

폴시멘트 항생제 혼합물의 항균효과에 대한 실험적 연구

경희대학교 의과대학 정형외과학교실

유 명 철 · 구 정 희

- Abstract -

A Study on The Antibacterial Effect of Antibiotic Impregnated Bone Cement.

Myung Chul Yoo, M.D., and Jeung Hoi Koo, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, College of Medicine, Kyung Hee University,
Seoul, Korea

This experiment was performed to determine the stability of antibiotics in cured bone cement and the antibacterial effect with various the amount of antibiotics mixed in bone cement.

Experimental animals were divided into control and antibioticimpregnated groups; 3 each for control, cloxacillin, celospor, kanamycin and panimycin groups.

Antibiotic activities were measured by disk diffusion method using *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* as standard organisms.

The results were as follows:

1. Bone cement itself does not have antibacterial effect on the growth of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*.

Antibiotic impregnated acrylic bone cement showed antibacterial effects which was stable for 4 weeks.

2. In vitro test, the amount of antibiotics released in 24 hours period was proportional to the amount of antibiotics mixed in bone cement.
3. The duration of antibacterial effect was also roughly proportional to the amount of antibiotics mixed in bone cement.
4. No antibacterial effect could be measured in control groups.
4. In vivo test, the result was revealed similar patterns compared with the result of "In vitro test", but the amounts of antibiotics released and durations of antibacterial effect was decreased.

No antibacterial effect could be measured in control groups.

As a result of this study of this study, it is proved that the amount of antibiotics and the duration of antibacterial effect are proportional to the amount of antibiotics mixed in bone cement.

The impregnation of antibiotics in acrylic bone cement may be used to prevent and treat infection in the orthopedic field.

Key Words: Bone Cement, Antibacterial Effect

I. 서 론

수술 후 감염을 방지하는 것은 정형외과 분야에서는 특히 중요한 문제이며 이를 위하여 많은 방법이 강구되

었다.

감염이 초기에 발생하던 또는 지연성 출현을 하던 때 부분 수술중의 오염에 기인한다는 여러 보고가 있다^{12, 18)}.

무균수술방법, atraumatic technique 과 수술 중의

공기오염을 방지하는 것이 중요하지만¹²⁾ 이러한 노력에도 감염은 계속 발생되었다. 감염을 예방하기 위한 항생제의 사용에 대해서는 의견의 차이가 있다. 전부는 아니지만 대부분의 정형외과 의사는 수술전이나 수술후 항생제를 정맥 또는 경구적으로 투여하여 경우에 따라서는 수술을 시행한 국소에 직접 도포를 한다.

1970년 Buchholz와 Engelbrecht는 골시멘트와 항생물질의 혼합 사용을 제안하였으며 이 방법은 주위 조직에 장기간 항생제가 유출되는 것이 장점이라고 주장하였다³⁾. 이들은 gentamycin을 골시멘트내에 혼합하여 실험실 실험에서 약 2개월간 항생제가 유출된다고 보고하였다^{3,18)}. 1974년 Medigraft와 Gardner도 유사한 실험결과를 보고하였으며²⁸⁾ 1975년 Levin은 항생제를 혼합한 골시멘트를 생리식염수에 넣어 37°C에서 항생제의 유출을 측정하였는데 항생제의 종류에 따라 수일에서 수주간 항균효과를 측정할 수 있다고 보고하였다^{18,27)}. 1972년 Wahlig와 Buchholz는 항생제를 골시멘트에 혼합사용함으로써 인공관절 전치환술을 시행한 환자에서 현저한 감염율의 저하를 보고하였으며^{37,38,39)} 또한 실험을 통하여 골시멘트내의 항생제가 주위조직으로 유출된다는 사실을 증명하였다.

1976년 Klemm은³⁹⁾ 이러한 개념을 만성 골수염의 치료에 응용하였는데 항생제를 혼합한 골시멘트를 국소에 직접 삽입함으로써 새로운 형태의 치료방법을 제안하였다. 골시멘트에 혼합하는 항생제는 그람 양성균과 그람 음성균에 대해 낮은 농도에서 효과적이고 살균적이어야 하며 수용성이며, 비교적 고온에서도 안정성이 있으며 내성이 적어야 한다^{37,39)}. 또한 부작용이 적으며 과민반응(Hypersensitivity reaction)이 없어야 한다⁹⁾.

1973년 Fitzgerald 등¹¹⁾은 수술후 감염을 일으키는 균으로는 포도상구균, 연쇄상구균과 그람 음성간균이 가장 많다고 보고⁴³⁾하였으며 1975년 Coventry는 황색 포도상구균과 백색 포도상구균이 가장 많다고 하였다.

수술후 감염을 예방하는 목적과 만성 골수염 치료시 항생제의 국소 도포의 효과를 지속 또는 증가시키는 방법으로 항생제를 골시멘트에 혼합하는 방법은 새로운 관심의 대상이 된다.

항생제를 골시멘트에 혼합하여 골수염의 치료에 미치는 실험적 연구³⁹⁾는 매우 희소하다.

본 연구에서는 여러 종류의 항생제가 그 용량에 따라 항균 효과에 나타나는 차이를 비교 관찰하였던 바 흥미 있는 사실을 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 실험재료 및 실험방법

1. 실험재료

골시멘트 : CMW, Orthopedic Bone Cement, Type 1.

항생제 : Cloxacillin 250mg/vial, 제조번호 1569 KR, 유효년월일 1983. 3. 14. 영진약품.

Celospor 1g/vial, 제조번호 C₃, 유효년월일 1981 12. 28. 한독약품.

Kanamycin Sulfate 1g/vial 제조번호 0124. 유효년월일 1984. 1. 14. 동아제약.

Panimycin 50mg/vial. 제조번호 0151. 유효년월일 1982. 2. 10. 동아제약.

표준균주 : Staphylococcus aureus: ATCC 25923
의 Cloxacillin과 Celospor에 대한 Müller-Hinton 배지에서의 최저발육저지농도(MIC)는 0.8mcg/ml.

Escherichia coli: ATCC 25922의 Kanamycin Sulfate에 대한 Müller-Hinton 배지에서의 최저발육저지농도(MIC)는 25mcg/ml. Panimycin에 대한 Müller-Hinton 배지에서의 최저발육저지농도(MIC)는 12.5mcg/ml.

균주는 경희대학교 의과대학부속병원 중앙 검사실에 보관되어 있는 균주를 사용하였다.

실험동물 : 한국산 잡가토(체중 2kg 내외)

2. 실험방법

1) 시멘트 정(Cement Pellet) 제조

위의 골시멘트와 항생제를 사용하여 먼저 아래와 같은 다섯가지균의 시멘트정을 제조하였다.

① 대조군(C) : 중합체(Polymer) 40gm, 단량체(Monomer) 22cc, 조영제(BaSO₄) 5gm.

② Cloxacillin 군(Cx) : 중합체(Polymer) 40gm, 단량체(Monomer) 22cc, 조영제(BaSO₄) 5gm, Cloxacillin(1gm)

③ Celospor 군(Ce) : 중합체(Polymer) 40gm, 단량체(Monomer) 22cc, 조영제(BaSO₄) 5gm, Celospor(1gm).

④ Kanamycin 군(Ka) : 중합체(Polymer) 40gm, 단량체(Monomer) 22cc, 조영제(BaSO₄) 5gm, Kanamycin(1gm).

⑤ Panimycin 군(Pa) : 중합체(Polymer) 40gm, 단량체(Monomer) 22cc, 조영제(BaSO₄) 5gm, Panimycin(100mg).

또한 항생제의 용량에 따른 항균효과를 관찰하기 위하여 Cloxacillin, Celospor, Kanamycin은 각각 2gm, 4gm, Panimycin은 200mg, 400mg을 혼합한 시멘트 정을 제조하였다.

골시멘트와 항생제 분말은 실온에서 무균적으로 균등하게 혼합하였고 직경 6mm의 원형절손을 20개 가진 알루미늄판을 사용하여 시멘트 정을 일정한 규격으로 제조하였다. 제조된 시멘트정의 직경 6mm, 두께는 1cm, 무게는 $0.58 \pm 0.06 \text{ gm} (\text{M} \pm \text{SD})$ 이었으며 각 군별로 실험기간동안 37°C 항온기(incubator)에 보관하였다.

2) 골시멘트 삽입

체중 2kg내의 한국산 잡가토를 사용하여 kg당 5ml의 20% Urethane을 복강내로 주입 마취시킨 후 무균 조작으로 대퇴부의 측후방에 약 6cm 정도의 피부절개를 가하고 외측광근(vastus lateralis)과 대퇴이두근(Biceps femoris)을 분리시킨 후 제조된 골시멘트 정을 양측 대퇴부에 삽입하였다. 수술후 일체의 약물투여는 하지 않았다(Fig. 1).

Fig. 1. Cement pellets inserted in rabbit.

실험동물은 아래의 13개군으로 나누어 실험하였다.

① 대조군(C): 골시멘트

② Cloxacillin 군

(Cx 1g): 골시멘트, Cloxacillin 1 gm

(Cx 2g): 골시멘트, Cloxacillin 2 gm

(Cx 4g): 골시멘트, Cloxacillin 4 gm

③ Celospor 군

(Ce 1g): 골시멘트, Celospor 1 gm

(Ce 2g): 골시멘트, Celospor 2 gm

(Ce 4g): 골시멘트, Celospor 4 gm

④ Kanamycin 군

(Ka 1g): 골시멘트, Kanamycin 1 gm

(Ka 2g): 골시멘트, Kanamycin 2 gm

(Ka 4g): 골시멘트, Kanamycin 4 gm

⑤ Panimycin 군

(Pa 100mg): 골시멘트, Panimycin 100 mg

(Pa 200mg): 골시멘트, Panimycin 200 mg

(Pa 400mg): 골시멘트, Panimycin 400 mg

39 마리의 가토를 각군별로 3 마리씩 사용하였다.

3) 항생제의 표준농도별 균발육억제대와의 관계
각각의 항생제 농도가 0.02ml 당 400 mcg 으로부터 200, 100, 50 순으로 1/2 씩 감량하여 0.1mcg 까지 단계별로 희석하여 만든 Paper disc 를 Cloxacillin 과 Celospor 는 Staphylococcus aureus, Kanamycin 과 Panimycin 은 Escherichia coli 을 식균한 Müller-Hinton 배지에 배치하여 원판확산법(Disk Diffusion Method)으로 억제대를 측정하였다. 이 실험은 3회 반복하여 평균치를 택하였다(Fig. 2).

Fig. 2. Inhibition zones of discs with various standard concentrations of antibiotics in the range of 400 mcg/0.02 cc disc to 0.1 mcg/0.02 cc disc.

4) 항균효과 측정

① 시멘트정의 항균력 측정

넷 내지 다섯의 동일한 균의 집락을 배금으로 채균하여 5ml의 Trypticase Soy Broth에 이식한 후 2~4시간 배양하였다. 배양된 broth를 표준농도액과 비교하면서 TSB로 희석하였으며 희석된 균액을 Pasteur pipette로 Müller-Hinton 배지 표면에 골고루 편 다음 다시 나머지 균액을 흡입하였다. 시멘트정 중 제조한 날로부터 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 2주, 3주, 4주일 된 것을 3개씩 각각 배지 표면에 배치하여 37°C 항온기에서 18시간 호기성 배양을 하였다. 이때 Cloxacillin 군과 Celospor 군 시멘트정은 Staphylococcus aureus를 식균한 배지 표면에, Kanamycin 군과 Panimycin 군 시멘트정은 Escherichia coli를 식균한 배지 표면에 배치하였고 대조군 시멘트정은 상기 각각의 배지에 모두 배치하였다. 이렇게 하여 생긴 시멘트정 주위의 균발육억제대를 측정하였다

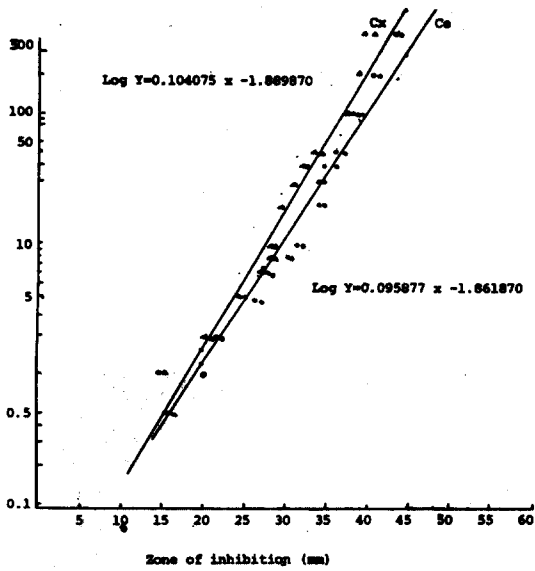


Fig. 3. Standard curve of antibiotics
▲ Cx: Cloxacillin ○ Ce: Celospor
Antibiotic standards were measured using *Staphylococcus aureus* by disc diffusion method.

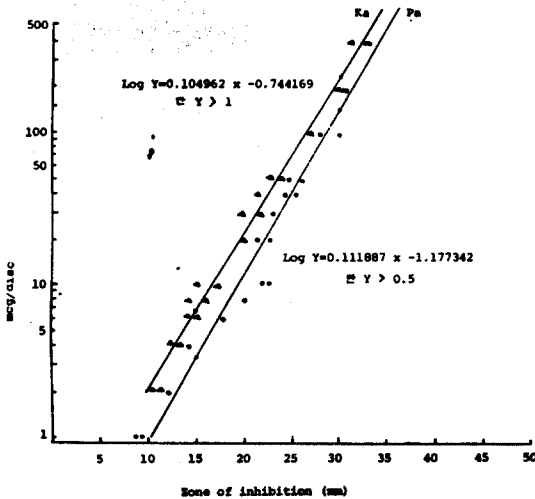


Fig. 4. Standard curves of antibiotics
▲ Ka: Kanamycin ○ Pa: Panimycin
Antibiotic standards were measured using *Escherichia coli* by disc diffusion method.

(Fig. 5). 또한 골시멘트 내 항생제의 항균 효과의 지속기간을 측정하기 위하여 각군별로 3개의 골시멘트정을 사용하여 연속적으로 상술한 방법을 사용하여 4주간 측정하였으며 배지와 접촉한 면은 소독된 면(sterile

cotton)으로 3회 가볍게 닦아낸 후 새로운 배지에 배치하였다.

② 가토의 대퇴부에 삽입된 시멘트정의 항균효과 측정.

각 군별로 삽입 후 1일, 3일, 5일, 1주, 2주, 3주, 4주에 각각 골시멘트정을 꺼낸 후 상술한 방법으로 항균효과를 측정하였으며 각 군마다 3개씩을 실험하여 그 평균치를 구하였다.

Fig. 5. Antibacterial effect of antibiotic-impregnated bone cement group in the upper three and control group in the lower three.

III. 실험 성적

1. 골시멘트정내 항생제의 항균 효과

37℃ 항온기에 보관한 골시멘트정의 항균효과 측정은 Cloxacillin, Celospor, Kanamycin, Panimycin 군에 있어서는 크고 뚜렷한 억제대를 형성하였으며 4주간 측정된 결과 유의한 차이가 없었으며 대조군에 있어서는 전혀 억제대를 나타내지 않았다(Table 1, 2).

2. 골시멘트내 항생제의 항균효과 측정치

지속적인 측정을 위하여 연속적으로 균발육 억제대를 측정하였으며 Standard curve(Fig. 3, 4)를 이용하여 24 시간 동안 유출된 항생제의 양을 산출하였다.

여기서 억제대는 3회 중복 측정한 후 그평균치를 택하였다. 여기서 Kanamycin Group을 제외한 Group에서는 항생제 양이 증가함에 따라 항균효과의 지속기간도 길어졌으며 Kanamycin Group에 있어서는 유출된 항생제의 양은 차이가 있지만 지속기간은 4주간 계속되었다(Table 3, 4).

Table 1. Staphylococcus aureus Inhibition Zone of Cement Pellets($M \pm SD, mm$) Impregnated Cx and Ce.

Org Group day	Staphylococcus aureus							
	C	Cx ₁	Cx ₂	Cx ₄	C	Ce ₁	Ce ₂	Ce ₄
0	-	41.6 \pm 0.3	45.0 \pm 0.3	47.4 \pm 0.3	-	44.6 \pm 0.6	47.8 \pm 0.4	50.7 \pm 0.7
1	-	40.3 \pm 0.7	45.0 \pm 0.4	46.9 \pm 0.1	-	43.7 \pm 0.7	48.3 \pm 0.3	51.2 \pm 0.4
2	-	41.2 \pm 0.3	44.2 \pm 0.7	45.7 \pm 0.9	-	42.7 \pm 0.4	44.2 \pm 0.4	49.2 \pm 0.6
3	-	40.9 \pm 0.4	44.7 \pm 0.9	44.3 \pm 0.7	-	43.9 \pm 0.7	48.6 \pm 0.6	50.4 \pm 0.6
4	-	40.2 \pm 0.8	45.3 \pm 0.3	46.9 \pm 0.3	-	44.1 \pm 0.4	47.4 \pm 0.5	51.3 \pm 0.4
5	-	41.2 \pm 0.5	45.1 \pm 0.9	47.1 \pm 0.6	-	43.9 \pm 0.6	47.3 \pm 0.6	50.9 \pm 0.6
6	-	38.2 \pm 0.7	44.4 \pm 0.6	46.8 \pm 0.7	-	44.4 \pm 0.4	46.4 \pm 0.5	50.4 \pm 0.3
7	-	39.4 \pm 0.1	45.1 \pm 0.3	47.1 \pm 0.2	-	45.1 \pm 0.3	47.9 \pm 0.3	49.3 \pm 0.4
14	-	39.2 \pm 0.4	44.7 \pm 0.7	45.4 \pm 0.2	-	44.1 \pm 0.7	47.4 \pm 0.6	48.4 \pm 0.6
21	-	40.4 \pm 0.5	45.4 \pm 0.3	46.5 \pm 0.7	-	43.9 \pm 0.6	46.9 \pm 0.4	49.4 \pm 0.3
28	-	41.7 \pm 0.1	44.5 \pm 0.7	47.4 \pm 0.9	-	43.7 \pm 0.9	46.9 \pm 0.4	51.2 \pm 0.3

C: Control Group

Cx₁: Cloxacillin one gm group

Cx₂: Cloxacillin two gm group

Cx₄: Cloxacillin four gm group

Ce₁: Celospor one gm group

Ce₂: Celospor two gm group

Ce₄: Celospor four gm group

Table 2. Escherichia coli Inhibition Zone of Cement Pellets($M \pm SD, mm$) Impregnated Ka and Pa.

Org Group day	Escherichia coli							
	C	Ka ₁	Ka ₂	Ka ₄	C	Pa ₁₀₀	Pa ₂₀₀	Pa ₄₀₀
0	-	28.7 \pm 0.4	31.5 \pm 0.6	32.5 \pm 0.1	-	19.4 \pm 0.6	22.2 \pm 0.4	25.8 \pm 0.2
1	-	28.4 \pm 0.6	30.5 \pm 0.4	31.7 \pm 0.6	-	18.9 \pm 0.4	21.7 \pm 0.3	24.9 \pm 0.7
2	-	27.9 \pm 0.4	31.3 \pm 0.4	30.9 \pm 0.6	-	19.6 \pm 0.3	22.4 \pm 0.7	26.4 \pm 0.4
3	-	27.4 \pm 0.7	30.6 \pm 0.7	31.9 \pm 0.4	-	19.7 \pm 0.4	21.9 \pm 0.4	25.9 \pm 0.6
4	-	27.9 \pm 0.4	30.4 \pm 0.6	30.6 \pm 0.7	-	19.4 \pm 0.6	22.4 \pm 0.3	24.6 \pm 0.4
5	-	28.3 \pm 0.6	31.4 \pm 0.3	31.9 \pm 0.4	-	19.6 \pm 0.7	21.8 \pm 0.6	26.1 \pm 0.1
6	-	28.4 \pm 0.5	30.9 \pm 0.7	31.8 \pm 0.5	-	19.3 \pm 0.7	20.4 \pm 0.6	25.9 \pm 0.4
7	-	27.9 \pm 0.6	30.6 \pm 0.6	31.9 \pm 0.4	-	19.7 \pm 0.6	21.7 \pm 0.5	25.9 \pm 0.3
14	-	28.1 \pm 0.4	30.4 \pm 0.5	31.9 \pm 0.3	-	19.5 \pm 0.2	21.4 \pm 0.6	25.4 \pm 0.7
21	-	27.9 \pm 0.5	31.4 \pm 0.7	30.8 \pm 0.7	-	20.4 \pm 0.2	21.7 \pm 0.4	26.4 \pm 0.3
28	-	27.9 \pm 0.4	32.1 \pm 0.4	32.1 \pm 0.6	-	19.2 \pm 0.4	21.6 \pm 0.7	26.1 \pm 0.4

C: Control Group.

Ka₁: Kanamycin one gm group

Ka₂: Kanamycin two gm group

Ka₄: Kanamycin four gm group

Pa₁₀₀: Panimycin one hundred mg group

Pa₂₀₀: Panimycin two hundreds mg group

Pa₄₀₀: Panimycin four hundreds mg group

3. 가토의 대퇴부에 삽입한 시멘트점의 항균효과 측정

항균효과를 측정한 후 Standard curve(Fig. 3, 4)를 이용하여 항생제 양을 측정하였다. 억제대는 3회 중 부 측정한 후 그 평균치를 택하였다.

여기서도 항생제 양의 증가에 따라 항균효과의 지속

기간은 길어졌으며 Kanamycin Group에서 가장 오래 항균효과를 나타내었다(Table 5, 6).

IV. 고 찰

감염의 예방 및 치료를 위하여 여러가지 방법이 강구되며 그중에서 항생제의 사용에 대해 종래 많은 저자들

Table 3. Amounts of Cx and Ce Released during a 24 hr Period in Vitro(mcg/cement pellet)

Org Group Day	Staphylococcus aureus							
	C	Cx ₁	Cx ₂	Cx ₄	C	Ce ₁	Ce ₂	Ce ₄
0	-	636.64	1,307.27	2,556.41	-	403.74	765.77	1,485.32
1	-	187.40	256.78	984.16	-	98.76	167.21	432.64
2	-	29.64	127.87	564.81	-	50.67	84.19	100.52
3	-	13.44	43.48	259.74	-	12.34	24.46	25.56
4	-	1.56	21.74	85.12	-	5.21	13.47	19.61
5	-	0.89	4.79	41.41	-	1.77	5.95	6.95
6	-	0.70	3.35	20.68	-	0.67	2.16	4.47
7	-	0.63	1.63	12.8	-	0.67	1.15	3.81
14	-	-	0.37	1.11	-	0.13	0.31	0.83
21	-	-	0.15	0.39	-	-	0.09	0.11
28	-	-	-	0.10	-	-	-	-

C : Control Group

Cx₁: Cloxacillin one gm group

Cx₂: Cloxacillin two gm group

Cx₄: Cloxacillin four gm group

Ce₁: Celospor one gm group

Ce₂: Celospor two gm group

Ce₄: Celospor four gm group

Table 4. Amounts of Ka and Pa Released during a 24 hr Period in Vitro(mcg/cement pellet)

Org Group Day	Escherichia coli							
	C	Ka ₁	Ka ₂	Ka ₄	C	Pa ₁₀₀	Pa ₂₀₀	Pa ₄₀₀
0	-	176.74	315.62	700.72	-	8.01	55.28	64.51
1	-	32.46	96.78	150.72	-	2.45	16.72	24.83
2	-	9.26	45.65	55.39	-	0.89	5.58	8.43
3	-	6.45	17.36	25.56	-	0.83	2.58	3.51
4	-	5.71	7.82	10.97	-	0.63	1.62	3.42
5	-	4.38	5.58	9.96	-	0.58	1.35	2.93
6	-	2.70	3.12	4.38	-	0.54	0.94	2.09
7	-	1.63	2.77	3.52	-	0.51	0.77	1.29
14	-	1.37	1.71	2.77	-	-	0.54	0.75
21	-	1.19	1.31	1.67	-	-	-	0.54
28	-	1.05	1.22	1.34	-	-	-	-

C : Control Group

Ka₁: Kanamycin one gm group

Ka₂: Kanamycin two gm group

Ka₄: Kanamycin four gm group

Pa₁₀₀: Panimycin one hundred mg group

Pa₂₀₀: Panimycin two hundreds mg group

Pa₄₀₀: Panimycin four hundreds mg group

이 연구 결과를 보고하였다. 특히 감염의 치료에 있어서 항생제의 경구투여, 정맥주입 및 국소도포 등 여러 가지 방법을 사용하였다¹²⁾.

정형외과 영역에서의 감염은 비교적 혈액 침투가 어려운 조직에 발생하는 까닭에 그 치료가 어렵다⁴²⁾. Wiggins 등은 세균이 항생제의 혈중농도가 살균농도에 도달하였음에도 골내에서는 생존하는 기전에 대해 항생제 침투에 영향을 미치는 국소조직의 상태와 속주의 저항성이

관여된다고 하였다.

또한 항생제가 효과적이기 위해서는 살균적 농도가 지속되어야 할 것으로 생각된다. 1977년 Cunha 등⁷⁾과 1978년 Shurman 등³⁴⁾은 Cefazolin의 정맥내 주입 후 높은 농도에 도달하나 반감기는 골에서 42분 혈청에서는 1.8 시간이라고 보고하였다.

Buchholz와 Hessert는 골시멘트의 중합반응 후에 잔류한 일부의 단량체가 장기간에 걸쳐 유출된다는 사

Table 5. Amounts of Cx and Ce Released during a 24 hr Period in Vivo(mcg/cement pellet)

Day	Org Group	Staphylococcus aureus							
		C	Cx ₁	Cx ₂	Cx ₄	C	Ce ₁	Ce ₂	Ce ₄
1		-	0.28	28.93	196.81	-	9.26	20.05	27.92
3		-	0.16	3.35	42.45	-	4.99	14.72	22.89
5		-	0.12	1.88	9.38	-	1.27	2.57	4.67
7		-	0.09	0.07	1.41	-	0.11	0.94	1.09
14		-	-	0.13	0.25	-	-	0.12	0.14
21		-	-	-	0.17	-	-	-	-
28		-	-	-	-	-	-	-	-

C: Control group

Cx₁: Cloxacillin one gm groupCe₁: Celospor one gm groupCx₂: Cloxacillin two gm groupCe₂: Celospor two gm groupCx₄: Cloxacillin four gm groupCe₄: Celospor four gm group

Table 6. Amounts of Ka and Pa Released during a 24 hr Period in Vivo(mcg/cement pellet)

Day	Org Group	Escherichia coli							
		C	Ka ₁	Ka ₂	Ka ₄	C	Pa ₁₀₀	Pa ₂₀₀	Pa ₄₀₀
1		-	22.65	28.78	68.85	-	1.35	3.61	5.59
3		-	14.66	33.34	62.50	-	1.07	1.46	2.39
5		-	13.64	26.83	65.60	-	0.75	1.02	2.21
7		-	9.49	21.58	68.85	-	0.58	0.75	2.79
14		-	7.45	15.39	61.01	-	-	-	0.55
21		-	1.83	12.38	64.03	-	-	-	-
28		-	-	2.70	12.68	-	-	-	-

C: Control Group

Ka₁: Kanamycin one gm groupPa₁₀₀: Panimycin one hundred mg groupKa₂: Kanamycin two gm groupPa₂₀₀: Panimycin two hundreds mg groupKa₄: Kanamycin four gm groupPa₄₀₀: Panimycin four hundreds mg group

실로 부터 항생제를 골시멘트에 혼합하면 장기간 항균 효과를 유지할 수 있을 것으로 생각하였다^{3,17)}. 본 실험에서 사용한 항생제는 정형외과 영역에서 흔히 사용되며, 열에 비교적 안정성^{15,16,17,29)}이 있는 항생제를 택하였다. 또한 그람 양성 또는 그람 음성균에 항균효과가 큰 항생제¹¹⁾를 사용하였다.

본 실험에서 골시멘트 자체는 Staphylococcus aureus, Escherichia coli 에 항균효과를 나타내지 않았으며^{17,27)} 항생제를 혼합한 Cloxacillin 군, Celospor 군, Kanamycin 군과 Panimycin 군의 골시멘트에서 항균력은 유의한 차이가 없이 4 주일간 지속되었다. 이 결과는 실험기간이 단기간이었으나 Cloxacillin과 Cefazolin 은 골시멘트내에서 역가의 변화가 없다²⁷⁾는 의견과 전조한 상태에서 보관하면 1년~2년반까지 항균효과가 지속된다는 견해^{17,38,40)}와 일치한다.

골시멘트내 항생제의 항균효과가 지속되는 기간은 각

군에서 최초 3일~4일에 다량의 항생제가 유출되며, 그 후는 급격히 감소되었으나 1주~4주간 계속되었다. 이 결과는 처음 3일간 항생제의 대부분이 유출되고 그 후는 낮은 농도를 유지한다는 견해^{4,31)}와 유사하며 장기간 측정이 가능하였다는 보고^{3,37)}와는 대조적이다.

또한 24 시간 동안 유출되는 항생제의 양은 골시멘트내의 항생제 양에 비례하는 양상을 나타내는 것 같다. 이는 항생제의 농도는 항생제가 유출되는 골시멘트의 표면적에 비례^{35,40)}하고 혼합된 항생제의 양에 영향을 받는다는 보고³²⁾와 유사하다. 1977년 Picknell 등³¹⁾은 유출되는 항생제의 양은 혼합된 양의 약 10% 라고 하였으며 모든 항생제에서 비슷한 양상을 나타낸다고 하였다.

골시멘트 내의 항생제가 소량 장기간 유출되면 Allergy, 내성균 출현 등의 문제에 대해 우려를 나타내는 견해^{6,13)}가 있는 반면 아직 문제된 보고가 없으므로 금

기하지 않는 견해³⁵⁾도 있다.

Cloxacillin과 Celospor에 대한 *Staphylococcus aureus*는 Müller-Hinton 배지에 최저 발육저지농도(MIC)는 0.8mcg/ml이었으며 Kanamycin과 Panimycin은 *Escherichia coli*에 대하여 각각 25 mcg/ml, 12.5mcg/ml이었다.

동물실험의 결과도 상술한 실험의 결과와 비슷한 양상을 나타내나 전반적으로 유출되는 항생제가 지속되는 기간이 단축되었으며 또한 처음 3일~4일간에 유출되는 항생제의 양은 실험실 실험의 결과와 비교하여 현저히 적었다. 이는 생체내의 조직액이 골시멘트내의 항생제의 유출에 영향을 미치기 때문으로 추정된다.

Chapman¹¹⁾은 골시멘트가 중합체의 microscopic spherule들을 연결하는 network로 되어 있으며 조직액이 그 속으로 침투하여 그 interstice 속에 있는 물질이 조직액으로 유출한다고 하였으며 Gardner는 조직액이 골시멘트내로 자유롭게 확산할 수 있다²⁸⁾고 주장하였다.

Schurman³⁵⁾은 항생제 혼합 골시멘트가 인공관절전치환술 후 감염을 일으킨 예에서 재수술을 시행할 경우 감염의 재발을 방지하는데 도움이 된다고 하였으며 Buchholz³⁾은 이 경우 항생제의 용량을 증가하였다. Carlsson은 통상적인 항생제 사용과 병행하여 양호한 결과를 보고하였으며 Knapmann 등²⁰⁾은 골시멘트에 Streptomycin의 혼합사용을 보고하고 결핵의 표준치료와 병행하여 사용할 수 있다고 제안하였으며 Wahlig 등³⁹⁾은 만성골수염에 Gentamycin을 골시멘트에 혼합 사용하여 양호한 결과를 보고하였다.

본 실험에서 골시멘트내 항생제의 양을 증가하면 유출되는 항생제가 지속되는 기간과 유출되는 항생제의 양이 현저히 증가한다는 사실은 국소에서 효과적인 항균 효과를 유지할 수 있다는 증거가 되며 이러한 사실은 염증의 예방 및 치료에 이용할 수 있는 가능성을 제시 하리라 믿는다. 본 실험결과를 인체에 직접 적용하는 문제에 대해서는 항생제의 양에 따른 독성 및 부작용 등의 문제점이 충분히 고려되어야 할 것으로 생각된다.

V. 결 론

골시멘트 항생제의 안정성, 항균효과의 지속기간 및 양에 따른 변화를 관찰하였던 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 항생제를 혼합하지 않는 골시멘트는 *Staphylococcus aureus*와 *Escherichia coli*에 대하여 항균 효과를 나타내지 않으나, Cloxacillin, Celospor, Kanamycin과 Panimycin을 혼합한 골시멘트에서는 각

각 4주간 유의한 차가 없이 항균효과가 지속되었다.

2. 실험실 실험에서 24시간 동안 유출되는 항생제의 양은 골시멘트에 혼합한 항생제 양에 따라 비례하는 양상을 각군에서 나타내었다.

3. 유출되는 항생제의 지속기간은 Cloxacillin, Celospor, Kanamycin을 1gm 혼합한 군과 Panimycin을 100mg 혼합한 군에서는 1주 이상 지속되었으며 항생제의 양을 2배 증가한 군에서는 Panimycin군을 제외하고는 3주 이상이었으며 항생제 양을 4배 증가한 군에서는 각군 모두 3주 이상 지속되었다.

4. 유출되는 항생제의 지속기간은 Kanamycin군에서는 모두 4주 이상 지속되었으며 Panimycin군에서는 다른 군에 비해 지속기간이 짧았다.

5. 동물실험에서의 결과는 실험실 실험과 유사한 양상을 나타내었으나 유효량 및 지속기간은 각각 감소되었다. Cloxacillin, Celospor를 1gm 혼합한 군과 Panimycin을 100mg 혼합한 군에서는 1주간 항균 효과를 측정할 수 있었으며 Kanamycin을 1gm 혼합한 군에서는 3주간 지속되었다. 항생제의 양을 2배 증가시킨 군에서는 Panimycin군을 제외하고는 2주 이상 지속되었으며 4배 증가시켰을 때는 Cloxacillin군과 Kanamycin군은 3주, Celospor군과 Panimycin군은 2주간 지속되었다.

이상과 같은 실험의 결과에서 골시멘트에 혼합하는 항생제의 양에 따라 유출되는 항생제의 양과 항균 효과의 지속기간이 비례한다는 사실이 규명되었고 이는 정형외과 영역에서 감염의 예방 및 치료목적에 이용할 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Andriole, V.T., Nagel, D.A., and Southwick, W.O. : *A. paradi* for human chronic osteomyelitis. *J. Bone and Joint Surg.*, 55-A, 1511-1515, 1973.
2. Bowers, W.H., Wilson, F.C., and Greene, W.B. : *Antibiotic prophylaxis in experimental bone infections*. *J. Bone and Joint Surg.*, 55-A, 795-807, 1973.
3. Buchholz, H.W., und Engelbrecht, H. : *Über die Depotwirkung einiger Antibiotica bei Vermischung mit dem Kunstharz Palacos*. *Chirurg*, 41:511-515, 1970.
4. Chapman, M.W., and Hadley, W.K. : *The effect of polymethylmethacrylate and antibiotic combinations on bacterial viability*. *J. Bone and Joint Surg.*, 58-A, 76-81, 1976.

5. Charnley, J. : *Acrylic cement in orthopedic surgery*. Edinburg and London, E. and S. Livingstone, 1970.
6. Charnley, J. : *Acrylic cement in orthopedic surgery*, Churchill Livingstone, 1972.
7. Cunha, B.A., Glossling, H.R., Pasternak, H.S., et al. : *The penetration characteristics of cefazolin, cephalothin, and cephadrine into bone in patients undergoing total hip replacement*, *J. Bone and Joint Surg.*, 59-A, 856-859, 1977.
8. d'Ambrosia, R.D., Shoji, H., and Heater, R. : *Secondarily infected total joint replacement by hematogenous spread*, *J. Bone and Joint Surg.*, 58-A, 45-453, 1976.
9. Elson, R.A., Jephcott, A.E., McGechie, D.B., and Verettas, D. : *Antibiotic-loaded acrylic cement*, *J. Bone and Joint Surg.*, 59-B, 200-205, 1977.
10. Elson, R.A., Jephcott, A.E., McGechie, D.B., and Verettas, D. : *Bacterial infection and acrylic cement in the rat*, *J. Bone and Joint Surg.*, 59-B: 452-457, Nov. 1977.
11. Fitzgerald, R.H., Jr., Peterson, L.F.A., et al. : *Bacterial colonization of wounds and sepsis in total hip arthroplasty*, *J. Bone and Joint Surg.*, 55-A, 1242-1250, 1973.
12. Fogelberg, E.V., Zitzmann, E.K., and Stinchfield, F.E. : *Prophylactic penicillin in orthopedic surgery*, *J. Bone and Joint Surg.*, 52-A, 95-98, 1970.
13. Gartenmann, W.P., Brodhage, H., Zippel, J., and Badeira, L. : *Antibiotics in bone cement*, 5. Intern. Symp. on topical problems in orthopedic surgery, Nimwegen 1972, Thieme, Stuttgart (Im Druck).
14. Hall, A.J. : *Late infection about a total knee prosthesis*, *J. Bone and Joint Surg.*, 56-B, 144-147, 1974.
15. Hessert, G.R. : *Bruchfestigkeit und Struktur des Knochenzementes Palacos nach Zusatz von Gentamycin-Sulfat*, *Arch. Orthop. Unfall-Chir.* 69-289-299, 1971.
16. Hessert, G.R. und Ruckdeschel, G. : *Über die Abgabe von Antibiotika aus dem Knochenzement*, (Im Druck) 214-218.
17. Hessert, G.R. and Ruckdeschel, G. : *Antibiotische Wirksamkeit von Mischungen des Polymethylmethacrylates mit Antibiotika*, *Arch. f. Orthop. Unfall-Chir.*, 68:249-254, 1970.
18. Hill, J., Klenerman, L. et al. : *Diffusion of antibiotics from acrylic bone-cement in vitro*, *J. Bone and Joint Surg.*, 59-B, 197-199, 1977.
19. Hunter, G.A. : *The results of reinsertion of a total hip prosthesis after sepsis*, *J. Bone and Joint Surg.* Vol. 422-423, 1979.
20. Knappmann, J. und Gottwald, A. : *Tierexperimentelle Versuche zur Prüfung der Diffusion von Streptomycin aus Streptomycin-Acrylat-Kegeln (Palacos-R)*, *Z. Orthop.* 111, 62-68, 1973.
21. Knappmann, J. und Helse, P.P. : *Physikalisch-chemische und bakteriologisch-zytologische Untersuchungen mit Tuberkulostatika und polymethylmethacrylat-Gemischen*, *Z. Orthop.* 110, 601-610, 1972.
22. Knappmann, J., Seybold, H.A. und Gottwald, A. : *Vergleichende Betrachtung von Streptomycin-Acrylat- und Gentamycin-Acrylat-Gemischen*, *Z. Orthop.* 112, 519-522, 1974.
23. Kolczum, M.C., Nelson, C.L., McHenry, M.D., Gavan, T. L., and Pinovich, P. : *Antibiotic concentrations in human bone. A preliminary report*, *J. Bone and Joint Surg.*, 56-A, 305-310, 1974.
24. Koschmieder, R., Ritterfeld, W. und Kleymann, H. : *Infektionsprophylaxe beim alloplastischen Gelenkersatz durch Gentamycinzusatz zum Gelenkersatz durch Gentamycinzusatz zum Polymethylmethacrylat*, *Tierexperimentelle Untersuchungen*, *Z. Orthop.* 111, 244-249, 1973.
25. Kutzner, F., Dittmann, E. Ch. und Ohnsorge, J. : *Restomonomerabgabe von abhartendem Knochenzement*, *Experimentelle Untersuchungen*, *Arch. Orthop. Unfall-Chir.*, 79, 247-253, 1974.
26. Mallory, T.H. : *Sepsis in total hip replacement following pneumococcal pneumonia*, *J. Bone and Joint Surg.*, 55-A, 1753-1754, 1973.
27. Marks, K.E., Nelson, C.L., and Lautenschlager, E.P. : *Antibiotic-impregnated acrylic bone cement*, *J. Bone and Joint Surg.*, 58-A, 358-364, 1976.
28. Medigraft, J.W., and Gardner, A.D.H. : *The use of an antibiotic bone cement combination as a different approach to the elimination of infection in total hip replacement*, *Medical Laboratory technology* 31, 347-353, 1974.
29. Meyer, P.R., Jr., Lautenschlager, E.P., and Moore.

- B.K. : *On the setting properties of acrylic bone cement*. *J. Bone and Joint Surg.*, 55-A, 149-156, 1972.
30. Petty, W. : *The effect of methylmethacrylate on bacterial phagocytosis and killing by human polymorphonuclear leukocytes*. *J. Bone and Joint Surg.*, 60-A, 752-757, 1978.
31. Picknell, B. Mizen, L., and Sutherland, R. : *Antibacterial activity of antibiotics in acrylic bone cement*. *J. Bone and Joint Surg.*, 59-B, 302-307, 1977.
32. Ruckdeschel, G., Hessert, G.R. und Schöllhammer, Th. : *Quantitative In vitro-Untersuchungen zur Frage der Gentamycinabgabe aus Polymethylmethacrylat-Polymerisatblocken*. *Arch. Orthop. Unfall-Chir.*, 74, 291-300, 1973.
33. Schullitz, K.P. und schöning, B. : *Antibiotikazusatz zum Knochenzement oder nicht?* *Arch. Orthop. Unfall-Chir.*, 77, 31-36, 1973.
34. Schurman, D.J., Hirshman, H.P., et al. : *Cefazolin concentrations in bone and synovial fluid*. *J. Bone and Joint Surg.*, Vol. 60-A, 359-362.
35. Schurman, D.J., Trindade, C., Hirshman, H.P. et al. : *Antibiotic-acrylic bone cement composites*. *J. Bone and Joint Surg.*, 69-A, 978-984, 1978.
36. Stevens, D.B. : *Postoperative orthopedic infections. A study of etiological mechanisms*. *J. Bone and Joint Surg.*, 46-A, 96-102, 1964.
37. Wahlig, H. und Buchholz, H.W. : *Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Freisetzung von Gentamycin aus einem Knochenzement*. *Chirurg.* 43. Jg., Heft 10, 1972.
38. Wahlig, H. und Buchholz, H.W. : *Knochenzement und Gentamycin*. *Act. Traumatologie* 3, 247-252, 1973.
39. Wahlig, H., Dingeldein, E., Bergmann, R., and Reuss, K. : *The release of gentamycin from polymethylmethacrylate beads*. *J. Bone and Joint Surg.*, 60-B, 270-275, 1978.
40. Wahlig, H. Hameister, W. und Grieben, A. : *Über die Freisetzung von gentamycin aus Polymethylmethacrylat. I. Experimentelle Untersuchungen in vitro*. *Langenbecks Arch. Chir.*, 331, 169-192, 1972.
41. Wahlig, H., Schliep, H.J., Bergmann, R., Hameister, W. und Grieben, A. : *Über die Freisetzung von Gentamycin aus Polymethylmethacrylat. II. Experimentelle Untersuchungen in vivo*. *Langenbecks Arch Chir.*, 331, 193-212, 1972.
42. Wiggins, C.E., Nelson, C.L., et al. : *Concentration of antibiotics in normal bone after intravenous injection*. *J. Bone and Joint Surg.*, 60-A, 93-96, 1978.
43. Wilson, P.D., Jr., et al. : *The problem of infection in endoprosthetic surgery of the hip joint*. *Clin. Orthop.* 96, 213-221, 1973.