

Etest를 이용한 흑색진균의 항진균제 감수성 검사

동국대학교 의과대학 피부과학교실, 진단검사의학교실¹

고우태 · 서무규 · 하경임¹

= Abstract =

Antifungal Susceptibility Testing of Dematiaceous Fungi Using Etest

Woo Tae Ko, Moo Kyu Suh and Gyoung Yim Ha¹

Department of Dermatology & Laboratory Medicine¹, College of Medicine,
Dongguk University, Gyeongju, Korea

Background: Despite the increase of infections caused by dematiaceous fungi, the antifungal susceptibility of these fungi has been the little study. It is necessary to perform antifungal susceptibility testing of dematiaceous fungi. Etest (AB Biodisk, Sweden) is a rapid, easy-to-perform in-vitro antifungal susceptibility test.

Objective: The purpose of the study was to investigate the minimal inhibitory concentration (MICs) of dematiaceous fungi isolated from skin lesion using Etest.

Methods: The dematiaceous fungal strains studied were nine clinical isolates of chromoblastomycosis and phaeohyphomycosis agents (3 strains of *Exophiala dermatitidis*, 4 strains of *Fonsecaea pedrosoi*, 2 strains of *Exophiala jeanselmei*) and two standard strains (*Aspergillus flavus* KCTC 6905, *Aspergillus fumigatus* KCTC 6145). MIC endpoints of Etest for amphotericin B (AMB) and itraconazole (ITZ) susceptibility were read after 72, 96, and 120 hours incubation for each isolates on RPMI 1640 agar.

Results: MIC of AMB was 0.125~1.0 µg/mL on *E. dermatitidis* & *F. pedrosoi*, and 0.19~0.25 µg/mL on *E. jeanselmei*. MIC of ITZ was 0.38~1.5 µg/mL on *E. dermatitidis*, 0.016~0.125 µg/mL on *F. pedrosoi*, and 0.064~0.25 µg/mL on *E. jeanselmei*. Two strains of *E. dermatitidis* isolated from Korean patients with phaeohyphomycosis showed ITZ-resistant.

Conclusion: This study showed that Etest represented a simple and efficacious method for antifungal susceptibility testing of dematiaceous fungi. [Kor J Med Mycol 2009; 14(4): 163-170]

Key Words: Dematiaceous fungi, Etest

서 론

흑색진균 (dematiaceous fungi 또는 dematiaceous filamentous fungi)은 세포막에 멜라닌 색소를 가

지고 있으며, 열대지방과 아열대지방에 흔하며 온대지방에서도 발견된다. 그리고 흑색진균에 의한 감염증은 색소분아진균증 (chromoblastomycosis), 흑색진균증 (phaeohyphomycosis), 진균종 (eumycotic mycetoma) 등이 있다¹⁻⁶. 색소분아진균증은 만성 육아종성 피부질환으로 조직에 큰 구형의 두터운 벽을 가지고 분할을 보이는 경화세포 (sclerotic cells) 또는 muriform cells이 보이며, 원인균으로는 *Fonsecaea(F.) pedrosoi*, *Cladosporium (Cladophialophora) carrionii*, *Phialophora verrucosa*,

[†]별책 요청 저자: 서무규, 780-350 경북 경주시 석장동 1090-1, 동국의대부속 경주병원 피부과
전화: (054) 770-8268, Fax: (054) 773-1581
e-mail: smg@dongguk.ac.kr

*본 논문은 2008년도 대웅학술상 연구비에 의하여 이루어졌음.

Table 1. List of dematiaceous fungal strains studied

Species	Original Code	Source	Locality
<i>E. dermatitidis</i> I	-	Human phaeohyphomycosis	Daegu
<i>E. dermatitidis</i> II	IFM 4828	Human phaeohyphomycosis	Japan
<i>E. dermatitidis</i> III	-	Human phaeohyphomycosis	Gwangju
<i>F. pedrosoi</i> I	IFM 4889	Human chromoblastomycosis	Japan
<i>F. pedrosoi</i> II	-	Human chromoblastomycosis	Incheon
<i>F. pedrosoi</i> III	-	Human chromoblastomycosis	Gyeongju
<i>F. pedrosoi</i> IV	-	Human chromoblastomycosis	Jinju
<i>E. jeanselmei</i> I	IFM 4852	Human phaeohyphomycosis	Japan
<i>E. jeanselmei</i> II	-	Human phaeohyphomycosis	Daegu

E: *Exophiala*, F: *Fonsecaea*

IFM: Research Center for Pathogenic Fungi and Microbial Toxicoses, Chiba University, Japan

*Rhinochadiella aquaspersa*가 있으며 최근 *Exophiala* (*E. dermatitidis*, *E. jeanselmei*, *E. spinifera* 등도 되었다⁴⁻¹¹. 흑색진균증은 피하 및 전신감염을 일으키며 조직내에 갈색균사, 포자, 또는 균사와 포자를 보이며 경화세포는 나타나지 않으며, 원인균으로 *E. jeanselmei*, *E. dermatitidis*, *P. verrucosa* 등이 있다^{3,4,6,12-16}. 진균종은 피부와 피하조직의 만성 육아종성 감염으로 종괴, 농루, 과립 또는 세립체의 3가지 임상적 특징을 나타내며, 원인균으로 *Madurella(M.) mycetomatis*, *M. grisea*, *E. jeanselmei* 등이 있다^{3,4,13,14}.

흑색진균에 의한 감염증이 최근 증가되고 있으며^{13,16-19} 치료는 아직 어렵고 재발이 흔하므로^{4,7,9,10}, 흑색진균에 의한 감염증에서도 항진균제 감수성 검사가 필요하게 되었으나 그 보고는 아직 드물다^{4,7,17-25}.

항진균제 감수성 검사로 최근 개발된 Etest (AB Biodisk, Solna, Sweden)는 항진균제가 농도별로 연속적으로 묻혀진 플라스틱 strip을 한천배지 위에 올려놓고 배지 확산법으로 타원형 억제대를 읽어 최저억제농도 (minimal inhibitory concentration, MIC)를 측정하여 감수성을 보는 검사로 표준방법인 액체배지희석법에 의한 감수성 결과와도 일치율이 높고 간편하고 시간이 적게 들며 쉽게 사용할 수 있는 장점이 있다^{26,27}.

이에 저자는 흑색진균에 의한 감수성 치료에 참고로 삼고자 국내 색소분아진균증 및 흑색진균증 환자에서 분리된 흑색진균을 대상으로 항진균제인 amphotericin B (이하 AMB), itraconazole (이하 ITZ)에 대한 감수성 검사로 RPMI 1640 배지를 이용하여 Etest를 시행하여 각각의 MIC를 측정하여 그 결과를 보고한다.

재료 및 방법

1. 재료

국내 색소분아진균증 및 흑색진균증으로 확진된 환자 6명에서 분리되어 본원 피부과에 보존되어 있는 흑색진균 *E. dermatitidis* 2주, *F. pedrosoi* 3주, *E. jeanselmei* 1주와 일본 지바대학교 진균의학연구소에서 분양 받은 흑색진균 3주 (*E. dermatitidis* IFM 4828, *F. pedrosoi* IFM 4889, *E. jeanselmei* IFM 4852)를 포함하여 총 9주를 대상으로 하였다 (Table 1). 정도관리를 위하여 표준균주로는 한국생물자원센터에서 분양 받은 *Aspergillus(A). flavus* KCTC 6905와 *A. fumigatus* KCTC 6145를 사용하였다. 국내에서 분리 동정된 균주의 동정은 진균의 육안적 형태, 현미경 소견, 당대사 실험 (sugar assimilation test) 및 온도 내성 검사 (heat tolerance test)로 하였다.

2. 방법

1) 균접종액

분리 동정된 흑색진균 균주 및 표준균주는 각 균주별로 3개씩 potato dextrose agar (이하 PDA) 사면배지에서 35°C, 습윤상태로 2주간 계대배양하였다. 균집락이 충분히 성장한 PDA 사면배지에서 멸균증류수 4~5 ml를 가한 후 멸균 파스퇴르 피펫으로 균집락을 긁어서 흑색진균의 포자(microconidia)를 부유시켰다. 균사를 제거하기 위하여 멸균된 여과지(Whatman filter paper, No. 40)와 5 ml 크기의 유리깔대기(5 ml-sized triangular glass funnel)를 사용하여 균집락 부유액을 멸균시험관으로 여과시켜 진균의 포자만 부유된 균접종 여과액을 준비하였다. Etest를 시행하기 전에 접종할 균집락 여과액을 530 nm에서 투과도 측정, MacFarland 탁도 측정 및 Hemocytometer를 이용한 수기법으로 항진균제 감수성 검사를 위한 균접종액의 포자수를 측정하였다.

2) 균접종, 배지 및 배양조건

흑색진균의 항진균제 감수성 검사를 위한 Etest용 배지는 RPMI 1640 배지(Gibo, Grand island, NY, USA)를 사용하였다. RPMI 1640 배지는 L-glutamine 8.4 g, 0.165 M morpholinopropanesulphonic acid (MOPS) 분말 34.5 g, Dextrose (Fisher Scierotific, Fair Lawn, NJ, USA) 20 g, Bactoagar (Becton Dickinson and Company, Sparks, MD, USA) 15 g을 증류수 1 L에 잘 용해시킨 후 pH 7.0으로 맞추어 121°C에서 15분간 가압 멸균하였다. Etest를 위하여 110 mm 크기의 멸균 평판배지를 사용하였고 배지액은 평판배지 깊이가 4.0 ± 0.5 mm가 되도록 하였다. 항진균제 감수성 검사를 위해 준비한 균접종액을 멸균된 면봉으로 적신 후 RPMI 1640 평판배지에 3방향으로 골고루 바른 후 실온에 15분간 두어 배지 표면이 마른 후 Etest strip (AB Biodisk, Solna, Sweden)을 항진균제의 저농도 표시가 있는 쪽부터 배지위에 놓았다. 110 mm 평판배지에 AMB와 ITZ Etest strip을 서로 농도가 엇갈리는 방향으로 2장을 놓은 후 35°C 습윤상태



Fig. 1. Susceptibility of *E. dermatitidis* I to amphotericin B (above) and itraconazole (below) determined by Etest

로 72시간에서 120시간까지 배양하였다.

3) Etest의 MIC 판독 및 감수성 판정

배양 72시간과 96시간 후 평판배지에서 Etest strip을 중심으로 균의 성장이 완전히 억제되어 생긴 타원형 억제대의 경계가 Etest strip 눈금과 만나는 교차점을 MIC로 판정하였다 (Fig. 1). 매 검사시 표준균주를 사용하여 정도관리를 하였다. 흑색진균의 항진균제에 대한 감수성 판정 기준을 보면 Vanden Bossche 등²⁸의 자료를 기준으로 하여 AMB의 MIC가 4 µg/mL 이상을 내성으로 판정하였으며, 흑색진균에 대한 azole계 항진균제에 대한 내성 기준이 부족하여 Caligiorme 등⁴과 같이 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), 이전의 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)의 *Candida* 균종에 대한 기준에 따라 ITZ의 MIC가 1 µg/mL 이상을 내성으로 판정하였다.

결 과

1. 표준균주의 항진균제에 대한 MIC 성적

표준균주인 *A. flavus* KCTC 6905와 *A. fumigatus* KCTC 6145 모두 72시간 배양 후 MIC 범위가 AMB에 대하여 0.047~0.25 µg/mL, ITZ에 0.0023~0.50 µg/mL이었으며, 반복해서 시험한 결과 ±1

Table 2. MICs of antifungal agents for two KCTC strains determined by Etest on RPMI 1640 agar

KCTC Strain	Antifungal Agent	MIC (µg/mL) by Etest ^a
<i>Aspergillus flavus</i>	AMB	0.25
KCTC 6905	ITZ	0.0023
<i>Aspergillus fumigatus</i>	AMB	0.047~0.064
KCTC 6145	ITZ	0.38~0.50

^aMIC was determined on RPMI 1640 agar after 72 hours

AMB: amphotericin B, ITZ: itraconazole
KCTC: Korean Collection for Type Cultures

grade내의 범위내에서 동일한 결과를 얻어 정도 관리 범위내 속하였다 (Table 2).

2. 분리 동정된 흑색진균 균주들의 MIC 성적

E. dermatitidis 3주 중 1주인 IFM 4828은 72시간 배양 후 MIC가 AMB에 대하여 0.125 µg/mL, ICZ에 0.38 µg/mL, 국내 분리 동정된 2주는 MIC 범위가 AMB에 대하여 0.25~1.0 µg/mL, ICZ에 1.5 µg/mL이었고, *F. pedrosoi* 4주 중 1주인 IFM 4889는 72시간 배양 후 MIC가 AMB에 대하여 0.125 µg/mL, ITZ에 0.016 µg/mL, *F. pedrosoi* 국내 분리 동정된 1주는 96시간 배양 후 MIC가 AMB에 대하여 0.025 µg/mL, ITZ에 0.064 µg/mL, *F. pedrosoi* 국내 분리 동정된 2주는 120시간 배양 후 MIC 범위가 AMB에 대하여 0.5~1.0 µg/mL, ITZ에 0.032~0.125 µg/mL이었으며, *E. jeanselmei* 2주는 120시간 배양 후 MIC 범위가 AMB에 대하여 0.19~0.25 µg/mL, ITZ에 0.064~0.25 µg/mL이었다 (Table 3, 4).

3. 분리 동정된 흑색진균들의 항진균제 감수성

Vanden Bossche 등²⁸과 Caligiorme 등⁴의 감수성 판정 기준에 따르면 AMB에는 MIC가 1.0 µg/mL 이하로 *E. dermatitidis* 3주, *F. pedrosoi* 4주, *E. jeanselmei* 2주 모두 감수성을 보였다. ITZ에는 MIC가 1.0 µg/mL 미만으로 *E. dermatitidis* 3주 중 1주인 IFM 4828, *F. pedrosoi* 4주, *E. jeanselmei* 2주

Table 3. MICs of antifungal agents for dematiaceous fungi determined by Etest on RPMI 1640 agar at different reading times

Species	Antifungal Agent	MIC (µg/mL) by Etest		
		72 hour	96 hour	120 hour
<i>E. dermatitidis</i> I	AMB	0.25		
	ITZ	1.5 ^R		
<i>E. dermatitidis</i> II	AMB	0.125		
	IFM 4828	ITZ	0.38	
<i>E. dermatitidis</i> III	AMB	1.0		
	ITZ	1.5 ^R		
<i>F. pedrosoi</i> I	AMB	0.125		
	IFM 4889	ITZ	0.016	
<i>F. pedrosoi</i> II	AMB		0.025	
	ITZ		0.064	
<i>F. pedrosoi</i> III	AMB			1.0
	ITZ			0.125
<i>F. pedrosoi</i> IV	AMB			0.5
	ITZ			0.032
<i>E. jeanselmei</i> I	AMB			0.19
	IFM 4852	ITZ		0.064
<i>E. jeanselmei</i> II	AMB			0.25
	ITZ			0.25

AMB: amphotericin B, ITZ: itraconazole, ^R: resistant
E: *Exophiala*, F: *Fonsecaea*

Table 4. The ranges of MICs for dematiaceous fungi determined by Etest on RPMI 1640 agar

Species (No. of Strains)	Antifungal Agent	MIC (µg/mL) by Etest
<i>E. dermatitidis</i> (3)	AMB	0.125~1.0
	ITZ	0.38~1.5 ^R
<i>F. pedrosoi</i> (4)	AMB	0.125~1.0
	ITZ	0.016~0.125
<i>E. jeanselmei</i> (2)	AMB	0.19~0.25
	ITZ	0.064~0.25

AMB: amphotericin B, ITZ: itraconazole, ^R: two resistant strains
E: *Exophiala*, F: *Fonsecaea*

Table 5. Susceptibility pattern of dematiaceous fungi

Species (No. of Strains)	Antifungal Agent	Susceptible (%)	Resistant (%)
<i>E. dermatitidis</i> (3)	AMB	3 (100.0)	0 (0.0)
	ITZ	1 (33.3)	2 (66.7)
<i>F. pedrosoi</i> (4)	AMB	4 (100.0)	0 (0.0)
	ITZ	4 (100.0)	0 (0.0)
<i>E. jeanselmei</i> (2)	AMB	2 (100.0)	0 (0.0)
	ITZ	2 (100.0)	0 (0.0)

AMB: amphotericin B, ITZ: itraconazole
E: *Exophiala*, F : *Fonsecaea*

는 감수성을 보였으나 *E. dermatitidis* 3주 중 국내 환자에서 분리 동정된 2주에서는 MIC가 각각 1.5 µg/mL로 내성을 보였고 임상형은 흑색진균증이였다 (Table 3, 5).

고 찰

흑색진균은 토양, 부패된 식물 또는 나무에 사는 부패균이며 보통 피부에 외상을 통해 체내에 침범하여 인체감염을 일으킨다^{1,2,5,6}. 흑색진균에 의한 감염증 치료로는 수술, itraconazole, voriconazole, posaconazole, terbinafine, flucytosine, amphotericin B 등의 단독 또는 복합요법이 시행되고 있으나^{11,13} 재발이 흔하여 항진균제 감수성 검사가 필요할 것으로 생각된다.

항진균제 감수성 검사에는 액체배지 희석법, 디스크 확산법, 유세포 분석기 분석법 등이 있으나 표준방법인 액체배지 희석법은 시간과 노력이 많이 들어서 검사실에서 일상적인 검사로 시행하기 어려운 점이 많다^{26,27}. 최근에는 표준방법인 액체배지 희석법의 감수성 결과와도 일치율이 높고 간편한 배지확산법인 Etest가 개발되어 사용되고 있다²⁹. 흑색진균에 대한 감수성 검사는 액체배지 희석법이 대부분이며^{4,7,17~21,24,25} 2002년 이후는 사상균 (filamentous fungi, molds)에 적용되는 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 이전의 National Committee for Clinical Laboratory Standards-NCCLS)의 M38-A³⁰법에 따라

검사를 시행하고 있으며, Etest법은 2001년 Vivas와 Torres-Rodriguez²²가 흑색진균 52주의 AMB, ITZ, flucytosine, ketoconazole 및 fluconazole에 대한 감수성 검사가 보고되었으며, 그 외 1999년 Szekely 등³¹, 2001년 Espinel-Ingroff²³, 2003년 Pfaller 등³²이 사상균의 일부로 보고하였다. 그리고 사상균에 대한 항진균제 감수성 검사는 효모양 진균에 비해 어려운데 예를들면 사상균은 대체적으로 성장속도가 느리고 균사로 연결되어 있으며, 복잡한 구조물 (hyphae, conidia, sporangiospores, sexual spores 등)을 가지고 있어서 정량화가 힘들다³³.

본 연구에서는 새로운 항진균제 감수성 검사인 Etest법을 이용하여 국내 색소분야진균증 및 흑색진균증 환자에서 분리된 흑색진균을 대상으로 항진균제인 AMB와 ITZ에 대한 검사를 시행하여 보았다. 본 실험에서 분리 동정된 흑색진균 균주 및 표준균주는 포자형성을 유도하기 위하여 다른 보고자들^{22,23,31,32}과 마찬가지로 potato dextrose agar에 계대배양하였으며, 온도관리를 위하여 표준균주로는 Guinea 등³⁴과 같이 *A. flavus*와 *A. fumigatus*를 사용하였다. 또한 Etest용 배지는 다른 보고자들^{22,23,31,32,34}과 마찬가지로 RPMI 1640 배지를 사용하였고, 배양기간은 효모양 진균에 비해 느리게 성장하므로 Vivas와 Torres-Rodriguez²²와 같이 96시간 (4일)을 기준으로 배양하였으나, *E. dermatitidis* 3주와 *F. pedrosoi* 1주는 72시간 (3일)만에 빨리 타원형 억제대를 보

Table 6. Comparison of antifungal susceptibility test using Etest of dematiaceous fungi

		Vivas & Torres-Rodriguez ²² (2001)	Author (2009)
Testing strains			
Number (species)		52 (17)	9 (3)
Subculture		Potato dextrose agar 7~14 days, 30°C	Potato dextrose agar 14 days, 35°C
Test media		RPMI 1640 agar, Casitone agar	RPMI 1640 agar
Incubation		Microconidia	Microconidia
Incubation temperature		37°C	35°C
Incubation period		96 hours	72, 96, 120 hours
MIC (µg/mL)			
<i>E. dermatitidis</i>	AMB	1.5~4.0 ^R	0.125~1.0
	ITZ	0.02~0.06	0.38~1.5 ^R
<i>F. pedrosoi</i>	AMB	1.5~3.2 ^R	0.125~1.0
	ITZ	0.004~0.23	0.016~0.125
<i>E. jeanselmei</i>	AMB	1.5~4.0 ^R	0.19~0.25
	ITZ	0.002~3.0 ^R	0.064~0.25

AMB: amphotericin B, ITZ: itraconazole, ^R: resistant strains
E: *Exophiala*, F: *Fonsecaea*

여 MIC를 측정하였으며 *E. jeanselmei* 2주와 *F. pedrosoi* 2주는 120시간 (5일)까지 배양하여 MIC를 측정하였다. 본 실험에서 분리 동정된 흑색진균들의 항진균제에 대한 MIC 및 감수성 결과를 보면 AMB에 대한 MIC는 1.0 µg/mL 이하로 *E. dermatitidis* 3주, *F. pedrosoi* 4주, *E. jeanselmei* 2주 모두 감수성을 보였고, ITZ에 대한 MIC는 *E. dermatitidis* 3주 중 2주만 1.5 µg/mL로 내성을 보였고 나머지 균주는 1.0 µg/mL 미만으로 모두 감수성을 보였다. Vivas와 Torres-Rodriguez²²와 비교하여 보면 (Table 6) 본 연구와 달리 AMB에 대한 MIC는 모두 4.0 µg/mL 이상으로 내성을 보였고 ITZ에 대한 MIC는 *E. jeanselmei*에 3.0 µg/mL로 내성을 보였으나 나머지 균주는 1.0 µg/mL 미만으로 모두 감수성을 보여 ITZ이 AMB보다 더 효과적인 약제로 나타났다. 그리고 Szekely 등³¹은 *E. dermatitidis* 10주의 AMB에 대한 MIC는 0.004~0.25 µg/mL, ITZ에 대한 MIC는 0.25~0.5 µg/mL로 AMB, ITZ 모두 감수성을 보였으며,

Espinel-Ingroff²³는 흑색진균 18주의 AMB에 대한 MIC는 0.06~>8 µg/mL로 일부 내성을 보였으나 ITZ에 대한 MIC는 0.01~0.5 µg/mL으로 감수성을 보여 Vivas와 Torres-Rodriguez²²와 비슷한 결과를 보였다.

이상으로 Etest법으로 RPMI 1640 배지를 이용하여 흑색진균에 대한 MIC를 판정할 수 있었고, 항진균제 감수성 검사로 검사실에서 일상적 검사로 시행할 수 있을 것으로 생각되며, 향후 더 많은 흑색진균에 대한 실험으로 내성균주 출현을 조사해 볼 필요가 있을 것으로 생각된다.

결 론

국내 색소분아진균증 및 흑색진균증으로 확진된 환자 6명에서 분리되어 본원 피부과에 보존되어 있는 흑색진균 6주 (*E. dermatitidis* 2주, *F. pedrosoi* 3주, *E. jeanselmei* 1주)와 일본 지바대학교 진균의학연구소에서 분양 받은 흑색진균 3

주 (*E. dermatitidis* IFM 4828, *F. pedrosoi* IFM 4889, *E. jeanselmei* IFM 4852)를 포함하여 총 9주를 대상으로 항진균제인 amphotericin B (이하 AMB), itraconazole (이하 ITZ)에 대한 감수성을 보기 위하여 RPMI 1640 배지를 이용하여 Etest (AB Biodisk, Solna, Sweden)를 시행하여 최저억제농도 (minimal inhibitory concentration, 이하 MIC)를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

분리 동정된 흑색진균 균주들의 항진균제에 대한 MIC 성적은 AMB에서는 MIC가 1.0 µg/mL 이하로 *E. dermatitidis* 3주, *F. pedrosoi* 4주, *E. jeanselmei* 2주 모두 감수성을 보였다. ITZ에는 MIC가 1.0 µg/mL 미만으로 *E. dermatitidis* 3주 중 1주인 IFM 4828, *F. pedrosoi* 4주, *E. jeanselmei* 2주는 감수성을 보였으나 *E. dermatitidis* 3주 중 국내 환자에서 분리 동정된 2주에서는 MIC가 각각 1.5 µg/mL로 내성을 보였고 임상형은 흑색진균 중이었다.

이상으로 Etest를 이용한 흑색진균의 항진균제 감수성 검사는 시행이 간편하고 유용하였다.

REFERENCES

- De Hoog GS, Guarro J, Gene J, Figueras MJ. Atlas of clinical fungi. 2nd ed. Virgili: Centraalbureau voor Schimmelcultures, 2000: 652-657, 676-680, 878-879
- Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Medical mycology. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992: 337-355
- Suh MK, Lee YH. Infection caused by dermatiaceus fungi. Kor J Med Mycol 2005; 10: 77-82
- Caligiorme RB, Resende MA, Melillo PH, Peluso CP, Carmo FH, Azevedo V. In vitro susceptibility of chromoblastomycosis and phaeohyphomycosis agents to antifungal drugs. Med Mycol 1999; 37: 405-409
- Dixon DM, Polak-Wyss A. The medically important dematiaceous fungi and their identification. Mycoses 1991; 34: 1-18
- McGinnis MR. Chromoblastomycosis and phaeohyphomycosis: new concepts, diagnosis, and mycology. J Am Acad Dermatol 1983; 8: 1-16
- Vitale RG, Perez-Blanco M, de Hoog GS. In vitro activity of antifungal drugs against Cladophialophora species associated with human chromoblastomycosis. Med Mycol 2009; 47: 35-40
- Queiroz-Telles F, Esterre P, Perez-Blanco M, Vitale RG, Salgado CG, Bonifaz A. Chromoblastomycosis: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. Med Mycol 2009; 47: 3-15
- Paniz-Mondolfi AE, Colella MT, Negrín DC, et al. Extensive chromoblastomycosis caused by *Fonsecaea pedrosoi* successfully treated with a combination of amphotericin B and itraconazole. Med Mycol 2008; 46: 179-184
- Lopez Martinez R, Mendez Tovar LJ. Chromoblastomycosis. Clin Dermatol 2007; 25: 188-194
- Esterre P, Queiroz-Telles F. Management of chromoblastomycosis: novel perspectives. Curr Opin Infect Dis 2006; 19: 148-152
- Harris JE, Sutton DA, Rubin A, Wickes B, de Hoog GS, Kovarik C. *Exophiala spinifera* as a cause of cutaneous phaeohyphomycosis: Case study and review of the literature. Med Mycol 2009; 47: 87-93
- Revankar SG. Dematiaceous fungi. Mycoses 2007; 50: 91-101
- Pang KR, Wu JJ, Huang DB, Tyring SK. Subcutaneous fungal infections. Dermatol Ther 2004; 17: 523-531
- Revankar SG, Sutton DA, Rinaldi MG. Primary central nervous system phaeohyphomycosis: a review of 101 cases. Clin Infect Dis 2004; 38: 206-216
- Clancy CJ, Wingard JR, Hong Nguyen M. Subcutaneous phaeohyphomycosis in transplant recipients: review of the literature and demonstration of in vitro synergy between antifungal agents. Med Mycol 2000; 38: 169-175
- Llop C, Sala J, Riba MD, Guarro J. Antimicrobial susceptibility testing of dematiaceous filamentous fungi: effect of medium composition at different temperatures and times of reading. Mycopathologia 1999; 148: 25-31
- Meletiadiis J, Meis JF, de Hoog GS, Verweij PE.

- In vitro susceptibilities of 11 clinical isolates of *Exophiala* species to six antifungal drugs. *Mycoses* 2000; 43: 309-312
19. Fothergill AW, Rinaldi MG, Sutton DA. Antifungal susceptibility testing of *Exophiala* spp.: a head-to-head comparison of amphotericin B, itraconazole, posaconazole and voriconazole. *Med Mycol* 2009; 47: 41-43
 20. Gonzalez GM, Fothergill AW, Sutton DA, Rinaldi MG, Loebenberg D. In vitro activities of new and established triazoles against opportunistic filamentous and dimorphic fungi. *Med Mycol* 2005; 43: 281-284
 21. Andrade TS, Castro LG, Nunes RS, Gimenes VM, Cury AE. Susceptibility of sequential *Fonsecaea pedrosoi* isolates from chromoblastomycosis patients to antifungal agents. *Mycoses* 2004; 47: 216-221
 22. Vivas JR, Torres-Rodriguez JM. In vitro antifungal susceptibility of dematiaceous filamentous fungi using the E-test. *Rev Esp Quimioter* 2001; 14: 191-197
 23. Espinel-Ingroff A. Comparison of the E-test with the NCCLS M38-P method for antifungal susceptibility testing of common and emerging pathogenic filamentous fungi. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 1360-1367
 24. Espinel-Ingroff A. In vitro fungicidal activities of voriconazole, itraconazole, and amphotericin B against opportunistic moniliaceous and dematiaceous fungi. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 954-958
 25. McGinnis MR, Pasarell L. In vitro evaluation of terbinafine and itraconazole against dematiaceous fungi. *Med Mycol* 1998; 36: 243-246
 26. Arikian S. Current status of antifungal susceptibility testing methods. *Med Mycol* 2007; 45: 569-587
 27. Shin JH. Antifungal drug susceptibility. *Hanyang Med Rev* 2006; 26: 79-85
 28. Vanden Bossche H, Warnock DW, Dupont B, et al. Mechanisms and clinical impact of antifungal drug resistance. *J Med Vet Mycol* 1994; 32(Suppl 1): 189-202
 29. Kim YJ, Suh MK, Ha GY. Azole antifungal susceptibility testing of candida species using Etest. *Korean J Dermatol* 2001; 39: 654-659
 30. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of conidial-forming filamentous fungi. Approved standard CLSI M38-A. CLSI: Wayne, PA, 2002
 31. Szekeley A, Johnson EM, Warnock DW. Comparison of E-test and broth microdilution methods for antifungal drug susceptibility testing of molds. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1480-1483
 32. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Hollis RJ, Diekema DJ. In vitro susceptibility testing of filamentous fungi: comparison of Etest and reference M38-A microdilution methods for determining posaconazole MICs. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 45: 241-244
 33. Kim JA. Antifungal susceptibility testing of dermatophytes. 2002; 7: 237-240
 34. Guinea J, Pelaez T, Alcalá L, Bouza E. Correlation between the Etest and the CLSI M38-A microdilution method to determine the activity of amphotericin B, voriconazole, and itraconazole against clinical isolates of *Aspergillus fumigatus*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57: 273-276