

*Candida albicans*와 세균의 혼합 배양이 *C. albicans*에 미치는 영향

중앙대학교 의과대학 비뇨기과학교실¹, 진단검사의학교실²

김 태 형¹ · 이 미 경^{2†}

= Abstract =

The effect of *Candida albicans* and Bacterial Mixed Culture on *C. albicans*

Tae-Hyoung Kim¹ and Mi-Kyung Lee^{2†}

Departments of Urology¹ and Laboratory Medicine², Chung-Ang University College of Medicine
Seoul, Korea

Background: Fungal-bacterial interactions are ubiquitous. Implanted medical devices, including urinary bladder catheters, are particularly susceptible to colonization by *Candida* spp. and opportunistic bacterial pathogens. Less is known about the fungal side of fungal-bacterial interactions.

Objective: The aim of the present study was to evaluate the effect of mixed culture on *C. albicans* and bacteria.

Methods: After *C. albicans* was incubated either alone or in mixed culture with bacteria (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, and *E. faecium*) in blood agar plate, colony count and diameter were read. Minimum inhibitory concentration (MIC) of *C. albicans* to fluconazole, itraconazole, and voriconazole were tested by broth microdilution method of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M27-A3. The expression of target gene (*ERG11*) was analyzed by RT-PCR using real-time PCR system.

Results: When *C. albicans* and *P. aeruginosa* were mixed cultured, the colony count of *C. albicans* significantly decreased ($p=0.021$). The colony size, MIC, and *ERG11* mRNA expression were no significant differences between single and mixed culture.

Conclusions: Further investigations are warranted to understand the fungal-bacterial interaction in order to aid in the design of new strategies for the treatment and prevention of infections.

[Korean J Med Mycol 2013; 18(4): 83-89]

Key Words: *Candida albicans*, Bacteria, Interaction, Mixed culture

접수일: 2013년 12월 26일, 수정일: 2013년 12월 27일, 최종승인일: 2014년 1월 4일

†교신저자: 이미경, 156-755 서울시 동작구 흑석로 102, 중앙대학교병원 진단검사의학과

Tel: +82-2-6299-2719, Fax: +82-2-6298-8630, e-mail: epworld@cau.ac.kr

*이 논문은 2011년도 정부 (교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임 (2011-0014896).

Copyright©2013 by The Korean Society for Medical Mycology (pISSN:1226-4709). All right reserved.

©This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. <http://www.ksmm.org>

서 론

모든 질병은 복합적 원인으로 발생하고 있다. 감염질환에서도 극히 일부에서만 단일 원인, 즉 특정 병원체만으로도 숙주나 환경적 요인과 무관하게 질병을 일으킬 수도 있지만, 대부분의 경우 병원체만으로는 질병으로까지 발전되지 않는 경우가 많다. 즉, 연령, 면역상태, 기저질환, 항균제 사용유무, 침습적 시술유무, 영양상태 등의 숙주 요인과 계절, 습도, 온도 등의 물리적 환경요인, 중간숙주와 같은 생물학적 환경요인, 사회경제적 수준 등의 사회적 환경요인 등이 서로 영향을 주어 질병을 일으키는데 관여하게 된다. 또한 숙주와 병원체의 상호작용에 따라 질병상태가 아닌 집락형성 (colonization)에서부터 질병상태인 무증상 감염 (subclinical infection)과 증상을 보이는 감염상태로 발전할 수 있으며, 또한 병원체 간에도 서로 간 상호작용으로 영향을 주게 된다^{1,2}.

기회 감염 진균 병원체는 수많은 세균, 원핵생물 및 진핵세포 생물들이 살고 있는 환경과 숙주와 관련된 생태적 위치에 널리 분포하고 있다. 따라서 이들 군집 내에서의 상호작용은 물질대사 (metabolism), 형태 (morphology), 독력 (virulence), 성장 (growth) 및 생존 (survival)을 포함한 진균세포 생활의 거의 모든 면에 영향을 줄 수 있다^{3,4}. 일반적으로 기회 감염에 의한 진균 감염은 숙주 방어체계의 일부가 손상된 후 발생하기 때문에 다중 병원체에 의한 혼합 감염은 흔히 볼 수 있는 현상이다³. 그러나 아직까지 환자에서 단일 병원체에 의한 감염 대 혼합 감염의 영향은 많이 연구되어 있지 않다. 그러므로 진균과 세균 사이의 관계를 연구하고 이해하는 것은 진균의 생태를 이해하고 나아가 진균 감염을 조절하는 새로운 전략을 개발하는 데 도움이 될 수 있을 것이다. 한편, azole계 항진균제는 진균 세포막의 유지에 중요한 필수 sterol인 ergosterol 생합성 과정에서 lanosterol 14- α -demethylase를 방해함으로써 ergosterol의 결핍과 sterol 전구물질의 축적을 야

기하여 항진균 작용을 나타낸다. 또한 azole에 대한 진균의 내성은 주로 14- α -demethylase를 엔코딩하는 표적 유전자인 *ERG11* 변형과 과표현, 약제 유출의 증가로 발생하는 것으로 알려져 있으며, 여러 가지의 유전적 사건들이 복합적으로 작용하여 내성을 일으키는 것으로 생각되고 있다⁵.

요로 방광 카테터, 기관내관 (endotracheal tube), 중심 정맥 카테터, 인공 심장 판막, 복막 투석 카테터 등과 같은 삽입된 의료기구들은 특히 칸디다 종과 *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* 및 *Enterococcus* spp.와 같은 기회감염 세균에 의한 집락화가 생기기 쉬워⁶, 칸디다와 세균간의 상호작용이 감염 발생에 영향을 줄 수 있을 것으로 생각된다. 이에 본 연구에서는 칸디다 중 임상 검체에서 가장 많이 분리되는 *Candida albicans* 단독 배양과 요로감염에서 흔히 분리되는 세균들 중 *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis* 및 *E. faecium* 등과의 혼합 배양 후 *C. albicans*의 집락 수 및 집락크기, azole 감수성 검사, 그리고 azole 약제의 표적 유전자인 *ERG11* 유전자의 mRNA 양을 측정하여 *C. albicans*와 세균의 혼합 배양이 *C. albicans*에 미치는 영향을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 균주

중앙대학교병원 진단검사의학과에 소변 배양이 의뢰되어 배양된 임상 분리 균주 중 요로 감염에서 흔하게 분리되는 균종을 선택하였다. 즉 칸디다 종은 *C. albicans*, 그람 음성균은 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* 및 *A. baumannii*, 그람 양성균은 *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis* 및 *E. faecium* 등 9균종의 임상 분리 균주를 대상으로 하였다.

2. 단독 또는 혼합 배양 후 *C. albicans*의 집락수와 집락크기

*C. albicans*와 세균을 0.85% 식염수에 풀어 잘 섞은 후 0.5 McFarland 탁도로 맞추고, 멸균 증류수로 *C. albicans*는 1,000배, 세균은 10,000배 희석하여 균액을 준비하였다. 단독 배양 시에는 균액과 멸균 증류수를 각각 1:1로 한 시험관에 분주하고, 혼합 배양 시에는 *C. albicans*와 세균을 각각 1:1로 한 시험관에 분주하여 실온에서 1시간 동안 진탕한 후 혈액천배지에 20 µL씩 분주하여 배지 표면에 골고루 바르고 35°C에 24시간 배양 후 *C. albicans*의 집락수와 집락크기를 판독하였다. 결과는 동일한 균주로 각각 독립적인 배양 실험을 3회 시행하여 평가하였다.

3. 항진균제 감수성 검사

단독 배양 또는 세균과 혼합 배양한 *C. albicans*를 대상으로 fluconazole, itraconazole 및 voriconazole에 대한 항진균제 감수성 검사를 시행하였으며, 정도관리를 위하여 표준 균주 *C. parapsilosis* ATCC 22019와 *C. krusei* ATCC 6258을 사용하였다. 항진균제 감수성 검사는 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M27-A3 지침에 따라 액체미량희석법 (broth microdilution)으로 시행하였다⁶. Fluconazole (Diflucan, Pfizer Inc., Korea) 분말은 멸균 증류수에, itraconazole (Sigma-Aldrich Co., St, Louis, MO, USA)과 voriconazole (Pfizer Inc.)은 dimethyl sulfoxide (DMSO; Sigma-Aldrich Co.)에 각각 녹여 원액을 만든 후 분주하여 -70°C에 보관하였다. 각각의 항진균제는 멸균 증류수와 RPMI 배지로 희석하여 fluconazole은 64~0.125 µg/mL, itraconazole과 voriconazole은 16~0.03 µg/mL의 농도로 만들어 96 well plate (FALCON MICROTTEST™ U-Bottom, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA)에 분주하여, 즉시 사용하거나 -70°C에 보관하였다. 검사할 *C. albicans*를 0.85% 식염수에 풀어 잘 섞은 후 희석하여 항진균제가 농도 별로 들어있는 96 well plate에 균을

접종하였다. 96 well plate를 35°C에서 48시간까지 배양하면서, 24시간과 48시간 배양 후 육안 판독으로 성장대조 well에 비하여 50% 이상 성장이 억제된 well을 최소억제농도 (minimum inhibitory concentration, MIC)로 판독하였으며, MIC의 최종 판정은 24시간 배양 후 육안 판독한 결과를 기준으로 하였다.

4. *C. albicans*의 *ERG11* mRNA 측정

단독 배양 또는 세균과 혼합 배양한 *C. albicans*로 부터 RiboPure™-Yeast RNA Isolation Kit (Ambion, Austin, TX, USA)를 사용하여 총 RNA를 추출한 후 1st Strand cDNA Synthesis Kit for RT-PCR (Roche Diagnostic Corp., Indianapolis, IN, USA)를 이용하여 cDNA를 합성하였다. *ERG11* mRNA 정량을 위한 PCR 반응은 95°C에서 10분간 전 변성시킨 후 95°C에서 10초, 62°C에서 15초, 72°C에서 10분씩 40회로 하였으며, 실시간 PCR (LightCycler® 2.0, Roche Diagnostic Corp.)로 상대정량하였다 (Table 1)⁷. 즉, *ERG11* 유전자의 상대정량치는 기준 유전자인 housekeeping 유전자 (*ACT1*)에 대한 대상 유전자 (*ERG11*)의 비로 산출하였으며, 이 때 각 유전자의 농도는 각각의 표준곡선으로부터 얻었다. *ERG11* mRNA 정량은 각각 3회씩의 독립된 실시간 PCR로부터 얻은 결과의 평균으로 평가하였다.

결 과

1. 단독 배양과 혼합 배양 후 *C. albicans*의 집락수와 집락크기

C. albicans 단독 배양과 세균과의 혼합 배양 후 *C. albicans* 집락수는 *E. faecium*을 제외한 대부분의 세균과 혼합 배양 시 단독 배양에 비하여 집락수가 감소하는 경향을 보였다. 그러나 *P. aeruginosa*와 혼합 배양한 경우에서만 통계적으로 유의한 차이로 집락수가 감소하였고 ($p=0.021$), 나머지 세균과의 혼합 배양에서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 2).

Table 1. Primers and probes used in this study

	Primer / Probe	GenBank accession no.	Sequences (5'-3')
<i>ERG11</i>	Forward primer	X13296	TGGAGACGTGATGCTG
	Reverse primer		AGTATGTTGACCACCCATAA
	Donor probe		AATCTCTGCTACTTATATGAAAGAAATTAACCTGAG
	Acceptor probe		GAGAACGTGGTGATATTGATCCAAAT
<i>ACT1</i>	Forward primer	X16377	CCAGCTTTCTACGTTTCC
	Reverse primer		CTGTAACCACGTTTCAGAC
	Donor probe		CGGTATGTTTTGGATTCTGGTG
	Acceptor probe		TGTGTTTACTCACGTTGTTC

Table 2. Colony count of *Candida albicans* on the blood agar plate after 24 hr incubation at 35°C

Type of culture	No. of colony*	P-value†
<i>C. albicans</i>	131.3 ± 24.8	
<i>C. albicans</i> + <i>E. coli</i>	102.3 ± 22.7	0.055
<i>C. albicans</i> + <i>K. pneumoniae</i>	108.3 ± 26.3	0.064
<i>C. albicans</i> + <i>P. aeruginosa</i>	88.0 ± 26.9	0.021
<i>C. albicans</i> + <i>A. baumannii</i>	127.0 ± 29.9	0.318
<i>C. albicans</i> + <i>S. aureus</i>	118.7 ± 18.0	0.089
<i>C. albicans</i> + <i>S. epidermidis</i>	119.7 ± 19.4	0.067
<i>C. albicans</i> + <i>E. faecium</i>	133.0 ± 27.8	0.671
<i>C. albicans</i> + <i>E. faecalis</i>	129.3 ± 18.8	0.678

*Colony count is the average ± standard deviation for three independent experiment.

†P-value for colony count of *C. albicans* in single and mixed culture.

C. albicans 단독 배양과 비교하여 세균과의 혼합 배양 후 *C. albicans* 집락크기는 차이를 보이지 않았다.

2. *C. albicans*의 azole 감수성 결과

C. albicans 단독 배양 후 fluconazole, itraconazole 및 voriconazole에 대한 MIC는 각각 0.125 µg/mL, 0.015 µg/mL 및 0.015 µg/mL로 감수성이었고, 9균종의 세균과 혼합 배양 후 *C. albicans*의 fluconazole, itraconazole 및 voriconazole에 대한 MIC는 각각 0.125~0.25 µg/mL, 0.015~0.03 µg/mL 및 0.015~0.03 µg/mL로 모두 2 희석 배수 이내의 결과를 보여 동일한 결과로 판정하였다.

3. *C. albicans*의 *ERG11* mRNA 상대정량

C. albicans 단독 배양 후의 *ERG11* 유전자의 상대정량값은 15.54 ± 2.75였고, 9균종의 세균과 혼합 배양 후 각각 측정된 *ERG11* 유전자의 상대정량값은 15.08 ± 3.17에서 20.37 ± 2.49로 단독 배양 후 *ERG11* 유전자의 상대정량값과 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 3).

고 찰

진균과 세균의 상호작용이 진균과 세균 간의 필수적이고 유일한 작용은 아니지만, 여러 가지 주변 상황에 따라 세균이 진균의 이러한 정상들을 강화시키거나 약화시키는데 작용하게 된다. 또한 이들 상호작용은 관계하는 진균과 세균의

Table 3. Relative quantification of *ERG11* gene in *Candida albicans*

Type of culture	<i>ERG11/ACD1</i> *	<i>P</i> -value†
<i>C. albicans</i>	15.54 ± 2.75	
<i>C. albicans</i> + <i>E. coli</i>	20.37 ± 2.49	0.130
<i>C. albicans</i> + <i>K. pneumoniae</i>	17.46 ± 3.33	0.604
<i>C. albicans</i> + <i>P. aeruginosa</i>	19.94 ± 4.11	0.256
<i>C. albicans</i> + <i>A. baumannii</i>	15.62 ± 2.67	0.978
<i>C. albicans</i> + <i>S. aureus</i>	19.52 ± 4.94	0.187
<i>C. albicans</i> + <i>S. epidermidis</i>	18.78 ± 4.43	0.091
<i>C. albicans</i> + <i>E. faecium</i>	19.05 ± 3.67	0.436
<i>C. albicans</i> + <i>E. faecalis</i>	15.08 ± 3.17	0.843

*Relative quantification is expressed as a ratio of target gene (*ERG11*) concentration to reference gene (*ACT1*) concentration. *ERG11/ACD1* is the average ± standard deviation for three independent experiment.

†*P*-value for *ERG11* quantification of *C. albicans* in single and mixed culture.

종류, 미생물 주변의 환경 및 숙주 환경에 크게 영향을 받게 된다⁴.

*C. albicans*는 인체에 감염을 일으키는 진균 병원체에서 가장 문제가 되는 것 중의 하나이기 때문에, 지금까지 진균과 세균의 상호작용에 관한 연구의 대부분은 *C. albicans*와 세균 간의 상호작용에 관한 내용이었다. *C. albicans*는 인체의 다양한 부위에 존재하며, 정상 상재균으로 분포하는 것에서부터 인체에 심각한 기회 감염을 일으키는 병원체로 작용하는 등 다양한 감염 양상을 보여 주고 있다. 그러므로 칸디다와 세균의 상호작용을 연구하는 것은, 많은 경우에서 *C. albicans*가 주로 자신에게 있던 상재균으로부터 감염이 되고, 단일 균종에 의한 감염과 진균과 세균의 혼합 감염은 다른 성상을 가지며, 그리고 칸디다와 세균

사이의 관계를 연구하고 이해하는 것이 칸디다의 생태를 이해하고 나아가 칸디다 감염을 조절하는 새로운 전략을 개발하는 데 도움이 될 수 있을 것으로 생각되기 때문에 중요하다^{4,9}.

1988년 Odds는 관련 문헌들을 검토하여 *C. albicans*가 주로 세균의 동시 감염을 증진시키는 반면, 진균 자체는 감염부위에 존재하는 세균에 의해 억제된다는 결론을 기술하였다¹⁰. 이 내용을 확인하기 위하여 1999년 Hermann 등은 1986년부터 1988년까지 3년 동안 1,400병상 3차 병원에 의뢰된 약 67,700건의 각종 임상 검체에서 분리된 효모양 진균과 세균을 분석하였다. 진균 단독 또는 진균과 세균이 함께 분리된 그룹 (F-group) 과 세균만 분리되거나 무균인 그룹 (N-group)으로 나누어 비교하였다. 모든 유형의 검체에서 *Enterobacter* 종이 F-group에서 일정하게 많이 분리되어 *Enterobacter* 종이 칸디다와 관련된 혼합 감염에 관련이 될 것으로 추측하였으며, 소변과 생식기 검체에서는 임상적으로 중요한 세균 중 *Enterobacter* 중, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Streptococcus faecalis*가 F-group에서 의미 있게 많이 분리되었다¹¹. 그러나 칸디다 유무에 따른 균 무리의 분포 차이가 미생물 간의 상승 또는 억제작용 때문인지, 우연히 특정 환자들에서 발생한 특수한 상황인지, 또는 집락화와 감염 사이의 중요한 기전 중의 하나인지 등에 관하여 평가할 수는 없었다. 또한 생체에서의 진균과 세균의 상호작용을 분석하기 위하여 화상 환자의 상처에서 배양된 결과를 분석한 연구에서는, 칸디다가 많이 자란 상처 부위에서는 *P. aeruginosa*가 포함된 세균의 배양은 거의 관찰되지 않아 칸디다와 *P. aeruginosa* 배양 결과상의 역 상호작용을 관찰할 수 있었으며, 결론적으로 *P. aeruginosa*에 의한 칸디다 성장에 대한 억제 현상으로 평가하였다¹².

한편 요로 방광 카테터 등과 같은 삽입된 의료 기구들에 생길 수 있는 바이오필름 형성은 복합 감염이나 파종성 감염의 가능성 있고, 항균제 내성과 관련될 수도 있으며, 삽입된 의료기구의 제거와 교체가 필요할 수도 있어, 의료비용 증가,

오염된 의료기구 삽입과 관련된 추가적인 환자의 외상 발생 가능성 및 중증 감염의 위험이 증가할 수 있게 된다¹³. 바이오필름과 관련된 칸디다와 세균의 상호작용에 관한 몇몇 연구에서 *C. albicans*와 *S. aureus*가 동시에 집락화되는 경우 항생제와 항진균제의 치료가 더 어렵다는 연구보고도 있었고¹⁴, *C. albicans*와 *S. epidermidis*가 혼합되어 존재하는 경우 항생제의 확산을 방해하여 vancomycin에 대한 내성이 2배 증가하였다는 보고도 있었다¹⁵. 반면 최근의 한 연구에서 *C. albicans*와 *S. aureus*가 혼합된 바이오필름을 형성할 경우, vancomycin에 대한 내성은 증가하였으나, amphotericin B에 대한 감수성은 변화가 없었다는 보고도 있었다¹⁶. *S. aureus*의 vancomycin에 대한 내성 증가의 기전으로 바이오필름으로 인해 약제에 노출이 늦어져 *S. aureus*의 약제 내성 유전자의 상향조절 (upregulation)이 가능한 시간을 제공하였거나, 또한 바이오필름이 형성된 기질 자체가 *S. aureus*의 성장과 유전자 발현을 변화시켜 결국 약제 내성 유전자의 상향조절을 유도하였다고 분석하고 있다¹⁶.

본 연구에서는 병원에서 빈번하게 사용되고 있는 요로 방광 카테터와 이와 관련한 요로 감염에서 주로 분리되는 *C. albicans*와 세균들을 대상으로 실험실에서 단독 배양과 혼합 배양을 시행하여 세균과의 혼합 배양이 *C. albicans*의 집락수와 집락크기, azole계 항진균제에 대한 감수성 양상 및 azole계 약제의 표적 유전자 발현의 변화를 확인하고자 하였다. 대부분의 혼합 배양의 경우 단독 배양에 비해 *C. albicans*의 집락수가 감소하는 경향을 보였으나, 통계적으로 의미있게 감소한 경우는 *P. aeruginosa*와 혼합 배양한 경우로 이는 이전 보고들과 유사한 결과로 생각된다. 이는 Hogen 등의 *P. aeruginosa*와 *C. albicans*의 상호작용에 관한 기전 연구에서, *P. aeruginosa*와 *C. albicans*를 액체배지에 함께 배양하였을 때 *P. aeruginosa*가 *C. albicans*의 균사 (filament)에 조밀한 균막 (dense biofilm)을 형성하여 결국 *C. albicans*를 사멸시키며, 이때 *P. aeruginosa*의 독력

인자들이 *C. albicans*의 균사를 죽이는데 관여하는 것으로 분석되어, 인체 내 감염에서도 독력 인자들이 진균과 세균의 상호작용에도 역할을 할 것으로 생각되고 있다¹⁷. 또한 *C. albicans*를 fluconazole이 들어있는 평판배지에 배양하였을 때 집락수의 감소는 없었으나 집락크기의 감소를 보였던 이전 연구를 참고하여¹⁸ 집락크기를 비교하였으나, 세균과의 혼합 배양에서는 집락크기의 감소를 관찰할 수 없었다. 이는 세균과의 혼합 배양 시 발생하는 집락수의 감소 등이 항진균제의 작용 기전이나 작용부위와 다를 가능성을 생각해 볼 수 있겠다. 또한 fluconazole에 대한 감수성 검사에서 내성을 보이지 않는 균주도 fluconazole이 함유된 배지에 배양할 경우 표적 유전자인 *ERG11*의 상향조절이 발생함과¹⁹ 유사하게, 세균의 존재가 약제 내성과 표적 유전자 발현에 영향을 주는가를 확인하기 위하여 시행한 항진균제 감수성 검사와 *ERG11* 유전자의 mRNA 정량에서도 혼합 배양한 세균의 영향은 없었으므로 나타났다. 그러므로 실험실에서 *C. albicans*와 세균의 혼합 배양만으로는 *C. albicans*와 세균의 혼합 감염의 기전을 연구하는 것이 한계가 있을 수 있으므로, 향후 생체 내 환경과 유사한 바이오필름을 형성하여 추가 실험을 진행하거나 진균과 세균과의 이중적 관계 이외에도 매우 다양한 인자들을 고려하여 연구를 진행하여야 할 것을 판단된다.

결론적으로 *C. albicans*는 단독 배양과 비교하여 세균들과의 혼합 배양 시 집락수 감소를 보였으며 특히 *P. aeruginosa*가 존재할 경우 통계적으로 의미 있는 감소를 보였다. 비록 본 연구에서는 세균과의 혼합 배양이 azole계 항진균제에 대한 감수성 양상과 azole계 약제의 표적 유전자 발현에 미치는 영향은 없는 것으로 확인되었지만, 향후 진균과 세균의 상호작용에 관여할 수 있는 다양한 인자들을 고려한 연구를 진행하는 것이 필요할 것으로 사료되었다.

REFERENCES

1. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:133-163
2. Cottier F, Pavelka N. Complexity and dynamics of host-fungal interactions. *Immunol Res* 2012;53:127-135
3. Hogen DA, Kolter R. Fungal-bacterial interactions. In Heitman J, Filler SG, Edwards JE, Mitchell AP. *Molecular principles of fungal pathogenesis*. 1st ed. Washington D.C.: ASM press, 2006:261-269
4. Wargo MJ, Hogan DA. Fungal-bacterial interactions: a mixed bag of mingling microbes. *Curr Opin Microbiol* 2006;9:359-364
5. Pfaller MA. Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. *Am J Med* 2012;125(1 Suppl):S3-13.
6. Morales DK, Hogan DA. *Candida albicans* interactions with bacteria in the context of human health and disease. *PLoS Pathog* 2010;6:e1000886
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard. 3rd ed, M27-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008
8. Lee MK, Kim TH. Influence of standard curves on relative quantification using real-time PCR. *Korean J Lab Med* 2004;24:327-333
9. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infection *Clin Microbiol Rev* 1996;9:499-511
10. Odds FC. *Candida and Candidosis*. 2nd ed. London: Bailliere Tindall, 1988:13
11. Hermann C, Hermann J, Munzel U, Rüchel R. Bacterial flora accompanying *Candida* yeasts in clinical specimens. *Mycoses* 1999;42:619-27.
12. de Macedo JLS, Santos JB. Bacterial and fungal colonization on burn wounds. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro* 2005;100:535-539
13. Kojic EM, Darouiche RO. *Candida* infections of medical devices. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:255-267
14. Baena-Monroy T, Moreno-Maldonado V, Franco-Martínez F, Aldape-Barrios B, Quindós G, Sánchez-Vargas LO. *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus mutans* colonization in patients wearing dental prosthesis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10 Suppl 1:E27-39
15. Adam B, Baillie GS, Douglas LJ. Mixed species biofilms of *Candida albicans* and *Staphylococcus epidermidis*. *J Med Microbiol* 2002;51:344-349
16. Harriott MM, Noverr MC. *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* form polymicrobial biofilms: effects on antimicrobial resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3914-3922
17. Hogen DA, Kolter R. *Pseudomonas-Candida* interactions: An ecological role for virulence factors. *Science* 2002;296:2229-2232
18. Lee MK, Kim TH. Screening of Fluconazole-Resistant *Candida* Species with Fluconazole-Containing Sabouraud Dextrose Agar Plates. *Kor J Med Mycol* 2009;14:16-22
19. Lee MK, Williams LE, Warnock DW, Arthington-Skaggs BA. Drug resistance genes and trailing growth in *Candida albicans* isolates. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:217-224