

골에서의 항생물질 요법 (antimicrobial therapeutics in bone)

홍 하 일*

세균에 감염된 골의 성공적인 치료를 위해서는 항생 물질이 골의 간질액에 유효 치료농도로 분포되어야 한다. 항생 물질의 골에서의 분포 농도를 결정짓는 요인에는 각 약물의 약동학적 특성과 약물이 분포되는 곳의 국소적인 환경이 포함된다. 또한 효과적인 치료를 위해서는 세균의 배양과 항생 물질에 대한 감수성 검사도 중요하다. 따라서 본고에서는 항생물질의 약리학적 특성과 골감염에 대한 적용을 알아봄으로써 항생물질의 올바른 선택과 감염된 골의 효과적인 관리에 도움이 되고자한다.

해부학(Anatomy)

골은 세포성, 혈관조직으로 골형성 세포, 유기물질, 광물질로 구성된다. 또한 골에는 세포 외액성과 세포 내액성 공간이 존재한다. 치밀골의 세포 외액성 공간은 원칙적으로 다음과 같은 곳에 존재한다. (1) 치밀골의 열공(lacunae)에서 시작되는 교통성 세관(intercommunicating canaliculi); (2) 하버시 관이라고 불리는 하버시계(haversian system)의 중심을 중심으로 달리는 관(longitudinal canal); (3) 골외면과 골수강이 교통하는 볼크만씨관(Volkman's canal). 반면, 망상 조직골은 볼크만씨 관은 없고 각진 조각의 층판골 lamellar bone이 모자이크되어 있으며, 망상 조직성 골의 세포 외액성 공간은 치밀골의 열공과 서로 교통하여 골의 외표면까지 연결되는 미세한 세관이다.

약동학(Pharmacokinetics)

효과적인 항생 요법을 위해서는 항생 물질이 혈관

을 통해 감염 부위에 올바르게 침투하는 것이 필요하다. 약물은 혈류를 타고 목적 조직에 접근하여 모세 혈관 벽을 통과한 후 간질액 속으로 들어 가는데, 치밀골의 경우는 다른 조직과 비교할 때 혈류가 비교적 완만하기 때문에 약물을 정맥으로 투여한 후 골에 최고 농도로 도달하기 위해서는 보상성 지체기(lag phase)가 있게 된다.

비록 정맥 주사후 혈중 농도는 즉시 최고 농도로 되겠지만, cephadrine, cefazolin, cephalothin이 치밀골에 최고 농도로 도달하는 데는 정맥주사 후 각각 25, 40, 45분이 걸린다. 망상 조직골은 혈류가 치밀골보다 빠르기 때문에 약물이 빠르게 최고 농도에 도달하며, 그 농도도 치밀골에서 보다 높다.

항생 물질이 골에 늦게 들어 가는 현상은 여러 요인으로 설명된다. 예전에는 골성 모세 혈관이 약물이 혈관에서 골의 간질액강으로 들어가지 못하도록 벽(barrier) 역할을 하여서 이 벽 때문에 감염된 골의 치료가 어려우며, 항생 물질을 계속하여 쓰지 않을 경우 재발하기 쉽다고 설명하였다.

이러한 가설은 beta-lactam 계 항생제(penicillins과 cephalosporins 등)와 아미노글리코시드계 항생물질 aminoglycosides에 대해서는 논란이 되어 왔다; 지금은 골성 모세 혈관이 약물이 치밀골의 세포 외액성 공간으로 들어 가는 것을 막는 특별한 벽이 아니라고 받아들여진다. 더군다나, 골조직에 실질적인 항생제의 분포는 volume of distribution techniques으로 정확하게 측정할 수 있는데, beta-lactam 계와 아미노글리코시드계 항생제를 상대로 이 방법으로 분포도를 측정한 결과, 정상적이거나 감염이 있건 간에 골의 세포 외액(간질액)에 많은 양의 약물이 분포되는 것으로 판명되었다. 따라서 항생물질의 골의 간질액으

* 연희동물병원

로의 투과성에 대한 과거의 가설은 근거가 없다는 것이 증명된다.

그러나, 항생제의 조직으로의 이동은 단백질과의 결합(혈장이나 조직 내에 있는 단백질의 결합부와 투여된 항생제 사이의 가역적인 결합)에 의해 감소될 수 있다. 하지만, 단백질과 결합하지 않은 유리 약물이 쉽게 혈장에서 조직으로 확산되며, 유리된 항생제 만으로도 세균에 대한 작용이 충분하기 때문에 단백질과의 결합의 잠재적인 임상적 중요성에 대해서는 많은 논란이 있다. 그러나, 체액 중의 약물의 농도는 체액에서의 약물의 단백질과의 결합 정도에 의해 결정된다는 점만은 중요한 사실이다.

단백질과의 결합이 많이 되는 것이 항상 해로운 것은 아니다; 과도하게 단백질과 결합된 약물은 배설율을 감소하는 반면, 단백질과의 결합이 가역적일 경우, 계속적으로, 결합된 항생제를 방출하므로 조직에서의 작용시간은 연장될 수 있다. 예를 들어서, 제 1 세대 세파로스포린 cephalosporin인 cefazolin의 경우, 이것의 단백질과의 결합율은 가장 높은데 (85%), 반해 혈장과 조직에서의 반감기는 가장 길다.

혈장에서의 단백질과 결합되는 율은 높지만 조직에 도달하면 단백질 결합율이 낮아지는 항생제가 있다. Cloxacillin은 혈장 단백질과 결합되는 율이 높다 (95%); 하지만 관절낭 액에서는 혈장에서 보다 단백질과의 결합율이 낮다고 여겨진다. 그러나, 단백질과 결합하지 않은 유리(active)된 것의 농도는 혈장에서와 비슷하다. 간질액, 골, 관절액에 대한 연구 결과는 약물의 단백질 결합과 조직 통과와는 아무런 연관이 없는 것으로 판명되었다. 또한, 단백질과의 결합이 조직에서 활성이 있는 항생제의 농도에 대해서 미치는 특별한 영향은 아주 적은 것으로 판명되었다.

단백결합외에도 항생제의 조직 통과에 영향을 주는 많은 요인이 있다. 조직에서의 농도는 약물과 그 조직의 지방친화성향, 조직의 국소 pH와 온도에 의해 결정된다.

낮은 pH를 갖는 감염 부위에서는, 감염소와 주위 조직간에 pH의 차가 발생한다; 이러한 pH차는 알칼리성 항생제에 우선적으로 포착된다. 낮은 pH는 어떤 항생제에 의해 더욱 낮아져서 결과적으로 최소 억제 농도(minimum inhibitory concentration; MIC)를 증가시킨다. 실험적으로 norfloxacin, ciprofloxacin, 그

리고 다른 quinolone계 항생제에서 pH가 감소되면 MIC는 4~16배 증가한다. 조직이 감염된 경우도, 단백질과 결합된 항생 물질이 파손된 모세 혈관을 통해 누출되어 조직으로 확산되기 때문에 약물의 투과에 영향을 준다.

정형외과 항생제 요법의 일반적인 원리 (General principles of antibiotic therapy in orthopedics)

항생제의 선택시에는 많은 임상적인 가변성을 고려해야 하는데, 이때에는 세균의 미생물학적 성상, 환축의 상태, 그리고 사용되어질 항생제의 약동학적 특성이 반드시 고려되어야 한다. 또한 항생제의 특별한 독성, 약물간의 상호작용, 혈장 반감기, 배출되는 경로, 약의 가격, 투여 경로와 투여 빈도도 고려하여 항생제를 선택하도록 한다. 일반적으로는 독성이 가장 적고, 효과적이며, 가격에 비해 살균력이 뛰어난(배양과 감수성 결과를 토대로) 항생제가 선택된다.

세균성 골수염은 종종 만성적이고 깊숙하게 자리 잡고 있으며 혈액 공급도 제한되는 양상을 보인다. 이러한 사례에서의 수술적 변연 절제, 부골의 제거, 배액로의 설치, 그리고 골조직의 재고정시에는 반드시 항생제를 사용하여야 한다. 이때에는 국소 조직의 성상이 허혈상태로 혈액 공급이 감소되었기 때문에, 혈장과 조직에서의 농도가 최고로 되어 작용 부위에도 도달할 수 있게, 항생제는 정맥 주사를 하여야 한다.

이러한 치료법은 감염 해결의 가능성을 최대화 할 것이지만 수의학에서는 항생제를 장기적으로 정맥으로 투여하는 것은 경비상에 한계가 있으므로, 이와 같은 경우, 정맥 주사는 처음 1주일 정도만 실시하고 나머지 4~6 주간은 경구투여로 대신하는 것이 경비상의 문제를 해결하는 한 방법이다.

세균의 감수성에 대한 보고는 간혹 혼동스러울 수 있는데, 이는 in vitro에서의 검사 방법, 감수성과 저항성에 대한 판단 기준 그리고 치료의 성공과 실패를 묘사하는 방법에 많은 차이가 있기 때문이다. 실험관 내에서의 감수성 검사는, 생체에서 세균의 감수성을 예상하는 것보다 더 정확하게 항생제에 대한 저항력을 측정할 수 있다. 그러나 이러한 이유에도 불구하고, 환축의 임상적 경과에 대한 지식이 바탕이 되어야지만, 실험관내 검사가 감염에 대한 치료

제를 선택하는데 있어서 효과적인 방법이 될 수 있다는 것을 명심하여야 한다.

최소 억제 농도(MIC)는 가장 훌륭한 치료 지침이다; 그러나, 항생제를 여러 농도로 투여하여도 골조직에 도달한 농도가 항상 유효 농도가 되는 것은 아니다. 일반적으로는 혈장 항생제의 농도가 세균에 대한 최소 억제 농도의 4배 이상으로 항상 유지되도록 항생제를 투여하는 것이 권장되고 있지만, 이러한 권장 사항이 골 조직에서의 농도도 보증하는 것은 아니기 때문에 골조직에 대한 유효성은 의문시된다.

항생제의 투여에 있어서 최소 살균농도(minimum bactericidal concentration 또는 MBC)가 MIC보다 더 좋은 지표가 될 수 있지만 이 농도는 대부분의 항생물질에서 MIC 보다 약간 더 높다. 골수염의 치료시 혈장 항생제의 측정 방법으로 혈장 살균 역가(serum bactericidal titer 또는 SBT)의 측정이 권장된다. MBC와 SBT는 대부분의 환측에서는 중요하지 않지만, 침입한 세균이 매우 감수성이 있기 때문에(ie, MIC가 낮은 경우) 측정되는 경우가 있다.

배양과 감수성 검사 결과가 나올 때까지는, 침입한 세균을 추정하여 감수성이 있는 항생제로 치료를 시작하는 것이 필요하다. 소동물에서 감염된 골이 소화기 내용물에 오염되지 않았다면, 감염된 세균은 대부분의 경우 beta-락탐아제 생성 포도상구균속이라 추정된다. 이런 경우 페니실린penicillin, 아목시실린amoxicillin, 그리고 암피실린ampicillin은 효과가 없으며, 주로 그람양성세균에 작용하는 살균성 bactericidal, beta-락탐아제-저항성 항생제(oxacillin 또는 cloxacillin) 또는 제 1 세대 세파로스포린이 선택된다. 특별히, 그람 음성 세균의 감염이 추정되면, 경험적으로 복합 항생제(예, oxacillin과 Aminoglycoside)를 검사 결과가 나올 때까지 투여한다.

정형외과에서 주로 이용되는 항생제(Antibiotics commonly used in orthopedics)

1. 베타 락탐계 항생제(beta-lactam antibiotics)

페니실린penicillin과 세파로스포린cephalosporin이 베타 락탐beta-Lactam계의 항생제로 분류된다. (Table I). 페니실린은 다시 비합성(penicillin G), beta-lact-

am 저항성 또는 항포도상 구균성antistaphylococcal(oxacillin, cloxacillin), 그리고 작용 범위가 확장된 것(ampicillin, amoxicillin, carbenicillin등)으로 분류되며, 세파로스포린도 역시, 발견된 시기, 화학적 구조, 치료 효과에 따라 세 세대로 분류된다. 페니실린과 세파로스포린은 정상적인 골이나 감염된 골에 잘 침투하여 높은 농도를 유지한다는 것이 실험적으로나, 임상적으로 증명되었다.

페니실린(penicillins)

페니실린은 베타-용혈성 연쇄상 구균과 감수성이 있는 포도상구균속에 대해 주로 작용하는데, penicillin G는 값도 저렴하며 이러한 세균에 대해서도 매우 유효하나, 저항성을 획득하는 경향 때문에 이용을 꺼린다. 하지만, 소동물 정형외과환측에서는 저항성을 획득하는 세균에 의한 감염은 매우 드물다.

베타-락탐아제 lactamase 생성 포도상구균속이 골의 감염시 자주 검출된다. 이런 경우 베타-락탐아제 저항성 반합성 페니실린이 주효하다. 이러한 것으로는 옥사실린 oxacillin, 크록사실린 cloxacillin, 그리고 amoxicillin-Clavulanate가 있으며, 주로 포도상구균 감염이 예상되거나 확인 될때에 선택된다.

아미노페니실린 aminopenicillin과 카복시페니실린 Carboxypenicillins(ampicillin, amoxicillin, Carbenicillin)은 페니실린 G의 그람 음성 균에 대한 살균범위를 확장시켜 놓은 합성된 광범위 항생제인데, 이러한 페니실린은 포도상구균성 베타-락탐아제에 대해 저항성이 없어 일반적으로 포도상구균의 감염시에는 권장되지 않는다.

암피시린 ampicillin과 아목시실린 Amoxicillin은 그람 양성 세균과 혐기성 세균에 대해 페니실린 G 보다 효과가 약간 떨어지나, 그람 음성 세균(특히, E.coli, proteus, 그리고 salmonella)에 대해서는 효과가 탁월하다. 카벤니실린 carbenicillin과 티카실린 ticarcillin은 Acinetobacter, Enterobacter, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa에 매우 효과적이다. 그리고 항슈도모나스제 antipseudomonal agent로 이 두 약제를 이용할 때에는, 단독으로 처방하면 저항균이 발현되므로, 반드시 아미노글라이코시드 aminoglycoside와 병용하도록 한다. 개의 골감염에는 대부분의 경우 베타-락탐아제 저항성 반합성 페니실린 beta-lactamase-resistant semisynthetic penicillins(oxacillin, cloxacillin, amoxicillin-clavulanate)이 선택된다.

세파로스포린(cephalosporins)

세파로스포린계 항생제는 자연적 화합물(cephalosporin C)의 반합성 유도체이며, 페니실린과 마찬가지로 살균성 항생제 bacterocidal 이다. 이 약물은 세대별로 분류되는데, 차 세대의 약물이 전적으로 약효가 뛰어난 것은 아니다. 제 일 세대 세파로스포린은 포도상구균속과 다른 그람 양성 세균에 대해 제 이, 제 삼 세대 세파로스포린보다 더 효과적이며, 또한 E.coli, Klebsiella, Proteus mirabilis같이 자주 대하게 되는 그람 음성 간균에 대해서도 효과적이다. 그리고, Bacteroides fragilis같이 beta-락탐아제 생성균을 제외한 대부분의 혐기성 세균에 대해서도 작용한다.

제 이 세대 세파로스포린은 주로 그람 음성 세균에 대하여 보다 넓은 항균력을 갖는다. 그람 음성 beta-락탐아제 생성 균에 대하여 제 일 세대보다 더 많은 저항성을 갖는다. 제 삼 세대 세파로스포린은 그람 음성간균에 대해 보다 더 효과적이며 개중에는 특별히 Pseudomonas aeruginosa에 대해 효과적인 것도 있다. 제 일, 제 이 세대보다 효과가 오래 지속된다. 제 일, 제 이 세대 세파로스포린은 정상 골조직이나 골수염이 있는 골조직에 모두 투과성이 좋은 것으로 증명되었다.

제 일 세대 세파로스포린에는 cephalothin, cephalirin, cephradine, cephalixin, cefazolin이 포함되며 정형외과에서 널리 사용되는 세파로스포린이다. 그리고 이들 제 일 세대 세파로스포린 간에는 항균력 상에 특별한 차이점은 인정되지 않는다. 다만 cefazolin은 다른 것에 비해 혈장과 골조직에서 높은 농도를 장기간 유지하기 때문에 수술 전의 예방 목적으로나 감염이 치료에 널리 선택된다.

제 이 세대 세파로스포린은 그람 음성 세균의 감염시에 선택되는데, 반드시 원인 세균이 제 일 세대 세파로스포린에 저항 균주일 경우에만 사용하도록 한다. 주로 사용되는 제 이 세대 세파로스포린은 cefamandol과 cefoxitin이다. Cefoxitin(기술적으로는 진정한 세파로스포린이 아니고 cephamycin)은 혐기성 세균의 감염에 특히 유효하다.

제 삼 세대 세파로스포린의 골조직에서의 이용에 대한 자료는 극히 제한적이다. 그리고 이 약의 가격과 골감염에 관여하는 세균에 비교하여 이 약의 작용 범위가 제한적이라는 이유로 인해 동물에서 이 약을 적용하는 경우는 드물다.

제 일 세대 세파로스포린은 beta-락탐아제 생성 포

도상구균을 포함하여 감수성이 있는 그람 양성 세균과 야간의 그람 음성 간균에 의한 감염시에 선택된다. 또한 이 약제는 정형외과 수술시 감염의 예방 목적으로도 권장된다. 제 이 세대 세파로스포린계 항생제는 제 일 세대 세파로스포린에 내성을 갖는 그람 음성 세균과 혐기성 세균에 의한 감염시에만 사용되어야 하며, 제 삼 세대 세파로스포린의 일반적인 사용은 권장되지 않는다.

2. 아미노글리코시드족 항생물질(aminoglycosides)

이 항생제는 페니실린이나 세파로스포린 보다 독성이 더 강한데도 불구하고 초기의 경험적인 치료시에 중요하며 그람 음성 균의 감염시 최종적 치료제로 꼭 필요한 경우도 간혹 있다. 겐타마이신gentamicin, 아미카신amikacin, 토브라마이신tobramycin이 골 조직에서 효과적으로 투과 된다는 것이 많은 연구 결과, 입증되었다.

이들은 장내균과 Enterobacteriaceae(E.coli, Klebsiella, Serratia, Enterobacter, Proteus)와 Pseudomonas aeruginosa에 대하여 살균작용 bactericidal을 갖지만 혐기성 세균에는 작용하지 못한다. 2세대 세파로스포린과 플루오로퀴놀론 fluoroquinolone의 개발로 인해 골의 감염에 독성이 강한 아미노글리코시드족 항생제를 선택하는 경우가 줄어들고 있다. 이러한 경향은 장기간의 항생제 투여를 요하는 감염시에는 더욱 확실하다.

3. 클린다마이신(clindamycin)

클린다마이신은 그람 양성 균과 혐기성 세균에 대해 작용하는 린코마이신양 항생제 lincosamide antibiotic(특별히, chlorosubstituted lincomycin)이다. 클린다마이신은 정상적인 골도 잘 투과하며, 실험적으로 유발시킨 포도상구균성 골수염의 치료에도 효과가 있다. 또한 혐기성 세균에 대해서 매우 효과적이며 B.fragilis와 페니실린과 일 세대 세파로스포린에 저항성이 있는 베타-락탐아제양성세균 beta-lactamase-positive organisms에도 사용할 수 있다. 클린다마이신은 반합성 페니실린과 일 세대 세파로스포린에 원인이 되는 포도상구균이 저항성이 있거나 또는 반응을 보이지 않을때, 또는 혐기성 세균의 감염이 예상 또는 확실할 때 고려되어야 한다.

4. 플루오로퀴놀론(fluroroquinolones)

그람 음성 세균과 포도상구균속에 대한 광범위한 효과로 인해 골 감염의 치료에 새로운 퀴놀론제quinolones가 선택된다. 반면, 이 약제는 혐기성 세균에 대해서는 작용하지 못한다. 현재 시판되고 있는 퀴놀론은 골 조직에로의 투과성이 뛰어나며, 경구적인 투여가 용이하기 때문에 감수성이 있는 만성 감염에 선택될 수 있다.

시프로플로싸신

ciprofloxacin은 퀴놀론의 대표적인 것으로 골과 관

절의 감염 치료 효과에 대해서는 임상적인 평가를 받고 있다. Enrofloxacin(바이트릴)은 수의약품중에서는 가장 최근에 허가된 퀴놀론으로 연조직의 감염에는 매우 효과적이라는 것이 증명되었다 : 그러나 골조직에서의 성취할 수 있는 농도에 대한 평가는 아직 결여되어 있으며, 이 약제에 대해서 내성이 획득된다는 것이 보고되고 있다. Ciprofloxacin(과 enrofloxacin)은 감수성이 있는 세균에 의한 골수염의 장기적인 관리 시에 매우 유용할 것이다. 그러나 저항균주에 관한 보고가 증가하고 있음을 볼때 무분별한 사용은 삼가 해야 한다.

표 1. 소동물 정형 외과에서 주로 이용되는 항생물질

Agent	Dose (mg/kg)	Route	Interval (hours)
Amikacin ^{a,b}	10	IV, IM, SC	8
Amoxicillin	20 to 30	IV, IM, SC, PO	6 to 8
Amoxicillin-clavulanate	22	PO	6 to 8
Ampicillin	22	IV, IM, SC, PO	6 to 8
Cefadroxil	22	PO	8 to 12
Cefazolin	22	IV, IM, SC	6 to 8
Cefotaxime	20 to 40	IV, IM, SC	6 to 8
Ceoxitin	22	IV, IM	6 to 8
Ceftazidime ^c	25	IV, IM	8 to 12
Cephalexin	22 to 30	PO	6 to 8
Cephalothin	22 to 30	IV, IM, SC	6 to 8
Cephapirin	22	IV, IM, SC	6 to 8
Cephradine	22	IV, IM, SC, PO	6 to 8
Ciprofloxacin	11	PO	12
Clindamycin ^{d,e}	11	IV, IM, PO	8 to 12
Cloxacillin	10 to 15	IV, IM, PO	6 to 8
Enrofloxacin	5 to 11	PO	12
Gentamicin ^{a,b}	2	IV, IM, SC	8 to 12
Oxacillin	22	IV, IM, SC, PO	6 to 8
Penicillin G(aqueous)	20,000 to 40,000 IU	IV	6

- 신장과 귀에 독성이 있다. 투여 기간 중에는 신장 기능을 검사한다.
- 일주일간만 투여한다.
- Pseudomonas에 유일하게 효과적이다.
- 근육주사시 고통을 느끼며, 정맥주사하면 정맥염을 유발한다.
- 비경구적으로는 8시간마다, 경구적으로는 12시간마다 투여한다.