

□ 임상가를 위한 씨리—즈 □

□ 口腔疾患의 藥物療法 (2)

서울대학교 齒科大學 藥理學教室

朴 魯 喜

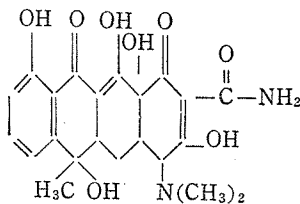
II. Tetracyclines

現在까지 開發된 모든 抗生物質 가운데 가장 넓은 抗 菌스펙트럼을 保有하고 있으며, 比較的 副作用이 적은 抗生劑로는 Tetracyclines를 例로 들 수 있다.

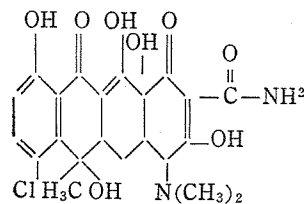
Tetracyclines에는 4가지 種類가 있다. 卽 chlortetracycline (aureomycin, 1948), oxytetracycline (tetracycline, 1950), tetracycline (achromycin, tetracyclin, polycycline, 1952), demethylchlortetracycline (dechlomycin, 1957) 等이다.

本來 tetracyclines는 streptomyces aureofaciens, streptomyces rimosus 等에서 抽出되며, 리켓치아, 大部分의 그람陽性 및 陰性菌, 性病性 淋巴肉芽腫, 結膜炎 및 鸚鵡病의 原因菌에 對해서 매우 效果의인 抗菌 效果를 나타낸다.

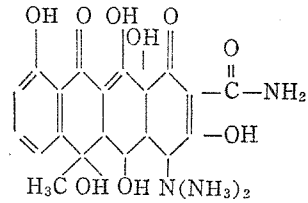
Tetracyclines는 水素이온 濃度 및 體溫이 上昇되면 그 抗菌力이 低下되는 것이 普通이나 例外로 demethylchlortetracycline은 水素이온 濃度の 變動에 對해서 化學的으로 매우 安定性이 있다. Tetracyclin의 化學構造式은 下記와 같다.



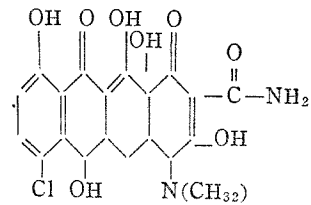
Tetracycline



Chlortetracycline



Oxytetracycline



Demethylchlortetracycline

1) 細菌에 對한 tetracyclines의 效果

一般的으로 tetracyclines는 前에도 記述한 바와같이 그람陽性 및 陰性菌에 對해서 廣範圍한 抗菌스펙트럼을 保有하며 이러한 效果는 penicillins, streptomycin, chloramphenicol을 능가한다. 藥用量의 tetracyclines를 投與時靜菌作用을 나타내는 것이 普通이나 高濃度の tetracyclines는 殺菌作用까지도 나타낸다.

4가지 tetracyclines의 抗菌效果는 類似하나 chlortetracycline은 葡萄狀球菌 및 肺炎球菌에, oxytetracycline은 偽性 “포나스” (鞭毛를 가진 原蟲의 一種)에, tetracycline은 腸內變形菌屬에 對해 더욱 強力한 抗菌效果를 顯示한다.

(i) 리켓치아에 對한 作用: 實驗管 內에서 tetracyclines는 chloramphenicol과 마찬가지로 抗리켓치아 效果를 나타내는 바, 一般的으로 tetracyclines는 리켓치아의 成長을 抑制시키나 리켓치아에 依한 感染이 微弱한 境遇에는 리켓치아에 對해서 殺菌效果까지도 나타낸다.

(ii) 바이러스(virus)에 對한 作用: 事實上 tetracy-

lines 는 麻疹, 紅疹, 牛痘疹, 天然痘, 流行性 耳下腺炎, 單純疱疹, 水痘. 帶狀疱疹, 灰白脊髓炎等과 같은 眞性 바이러스에 의한 感染에는 何等的 效果를 發揮하지 못한다.

(iii) 박테리아(bacteria)에 對한 作用 : Tetracyclines는 그람陽性菌에 對해서 그람陰性菌보다 더욱 強力한 抗菌作用을 發揮하며, 普通 溶血性 連鎖狀球菌, 非溶血性 連鎖狀球菌, 肺炎球菌, 淋菌, 클로스트리듐, Klebsiella pneumoniae, 브루셀라, 헤모필루스 인후루엔자, 헤모필루스페루시스 등에 對해서 強力한 抗菌效果를 나타낸다. 以外에 腦膜炎菌, 디프테리아菌, 大腸菌, 살모넬라, 쉬겔라, 結核菌, 아에로박터, 假細菌, 脾脫疽菌에 對해서는 中等度の 抗菌效果를 나타낸다.

그러나 最近에 와서는 數많은 細菌들이 tetracyclines에 對해 抵抗力을 獲得하여 大部分의 大腸菌, 肺炎菌, 아에로박터, 프로테우스, 化膿性連鎖狀球菌 등이 tetracyclines에 강한 抵抗力을 나타내고 있다.

(iv) 其他의 細菌에 對한 作用 : Tetracyclines 는 梅毒菌, 性病性淋巴肉芽腫, 鸚鵡病 및 結膜炎의 原因菌, 原發性 非典型的의 肺耳炎의 原因菌인 PPLD(pleuropneumoniae like organism)에 對해서 強力한 抗菌作用을 나타내며 高濃度에서 原生動物의 成長을 抑制하며 더욱 높은 高濃度에서는 아메바를 殺菌시키는 效果를 나타낸다 그러나 酵母菌 및 곰팡이(茸類)에 對해서는 何等的의 抗菌作用을 나타내지 못한다.

(v) 腸內細菌에 對한 效果 : Tetracyclines 를 經口로 投與하면 完全히 吸收되지 않고 高濃度가 腸管內에 殘留하게 된다. 故로 tetracyclines를 繼續해서 經口投與할 境遇에는 腸內細菌의 變化가 招來된다. 即 腸內의 篩狀菌 및 그람陽性細胞菌의 成長이 急激히 抑制되어 大便은 매우 부드러워지고 無臭를 나타내며 黃綠色을 示한다. 또한 大便內 빌리루빈(bilirubin) 量이 增加되고 尿로빌리노겐(urobilinogen) 量은 減少한다.

또한 tetracyclines에 抵抗力이 강한 酵母類, 프로테우스, 偽性"모나스", 連鎖狀球菌 등이 過剩增殖하므로써 事實上的 大便內 細菌數는 增加되며, 메로는 거의 모든 抗生劑에 抵抗力이 있는 葡萄狀球菌의 增殖으로인해 患者가 死亡할 수도 있다.

2) Tetracyclines의 抗菌作用機轉

Tetracyclines가 抗菌效果를 나타내는 機轉에 對해서는 아직 確實히 究明되지는 않았으나 一般적으로 3가지 說로서 說明하고 있다. 即 tetracyclines가 細菌體內의 陽이온과 킬레이팅 複合體를 形成한다는 說, 腸菌의 必須酵素의 作用을 抑制시킨다는 說, 細菌體內의 蛋白合成을 抑制시킨다는 說 등이 있다.

(i) 細菌體內의 陽이온과 킬레이팅 複合體를 形成

(Active chelation of cations) : Tetracyclines 는 Mg^{++} , Mn^{++} , Ca^{++} 등과 같은 陽이온과 結合하여 킬레이팅 複合體(chelating compound) 를 形成한다. 故로 tetracyclines 는 미토콘드리아(mitochondria) 內에서도 磷酸化(oxidative phosphorylation)過程을 抑制시키므로써 抗菌效果를 나타낸다는 說이다. 이러한 tetracyclines의 效果는 動物細胞의 미토콘드리아에서도 觀察된다.

(ii) 必須酵素系의 抑用抑制 (Inhibition of essential enzyme system) : Chlortetracycline은 cell-free extracts에서 organic nitroreductase의 作用을 抑制시키며 이러한 效果는 Mn^{++} 에 依해서 測지된다.

그러나 nitroreductase의 活性度는 chlortetracycline의 分解產物에 依해서도 抑制되는 것으로 미루어 보아 chlortetracycline이 細菌의 nitroreductase 活性을 抑制하므로써 抗菌效果를 發揮한다고 主張하기는 困難하다고 思料된다.

(iii) 細胞蛋白合成의 抑制 (Suppression of protein Synthesis) : 實驗적으로 tetracyclines는 葡萄狀球菌의 蛋白合成過程을 抑制시킨다. 即 tetracyclines는 amino acyl sRNA가 mRNA에 接合이 되는 過程을 抑制시키므로써 蛋白質合成을 抑制시킨다. 다른 學者들은 tetracyclines가 核酸合成을 抑制시키므로써 結局 蛋白質合成을 抑制시킨다고 主張하기도 한다. 또한 大量의 tetracyclines는 動物細胞內에서의 蛋白合成을 抑制시킨다. 故로 사람에게 大量의 tetracyclines를 繼續해서 投與할 境遇에는 蛋白同化作用이 抑制되어 negative nitrogen balance를 나타낸다.

現今에 이르러서는 tetracyclines의 이러한 蛋白合成 抑制效果를 利用해서 抗生劑로서 應用해 보려는 試圖가 細胞生物學 分野에서 活潑히 研究中에 있다.

3) Tetracyclines의 代謝

Tetracyclines를 經口投與하면 胃 및 小腸上部에서 主로 吸收되며 大腸에서는 거의 吸收되지 않는다. 또한 tetracyclines의 吸收率은 牛乳, 牛乳分解產物, 알루미늄 및 마그네슘이 含有된 制酸劑, 칼슘鹽 등에 依해서 抑制되며 反面에 citrate, phosphate에 依해서 上昇된다.

一般적으로 250mg을 經口投與時 藥物投與後 2時間乃至 4時間만에 血漿濃度가 最高度에 達하며 250mg씩 6時間 間隔으로 tetracyclines를 經口投與時 二回投與時부터 血漿濃度가 $1\sim 3\mu\text{g/ml}$ of plasma에 達한다. 이러한 $1\sim 3\mu\text{g/ml}$ of plasma의 濃度는 tetracyclines가 抗菌效果를 나타내는 最少有效血中濃度로서 어떤 疾患의 治療期間中 반드시 이 以上の 血漿濃度를 維持시켜야만 한다. 한편 6時間 間隔으로 500mg씩을 投與하면 血漿濃度는 $3\sim 5\mu\text{g/ml}$ of plasma에 達하며, 1,000

mg씩 投與할 境遇에는 5 μ g/ml of plasma 以上の 濃度를 維持시킬 수 있다.

또한 250mg 의 tetracyclines 를 一回 靜脈內注射할 境遇에는 5~10 μ g/ml of plasma 의 濃度를 나타내고 500mg을 一回 靜脈內注射할 境遇에는 15~30 μ g/ml of plasma 를 나타낸다. 또한 이러한 濃度는 매우 長時間 동안 維持되며 靜脈注射時에는 注射後 12時間後에도 血漿濃度가 1~2 μ g/ml를 나타내게 된다.

이 以外에도 tetracyclines 를 筋肉內注射를 할 수도 있다. 筋肉注射時에는 注射後 1時間만에 血中濃度가 最高度에 達하며, 100mg 의 tetracyclines 를 6時間 間隔으로 筋肉注射時 血漿濃度는 4~5 μ g/ml of plasma 以上을 維持한다. 그러나 tetracyclines를 筋肉注射할 境遇에는 大部分의 患者에서 中等度 乃至 高度의 疼痛을 惹起시키며 더구나 chlortetracycline은 注射部位로 부터의 藥物吸收가 매우 不規則的으로 일어나므로 chlortetracycline 은 筋肉內注射를 하지 않는 것이 原則이다.

Tetracyclines 中 가장 理想的인 經口投與用藥은 demethylchlortetracycline이다. 이 declomycin은 一回投與時 長期間동안 抗菌效果를 發揮하여 普通 600mg 乃至 2,700mg을 一日一回만 投與하는 것이 普通이다.

Tetracyclines 의 體內 分散率은 體液의 分散率보다 높다. 即 人體內에 廣範圍하게 分散되며, 한편으로는 血漿蛋白과 結合하여 非活性 tetracyclines 가 되기도 한다. 血漿蛋白과의 結合率을 보면 chlortetracycline 은 投與量의 50~70%가, demethylchlortetracycline은 40~50%, tetracycline 이 25~30%, oxytetracycline 이 20~25%의 結合率을 나타낸다.

膽汁內의 tetracyclines 濃度는 血漿濃度의 5~10배에 達한다. 特히 chlortetracycline은 膽汁을 통해서 多量이 排泄되므로 腎臟疾患으로 藥物의 排泄이 困難한 患者에게 不得已 tetracyclines를 投與해야만할 境遇에는 chlortetracycline 을 投與하는 것이 賢명한 處事라 하겠다.

脊髓液內 tetracycline 의 濃度는 血漿濃度의 1/4 에 達하며, 腦, 唾液, 肋膜液, 精液, 前腺液內로도 擴散된다.

重要な 事實은 tetracyclines 를 授乳期女性에 投與時 母乳內의 tetracyclines 濃度가 血漿濃度의 1/2 에 達하며, 妊娠婦에 投與時 placental barrier 를 容易하게 通過하므로써 胎兒에 심각한 副作用을 招來시킬 수 있다.

Tetracyclines 의 排泄은 大部分이 尿와 大便을 통해서 이루어지는 바, tetracycline 은 投與量의 20~60% 가 24 時間 以內에 尿로 排泄되며, oxytetracycline 은

10~35%가, chlortetracycline 은 10% 程度가 24時間 以內에 尿로 排泄된다.

4) Tetracyclines의 副作用

Tetracyclines 의 副作用은 比較的 적은 것으로 알려져 있으나 最近에 이르러서 tetracyclines 의 남용으로 인해 그 副作用이 점차 심각하게 부각되어 오고 있다.

一般的으로 tetracyclines 의 副作用을 過敏作用, 毒 및 刺戟作用, 生物學的 副作用等 3가지로 區分하여 說明할 수 있다.

(i) 過敏作用(Hypersensitivity reactions) : Tetracyclines 投與로 因해서 모빌리폼레쉬(morbilloform rashes). 全身性 剝離性皮膚炎, 血管炎症性 浮腫, 眼의 灼熱感, 口角症, 黑色舌苔, 倭縮性 및 肥大性舌炎, 膣炎, 酸好性白血球增加症, 不規則한 發熱等の 過敏作用이 發生할 수 있으며, 이러한 現象은 藥物投與中止後 數週日 乃至 數個月間 持續되는 수도 있다.

(ii) 毒 및 刺戟作用 (Toxic and irritative effects) : Tetracyclines 를 經口投與時에 上腹部疼痛, 惡心, 嘔吐等이 發生되며 이러한 副作用은 投與量을 增加시키면 增加시킬수록 더욱 커진다. 經口投與時의 刺戟效果는 oxytetracycline, chlortetracycline, tetracycline, declomycin의 順序로 强하게 나타난다.

어느 境遇에는 tetracyclines의 刺戟作用으로 泄瀉가 招來될 수도 있는데 이때는 複感染으로 因한 泄瀉와 嚴密히 區分해야만 한다.

Tetracyclines 를 靜脈內 注射時 注射部位의 靜脈에서 血栓性靜脈炎이 發生될 수도 있다.

Tetracycline 를 繼續해서 投與할 境遇에는 末梢血液의 變動이 招來될 수 있는데 即 白血球增多症, 非典型的의 淋巴球의 出現, 顆粒白血球의 毒顆粒化, 血小板減少性紫斑病 등이 招來될 수 있다.

또한 tetracyclines 는 光線毒作用을 나타내는데 特히 demethylchlortetracycline 投與時 이러한 光線嫌忌症 乃至 光線毒作用을 나타낸다. 以外에도 tetracycline 의 長期投與로 因해서 肝臟에 脂肪變形, 肝細胞內의 空胞形成, 肝細胞質의 變化等 肝毒作用이 發生될 수도 있다.

Tetracyclines 는 血液凝固를 遲延시키는 바 血中の 脂肪蛋白質을 沈澱시키므로써 組織의 thromboplastin 活性化를 抑制시켜 血液凝固를 遲延시킨다.

齒科領域에서 觀察할 수 있는 tetracyclines 의 副作用은 매우 興味롭다. 前述한 바와 같이 tetracyclines 는 動物細胞內의 陽イオン과 킬레이탕 複合體를 形成하는 性質을 保有하므로 妊娠婦에 tetracyclines를 投與時 新生兒의 齒牙에 變色이나 또는 珥瑯質形成不穩等이 招來될 수 있고, 完全히 齒牙의 石灰化가 끝나지 않은 小兒

에 tetracyclines 를 投與하는 境遇에는 永久齒의 變色 및 珉瑯質形成不穩이 發生될 수 있다.

變質된 tetracyclines 을 投與時 發生되는 副作用을 "Fanconi Syndrome"이라 稱하며 이때는 惡心, 嘔吐, 多尿, 多渴症, 蛋白尿, 酸素症, 糖尿, 아미노산尿 등이 招來되며, 上記 症狀은 藥物投與中止後 約 1個月後 까지 持續된다. tetracycline 의 分解産物은 4-epianhydro-tetracycline, anhydro-4-epi-tetracycline 이며 이 中에서 Fanconi syndrome 을 誘發시키는 物質은 anhydro-4-epi-tetracycline 이다.

반드시 臨床醫가 알아두어야 할 重要한 tetracyclines 의 副作用은 tetracyclines 의 畸型作用이다. 卽 妊娠三個月前의 妊娠婦에게 tetracyclines를 投與하게 되면 어느 境遇에는 新生兒가 畸型兒가 될 수 있다는 것이다.

(iii) 生物學的 副作用(Biological effects) : tetracyclines는 體內的 代謝過程에 심각한 影響을 끼친다.

卽 營養失調에 있는 사람에게 2.5~3.0g 의 chlortetracycline 을 投與하면 體重減少, 尿中窒素의 排泄量

增加, 血清內 NPN 濃度의 上昇 등이 나타난다. 또한 tetracyclines 投與時에는 비타민 B₂ 의 排泄이 增加되고 葉酸, N-methylnicotinamide, tryptophan, histidine, threonine 의 尿排泄이 增加된다.

어느 境遇에는 胃遺瘍, 胃出血이 發生되기도 하며, Candia, 葡萄狀球菌, 프로테우스, 偽性모나스에 依해 複感染이 招來되는 菌交代現象이 發生할 수 있다.

5) Tetracyclines 의 臨床應用

齒科領域에서의 tetracyclines 應用은 매우 廣範圍하다. 卽 口腔外科 및 齒周分野에서 手術前에 細菌感染을 豫防하기 爲해서 投與할 수 있으며, 또는 手術後에도 投與할 수 있다. 또한 保存分野에서 pulpotomy 後齒髓內에 tetracyclines 粉末을 加하여 放染을 防止할 수 있다.

以外에도 리켓치아에 依한 感染, 鸚鵡病-性病性淋巴肉芽腫系疾患, PPLO 에 依한 感染, 放線狀菌症, 大部分의 細菌感染, 性病, 아메바感染, 尿道感染, 球菌感染 등에 利用할 수 있다(다음 號에 繼續).

===== || 會 務 日 誌 || =====

12. 1. 의료윤리위원회 위원 임명 및 위촉장송부
12. 2. 협회지 8권 9호 발송
12. 3. 會館建立現場 監督(地下骨造세멘트)
12. 22. 각 시도지부장회의 개최
의제: 기공소단독개설단속에 대하여,
망년회 개최(세종호텔 해금강홀에서 7시~10시)
12. 25. 회관건립위원회 개최(문치과위원에서 6시30분)
- " 파월 군의관에게 위문품송부

理事會消息

제 2회 정기 이사회

일시: 1970년 12월 9일 오전 8시

장소: 종로 2가 YMCA 회의실

各部 報告

▲총무위보고

- ① 11월 14일 전남도 치과의사회 총회와 11월 21일 강원도 치과의사회 총회에 참석치 못하게 되어 축전을 보냈음.
- ② 제 19차 배의원 정기총회 회의초록을 작성 각시도군회에 송부하였음.
- ③ 의적부 비치 작업에 착수하였음.

▲국제위보고

- ① 제 6차 아태회의의참석보고등을 김부회장이 작성키로

하였음.

- ② 크리스마스 카드 발송키로함.

▲심사위보고

- ① 기공소문제등 복잡한 현안문제가 많으므로 곧 심사위원회를 개최할 것이며 계속하여 기공소 문제에 관하여 시도 지부장회의를 개최하여야 하겠음.
(시도 지부장회의개회키로 가결)
- ② 귀순의약업자 심사위원은 심사이사에게 추천위임함

▲의무의보고

의료 보험제도 연구위원회를 개최하여 동 사업을 적극추진키로 하였음.

▲학술의보고(김동순 부회장)

수련병원특별심사위원회 및 협회지편집 위원회를 구성하여 이 사회에 상정함.

▲회관건립위보고

- ① 4일전에 회관신축공사 지하골조가 완공되어 제 1회 기성부분 청구신청이 있으므로 회관건립위원회는 이 기성 부분 지출액을 백십만원으로 지출키로 결정하였기 보고함. (이 금액을 지출키로 가결)

- ② 건립위원회에서는 오응서위원이 사임하였고 지평원씨를 본위원회 위원으로 추천키로 하였음(가결).

▲군무위보고

주월치과군의관에게 보내는 위문품은 본협회 예산안에서 구입 송부키로 하였음(가결).

▲기재위보고

금강치과를 통하여 본협회로 송부된 송풍치과 전시품은 본 협회로 기증하기로 하고 통관수속에 응하기로함
◇ 신년교례 1월 2일 협회회의실에서 거행키로 가결.