내 분리 *Trichophyton* 균종의 luliconazole에 대한 최소억제농도 (minimum inhibitory concentration, MIC) 분포를 알아보고 그 효용성을 알아보코자 한다.

재료 및 방법

1. 재료

1) 균주 (Test organisms)

2010년 1월부터 2010년 8월 사이에 서울 건국대학교 병원 피부과에 내원한 환자 중, 임상적으로 무좀이 의심되는 피부 병변에서 KOH 검사로 균사가 발견되고 배양에서 진균이 배양된 27명의 환자에서 분리된 27균주를 대상으로 하였다. 분리 균주의 동정은 진균의 육안적 형태 및 현미경적 소견으로 하였으며, 비전형적 소견을 보인 7균주에 대해서는 PCR-RFLP (polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism) 분석을 시행하였다. PCR-RFLP 분석은 배양된 균집락을 정제하여 DNA를 추출한 후, 3가지 제한효소 *Hinf* I, *Mva* I, *Dde* I으로 처리하여 본 교실에서 보유하고 있는 13개의 표준 균종의 균주와 비교하여 결정하였다.

2) 항진균제 (Antifungal agents)

항진균제는 luliconazole (LLCZ, Lot No. 09LLCZ37, Nichino Service Co. Ltd., Osaka, Japan) 과 비교 약제로 terbinafine hydrochloride (TBF,

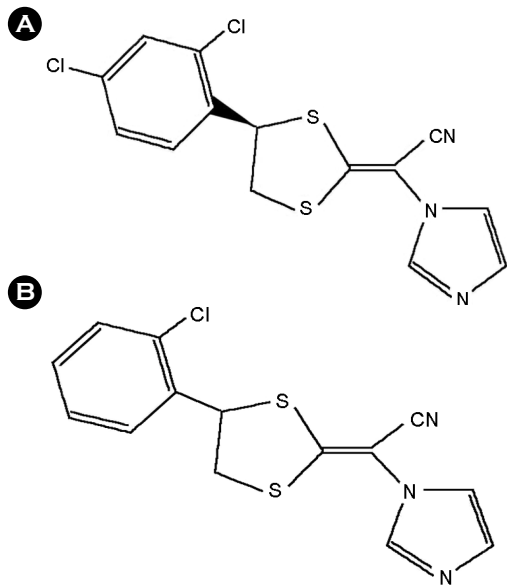


Fig. 1. Chemical structures of luliconazole (A) and lanoconazole (B).

Lot No. ACCH002184, Hwa il Pharma Co. Ltd., Seoul, Korea)를 사용하였다. 항진균제를 dimethyl sulfoxide (DMSO, Sigma-Aldrich, MO, US)에 용해시켜 각각 10 µg/mL의 농도로 만들어 보관하고 실험 직전에 일부를 희석하여 사용하였다. 본 연구에 사용된 항진균제의 최종 농도는 LLCZ 0.00012~0.014 µg/mL, TBF 0.00015~0.025 µg/mL로 하였다.

2. 방법

1) 균 접종액 (Inoculum)

각 균주 별로 2개씩 Sabouraud dextrose agar (SDA, Difco Laboratories, MD, USA)에서 27°C, 2주간 계대배양 하였다. 균집락이 충분히 성장한 SDA 배지에 0.1 % (v/v) Tween 80와 멸균 생리식염수를 혼합한 용액 5 mL를 가한 후 균의 소분생자 (microconidia)를 부유시켰다. 상층액을 새로운 멸균된 tube로 옮겨 vortex하여 섞은 후, 균사를 제거하기 위하여 멸균된 거즈와 5 mL 직경의 삼각 유리깔대기 (5 mL-sized triangular glass funnel)를 사용하여 균집락 부유액을 멸균시험관으로 여과시켜 진균의 소분생자만 부유된 균접종

여과액을 준비하였다. 530 nm에서 투과도 측정 및 hemocytometer를 이용한 수기법으로 균 접종액의 포자 수를 정량화하여 1.0×10^6 conidia/mL가 되도록 하였다.

2) 액체배지대량희석법 (broth macrodilution method)에 따른 최소억제농도 (MIC) 판정

액체배지대량희석법은 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) M38-A법에 따라 실험을 시행하였다¹⁵. Sabouraud dextrose broth (SDB, Difco Laboratories, MD, USA) 9.8 mL가 포함된 멸균 conical tube에 각각 DMSO 용액에 배수 희석하여 다양한 농도 (LLCZ 0.00012~0.014 µg/mL, TBF 0.00015~0.025 µg/mL)로 만든 항진균제 100 µL를 분주하고, 준비된 균 접종액 100 µL를 접종하였다. 항진균제를 첨가하지 않고 액체배지와 균 접종액만을 포함한 것을 양성 성장 대조군, 액체배지만 포함한 것을 음성 성장 대조군으로 사용하였고, 모든 tube는 27°C에서 7일 동안 진탕배양 (120 strokes/min)하였다. 배양액의 흡광도 (optical density)를 분광광도계 (spectrophotometer)로 측정하여 음성 성장 대조군과 일치하는 항진균제의 최소 농도를 최소억제농도 (minimum inhibitory concentration, MIC)로 판정하였다.

결 과

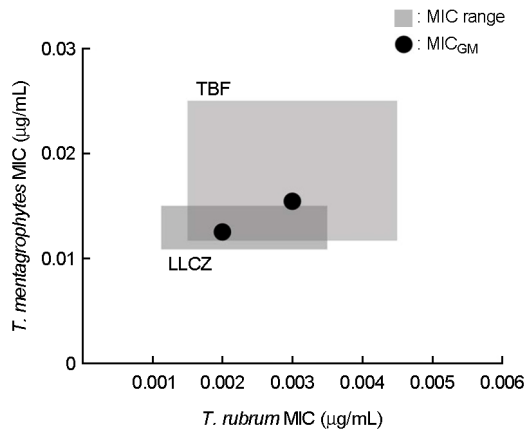
무증 환자에서 분리한 육안적 형태 및 현미경적 소견이 전형적인 20균주와 비전형적 소견을 보여 PCR-RFLP 분석으로 확인한 7균주 등 총 27균주 (27균주 (*T. rubrum* 22주, *T. mentagrophytes* 5주)를 대상으로 하였다.

총 27균주에 대하여 LLCZ와 비교 약제인 TBF의 MIC 성적은 Table 1 및 Fig. 2와 같다. LLCZ의 MIC 성적은 전체적으로는 0.0012~0.0140 µg/mL 이었고, TBF의 MIC 성적은 0.0015~0.0250 µg/mL 이었다. 균종별 MIC 범위는 LLCZ의 경우 *T. rubrum*, *T. mentagrophyte*에 대하여 각각 0.0012~0.0035 µg/mL, 0.0110~0.0140 µg/mL 이었

Table 1. Antifungal activities of luliconazole (LLCZ) and terbinafine hydrochloride (TBF) against clinical isolates from patients with *Trichophyton* (*T.*) spp.

Organism (no. of strain)	Compound	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	
		Range	Geometric Mean
<i>T. rubrum</i> (22)	Luliconazole	0.0012~0.0035	0.0019
	Terbinafine	0.0015~0.0050	0.0031
<i>T. mentagrophytes</i> (5)	Luliconazole	0.0110~0.0140	0.0125
	Terbinafine	0.0120~0.0250	0.0164
Total (27)	Luliconazole	0.0012~0.0140	0.0027
	Terbinafine	0.0015~0.0250	0.0042

MIC: minimum inhibitory concentration



MIC: minimum inhibitory concentration, MIC_{GM}: geometric mean MIC

Fig. 2. Comparison of antifungal activities of luliconazole (LLCZ) and terbinafine hydrochloride (TBF) against *Trichophyton* (*T.*) spp.

고, TBF은 *T. rubrum*, *T. mentagrophyte*에 대하여 각각 0.0015~0.0050 $\mu\text{g/mL}$, 0.0120~0.0250 $\mu\text{g/mL}$ 로 LLCZ와 TBF 모두에서 균종 간의 차이를 보였다. 그러나 모든 균주에서 LLCZ와 TBF에 대한 MIC가 1 $\mu\text{g/mL}$ 이하¹⁶로 생체 외 내성을 보이는 균주는 관찰되지 않았다.

LLCZ는 전체 27주의 *Trichophyton* 종에 대하여 MIC 평균이 0.0027 $\mu\text{g/mL}$ 로 TBF의 경우 0.0042 $\mu\text{g/mL}$ 를 나타낸 것과 비교하여 강한 항진균 작용을 보였다. 또한, LLCZ의 각 균종별 MIC 평균은 *T. rubrum* 0.0019 $\mu\text{g/mL}$, *T. mentagrophytes*

0.0125 $\mu\text{g/mL}$ 로 전체적으로 *T. mentagrophytes*의 MIC가 높게 나타나 *T. rubrum*에 비하여 감수성이 낮음을 확인할 수 있었다. 이러한 균종별 차이는 TBF에 대해서도 *T. mentagrophytes*의 MIC 성적이 높아서 *T. rubrum*에 비해 낮은 감수성을 보여 LLCZ와 비슷한 균종별 차이를 보였다.

고 찰

항진균제는 크게 ergosterol의 합성을 억제하는 azoles계, 진균 세포막의 sterol에 결합하여 구멍(pores)를 형성하는 polyenes계, ergosterol 생합성을 방해하여 squalene을 축적하게 하는 allylamines계, 세포벽의 β 1,3-glucan의 합성을 억제하는 candins계, 단백질과 DNA 합성을 억제하는 flucytosine계 등이 있다¹⁷. 여러 가지 항진균제가 개발되어 사용되고 있으나, 그 독성과 부작용 혹은 내성균주의 출현 등으로 현재 사용 가능한 항진균제의 수는 비교적 제한적이다¹⁸. 이에 본 연구에서는 Nihon Nohyaku사에서 개발되어 일본에서는 2005년부터 상용화되어 백선, 피부 칸디다증, 어루러기 등의 치료에 사용되고 있는 luliconazole (LLCZ)을 대상으로 한국인 무좀 환자에서 분리된 *Trichophyton* 균주에 대하여 MIC를 측정하고 그 효용성을 알아보고자 하였다. LLCZ는 lanconazole의 유사체로 개발된 imidazole계의 약물로 다른 azole계의 약물과 마찬가지로 진

균의 ergosterol 생합성 과정에서 lanosterol 14- α -demethylase를 방해하여 ergosterol의 결핍과 sterol의 전구물질인 14- α -methyl fecosterol과 14- α -methyl-ergosta-8,24(28)-dien-3 β ,6 α -diol의 축적을 야기시켜 세포막의 구조와 기능에 변화를 초래하여 항진균 작용을 나타낸다¹¹. LLCZ의 ergosterol 생합성 억제 작용은 국내에서 국소 도포제제로 사용되고 있는 lanoconazole의 2.5배, bifonazole의 28배의 효과가 있는 것으로 보고된 바 있다¹⁹. 비교 약제로 사용된 terbinafine hydrochloride (TBF)는 allyamines계의 항진균제로 squalene epoxidase를 억제하여 ergosterol의 감소와 squalene의 축적으로 효과를 나타낸다²⁰. TBF는 1974년에 개발된 이후 백선증에 대해 강한 생체 외 검사 결과 및 우수한 치료 효과를 보여 현재 국내에서 가장 널리 사용되는 항진균제로 본 연구에서는 비교 약제로 사용하였다²¹. 본 연구에서는 새로운 imidazole계 항진균제인 LLCZ의 MIC 범위가 *T. rubrum*의 경우 0.0012~0.0035 $\mu\text{g/mL}$, *T. mentagrophyte*에 대하여 0.0110~0.0140 $\mu\text{g/mL}$ 로 나타나, TBF에 비하여 *Trichophyton* 균주에 대한 생체 외 감수성 검사 결과에서 더 우수한 성적을 보임을 확인하였다. Koga 등¹⁴은 임상 검체로부터 분리한 4균종, 91균주에 대한 LLCZ의 *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*에 대한 MIC 성적이 TBF보다 30배 이상의 우수한 성적을 보임을 밝힌 바 있으며, 이는 본 연구와 유사한 결과로 생각할 수 있다.

무좀의 원인균은 1940년 이전에는 *T. mentagrophytes*가 가장 높은 빈도를 보였으나, 이후 *T. rubrum*에 의한 감염이 점차 증가하여 현재는 가장 높은 빈도를 차지하고 있다². 또한, 문 등²²의 역학조사에서 *T. rubrum*과 *T. mentagrophytes*에 의한 감염 빈도가 전체 무좀의 80% 이상으로 월등히 높다는 것이 밝혀진 바 있어 본 연구에서는 위의 두 균종을 대상으로 선택하였다. 본 연구에서는 *T. mentagrophytes*는 소분생자가 많이 나타나는 균종으로 정확한 흡광도 값의 산출을 위하여 충분히 혼합한 후에 상층액만 실험에 사용하였고, *T. rubrum*은 상대적으로 주로 균사로만 형

성되는 균종이기 때문에 *T. mentagrophytes*보다 정량화가 어려워 vortex로 짧은 균사로 만들어 사용하여 정확도를 높였다.

항진균제의 감수성 검사에는 일반적으로 액체 배지희석법, E-test법, 디스크 확산법, 유세포 분석기를 사용하는 방법, 세포 내의 ergosterol 측정법 등이 있으며, 시험배지의 성분, pH, 접종 균량, 배양 온도 및 기간, 최저억제농도 (MIC) 정의 등에 따라 영향을 받는 것으로 알려져 있다²³. 본 연구에서 사용한 액체배지대량희석법 (broth macrodilution method)은 과정이 복잡하고, 시간과 노동력이 많이 소요된다는 단점이 있으나 정확도가 우수한 방법으로 알려져 있다^{24,25}. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)에서는 1982년부터 항진균제 감수성 검사의 표준화를 위한 방법을 제시하고 있으나, 피부과 영역에서 중요한 피부사상균에 대해서는 아직 표준화가 되어 있지 않은 실정이다²⁶. 따라서 본 연구에서는 NCCLS M38-A에서 제시한 방법을 기본으로 하고, 일부 방법은 변형하여 실험을 시행하였다.

Trichophyton 균과 같은 사상형 진균으로 시행할 때 가장 중요한 접종균의 정량화는 NCCLS M38-A3에서는 분광광도계를 이용한 방법만을 제시하고 있으나, 본 연구에서는 hemocytometer를 이용하여 소분생자의 수를 직접 세어 정량화한 후 액체배지에 접종하여 분광광도계를 이용한 판독을 함께 시행하였다. 또한 MIC를 배양 후 육안관찰에 의해 양성 성장 대조 well에 비해 균 성장이 현저히 감소된 지점 (대조에 비해 50% 이상 억제)으로 판정하도록 하고 있으나, 본 연구에서는 이로 인한 주관적 오류를 최소화시키기 위하여 음성 성장 대조 well과 흡광도가 일치하는 지점을 기준으로 MIC를 결정하였다. Barros 등²⁷의 연구에서도 본 연구와 마찬가지로 fungistatic 약제는 80% 억제된 농도로, fungicidal 약제는 100% 억제된 농도를 MIC로 할 것을 권유하고 있다.

2006년 Koga 등¹⁴은 luliconazole에 대한 임상

Table 2. Summary of susceptibility data of *Trichophyton (T.) rubrum* and *T. mentagrophytes* to luliconazole in different studies

	Niwano et al. (1998) ¹³	Koga et al. (2006) ¹⁴	Koga et al. (2009) ²⁷	Authors (2010)
Testing strains	Standard strains	Clinical isolates	Standard strains	Clinical isolates
Number (species)	20 (2)	91 (4)	70 (4)	27 (2)
Method	Broth macrodilution method	Broth microdilution method	Broth microdilution method	Broth macrodilution method
Subculture	SDA	Modified SDA	SDA	SDA
Test media	SDB	RPMI1640	RPMI1640	SDB
Incubation	Microcornidia	Microconidia	Microconidia	Microconidia
Incubation temperature	27°C	27°C	27°C	27°C
Incubation period	7 days	7 days	7 days	7 days
MIC	Prevented visual fungal growth	80% growth inhibition	80% growth inhibition	100% growth inhibition
LLCZ: MIC range (µg/mL) (MIC _{GM})				
<i>T. rubrum</i>	0.00063~0.0025 (0.0015)	0.00012~0.004 (-)	0.00012~0.00024 (0.00022)	0.0012~0.0035 (0.0019)
<i>T. mentagrophytes</i>	0.0025~0.02 (0.0093)	0.00024~0.002 (-)	0.00049~0.002 (0.0011)	0.0110~0.0140 (0.0125)
TBF: MIC range (µg/mL) (MIC _{GM})				
<i>T. rubrum</i>	0.00063~0.005 (0.0027)	0.002~>0.25 (-)	0.002~0.0078 (0.0037)	0.0015~0.0050 (0.0031)
<i>T. mentagrophytes</i>	0.0025~0.02 (0.0093)	0.001~0.06 (-)	0.002~0.031 (0.01)	0.0120~0.0250 (0.0164)

SDA: Sabouraud dextrose agar, SDB: Sabouraud dextrose broth, LLCZ: luliconazole, TBF: terbinafine hydrochloride, MIC: minimum inhibitory concentration, MIC_{GM}: geometric mean MIC

분리 균주의 생체 외 감수성 연구 결과에서 *T. rubrum*의 MIC 범위는 0.00012~0.004 µg/mL, *T. mentagrophytes*은 0.00024~0.002 µg/mL로 보고하였고, 2009년 Koga 등²⁸의 보존주에 대한 생체 외 감수성 연구에서는 *T. rubrum*의 MIC 평균을 0.00022 µg/mL, *T. mentagrophytes*의 MIC 평균을 0.0011 µg/mL로 보고하였다. LLCZ 개발사의 이러한 발표 결과는, 본 연구 결과에 비하여 MIC 성적이 더 우수했는데 (Table 2), 이는 균 증식을 완전히 억제시킨 농도가 아니라 80%의 증식을 억제시킨 농도를 MIC로 판독한 것이 하나의 원인일 것으로 생각된다. 또한, 본 연구에서는 *T.*

*rubrum*의 MIC 평균은 0.0019 µg/mL, *T. mentagrophytes*의 MIC 평균은 0.0125 µg/mL로 균종 간 현저한 차이를 보였으나, LLCZ 개발사의 보고에서는 균종 간의 MIC 차이가 연구마다 다르게 나타났다. 서 등²⁹이 항진균제에 대한 감수성이 *T. mentagrophytes*의 집락 형태에 따라 차이를 보임을 밝혔는데, 연구자들 간의 *T. mentagrophytes*의 MIC 차이는 이 때문일 것으로 생각해 볼 수 있다.

이전 연구에서 LLCZ는 피부사상균 뿐 아니라 *Candida*, *Aspergillus*, *Malassezia* 등의 표준 균주에서 감수성이 있다는 보고로 넓은 항진균스펙트

럼을 갖는다는 것이 확인된 바 있으며^{9,11-13}, 본 연구를 통하여 한국인의 임상 검체에서 분리된 *Trichophyton* 균종에 대해서도 LLCZ는 매우 강한 항균력을 가짐을 확인하였다.

결 론

Luliconazole (LLCZ)은 일본에서 백선, 피부 칸디다증, 어루러기 등의 치료에 사용되고 있는 새로운 imidazole계의 항진균제로, 항균력이 강하여 다양한 피부 진균증을 치료하는데 유용할 것으로 생각되나 국내에서는 아직까지 연구가 없는 실정이다. 이에 저자들은 한국인 무좀 환자에서 임상 분리된 *Trichophyton* (*T.*) 균종을 대상으로 생체 외 항진균제 감수성 검사를 시행하여 최소억제농도 (MIC) 분포를 조사하였다.

임상 검체에서 분리된 2균종 27균주의 *Trichophyton* (*T. rubrum* 22주, *T. mentagrophytes* 5주)을 대상으로 LLCZ와 비교 약제인 terbinafine hydrochloride (TBF)에 대하여 액체배지대량희석법으로 생체 외 감수성 검사를 시행하였다.

전체 27주의 LLCZ에 대한 MIC 범위는 0.0110~0.0140 µg/mL (평균 0.0027 µg/mL)이었으며, TBF의 MIC 범위는 0.0120~0.0250 µg/mL (평균 0.0064 µg/mL)이었다. 또한, LLCZ의 *T. mentagrophytes*에 대한 MIC 평균은 0.0125 µg/mL, *T. rubrum*은 0.0019 µg/mL로 *T. mentagrophytes*의 MIC가 높아 균종 간의 차이가 있었으나, 생체 외 내성을 보이는 균주는 없었다. 따라서 한국인 임상 검체에서 분리된 *Trichophyton* 균주에 대한 LLCZ의 생체 외 감수성 검사에서 강한 항진균력을 가짐을 확인하였다.

REFERENCES

1. Kim KH. Dermatophytosis, In: KDA Textbook Editing Board, editors. Dermatology. 5th ed. Seoul: Ryo Moon Gak, 2008:347-356
2. Jang SJ, Ahn KJ. Superficial dermatomycosis and

- the causative agents in Korea. Korean J Med Mycol 2004;9:91-99
3. Oh BH, Ahn KJ. Drug therapy of dermatophytosis. J Korean Med Assoc 2009;52:1109-1114
4. Sud IJ, Feingold DS. Mechanisms of action of the antimycotic imidazoles. J Invest Dermatol 1981;76:438-441
5. Evans EG. A comparison of terbinafine (Lamisil) 1% cream given for one week with clotrimazole (Canesten) 1% cream given for four weeks, in the treatment of tinea pedis. Br J Dermatol 1994;130 (Suppl. 43):12-14
6. Gupta AK. Ciclopirox: an overview. Int J Dermatol 2001;40:305-310
7. Stiller MJ, Shupack JL, Rosenthal SA. Treatment of dermatophytoses II: Newer topical antifungal drugs. Int J Dermatol 1993;32:638-641
8. Tosti A, Piraccini BM, Stinchi C, Colombo MD. Relapses of onychomycosis after successful treatment with systemic antifungals: a three-year follow-up. Dermatology 1998;197:162-166
9. Uchida K, Nishiyama Y, Yamaguchi H. *In vitro* antifungal activity of luliconazole (NND-502), a novel imidazole antifungal agent. J Infect Chemother 2004; 10:216-219
10. Rubin AI, Bagheri B, Scher RK. Six novel antimycotics. Am J Clin Dermatol 2002;3:71-81
11. Niwano Y, Kuzuhara N, Goto Y, Munechika Y, Kodama H, Kanai K, et al. Efficacy of NND-502, a novel imidazole antimycotic agent, in experimental models of *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus* infections Int J Antimicrob Agents 1999;12:221-228
12. Uchida K, Nishiyama Y, Tanaka T, Yamaguchi H. *In vitro* activity of novel imidazole antifungal agent NND-502 against *Malassezia* species. Int J Antimicrob Agents 2003;21:234-238
13. Niwano Y, Kuzuhara N, Kodama H, Yoshida M, Miyazaki T, Yamaguchi H. *In vitro* and *in vivo* antidermatophyte activities of NND-502, a novel optically active imidazole antimycotic agent. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:967-970

14. Koga H, Tsuji Y, Inoue K, Kanai K, Majima T, Kasai T, et al. *In vitro* antifungal activity of luliconazole against clinical isolates from patients with dermatomycoses. *J Infect Chemother* 2006;12:163-165
15. National committee for clinical laboratory standards: Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi; Approved standards M38-A. Wayne, Pa, National committee for clinical laboratory standards, 2002
16. Ryder NS. Activity of terbinafine against serious fungal pathogens. *Mycoses* 1999;42(Suppl. 2):115-119
17. Lee MK. Mechanisms of antifungal drug resistance in pathogenic fungi. *Korean J Clin Microbiol* 2003; 6:103-108
18. Georgopapadakou NH, Walsh TJ. Human mycoses: drugs and targets for emerging pathogens. *Science* 1994;264:371-373
19. Niwano Y, Koga H, Kodama H, Kanai K, Miyazaki T, Yamaguchi H. Inhibition of sterol 14 alpha-demethylation of *Candida albicans* with NND-502, a novel optically active imidazole antimycotic agent. *Med Mycol* 1999;37:351-355
20. Ryder NS. Terbinafine: mode of action and properties of the squalene epoxidase inhibition. *Br J Dermatol* 1992;126 (Suppl. 39):2-7
21. Petranyi G, Meingassner JG, Mieth H. Antifungal activity of the allylamine derivative terbinafine *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1365-1368
22. Moon HJ, Lee JB, Kim SJ, Lee SC, Won YH. Clinical and mycological studies on dermatomycosis (1991-2000). *Korean J Med Mycol* 2002;7:78-85
23. Espinel-Ingroff A, Kerkering TM, Goldson PR, Shadomy S. Comparison study of broth macrodilution and microdilution antifungal susceptibility tests. *J Clin Microbiol* 1991;29:1089-1094
24. Barros ME, Hamdan JS. Determination of susceptibility/resistance to antifungal drugs of *Trichophyton mentagrophytes* isolates by a macrodilution method. *Can J Microbiol* 2005;51:983-987
25. Siqueira ER, Ferreira JC, Pedroso RS, Lavrador MA, Candido RC. Dermatophyte susceptibilities to antifungal azole agents tested *in vitro* by broth macro and microdilution methods. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2008;50:1-5
26. Shin JH. Current status of antifungal susceptibility testing: Testing advances and clinical applications. *Korean J Clin Microbiol* 2002;5:69-76
27. da Silva Barros ME, de Assis Santos D, Hamdan JS. Evaluation of susceptibility of *Trichophyton mentagrophytes* and *Trichophyton rubrum* clinical isolates to antifungal drugs using a modified CLSI microdilution method (M38-A). *J Med Microbiol* 2007;56: 514-518
28. Koga H, Nanjoh Y, Makimura K, Tsuboi R. *In vitro* antifungal activities of luliconazole, a new topical imidazole. *Med Mycol* 2009;47:640-647
29. Suh MK. *In vitro* sensitivity of *Trichophyton mentagrophytes* against oral antifungal agents. *Korean J Dermatol* 1992;30:769-775