

## LY303366의 임상검체에서 분리된 *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans* 및 *Aspergillus* spp.에 대한 시험관내 항균력

연세대학교 의과대학 임상병리학과교실, 세균내성 연구소

이경원 · 옹동은 · 신희봉 · 김영아 · 정윤섭

### In Vitro Activities of LY303366 against Clinical Isolates of *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans* and *Aspergillus* spp.

Kyungwon Lee, M.D., Dongeun Yong, M.D., Hee Bong Shin, M.D.,  
Young Ah Kim, M.D. and Yunsop Chong, M.D.

Department of Clinical Pathology and Research Institute of Bacterial Resistance,  
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** Fungal infection became more prevalent with the increase of compromised patients, requiring less toxic potent antifungal agents. LY303366, a new semisynthetic antifungal agent of echinocandin class, was reported to be active against *Candida* spp. and filamentous fungi.

**Methods:** In vitro activities of LY303366 were determined against clinical isolates of fungi by NCCLS broth microdilution test using RPMI 1640 medium.

**Results:** MIC<sub>90s</sub> of LY303366 were 0.03 µg/mL for *C. albicans*, 2 µg/mL for *C. parapsilosis*, 0.12 µg/mL for *C. tropicalis*. LY303366 was more active against *C.*

*albicans* and *C. tropicalis* than amphotericin B, 5-fluorocytosine, or fluconazole. It was less active than other agents against *C. neoformans*. MIC range of LY303366 against *Aspergillus* spp. was 8-16 µg/mL.

**Conclusion:** Very high in vitro activity of LY303366 against recent clinical isolates of *Candida* spp. including fluconazole resistant ones, suggests its usefulness for the treatment of candidal infections. (Korean J Infect Dis 32:274~279, 2000)

**Key Words:** Antifungal activity, LY303366, *C. albicans*, *C. neoformans*, *Aspergillus* spp.

### 서 론

전신성 진균 감염증은 감염 위험 요인이 있는 환자의 증가와 항생제의 사용으로 점차 증가되어 왔고, 특히 효모형 진균의 감염이 많이 증가되었다<sup>1-3</sup>). 일부 미국의 병원에서는 혈액배양에서의 진균 분리비율의 전체 양성예의 10-15%를 차지하였음이 보고되었다<sup>2</sup>). 진균의 감수성 시험은 통상으로

시행되지 않고 있는데 그 이유는 *Candida* spp.의 항진균제에 대한 감수성은 예측할 수 있었고 또한 통상으로 시험하기 어렵기 때문이다<sup>4, 5</sup>). 그러나 fluconazole 등 azole 제품이 널리 이용됨에 따라서 내성진균이 출현하고 있으므로 감수성의 조사를 위해서는 시험이 필요하게 되었다<sup>6</sup>). 디스크 확산법도 내성조사에 이용되고 있으나 디스크 법으로는 위 내성결과를 보이는 경우가 있고, susceptible-dose dependent (S-DD; 최대용량 투여 기준 감수성) 군주가 구별되지 않는다<sup>5</sup>).

Amphotericin B는 항진균 활성이 강력하지만 독성이 높고, fluconazole은 독성은 낮지만 항균력이 덜 강하다. 내성 군주의 출현 때문에, 또한 기존질환이 있는 진균감염증 환자를 치료하기 위해서는 독성이 낮고 항균활성이 큰 새로운 약

접수: 2000년 6월 5일, 승인: 2000년 7월 5일  
교신저자: 정윤섭, 연세의대 임상병리학과교실,  
세균내성 연구소  
Tel: 02)361-5866, Fax: 02)313-0908  
Email: whonetkor@yumc.yonsei.ac.kr

제가 필요하다. LY303366 (Eli Lilly, Indianapolis, IN)은 echinocandin 계열의 반합성 항진균제로 실험동물에서 간과 신독성이 없음이 보고된 바 있고 *Candida* spp.와 사상형 진균에 대한 항균력이 있음이 보고되었으나<sup>7)</sup> 우리나라에서 분리된 진균에 대한 항균력은 보고된 바 없는 것으로 생각된다.

이에 이 연구에서는 우리 나라 환자의 각종 임상 검체에서 분리된 진균에 대한 LY303366의 시험관내 항균력을 다른 항진균제의 항균력과 비교하고자 하였다.

### 재료 및 방법

시험 균주 중 *Candida* spp.는 1997년에, *Aspergillus* spp.는 1998년에, *Cryptococcus neoformans*는 1979-1998년에 세브란스병원 환자의 각종 임상 검체에서 분리한 것을 사용하였다. *Candida*의 균종 동정은 rice agar<sup>8)</sup>에서의 형태와 후막포자 형성 혹은 Vitek YBC 또는 API 20C (bioMerieux sa, Marci-l'Etoile, France)로 동정하였고, *C. neoformans*의 동정은 세포형태, 먹물 방법에 의한 협막 검사 및 당 발효 시험에 의하였다. *Aspergillus* spp.는 Sabouraud dextrose agar에서의 집락형태와 포자형태의 현미경소견으로 감별하였다<sup>8)</sup>.

항진균제에 대한 감수성은 NCCLS broth microdilution법<sup>9)</sup>으로 시험하였다. 배지는 glutamine, 0.165 M MOPS 및 pH 지시약이 들어있고 bicarbonate는 들어있지 않은 RPMI 1640 배지(Gibco Laboratories, Grand Island, NY)를 5 N NaOH를 써서 pH 6.9-7.1로 맞추어 사용하였다. 항진균제는 LY303366 (Eli Lilly, Indianapolis, IN), amphotericin B (Sigma Chemical, St. Louis, MO), 5-fluorocytosine (Sigma Chemical, St. Louis, MO) 및 fluconazole (한국 Pfizer, 서울)을 사용하였다. LY303366과 amphotericin B는 DMSO로, fluconazole과 5-fluorocytosine은 증류수로 녹인 후에 RPMI 배지로 희석하였다.

U형 microplate의 각 well에 100  $\mu$ L의 RPMI 배지를 넣고, 항진균제를 2배수되게 단계 희석하였다. 시험할 효모형 진균을 Sabouraud dextrose agar에 접종하여 35°C에서 *Candida* spp.는 24시간 배양한 후, *C. neoformans*는 48시간 배양한 후에 5개의 집락을 식염수에 부유하고 vortex로 15초간 섞은 후에 McFarland 0.5관의 탁도가 되도록 맞추고 이것을 1:50으로 희석한 후 다시 RPMI 배지로 1:20으로 희석하였다. 이 진균액 100  $\mu$ L를 각 well에 접종하여 최종 균수가 0.5-2.5  $\times 10^2$ /mL이 되게 하였다.

접종한 microplate를 35°C에 배양하고 *Candida* spp.는 48시간 후에, *C. neoformans*는 72시간 후에 결과를 판독하였다.

Amphotericin B와 LY303366의 최소저지 농도(minimum inhibitory concentration, MIC)는 육안으로 증식이 안 보이는 배지 중의 최소 농도로 판독하였고, fluconazole과 5-fluorocytosine의 경우는 항진균제가 안들은 배지의 증식을 1:5로 희석한 것 보다 증식이 적은 농도, 즉 80%의 증식 억제를 MIC로 판독하였다.

Minimum fungicidal concentration (MFC)은 MIC로 판독된 well과 그 위 및 아래 각 2 well에서 10  $\mu$ L를 채취하여 한 천 평판에 접종하고 35°C에 48시간 배양한 후에 집락 형성을 완전히 억제한 최소의 항진균제 농도로 하였다<sup>11)</sup>.

*Aspergillus* spp.를 시험하기 위해서는 potato dextrose agar (Difco)에 접종하여 35°C에서 7일간 배양한 후 멸균증류수로 배지를 덮고 피펫으로 배지표면을 긁었다. 부유액을 새 시험관에 옮기고, 굵은 덩어리를 가라앉힌 후 상층액을 530 nm 파장에서 흡광도 0.1로 맞추고 다시 50배로 희석하여 2  $\times 10^4$  CFU/mL로 맞추고 그 100  $\mu$ L를 각 well에 접종하여 최종 균수가 2  $\times 10^3$ /well이 되게 하였다. 35°C에 48시간 배양한 후에 관찰하여 증식을 억제한 최소의 항진균제 농도를 최저지농도로 판독하였다<sup>12)</sup>.

Fluconazole과 5-fluorocytosine에 대한 감수성은 NCCLS 기준에 따라서 해석하였다<sup>9)</sup>. 즉 fluconazole은 MIC  $\leq 8$   $\mu$ g/mL를 감수성, 16-32  $\mu$ g/mL를 S-DD,  $\geq 64$   $\mu$ g/mL를 내성으로 해석하였고, 5-fluorocytosine은  $\leq 4$   $\mu$ g/mL를 감수성, 8-16  $\mu$ g/mL를 intermediate,  $\geq 32$   $\mu$ g/mL를 내성으로 해석하였다. Amphotericin B는 NCCLS 기준이 없으므로  $\leq 1$   $\mu$ g/mL를 감수성으로 해석하였고, LY303366은 MIC 만을 비교하였다.

정도관리를 위해서는 *C. parapsilosis* ATCC 22019와 *C. albicans* ATCC 90028을 동시에 시험하였다<sup>9, 13)</sup>.

### 결 과

Amphotericin B의 MIC 범위는 모든 *Candida* spp.에 대해서  $\leq 0.5$   $\mu$ g/mL이었다(Table 1). LY303366의 MIC 범위는 *C. albicans*에 대해서  $\leq 0.06$   $\mu$ g/mL, *C. tropicalis*와 *Candida* spp.에 대해서  $\leq 0.12$   $\mu$ g/mL, *C. parapsilosis*에 대해서  $\leq 4$   $\mu$ g/mL였다. Fluconazole의 MIC 범위는 *C. parapsilosis*에 대해서는 0.5-2  $\mu$ g/mL이었고, *C. albicans*에 대해서는  $\leq 0.12$  -> 64  $\mu$ g/mL, *C. tropicalis*에 대해서는 2 -> 64  $\mu$ g/mL, *Candida* spp.에 대해서는 1 -> 64  $\mu$ g/mL이었다. 5-fluorocytosine의 MIC 범위는 *C. parapsilosis*와 *C. tropicalis*에 대해서는  $\leq 0.5$   $\mu$ g/mL이었으나 *C. albicans*에 대해서는  $\leq 0.12$

**Table 1. Comparison of Activities of LY303366 and Other Antifungal Agents against *Candida* spp., *C. neoformans* and *Aspergillus* spp.**

Fungus (No. of isolates tested)	Antifungal agents	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			%*	
		Range	50%	90%	S	S-DD/I
<i>Candida albicans</i> (60)	Amphotericin B	0.06-0.25	0.12	0.25	100	NA
	Fluconazole	$\leq 0.12$ ->64	0.5	64	57	18
	5-Fluorocytosine	$\leq 0.12$ ->64	$\leq 0.12$	0.5	95	0
	LY303366	0.004-0.06	0.015	0.03	NA	NA
<i>C. parapsilosis</i> (10)	Amphotericin B	0.06-0.12	0.12	0.12	100	NA
	Fluconazole	0.5-2	0.5	2	100	0
	5-Fluorocytosine	$\leq 0.12$	$\leq 0.12$	$\leq 0.12$	100	0
	LY303366	0.25-4	1	2	NA	NA
<i>C. tropicalis</i> (14)	Amphotericin B	0.12-0.25	0.25	0.25	100	NA
	Fluconazole	2->64	>64	>64	14	0
	5-Fluorocytosine	$\leq 0.12$ -0.5	$\leq 0.12$	0.25	100	0
	LY303366	0.015-0.12	0.03	0.12	NA	NA
<i>Candida</i> , other species <sup>†</sup> (8)	Amphotericin B	0.06-0.5	0.12	0.5	100	NA
	Fluconazole	1->64	>64	>64	25	0
	5-Fluorocytosine	$\leq 0.12$ -8	$\leq 0.12$	8	100	0
	LY303366	0.015-0.12	0.06	0.12	NA	NA
<i>Cryptococcus neoformans</i> (22)	Amphotericin B	0.06-0.12	0.06	0.12	100	NA
	Fluconazole	0.5-16	8	8	96	4
	5-Fluorocytosine	1-4	2	2	100	0
	LY303366	>64	>64	>64	NA	NA
<i>Aspergillus</i> spp. (6)	Amphotericin B	1-2	1	2	50	NA
	Fluconazole	>64	>64	>64	0	0
	5-Fluorocytosine	0.25-2	1	2	100	0
	LY303366	8->16	>16	>16	NA	NA

\* Abbreviations : S, susceptible; S-DD/I, susceptible-dose dependant (fluconazole) or intermediate (5-fluorocytosine); NA, not applicable.

<sup>†</sup> *Candida* spp. : 2 isolates each of *C. famata* and *C. krusei* and 4 isolates of *C. lusitaniae*.

**Table 2. Comparison of MIC and MFC of Antifungal Agents against *Candida* spp.**

Antifungal agents	Ranges of MIC/MFC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	<i>C. albicans</i> (n=7)	<i>C. parapsilosis</i> (n=4)	<i>C. lusitaniae</i> (n=1)
Amphotericin B	$\leq 0.03$ -0.12/0.060.25	0.06-0.12/0.12-0.25	0.06/0.25
Fluconazole	$\leq 0.12$ -1/ $\leq 0.12$ ->64	0.5-2/16->64	2/64
5-Fluorocytosine	$\leq 0.12$ -0.5/0.25->64	$\leq 0.12$ /0.25->64	$\leq 0.12$ /8
LY303366	0.008-0.015/ $\leq 0.12$ -32	0.25-2/4-64	0.12/2

-> 64  $\mu\text{g/ml}$ 이었다.

*C. neoformans*에 대한 MIC 범위는 amphotericin B가 0.06-0.12  $\mu\text{g/ml}$ , 5-fluorocytosine이 1-4  $\mu\text{g/ml}$ , fluconazole이 0.5-16  $\mu\text{g/ml}$ , LY303366이 >64  $\mu\text{g/ml}$ 이었다.

*Aspergillus* spp.에 대한 MIC 범위는 amphotericin B가 1-2  $\mu\text{g/ml}$ , 5-fluorocytosine이 0.25-2  $\mu\text{g/ml}$ , fluconazole이 >64  $\mu\text{g/ml}$ , LY303366이 8->16  $\mu\text{g/ml}$ 이었다.

Breakpoint를 적용하여 해석할 때, amphotericin B에 대해서는 시험된 모든 *Candida* 균주와 *C. neoformans*가 감수성으로 해석되었으나, *Aspergillus* spp.는 50%만이 감수성이었다. Fluconazole에 대해서는 *C. albicans*의 57%가 감수성, 18%가 S-DD, 25%가 내성이었고, *C. tropicalis*는 14%가 감수성, 86%가 내성이었으며, *Candida* spp.는 25%가 감수성, 75%가 내성이었다. *C. neoformans*는 96%가 감수성, 4%가

S-DD이었고, *Aspergillus*는 모두가 내성이었다. 5-fluorocytosine에 대해서는 5%의 *C. albicans*가 내성인 것을 제외하고는 모든 균종이 감수성이었다.

일부 *Candida* spp.에 대한 MIC와 MFC의 범위를 비교한 바, amphotericin B의 경우는 이 두 치 사이에 차이가 크지 않았으나 다른 항균제에 있어서는 차이가 큰 경우가 있었다 (Table 2).

**고 찰**

진균감염의 위험인자가 있는 환자의 증가로 진균감염 특히 효모형 진균의 전신 감염이 증가되어왔고, 비교적 독성이 낮은 fluconazole 등에 내성인 균주의 증가는 시험관내 감수성 시험의 필요성을 증가시켰다. 그러나 항진균제에 대한 감수성 시험 성적은 재현성이 낮아서 NCCLS의 표준방법<sup>9)</sup>이 이용되기 전에는 시험자에 따른 azole의 MIC는 50,000배의 차이가 있었다고 하였다<sup>14)</sup>. NCCLS의 표준방법이 생긴 뒤에는 그 차이가 적어졌으나 아직도 재현성 있는 시험을 하기에는 어려움이 많고 특히 사상형 진균의 감수성 시험은 재현성이 낮으므로 다른 연구자의 결과와 비교하기가 쉽지 않다.

본 연구에서 *C. parapsilosis*에 대하여 시험된 모든 약제의 MIC 범위는 Zhanel의 결과<sup>15)</sup>와 비슷하게 낮았고, 또한 *C. albicans*, *C. parapsilosis* 및 *C. tropicalis*에 대한 amphotericin B와 LY303366의 MIC 범위도 비슷하게 낮았다. Zhanel 등은 fluconazole에 내성인 *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* 및 *C. kefyr*에 대해서도 LY303366는 항균력이 있음을 보고한 바 있다<sup>15)</sup>. Green 등은 효모형 진균에 대한 LY303366의 살균력이 신속함을 flow cytometry로 시험하여 보고하였다<sup>16)</sup>.

Zhanel 등<sup>15)</sup>의 결과와 비교할 때, fluconazole의 MIC 범위는 *C. tropicalis*에 대해서는 비슷하였으나 *C. albicans*에 대해서는 현저히 높았다. Fluconazole에 대한 *Candida*의 감수성은 균종에 따라서 다르며, *C. krusei*는 자연내성이 있음이 알려져 있다<sup>14)</sup>. 또한 이들의 결과와는 5-fluorocytosine의 MIC 범위는 *C. albicans*와 *C. parapsilosis*에 대해서는 비슷하였고, *C. tropicalis*에 대해서는 현저히 낮았다. Sheehan 등<sup>6)</sup>에 의하면 HIV 감염 이외의 환자에서는 fluconazole 내성 *C. albicans* 보고가 드물지만 AIDS 환자의 30%는 azole 내성 *Candida* 감염을 일으킨다 하였다.

저자 등<sup>17)</sup>이 1990년에 시험할 때는 한천희석법을 썼고, 증식을 완전히 억제시킨 농도를 MIC로 판독하였는데도 *C. albicans*에 대한 fluconazole의 MIC는 12.5 µg/mL 이하 이어

서 내성균의 증가를 추측케 하였다. Sandven<sup>5)</sup>은 디스크 확산법에 의한 fluconazole 감수성 시험이 신빙성 있는 선별시험이라고 하였는데, 저자 등은 Global Hospital Laboratory Network에 참여하여 1997-1998년에 분리된 504주의 *C. albicans*의 fluconazole에 대한 감수성 시험을 디스크 확산법으로 시험하였는데 억제대의 범위가 20-43 mm로 모두가 감수성 범위에 속하였다<sup>18)</sup>. 신 등은 한천희석법 시험으로 fluconazole의 MIC가 *C. albicans*, *C. parapsilosis* 및 *C. tropicalis* 모두에 대해서 ≤1 µg/mL 임을 보고하였다<sup>19)</sup>.

*C. neoformans*에 대한 fluconazole의 MIC 범위는 0.5~16 µg/mL로 모두가 감수성 또는 S-DD이었으며, 내성인 균주는 없었다. 1990년에도 내성인 균주는 없었으나 MIC 범위는 3.1-50 µg/mL로 더 높았는데 이는 80%의 증식을 억제시킨 농도가 아니라 완전히 억제시킨 농도를 MIC로 판독하였기 때문으로 생각된다<sup>17)</sup>.

Venkateswarlu 등<sup>20)</sup>은 *C. neoformans* 11주 중의 4주에 대한 fluconazole의 MIC는 128-256 µg/mL로 내성이었음을 보고한 바 있다. 5-fluorocytosine은 *C. neoformans*에 대한 항균력이 크다<sup>13)</sup>. 본 연구에서도 이 항균제의 MIC는 amphotericin B 다음으로 낮았다.

사상형 진균에 대한 감수성 시험은 효모형 진균에 대한 시험보다 재현성이 더 낮으므로 다른 사람의 결과와 비교하기가 어렵다. 본 연구에서는 소수의 *Aspergillus* spp.에 대해서만 시험이 되었는데, amphotericin B의 MIC 1-2 µg/mL로 이는 Oakley 등의 결과<sup>21)</sup>보다 약간 낮았다. Amphotericin B는 효모형 진균에 대해서 뿐 아니라 사상형 진균 및 이형성 (dimorphic) 진균에 대해서도 항균력이 크다<sup>14)</sup>. 신 등<sup>22)</sup>은 임상 검체에서 분리된 다수의 *Aspergillus* spp.의 amphotericin B에 대한 감수성시험에서 그 MIC 범위가 *A. fumigatus*는 0.12-0.5 µg/mL, *A. flavus*는 0.5-2 µg/mL, *A. niger*는 0.12-0.5 µg/mL, *A. terreus*는 1-16 µg/mL이었음을 보고한 바 있다. 본 연구에서 LY303366의 MIC는 amphotericin B보다 현저히 높았다. Denning 등<sup>22)</sup>은 *Aspergillus fumigatus* 중에는 itraconazole의 MIC가 >16 µg/mL 인 것이 있음을 보고한 바 있다. Najvar 등<sup>24)</sup>은 itraconazole의 MIC가 >8 µg/mL인 내성 *Aspergillus* 감염 실험동물 치료에 LY303366가 유효하였음을 보고하였는데 이 균주에 대한 LY303366의 MIC는 0.06 µg/mL이었다. 본 연구에서 fluconazole의 MIC는 >64 µg/mL이었다. *A. fumigatus*는 fluconazole에 자연내성이 있다<sup>14)</sup>.

이 연구에서 일부 *Candida* 균주는 fluconazole에 내성이며, 일부 *Aspergillus* 균주는 amphotericin B에 내성이었다.

LY303366의 시험관내 항균력은 MIC를 기준으로 할 때 *Candida* spp.에 대해서 amphotericin B나 5-fluorocytosine 보다 약간 강하거나 약간 약하며, fluconazole 보다는 현저히 강하나, *C. neoformans*에 대해서는 현저히 약하고, *Aspergillus* spp.에 대해서는 amphotericin B와 5-fluorocytosine 보다 약하였으므로 LY303366은 *Candida* spp.의 감염치료에 유용할 것이라는 결론을 얻었다.

## 요 약

**목적 :** 감염요인이 있는 환자의 증가로 전신성 진균감염증이 증가하고 있어서 항균력이 크고 독성이 낮은 항진균제가 필요하다. LY303366은 새로운 반합성 echinocandine계 항진균제로 *Candida* spp.와 사상형 진균에 항균력이 있다고 보고되어 있다. 이 연구에서는 LY303366의 시험관내 항균력을 시험하고자 하였다.

**대상 및 방법 :** *Candida* spp.와 *Aspergillus* spp.는 근래 임상검체에서 분리된 것이고, *C. neoformans*는 여러 해 동안에 분리하여 보존했던 것을 사용하였다. 감수성 시험은 RPMI 1640 배지를 써서 NCCLS broth microdilution법으로 시험하였다.

**결과 :** LY303366의 MIC<sub>90</sub>은 *C. albicans*에 대해 0.03 µg/mL, *C. parapsilosis*에 대해 2 µg/mL, *C. tropicalis*에 대해 0.12 µg/mL이었다. LY303366은 *C. albicans*와 *C. tropicalis*에 대해서는 amphotericin B, 5-fluorocytosine 및 fluconazole 보다 MIC가 낮았다. 그러나 *C. neoformans*에 대해서는 다른 항진균제보다 MIC가 높았고, *Aspergillus*에 대한 MIC는 8->16 µg/mL이었다.

**결론 :** LY303366은 fluconazole 내성균주를 포함한 *Candida* spp.의 감염증 치료에 유용할 것으로 추정된다.

## 참 고 문 헌

- 1) Bruun B, Westh H, Stenderup J: *Fungemia: an increasing problem in a Danish university hospital 1989 to 1994. Clin Microbiol Infect* 1:124-126, 1995
- 2) Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP: *Nosocomial blood stream infections in United States hospitals: A three-year analysis. Clin Infect Dis* 29:239-244, 1999
- 3) Edwards JE Jr, Bodey GP, Bowden RA, Buechner T, de Pauw BE, Filler SG, et al.: *International conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe Candidal infections. Clin Infect Dis* 25:43-59, 1997
- 4) 신종희: 항진균제 감수성 검사와 임상적 응용. *대한화학요법학회지* 16:291-298, 1998
- 5) Sandven P: *Detection of fluconazole-resistant Candida strains by a disk diffusion screening test. J Clin Microbiol* 37:3856-3859, 1999
- 6) Sheehan DJ, Hitchcock CA, Sibley CM: *Current and emerging azole antifungal agents. Clin Microbiol Rev* 12:40-79, 1999
- 7) Petraitiene R, Petraitis V, Groll AH, Candelario M, Sein T, Bell A, et al.: *Antifungal activity of LY303366, a novel echinocandin B, in experimental disseminated candidiasis in rabbits. Antimicrob Agents Chemother* 43:2148-2155, 1999
- 8) Kwon-Chung KJ, Bennett JE: *Medical Mycology. Lea & Febiger, Philadelphia, 1992, p 201-247*
- 9) National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; Approved standard. M27-A. NCCLS, Wayne, PA, 1995*
- 10) Espinel-Ingroff A, White T, Pfaller MA: *Antifungal agents and susceptibility tests. In Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (ed). Manual of clinical microbiology, 7th ed., American Soc Microbiol, Washington, DC, 1999, p. 1640*
- 11) McGinnis MR, Rinaldi MG: *Antifungal drugs: mechanism of action, drug resistance, susceptibility testing, and assay of activity in biologic fluids. In Lorian V (ed). Antibiotics in laboratory medicine, 4th ed., Williams & Wilkins, Baltimore, 1996, p. 176*
- 12) Espinel-Ingroff A, Bartlett M, Bowden R, Chin NX, Cooper C, Fothergill A, et al.: *Multicenter evaluation of proposed standardized procedure for antifungal susceptibility testing of filamentous fungi. J Clin Microbiol* 35:139-143, 1997
- 13) Pfaller MA, Bale M, Buschelman B, Lancaster M, Espinel-Ingroff A, Rex JH, et al.: *Quality control guidelines for National Committee for Clinical Laboratory Standards recommended broth microdilution testing of amphotericin B, fluconazole, and flucytosine. J Clin Microbiol* 33:1104-1107, 1995
- 14) White TC, Marr KA, Bowden RA: *Clinical, cellular, and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance. Clin Microbiol Rev* 11:382-402, 1998
- 15) Zhanel GG, Karlowitsky JA, Zelenitsky SA, Turik MA, Hoban DJ: *Susceptibility of Candida species isolated from the lower gastrointestinal tract of high-risk patients to the new semisynthetic echinocandin LY303366 and other antifungal agents. Antimicrob Agents Chemo-*

- ther 42:2446-2448, 1998
- 16) Green LJ, Marder P, Man LL, Chio L-C, Current WL: LY303366 exhibits rapid and potent fungicidal activity in flow cytometric assays of yeast viability. *Antimicrob Agents Chemother* 43:830-835, 1999
  - 17) 정운섭, 이삼열: Fluconazole, amphotericin B 및 5-fluorocytosine의 *Candida albicans* 및 *Cryptococcus neoformans* 분리주에 대한 항균력. *감염* 22:147-150, 1990
  - 18) Holoszyc HM, Gibbs DL: *The Pfizer global hospital microbiology laboratory network: Country annual summary report Korea. 1999. (Unpublished data)*
  - 19) 신중희, 김민, 김종필, 서순팔, 양동욱: 한천희석법을 이용한 *Candida species*의 fluconazole 내성 선별. *대한화학요법학회지* 17:199-210, 1999
  - 20) Venkateswarlu K, Taylor M, Manning NJ, Rinaldi MG, Kelly SL: Fluconazole tolerance in clinical isolates of *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 41:748-751, 1997
  - 21) Oakley KL, Moore CB, Denning DW: *In vitro* activity of the echinocandin antifungal agent LY303,366 in comparison with itraconazole and amphotericin B against *Aspergillus spp.* *Antimicrob Agents Chemother* 42:2726-2730, 1998
  - 22) 신중희, 홍원표, 임우현, 윤명, 서순팔, 양동욱: 임상검체에서 분리된 *Aspergillus species*의 amphotericin B에 대한 생체의 감수성 검사 성적. *대한화학요법학회지* 16:159, 1998
  - 23) Denning DW, Venkateswarlu K, Oakley KL, Anderson MJ, Manning NJ, Stevens DA, et al.: Itraconazole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother* 41:1364-1368, 1997
  - 24) Najvar LK, Bocanegra R, Sanche SE, Graybill JR: Efficacy of LY303366 (LY) in mice with itraconazole (ITRA)-resistant aspergillosis. Abstract 2002. 39th Interscience Conf Antimicrob Agents Chemother, San Francisco, 1999