

Treatment of Infected Hip Arthroplasty with Antibiotic-Impregnated Calcium Sulfate Cement

Bong-Ju Park, MD, Hong-Man Cho, MD, Ju-Hyun Sim, MD, Hyun-Ju Choi, MD*

Department of Orthopedic Surgery, Gwangju Veterans Hospital, Gwangju, Korea

Department of Internal Medicine, Hankook Hospital, Daejeon, Korea*

Purpose: To analyze the effectiveness of inserting beads made of calcium sulfate cement that were also impregnated with Vancomycin after debridement of an acute-immediate stage infected hip arthroplasty.

Materials and Methods: Between 2002 and 2008, the cases of 13 patients with documented acute-immediate stage infections of hip arthroplasty were reviewed and followed for at least two years postoperatively (average 4.3 years). The preoperative and postoperative clinical and radiologic findings and blood laboratory work of the cases were checked. All cases were performed through retention of the implant and massive debridement and saline irrigation. Next, vancomycin-impregnated calcium sulfate cement beads were inserted.

Results: After the first operation, the average interval to wait before performing a second operation was 27.7 days (17~37 days). During the second operation, the erythrocyte sediment rate and C-reactive protein were 150.97 mm/hr (34.6~339.7 mm/hr) and 76.4 mg/L (41~132 mg/L), respectively. Infectious organisms were cultured and isolated. There were 5 cases of Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). In addition, the results of an antibiotics sensitivity test revealed 8 cases of Vancomycin and 5 cases of 3rd generation Cephalosporin. Radiologic results showed 10 cases with a stable fixation on the last follow-up (femoral stem), and 1 case of hip joint space narrowing, called acetabular erosion.

Conclusion: Inserting beads made of calcium sulfate cement that were also impregnated with Vancomycin proved to be a useful treatment for an acute immediate infection of hip arthroplasty.

Key Words: Infection, Calcium sulfate, Cement bead

서 론

인공 고관절 치환술 후 발생하는 감염은 술 후 발생하는 합병증 중 가장 심각한 것으로 수술 수기의 발전 및 예방적 항생제의 사용, 수술실 및 수술 팀의 철저한 소독, 층류방식(laminar air flow system)의 사용, 배기복(body

exhaust suits)의 사용, 방수성 소독포의 사용 등 여러 노력에도 불구하고 일차 치환술 시에는 1~2%, 재 치환술의 경우에는 3~4%로 다양하게 보고 되고 있다¹⁻⁶⁾.

인공 고관절 주위의 감염은 환자를 황폐화 시킬 수 있는 심각한 합병증으로 이는 고관절 기능의 현저한 감소와 통증을 동반하며, 특히 감염이 발생한 환자가 대부분 고령이고 감염에 취약한 전신상태인 경우가 많아서 반복적인 수술이나 장기간의 항생제 사용에 따른 많은 문제점을 야기하고 있다. 이러한 인공 고관절 주위에 발생한 감염은 그 발생시기와 양상에 따라 급성 전격성 감염, 지연 감염, 후기 혈행성 감염으로 구분하고⁷⁾ 각각 그 치료 방법을 달리 하게 되는데 이 중 급성 전격성 감염은 수술 후 3개월 이내 일어나며 고열과 오한 등 심한 전신증상을 동반하여 진단 후 적절한 치료를 하지 않으면 그 결과가 좋지 않은 경우가 많다.

Submitted: March 8, 2011

1st revision: September 15, 2011

2nd revision: October 27, 2011

3rd revision: November 28, 2011

4th revision: December 2, 2011

Final acceptance: December 6, 2011

• Address reprint request to **Hong-Man Cho, MD**

Department of Orthopedic Surgery, Gwangju Veterans Hospital,
887-1 Sanwol-dong, Gwangsan-gu, Gwangju 506-705, Korea

TEL: +82-62-602-6162 FAX: +82-62-602-6164

E-mail: chm1228@hanmail.net

Copyright © 2011 by Korean Hip Society

이에 저자들은 인공 고관절 치환술을 시행하고 수술 후 발생한 급성 전격성 감염에 대하여 변연 절제술과 세척술 그리고 황산 칼슘 시멘트(calcium sulfate cement)를 이용한 염주알 삽입술을 시행하여 치료를 하고 그 결과를 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

대상 및 방법

2002년부터 2008년 까지 인공 관절 치환술을 시행한 527예의 환자 중, 급성 전격성 감염이 발생한 환자 9예(1.7%)와 타 병원에서 인공 관절 치환술 후 급성 전격성 감염이 발생하여 본원에 전원된 4예에 대하여서 변연 절제술과 세척술 그리고 황산 칼슘 시멘트(calcium sulfate cement)를 이용한 염주알 삽입술을 시행하여 치료한 13예를 대상으로 후향적 분석을 하였다. 최소 추시 기간은 2년 이었고 최대 추시 기간은 6.8년으로 평균 추시 기간은 4.3년 이었다. 성별은 남자가 5예, 여자가 8예였으며, 연령 분포는 63세에서 84세로 평균 71.3세였다. 본원에서 수술 후 감염이 확인된 9예에서는 모든 예에서 수술전 예방적 항생제를 사용하였는데, 1세대 세팔로스포린 계열 약물인 세파졸린 1 g을 마취 유도 시점에 정형외과 담당 의가 직접 정맥로를 통하여 투여하도록 하였으며, 주사제나 약물을 이용한 심부 정맥 색전증에 대한 예방적 처치는 특별히 시행하지 않은 예였다. 인공 고관절 수술을 하게 된 원인은 대퇴경부 골절이 9예, 무혈성 괴사가 4예였고 재치환술 후 발생한 예는 없었다. 대퇴경부 골절 환자 9예는 인공 고관절 반 치환술을, 무혈성 괴사 4예는 전 치환

술을 시행하였던 예였고, 모든 예가 비구부나 대퇴 스템은 무 시멘트 형이었다. 전 예에 대하여 감염증의 위험인자라고 추정되는 요소를 분석 하였는데, 먼저 환자측 위험인자의 분석으로 연령, 성별, 비만도, 혈액소 등의 수치를 포함한 내과적인 동반 질환의 유무를 알아보았고 수술적 요소로 수술시간과 실혈량을 알아보았다. 13예 중 10예의 환자는 감염이 발생하는 위험성이 높은 질환이라고 생각되는 기존 내과적 질환을 가지고 있었다(Table 1).

임상증상으로는 고관절의 동통 특히 야간통을 동반한 오한과 발열 등을 보였으며 환부로부터 배농이 3예에서 확인 되었다, 감염의 진단은 수술전 관절 천자, 또는 수술 중에 얻어진 관절액이나 조직의 균 배양 검사, 수술 중 동결 절편 검사상 다형핵 백혈구의 숫자가 현미경 고배율 시야($\times 400$)에서 5개 이상인 경우, 그리고 임상적, 방사선학적, 혈액 검사학적 결과를 기초로 하였다. 13예중 11예에서 원인균이 동정되었으며 2차 수술 직전의 평균 적혈구 침강속도(ESR)와 C반응성단백질(CRP)은 평균 150.97 mm/hr (34.6~339.7 mm/hr)과 76.4 mg/L (41~132 mg/L)이었다.

수술은 모든 예에서 기존의 도달법을 따라 시행되었는데 후측방 도달법이 10예, 전측방 도달법이 3예 였다. 인공 관절물을 그대로 둔 상태에서 괴사되거나 감염된 조직 및 활막에 대한 철저한 제거술 및 변연 절제술을 시행하였으며, 파동성 세척기(pulsatile lavage)를 이용하여 10 L 이상 충분히 세척 하였다.

육안상으로 괴사된 부위와 감염조직이 완전히 제거 된 것을 확인한 후, Osteoset BVF (Bone Void Filler) Kit

Table 1. Summary of Cases

Cases	Sex/ Age	Dx & Op*	Medical Status	ESR [†]	CRP [‡]	Causative Organism	Interval [§] (Days)
1	M/84	FNF -BHA [¶]	DM, Hypertension	41	34.6	MRSA	17
2	M/74	AVN ^{**} -THA ⁺⁺	Cardio-pulmonary Dysfunction	59.7	49.7	Coagulase Negative Staphylococcus	24
3	M/64	FNF -BHA [¶]	DM	136.4	172.3	MRSA	29
4	F/71	AVN ^{**} -THA ⁺⁺		91.2	113.2	MRSA+Polymicrobacterium	21
5	M/66	AVN ^{**} -THA ⁺⁺		66.5	142.3	Epidermidis	27
6	F/70	FNF -BHA [¶]	Cardio-pulmonary Dysfunction	111.3	135.7	Coagulase Negative Staphylococcus	28
7	F/70	FNF -BHA [¶]		81.3	77.9	Coagulase Negative Staphylococcus	27
8	F/81	AVN ^{**} -THA ⁺⁺	Obesity	110.4	121.6		25
9	M/77	FNF -BHA [¶]	DM, Hypertension	97.5	149.8	MRSA	28
10	F/68	FNF -BHA [¶]	DM	79.3	163.2	MRSA	31
11	F/71	FNF -BHA [¶]	Obesity, Hypertension	123.5	271.3	Staphylococcus Epidermidis	31
12	M/68	FNF -BHA [¶]	Steroid User	110.5	191.2	S aureus	35
13	F/63	FNF -BHA [¶]	Steroid User	87.3	339.7		37

* Dx & Op: Diagnosis and primary operation, [†] ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate, [‡] CRP: C- reactive protein

[§] Interval: Time from primary operation to second operation, ^{||} FNF: Femur neck fracture, [¶] BHA : Bipolar Hemiarthroplasty

** AVN: Avascular Necrosis of femoral head, ++ THA: Total Hip Arthroplasty

(Wright Medical Technology, Arlington, TN)를 이용하여 염주알을 제작하였다. 제작 방법은 먼저, 반코마이신 1 g에 희석액을 부어 완전히 희석 시킨 후, 이 희석액을 황산 칼슘 시멘트 분말에 쏟고 약 30초간 축축한 상태를 만든 후 설압자를 이용하여 점도가 잘 흘러내릴 정도까지 잘 섞은 후, 흡수사(Vicryl#2)를 미리 끼워둔 각각의 크기가 지름 7 mm인 실리콘으로 만들어진 틀에 붓고 상판을 얹은 후 단단해질 때까지 압박 하였다. 저자들은 열에 안정적인 aminoglycoside 계열 항생제를 사용 할 수도 있었으나, aminoglycoside 계열 항생제는 주로 그람 음성균을 치료하는 효과가 있어, 정형외과적 수술 후 주로 감염을 일으키는 균주는 그람 양성균이나 MRSA 균종으로 알려져 있어, 이와 같은 광범위한 균종에 대한 치료 효과를 얻기 위하여 반코마이신을 사용하였다. 단단해진 반코마이신이 함유된 황산 칼슘 시멘트 염주알을 병소 부위에 삽

입하고(Fig. 1), 술 후 혈종의 감소와 장액종(seroma) 방지를 위하여 폐쇄 흡인관(close suction drain)을 삽입하고, 봉합과 압박 드레싱을 시행하였으며 삽입관 누출관은 첫 24시간은 잠귀 두어 누출이 없도록 한 후 24시간 후 자연 배액(natural drain)에 약간의 음압을 가하고, 이후 나오는 양이 30 cc 미만일 경우에 제거 하였는데 이 기간은 약 5~8일로 평균 6.4일 이었다.

임상적 평가로 첫 수술과 2차 수술까지의 기간을 평가하였고, 술 후 3~6주(평균 4.3주)동안 감수성 검사 결과에 따른 항생제를 정맥 투여한 후 경구용 항생제를 지속적으로 사용하면서 국소 열감이나 발열, 동통 등의 임상적 증상의 개선 여부를 관찰하며, 임상병리학적으로 적혈구 침강속도와 C-반응성 단백질을 2차 수술 직후부터 일주일 간격으로 정상 범위에 도달할 때까지 추이를 관찰 하였으며, 정상 범위에 도달한 적혈구 침강 속도와 C 반응성 단

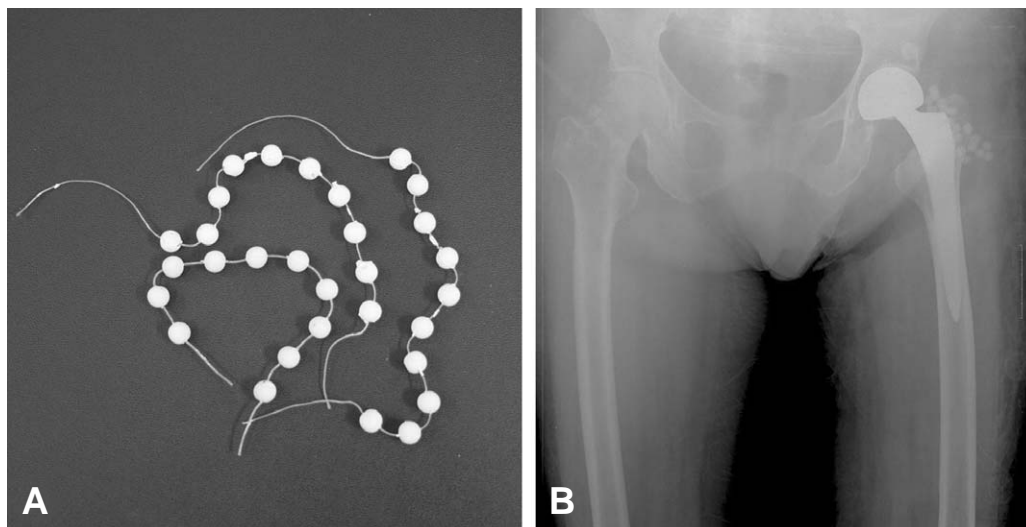


Fig. 1. (A) Vancomycin impregnated calcium sulfate cement bead. (B) Postoperative radiograph showed calcium sulfate cement bead insertion state after debridement and irrigation.

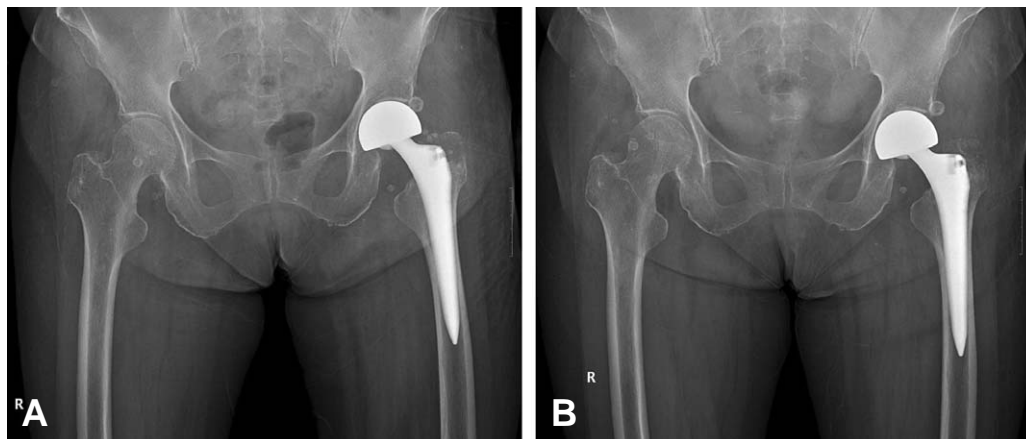


Fig. 2. (A) Radiograph at 3 weeks after bead insertion showing partially degradation of the calcium sulfate bead. (B) Radiograph at 5 weeks after bead insertion showing fully degradation of the calcium sulfate bead.

백질이 1주 간격으로 2회 이상 정상 범위에 도달한 경우 혈액학적 추이를 종결하였다. 그리고 수술 시 획득한 농에 대하여 배양검사 및 항생제 민감도 검사를 시행하여 그 원인균과 민감한 항생제의 종류를 알아보고자 하였다.

방사선학적 평가로는 정기적인 단순 방사선 추시로 삽입된 염주알이 흡수되는 것을 관찰 하였고(Fig. 2) 일차 수술 직후와 최종 추시시 촬영한 고관절 전후면, 측면 방사선 사진으로 대퇴 삽입물에 대한 Gruen 등⁹⁾의 분류를 이용하여 방사선 투과선, 골내 성장 및 골융해 여부와 대퇴 스템의 수직 침강을 관찰하여 평가 하였다.

비구부에 대한 평가는 반 치환술을 시행한 경우에는 비구부의 미란을, 전 치환술을 시행한 경우에는 Delee와 Charnley⁹⁾의 3구역에 대해 골융해와 해리를 측정 하였다. 해리는 방사선 추시상 위치 변화를 보이는 경우나 연속적인 방사선 투과선이 2 mm 이상인 경우로 하였고, Massin 등¹⁰⁾의 방법으로 꺾의 이동을 측정하였다.

결 과

1. 임상적 평가 및 감염 위험성 분석

일차 수술 후 2차 수술까지의 기간은 평균 27.7일(17~37일)였다. 1차 수술 당시의 수술 시간은 평균 76분(55~115분), 실혈량은 평균 815.8 cc(600~1100 cc)였으며 비만도(BMI)는 평균 28.2(19.2~37.9)였다. 초기 환자의 혈액학적 검사상의 혈색소, 적혈구 용적율(hematocrit), 단백질, 알부민은 각각 11.1 g/dl, 34.45%, 5.8 g/dl, 3.3 g/dl 이었다. 내과적 동반 질환은 당뇨가 5예로 가장 많았고, 2차 수술 후 야간통을 동반한 발열등의 임상 증상은 술 후 호전을 보였다.

2. 임상 병리학적 결과

2차 수술 당시의 평균 적혈구 침강 속도와 C-반응성 단백질은 각각 150.97 mm/hr(34.6~339.7 mm/hr)과 76.4 mg/L(41~132 mg/L)였고, 11 예에서 균이 배양 되었는데, 배양된 균주는 Methicillin 저항성 황색 포도상 구균(MRSA) 5예, 옹고효소음성 포도상 구균이 3예, 표피 포도상 구균(staphylococcus epidermidis) 2예, 황색 포도상 구균(staphylococcus aureus) 1예 였고 이외에도 복합균 배양이 된 경우 사슬 구균과 그람 양성 간균이 검출된 예도 있었다. 2차 수술 전에는 cephalosporin 또는 vancomycin 계열의 약제를 경험적으로 사용하였다. 일반적으로 검체를 통한 균배양 검사를 하기 전에는 항생제를 사용하지 않는 것이 권유되고 있으나, 인공 관절의 감염을 초기에 정확히 진단하는 것은 성공적인 치료를 위하여 중요하다. 감염의 진단은 자세한 병력 청취 즉 지속적

인 통증이나 열감, 부종, 홍반, 상처나 농루등을 이학적으로 관찰하여 진단하게 되는데, 저자들의 예에서는 감염을 나타내는 이학적인 소견이 있었으며 혈액학적 검사 상에서도 평균 적혈구 침강 속도와 C-반응성 단백질이 지속적으로 상승되어 있었다. 저자들은 2차 수술전 경험적으로 정형외과적 수술 후 감염을 일으키는 가장 흔한 균주인 그람 양성균과 MRSA를 치유할 수 있는 항생제를 사용하여 치료하려 하였으나 호전이 없어 2차 수술을 시행하게된 경우였다. 항생제는 배양 검사 후 감수성 약제로 교체 하였는데 균 배양 검사에 따른 항생제 감수성 검사의 결과는 임상병리과 의사와 감염내과 의사와 협진을 통하여 결정하였는데 vancomycin 8예, 3세대 cephalosporin 5예였다. 13예 중 11예에서는 변연 절제술과 세척술 그리고 황산 칼슘 시멘트(calcium sulfate cement)를 이용한 염주알 삽입술 후 감염증은 개선되어 적혈구 침강 속도와 C-반응성 단백질 모두 정상범위에 도달하여 1주 간격으로 2회 이상 정상범위를 나타낸 시기(정상에 도달한 시기에 7일을 더한 기간)는 최단 2차 수술 후 21일에서 최장 42일로 평균 31.5일 이었다. 나머지 2예는 이차 수술 후에도 감염증이 개선되지 않았는데 2예 모두 대퇴 경부 골절로 인공 고관절 반치환술을 시행하였던 환자들로, 임상적으로 12일, 17일만에 국소 열감과 배액되는 양상을 보이며 임상병리학적 검사상 지속적인 적혈구 침강 속도와 C-반응성 단백질의 상승 소견이 보여 추가적인 변연 절제술과 세척술 그리고 골시멘트(PMMA)에 감수성 약제를 포함하여 시멘트 염주알 삽입술을 시행 하였으나 개선이 없어 인공 관절물을 제거하고 항생제 혼합 시멘트 충전물을 이용한 2단계 치환술을 시행하여 감염증의 호전을 보였다. 2차 수술 후에도 감염이 재발한 2예는 대퇴 경부 골절로 인공 고관절 반치환술을 하였던 두명의 여자 환자로 기존 질환으로 당뇨가 있었던 환자 1예와 류마티스 관절염으로 장기간 스테로이드를 복용중인 환자 1예 였다. 당뇨가 있었던 환자는 1차 수술 후와 2차 수술 전후로 당뇨 조절이 적절히 이루어 지지 않았던 예 였고, 스테로이드를 장기간 복용한 예는 장기간의 스테로이드 복용으로 면역 기능의 약화가 추정 되었을 뿐, 욕창이나 혼수 등 임상적으로 감염의 재발을 유발할 만한 특별한 임상적, 혈액 검사학적 지표는 나타나지 않았다.

3. 방사선학적 결과

삽입된 염주알의 흡수는 이차 수술 후 2주 간격으로 시행한 단순 방사선 사진으로 흡수 시기를 관찰 하였는데 모든 예에서 술후 2주 부터 염주알이 흡수되는 양상을 보였으며 최단 6주에서 최장 10주안에 완전히 흡수 되었다. 변연 절제술과 세척술 그리고 황산 칼슘 시멘트(calcium sulfate cement)를 이용한 염주알 삽입술 후 감염증이 개

선된 11예는 최종 추시 상에서 대퇴 스템의 수직 침강이 관찰된 예는 없었고 11예 중 10예에서 안정적인 골내성장으로 견고한 고정 소견을 보이고 있었으나, 대퇴경부 골절로 인공 고관절 반 치환술을 시행한 1예에서 골융해 소견이 Gruen 구역 1, 6, 7구역에 관찰 되었다.

비구부 치환을 시행한 4예에서 비구컵의 이동이나 2 mm 이상의 연속적인 방사선 투과선이나 해리는 나타난 예는 없었고, 인공 고관절 반 치환술을 시행한 중 1예에서 추시 중 서혜부 동통을 호소하며 방사선학적 검사상 고관절 간격의 협소와 비구부 미란으로 추정되는 소견을 보였으나 환자의 전신 상태 등을 고려하여 인공 고관절 전 치환술로 전환하는 추가적인 시술은 하지 않고 진통 소염제의 사용을 권장 하였다. 대퇴 경부 골절 후 인공 고관절 반 치환술 후 감염증이 발생하여 변연 절제술과 세척술 그리고 황산 칼슘 시멘트(calcium sulfate cement)를 이용한 염주알 삽입술 후 감염증이 개선되지 않았던 2예는 인공 관절물을 제거하고 항생제 혼합 시멘트 충전물을 이용한 2단계 치환술 후 각각 47일째와 52일째 재치환술을 시행하여 인공 고관절 전치환으로 전환하여 감염증의 개선을 보였으며 최종 추시시 촬영한 방사선 소견상 삽입물의 해리나 이동 골융해 등의 소견은 관찰되지 않았다.

고 찰

인공 고관절 주위의 감염은 정형외과 영역에서 가장 심각한 합병증 중의 하나로, Fitzgerald 등⁷⁾은 인공 관절 감염을 3단계로 분류하였는데, 1단계는 급성 전격성 감염으로 수술 후 3개월 이내 나타나며 2단계는 지연 감염으로 수술 후 2년 내에 발생하며 증상이 서서히 진행되고 그 정도가 심하지 않으며 3단계는 후기 혈행성 감염으로 다른 부위의 감염이 혈행을 통해 전파되는 것이다. 특히 이중 1단계는 급성 전격성 감염단계로 수술 후 3개월 이내에 나타나는데 고열과 오한, 패혈증, 지속적인 통증 등 전신증상과 함께 누공, 발적, 종창, 농양 등의 국소적 증상이 동반된다.

인공 관절물 주변에 감염증이 발생하면 그 치료의 방법을 결정하는 요인으로 감염의 시기와 증상, 병원균의 종류와 당질 피질(glycocalyx)을 형성 할수 있는 능력 여부, 항생제 감수성, 환자의 건강, 인공 관절의 고정 상태, 주위 골소실 정도, 수술자의 경험과 판단에 따라 적절히 선택하여야 하고, 이와 같이 급성 전격성 감염에 대한 치료로써, 인공 관절물을 유지한 상태에서 외과적인 변연 절제술과 세척술을 시행하는데, Fitzgerald 등⁷⁾은 오직 급성 염증 상태 이면서 인공 관절물의 해리가 없는 상태에서만 성공할 수 있다고 하였으며, 이에 대한 미생물학적 근거로써 감염균이 인공 삽입물에 노출되어 당질 피질(glycocalyx)을 형성하는 데까지 일정기간의 여유가 있다는데 바탕을

두고 있다. 감염균은 생물막(biofilm)을 형성하면 이 안에서 형성 전에 비해 항생제에 약 500배의 저항력이 증가되는 것으로 알려져 있기 때문이다¹¹⁾. 그렇지만 실제 감염의 시작 시기를 결정하는데 임상적으로 어려움이 있는 경우가 많고, 수술 시 감염조직(dead infected tissue)을 구별하는 것도 역시 문제점으로 제시되고 있어, 일반적으로 이 방법의 적응은 1개월 이내의 증상발현, 항생제에 감수성이 있는 그람 양성 균종의 배양, 안정적인 인공 관절물, 전예 수술한 부위에 광범위한 반흔이 존재하지 않는 경우 등으로 제한되고 있다.

이와 같은 급성 전격성 감염증의 치료 시 완벽한 변연 절제술과 세척술을 시행하고, 동시에 항생제가 함유된 골시멘트 염주알(antibiotic impregnated cement bead)을 감염부위에 직접 삽입하여 감염증을 치료하고자 하는 노력을 하게 되는데, 인공 고관절물 주위에 감염증이 발생하였을 때 경구(oral)나 정맥로(iv)로 항생제를 사용하여 치료하기란 매우 어려운 일이어서, 항생제가 내재된 골시멘트를 염주알 형태로 만들어 감염된 부위에 삽입함으로써 높은 항생제 농도를 감염부위에 직접적으로 유지함으로써 감염증을 치료 하는 것이 보편화 되어 있다. 이러한 항생제가 내재된 골시멘트 염주알 삽입술은, 1970년 Buochholz와 Engelbrecht¹²⁾가 최초로 골시멘트에 항생물질을 혼합하여 사용함으로써 전신 및 국소에 장기간의 항균효과가 있을 것이라 착안하여 인공 관절 치환술 후 감염의 예방을 위해 항생제를 혼합한 시멘트 염주알을 사용함으로써 현저한 감염률의 저하를 얻었으며, 또한 합병증으로 심부 감염이 초래된 환자에서 시멘트 염주알을 재수술시 사용하여 좋은 결과를 얻었다고 보고 하였다. 그러나 항생제를 포함한 시멘트 염주알의 항균 효과가 어느 정도 지속되는가는 논란이 많은데 Picknell 등¹³⁾은 시멘트 염주알에 혼합된 항생제 중 약 2.5~10%가 유출되며 조직액 내에서 처음 3시간 내외에서 항생제의 농도가 가장 높게 나타나고, 3~4일 후 현저한 감소를 보이며 항균효과는 약 3주간 지속된다고 하였고, 모든 항생제에서 비슷한 양상을 보인다고 하였다. 이와 같이 국소부위에 항생제를 투입하는 방법은 감염된 부위에 직접 항생제 농도를 높이는 장점이 있으며¹⁴⁾ 이외에도 전신적(systemic)으로 항생제를 사용하여 나타나는 독성(toxicity) 등을 줄일 수 있다는 장점도 있다. 그러나 시멘트에 혼합하는 항생제의 선택은 균배양 검사결과 및 시멘트 중합 반응시 발생하는 열에 안정성이 있어야 하며 수용성이며 낮은 온도에서 효과적이며 내성이 적어야 한다는 문제점이 고려되어야 한다¹⁵⁾. 예를 들어 겐타마이신이나 토브라마이신 같은 aminoglycoside를 제외한 대부분의 항생제는 열에 민감하며 MRSA 균주 감염에 유용하게 사용되는 반코마이신은 glycopeptide 계열의 약물로 열에 안정적인 특성을 가지기 때문이다¹⁶⁾.

이와 같이 국소 부위의 항생물질 전달(local antibiotic

delivery)에 가장 널리 사용되는 매개물이 methymethacrylate인데 methymethacrylate은 이상적인 매개물은 아니다. 왜냐하면 이는 딱딱한 아크릴 제품(dense acrylic)이며, 생체에 비흡수성(nonbiodegradable)이며 외과적으로 제거해야만 하는 2차적인 수술이 요구되기 때문이다¹⁷⁾. 이에 생체에 흡수성(biodegradable)의 황산 칼슘 시멘트와 같은 매개물이 관심을 끌게 되었다.

골대체물 중의 하나인 황산 칼슘은 1892년 처음으로 환자의 골 결손 부위에 사용된 이래로 골이식 재료로써의 사용이 많은 연구자들에 의해 연구되었다^{18,19)}. 또한 최근 연구에 의하면 골아세포가 황산 칼슘에 부착된다는 사실과 파골 세포에 의해 황산 칼슘이 흡수된다는 사실이 밝혀진 바 있다²⁰⁾. 황산 칼슘은 역학적 특성상 비교적 압박력에는 잘 견디나 신장력에는 약하며²¹⁾ 재료적 특징으로 잘 흡수되고, 생체 적합성이 뛰어난 것으로 보고되고 있고 이물 반응을 거의 일으키지 않는다고 한다²²⁾. 황산 칼슘은 생체 친화성 세라믹(bioceramic)한 물질이며 특히 수술 등급 황산 칼슘(surgical grade calcium sulfate)은 비교적 고순도 알파 반수화물 결정체(pure alpha hemihydrates crystal)이며, 수화(hydration)되어 고체(solid) 형태로 되어진다. 어떤 수용성(water soluble) 항생제도 결정 구조(crystalline structure)내로 끼어들게 되며 내성을 가지며(well tolerate) 면역학적 반응이 없고 완전히 생체 흡수(fully biodegradable)된다¹⁷⁾. Peltier²³⁾는 실험을 통하여 황산 칼슘의 흡수는 약 8주 이내에 잔류 없이 완전히 흡수된다는 보고를 한바 있다.

또한 황산 칼슘 시멘트는 감염된 병소 내에서 높은 항생제의 농도를 유지 하는 것이 가능하다. 또한 일반적인 골 시멘트에 반코마이신을 섞어 만든 염주알(bead)과 황산 칼슘 시멘트에 반코마이신을 섞어 만든 염주알에서 그 농도를 실험실(in vitro) 상에서 실험 하였을 때 황산 칼슘 시멘트에 시행한 경우에 그 농도가 높았다는 보고를 Tomoyuki 등¹⁶⁾이 한바 있다. 이들의 연구에 의하면 실험(in vitro)상에서 반코마이신의 농도가 골시멘트의 경우보다 황산 칼슘 시멘트의 경우에서 4일 이내에는 유의할만 하게 높았다. 역시 황산 칼슘 시멘트 내의 반코마이신 농도도 24시간째에는 13.2배, 7일째에는 62.6배, 그리고 13일째 조차도 6.7배가 더 높았다. 이러한 데이터는 2주 동안 황산 칼슘 시멘트에 반코마이신을 섞어 사용 하였을 경우 국소적인 병소 부위에 더 높은 항생제 농도를 유지 할 수 있다는 결과이다. 그러나 본 연구는 다음과 같은 제한점을 가지고 있다. 우선 후향적 연구였다는 점인데 감염의 빈도가 낮아 전향적 연구를 하는데 한계가 있었다. 또 2차 수술 후 임상 결과를 일차 치환술의 결과와 자료로 비교 분석을 하지 못한 것도 한계점이다. 2차 수술 후 임상 결과가 일차 치환술에 비하여 술 후 얼마나 더 감소하는지 그리고 시간이 지남에 따라 그 결과가 어떤 속도로 감소하

는지를 비교하는 분석을 하지 못한 것이다. 마지막으로 증례가 적다는 점과 증례중 많은 예가 타 병원에서 전원된 경우로 수술 후 전격성 감염의 발생율을 평가하기 어렵다는 한계점을 가지고 있다.

결 론

황산 칼슘 시멘트를 이용한 항생제 내재형 시멘트 염주알(impregnated cement bead)을 이용한 치료는 그 생체 적합성이 뛰어나고 주위 조직이나 다른 장기에 거의 해가 없으며, 완전히 흡수되어 추가적인 제거 수술이 불필요하며, 합성(polymerization) 기간 동안 열을 발생하지 않아 더 높은 항생제 농도를 감염 부위에 유지할 수 있어 인공 고관절 치환술후 발생한 급성 전격성 감염증에 대하여 완벽한 변연 절제술 및 세척술과 더불어 시행할 수 있는 시술 방법 중 하나로 생각된다. 또한 여러 장점에도 불구하고 높은 항생제 농도로 인한 합병증이 발생 할 수 있다는 것²⁴⁾과 황산 칼슘 시멘트가 녹아 소멸되는 동안 장액성의 유출액(serous discharge)이 배액관에 오랫동안 배액 될 수 있음을 항상 유의 하여야 할 것이다.

REFERENCES

1. Cui Q, Mihalko WM, Shields JS, Ries M, Saleh KJ. Antibiotic-impregnated cement spacers for the treatment of infection associated with total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89:871-82.
2. Garvin KL, Hanssen AD. Infection after total hip arthroplasty. Past, present, and future. *J Bone Joint Surg Am.* 1995;77:1576-88.
3. Hanssen AD, Rand JA. Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty. *Instr Course Lect.* 1999;48:111-22.
4. Phillips JE, Crane TP, Noy M, Elliott TS, Grimer RJ. The incidence of deep prosthetic infections in a specialist orthopaedic hospital: a 15-year prospective survey. *J Bone Joint Surg Br.* 2006;88:943-8.
5. Salvati EA, Robinson RP, Zeno SM, Koslin BL, Brause BD, Wilson PD Jr. Infection rate after 3175 total hip and total knee replacements performed with and without a horizontal unidirectional filtered air flow system. *J Bone Joint Surg Am.* 1982;64:525-35.
6. Volin SJ, Hinrichs SH, Garvin KL. Two-stage reimplantation of total joint infections: a comparison of resistant and non-resistant organisms. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;427:94-100.
7. Fitzgerald RH Jr, Nolan DR, Ilstrup DM, Van Scoy RE, Washington JA 2nd, Coventry MB. Deep wound sepsis following total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1977;59:847-55.
8. Gruen TA, McNeice GM, Amstutz HC. "Mode of failure"

- of cemented stem-type femoral component: a radiographic analysis of loosening. *Clin Orthop Relat Res.* 1979;141: 17-27.
9. DeLee JG, Charnley J. Radiological demarcation of cemented sockets in total hip replacement. *Clin Orthop Relat Res.* 1976;121:20-32.
10. Massin P, Schmidt L, Engh CA. Evaluation of cementless acetabular component migration. An experimental study. *J Arthroplasty.* 1989;4:245-51.
11. Gristina AG, Costerton JW. Bacterial adherence to biomaterials and tissue. The significance of its role in clinical sepsis. *J Bone Joint Surg Am.* 1985;67:264-73.
12. Buchholz HW, Engelbrecht H. Depot effects of various antibiotics mixed with Palacos resins. *Chirurg.* 1970; 41:511-5.
13. Picknell B, Mizen L, Sutherland R. Antibacterial activity of antibiotics in acrylic bone cement. *J Bone Joint Surg Br.* 1977;59:302-7.
14. Trippel SB. Antibiotic-impregnated cement in total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1986;68:1297-302.
15. Yoo MC, Koo JH. A study on the antibacterial effect of antibiotic impregnated bone cement. *J Korean Orthop Assoc.* 1981;16:1-10.
16. Sasaki T, Ishibashi Y, Katano H, Nagumo A, Toh S. In vitro elution of vancomycin from calcium phosphate cement. *J Arthroplasty.* 2005;20:1055-9.
17. Gitelis S, Brebach GT. The treatment of chronic osteomyelitis with a biodegradable antibiotic-impregnated implant. *J Orthop Surg.* 2002;10:53-60.
18. Damien CJ, Parsons JR. Bone graft and bone graft substitute: a review of current technology and application. *J Appl Biomater.* 1991;2:187-208.
19. Mackey D, Varlet A, Debeaumont D. Antibiotic loaded plaster of Paris pellets: an in vitro study of a possible method of local antibiotic therapy in bone infection. *Clin Orthop Relat Res.* 1982;167:263-8.
20. Sidqui M, Collin P, Vitte C, Forest N. Osteoblast adherence and resorption activity of isolated osteoclasts on calcium sulphate hemihydrate. *Biomaterials.* 1995;16: 1327-32.
21. Lane JM, Bostrom MP. Bone grafting and new composite biosynthetic graft materials. *Instr Course Lect.* 1998;47: 525-34.
22. Coetzee AS. Regeneration of bone in the presence of calcium sulfate. *Arch Otolaryngol.* 1980;106:405-9.
23. Peltier LF. The use of plaster of Paris to fill defects in bone. *Clin Orthop.* 1961;21:1-31.
24. Sheftel TG, Mader JT, Pennick JJ, Clerny G 3rd. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res.* 1985;198:231-9.

국문초록

항생제 혼합 calcium sulfate cement를 이용한 감염된 인공 고관절 치환술의 치료

박봉주 · 조홍만 · 심주현 · 최현주*

광주 보훈병원 정형외과, 대전 한국병원 내과*

목적: 인공 고관절 치환술 후 급성 전격성 감염에 대하여 변연절제술과 황산 칼슘 시멘트를 이용한 염주알 삽입술을 시행하고 그 결과를 분석하였다.

대상 및 방법: 2002년부터 2008년까지 인공 관절 치환술 후 전격성 급성 감염이 발생한 환자 13예를 대상으로 2년 이상 추시 하였고, 평균 추시 기간은 4.3년 이었다. 철저한 변연 절제술과 세척술 후 황산 칼슘 시멘트 염주알을 삽입하였고 첫 수술과 2차 수술까지의 기간과 임상병리학적, 방사선학적 결과를 평가 하였다.

결과: 일차 수술 후 2차 수술까지의 기간은 평균 27.7일(17~37일) 2차 수술 당시의 평균 적혈구 침강 속도와 C-반응성 단백질은 각각 평균 150.97 mm/hr(34.6~339.7 mm/hr)과 76.4 mg/L(41~132 mg/L)였고, 배양된 균주는 MRSA 5예 등 이었고, 항생제 감수성 검사의 결과는 Vancomycin 8예 등 이었다. 방사선학적 결과로 대퇴 스템은 10예에서 안정적인 고정을, 비구부는 1예에서 관절 간격의 협소와 비구부 미란으로 추정되었다.

결론: 황산 칼슘 시멘트를 이용한 항생제 내재형 시멘트 염주알을 이용한 치료는 인공 고관절 치환술 후 발생한 급성 전격성 감염증에 대하여 변연 절제술과 더불어 시행할 수 있는 유용한 시술 방법 중 하나로 생각된다.

색인단어: 감염, 황산 칼슘, 시멘트 염주알