

骨血腫内に 있어서 抗生物質浸透에 관한 實驗的 研究*

서울대학교 大學院 齒醫學科 口腔外科學 專攻

(主任教授 金 圭 植)

(指導教授 南 日 祐)

李 仲 益

一 目 次

- I. 緒 論
- II. 實驗材料 및 方法
- III. 實驗成績
- IV. 考 按
- V. 結 論
- 參考文獻
- 英文抄錄

I. 緒 論

抗生物質이 出現됨에 따라 細菌感染症治療에 劃期的인 進歩가 이루어졌으며, 最近에는 一般의인 外科의 處置前後에 發生 可能한 感染症을 豫防하기 爲하여 局所的 및 全身의으로 抗生物質을 廣範圍하게 投與하고 있다. 그러나 感染症豫防을 爲하여 投與하는 抗生物質이 그 機能을 發揮 못하고 오히려 새로운 耐性菌의 出現을 惹起시킨다는 것이 많은 臨床學의 研究 報告^{1, 2, 7, 8, 14)}에 依해 指摘됨으로써, 抗生物質의 豫防의 投與의 有效性이

實證되지 못하고 있다.

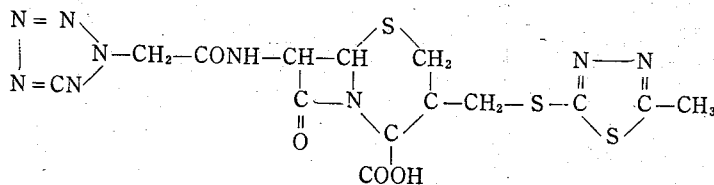
이러한 臨床的 報告에 反하여 實驗的 研究에 依하던 汚染된 軟組織 創傷部位의 感染發生率을 適切한 抗生物質 投與로 減少시킬 수 있었다고 하였다^{3, 13)}.

口腔外科 領域의 手術은 骨切斷術, 骨移植術, 骨折整復術 等 骨組織을 取扱하는 境遇가 許多한데, 軟組織 創傷과는 달리 骨血腫을 必然的으로 隨伴하는 것이 特異한 點이다. 骨血腫은 血管이 적고 培養基로써의 性質로 因해 感染發生率이 높기 때문에 抗生物質 投與後 骨血腫內浸透與否 및 持續時間은 臨床的으로 重要한 意義를 갖는다²²⁾.

이에 著者는 骨血腫內 抗生物質의 濃度 및 持續時間을 研究하고자 雄性家兔 大腿骨內에 骨血腫을 人爲的으로 形成한 後 一定時間 間隔으로 採取하여 抗生物質을 檢出하였다.

本 實驗을 爲해 投與된 抗生物質은 Cefazolin으로써 7-aminocephalosporanic acid를 母核으로써 1967年 日本 藤澤藥品中央研究所에서 새로이 開發合成된 Cephalosporin C系 誘導體의 新抗生物質이다. (Fig. 1.)

Cefazolin의 抗菌作用은 다른 Cephalosporin系 抗生物質과 마찬가지로 Penicillin의 作用機轉과 類似하여 細菌의 細胞膜 形成을 抑制함으로써⁶⁾ 殺菌의 效果를 나



7-1-(1H)-tetrazolylacetamido-3-2-(5-methyl-1,3,4-thiadiazolyl)-thiomethyl-cephem-4-carboxylic acid
(C₁₄H₁₃O₄N₈H; molecular weight:476.49)

Fig. 1. Chemical Structure of Cefazolin

* 本 論文의 要旨는 1975年 11月 8日 第17回 大韓口腔外科學會 學術大會에서 發表하였음.

내며 抗菌範圍는 *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris* 및 *Streptococcus fecalis*를 除外한 Gram陽性菌과 Gram陰性菌 全域에 걸쳐 廣範圍한 抗菌力을 가지며^{17, 19, 20} 특히 葡萄狀球菌, 肺炎球菌, 大腸菌, 肺桿菌과 *Proteus mirabilis*에 對한 抗菌力이 매우 強하다고 한다.

II. 實驗材料 및 方法

著者는 體重 2.0kg, 內外의 健康한 雄性家兎 17頭의 大腿骨에 가로 0.5cm, 세로 0.3cm, 피도록 두개의 長方形細隙을 약 1.5cm의 距離를 두어 各各 形成하였다. 骨皮質門(cortical window)을 除去後 骨髓를 spoon excavator로 可能한 많이 搔爬하여 骨血腫이 集積할 수 있는 餘地를 만들어 주었으며, 두개의 長方形細隙은 silastic으로 被蓋하였다(Fig. 2 參照).

上記 操作은 本實驗을 위하여 使用된 49頭에서 各各 試行되었으나 實驗操作上의 誤差로 因해 17頭만이 本實驗에 供與되었다.

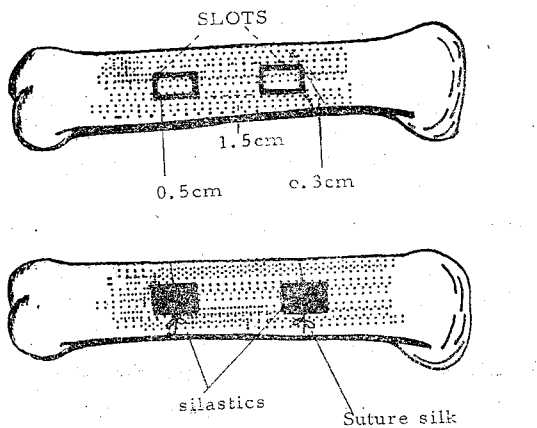


Fig. 2. Diagram of the rectangular slots.

Cefazolin은 體重Kg. 當 10mg.을 5個의 實驗群에 1回씩 投與하여 最後投與 時間으로 부터 1, 3, 6, 및 10時間 間隙으로 骨血腫 및 循環血液를 採取하였다. 5個 實驗群을 살펴보면 다음과 같다.

- 第 1 群 : 骨血腫 形成前 抗生物質 投與群
- 第 2 群 : 骨血腫 形成直後 抗生物質 投與群
- 第 3 群 : 骨血腫 形成後 1日 經過後 抗生物質 投與群
- 第 4 群 : 骨血腫 形成後 3日 經過後 抗生物質 投與群
- 第 5 群 : 骨血腫 形成後 5日 經過後 抗生物質 投與群

試料 採取直後 1500r. p. m.에서 20分間 遠心分離시켜 血漿內 抗生物質濃度를 測定할 때까지 -20°C 에서 血漿을 凍結保存하였다.

抗生物質濃度測定은 *Sarcina Lutea* ATCC 9341을 檢定菌으로 利用하여 寒天平板擴散法²¹으로 測定하였다. 즉, 100ml.의 nutrient broth에 檢定菌을 混合하여 分光光度計에서 550m. m.에서 0.47의 光學的密度(optical density)를 갖도록하여 *Sarcina suspensin*을 만들었다. 그리고 30gm.의 trypticase soy broth와 15gm.의 agar를 1000ml. 蒸溜水에 混合하여 滅菌시킨후 56°C 에서 重湯하였다. 重湯한 agar 300ml.와 *Sarcina suspension* 1ml.를 混合하여 平板培地에 20ml.씩 부어넣은후 冷却시켜 直徑 2.0mm.의 擽孔缺으로 well을 形成하였다.

凍結保存시킨 血漿을 形成된 well에 寒天表面과 一致하게 넣고 培養하여 菌阻止帶를 測定하였으며, 誤差를 減少시키기 爲하여 Cefazolin의 濃度를 倍數稀釋法으로

Table 1. Antibiotic standards

Concentration	Inhibition zone
31.2 mcg. per ml.	23.20 mm.
15.6 "	16.21 mm.
7.8 "	10.91 mm.
3.9 "	7.34 mm.
1.95 "	5.53 mm.

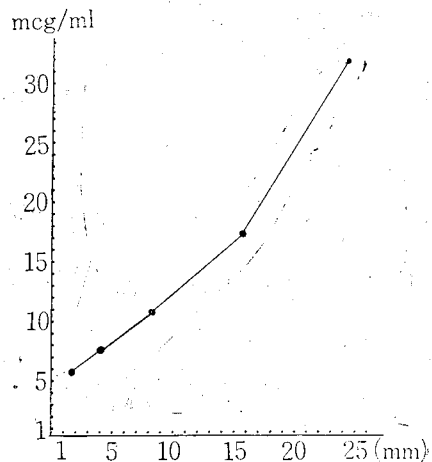


Fig. 3. Antibiotic Standards.

稀釋시켜 標準曲線은 Cefazolin의 既知濃度가 31.2, 15.6, 7.8, 3.9, 1.95 μ g./ml.에서 菌阻止帶를 3回測定하여 平均値를 算出해서 作成하였으며 1.95 μ g./ml.以下에서는 菌阻止帶를 測定할 수 없었기 때문에 濃度를 零으로 表示하였다(Table 1. 및 Fig. 3. 參照).

III. 實驗成績

第1群: 循環血液에서 Cefazolin 投與 1時間後의 濃度

는 15.9 μ g./ml.였으며 10時間經過後에서는 1.95 μ g./ml.以下로 나타났다. 投與 1時間後의 骨血腫內濃度는 17.5 μ g./ml.로 나타났으며, 投與後 10時間에서는 測定할 수 없었다. 全般的으로 骨血腫內濃度는 循環血液內濃度보다 약간 높은 傾向을 보였다(Table 2 및 Fig. 4 참조).

第2群: Cefazolin投與 1時間後의 循環血液內濃度는 15.7 μ g./ml.로써 骨血腫內濃度 12.1 μ g./ml.보다 높은 傾向을 보였다. 投與 3時間後에서는 骨血腫內 抗生物質濃度가 循環血腫內濃度보다 높은 것으로 나타났다. 循

Table 2. Antibiotic Concentration Obtained.

時間	1 時 間		3 時 間		6 時 間		10 時 間	
	循環血液內濃度	骨血腫內濃度	循環血液內濃度	骨血腫內濃度	循環血液內濃度	骨血腫內濃度	循環血液內濃度	骨血腫內濃度
第 1 群	15.9 μ g./ml.	17.5 μ g./ml.	7.8 μ g./ml.	11.7 μ g./ml.	2.1 μ g./ml.	3.0 μ g./ml.	—	—
第 2 群	15.7 μ g./ml.	12.1 μ g./ml.	6.3 μ g./ml.	7.5 μ g./ml.	—	2.3 μ g./ml.	—	—
第 3 群	12.3 μ g./ml.	7.5 μ g./ml.	5.8 μ g./ml.	5.2 μ g./ml.	—	2.2 μ g./ml.	—	—
第 4 群	12.3 μ g./ml.	4.7 μ g./ml.	5.8 μ g./ml.	1.95 μ g./ml.	—	—	—	—
第 5 群	12.3 μ g./ml.	—	5.8 μ g./ml.	—	—	—	—	—

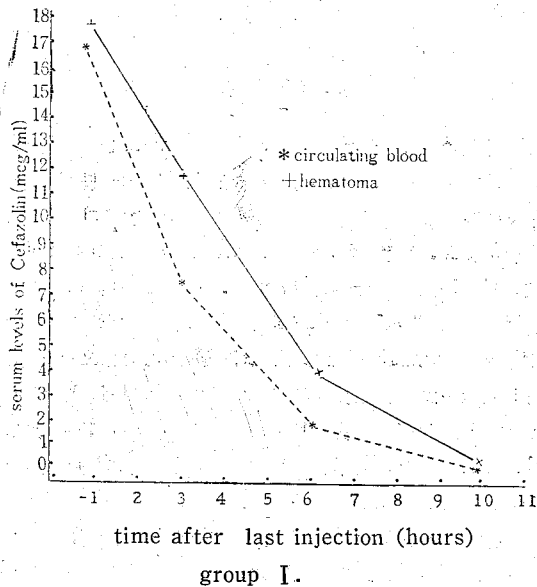


Fig. 4. Postoperative levels of Cefazolin in the circulating blood and hematoma in rabbits given ten mg./kg. of body weight Intramuscularly before operation.

環血液에선 投與 6時間後부터 測定할 수 없었으나 血腫內濃度는 投與 10時間後에서 測定할 수 없었다.(Table 2. 및 Fig. 5. 參照)

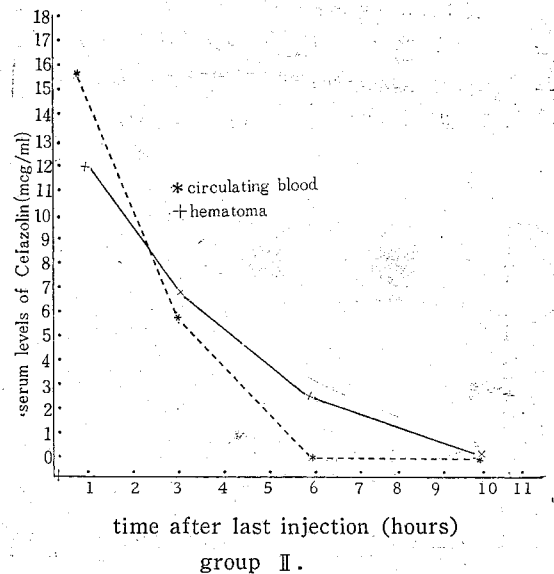


Fig. 5. Postoperative levels of Cefazolin in the circulating blood and hematoma in rabbits given ten mg./kg. of body weight intramuscularly after operation.

第3群: 投與 1時間後의 骨血腫內濃度(7.5 μ g./ml.)는 循環血液內濃度(12.3 μ g./ml.)보다 낮은 것으로 測定이 되었으며, 漸進的으로 減少하는 傾向을 보였고 投與 10

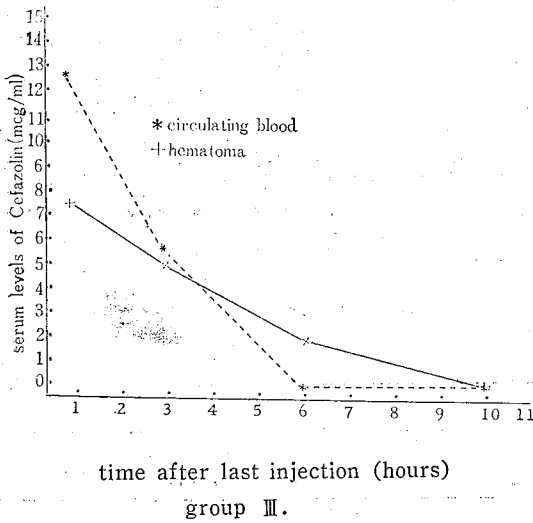


Fig. 6. Postoperative levels of Cefazolin in the circulating blood and hematoma in rabbits given ten mg./kg. of body weight intramuscularly beginning twenty-four hours after operation.

時間後에는測定할수 없었다.(Table 2. 및 Fig 6. 參照)
 第 4 群 : 投與 1 時間後의 骨血腫內 濃度(4.7 μ g./ml.)
 는 以前實驗群에서의 骨血腫內 濃도에 比하여 낮은 것으로 測定이 되었으며 持續時間도 짧아서 投與 6 時間後에서 消失되었다(Table 2. 및 Fig. 7. 參照).

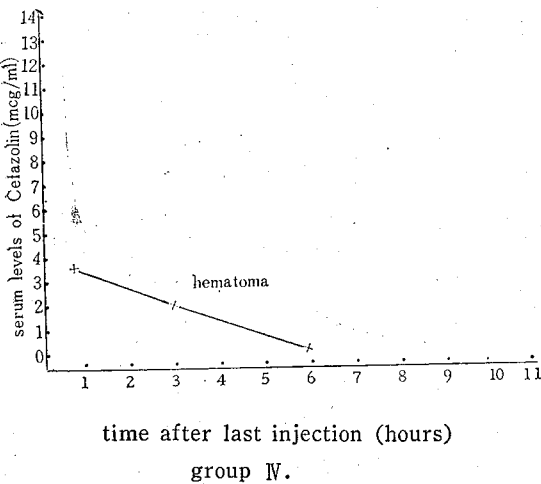


Fig. 7. Postoperative levels of Cefazolin in hematoma in rabbits given ten mg./kg. of body weight intramuscularly for one doses beginning seventy-two hours after operation.

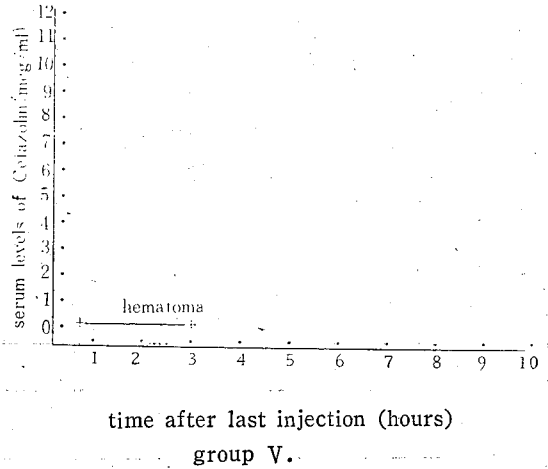


Fig. 8. Postoperative levels of Cefazolin in hematoma in rabbits given ten mg./kg. of body weight intramuscularly for one doses beginning 120hrs. after operation.

第 5 群 : 骨血腫內 Cefazolin의 濃도를 測定할 수 없었다(Table 2. 및 Fig. 8. 參照).

IV. 考 按

細菌性 心內膜炎 治療時 Sulfonamide로는 効力を發揮하지 못하자⁵⁾ 抗菌製劑의 血餅內 浸透에 관한 研究가 始作된 以後 Penicillin이 心內膜炎에 効果가 있음이 報告되었고, 몇몇 學者들이 Penicillin의 血餅內 浸透에 關하여 研究報告를 하였다^{15), 16)}. Weinstein, et al.²¹⁾ (1951)은 家兔皮下에 血餅을 形成해서 Penicillin을 筋注한 後, 循環血液과 血餅內 濃도를 測定하였으나 一定 時日이 經過後 血餅內 濃도는 測定하지 않았다. Willson et al.²²⁾ (1971) 家兔大腿骨에 人爲的인 骨血腫을 形成하여 Penicillin의 浸透에 關한 研究를 報告한 바 있다.

Weinstein et al.²¹⁾, O'connell et al.¹⁸⁾ 및 Willson et al.²²⁾의 研究報告에 依하면 血餅내지는 骨血腫內에서의 抗生物質의 活動性은 循環血液內의 活動性보다 長期間 持續됨을 觀察할 수 있었다고 하였다. 著者の 實驗에서도 骨血腫形成前 抗生物質 投與群, 骨血腫形成後 抗生物質 投與群, 및 骨血腫形成 1日經過後 抗生物質 投與群에서 骨血腫內 抗生物質의 活動性을 長期間 觀察할 수 있었다. 이와같이 骨血腫內 抗生物質의 持續時間이 긴 理由는 血餅이 反透過性 膜으로 作用하여 血漿을 둘러싸고 있음으로써 濃度勾配에 의해 被動擴散되어 血

液과 서로 交換되기 때문인 것으로 推則된다.

日本の Kondo^{9, 10, 11, 12})는 오랜기간에 걸쳐 여러가지 抗生物質을 使用하여 行한 一聯의 實驗을 通하여 血腫內 濃度를 測定하였던 바 血腫 形成前 抗生物質 投與群이 血腫 形成後 抗生物質 投與群보다 血腫內 抗生物質의 濃度가 높았음을 報告하였다.

著者の 實驗結果, 骨血腫 形成前 抗生物質 投與群(第 1群)과 骨血腫 形成後 抗生物質 投與群(第 2群)에서 骨血腫 및 循環血液內 抗生物質의 濃度를 比較해 볼때 Kondo^{9, 10, 11, 12}) Willson et al.²²⁾의 研究結果와 類似함을 볼 수 있었다. 上記 結果로 口腔外科領域의 手術에서 感染症을 豫防하기 爲하여 豫防的 投與를 해야 한다는 것을 示唆하고 있지만, 臨床的으로 應用할때 그 妥當性은 立證될 수 없다고 思料된다.

骨血腫 形成 5日 經過後 投與群(第 5群)에서 骨血腫內 抗生物質 濃度를 測定할 수 없었던 것은 時日이 經過함에 따라 骨血腫의 器質化가 進行됨으로써 血漿量의 減少로 因해 形成한 well을 채울 수 없었기 爲하므로 推測한다²²⁾.

本 實驗에서 1.95 μg./ml. 以下에서 濃度測定을 할 수 없었지만 1.95 μg./ml. 以下에서도 殺菌作用이 있기 때문에 實際에 있어서는 骨血腫內 殺菌作用은 本 實驗의 觀察結果보다 더 持續된다고 볼 수 있다.

V. 結 論

著者は 白色雄性家兔의 大腿骨에 長方形 細隙을 形成한 後 人爲的 骨血腫을 形成시켜 骨血腫內 抗生物質의 浸透 및 持續時間을 研究하였던 바 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 骨血腫 形成前 抗物質投與群이 骨血腫 形成後 抗生物質 投與群 보다 骨血腫內 抗生物質 濃度가 높은 傾向을 보였다.

2. 骨血腫內 濃度는 骨血腫 形成과 採取時間이 經過함에 따라 漸進的으로 減少하는 傾向을 보였다.

3. 骨血腫 形成 5日 經過後 抗生物質 投與群에서는 骨血腫內 濃度를 測定할 수 없었다.

(本 論文을 完成함에 있어 指導校 閣하여 주신 主任教授 金圭植先生님과 指導教授 南日祐先生님께 深甚한 謝意를 表하며 始終助言을 아끼지 않으신 丁東均教授님, 微生物學科 權炳世先生, 親友인 高麗大學校 微生物學科 成仁華先生 및 口腔外科教室員 여러분께 깊은 感謝를 드립니다.)

參 考 文 獻

1) Altermeier, W. A., Culbertson, W. R., and Vetto, Mark: Prophylactic antibiotic therapy.

(Editorial) Arch. Surg., 71: 2-6, 1955.

- 2) Barnes, J., Pace, W.G., Trump, D.S., and Ellison, E. H.: Prophylactic Postoperative Antibiotics. A controlled study of 1007 cases. Arch. Surg., 79: 190-196, 1959.
- 3) Bennett, J. V., Brodie, J. L., Benner, E. J., Kirby, W. M. M.: Simplified accurate method for antibiotic assay of clinical specimens. Appl. Microbiol., 14: 170-177, 1966.
- 4) Dinnen: A period of unusual microbial susceptibility in experimental staphylococcal infection. J. Infect. Dis., 108: 174-180, 1961.
- 5) Duncan, C. N., and Faulkner, J. M.: Penetration of blood clot by Sulfonamide, Sulfapyridine, Sulfathiazole and Sulfamethylthiazole. Am. J. M. Sc., 200: 492, 1940.
- 6) Goodman, L. S., and Gilman, A.: The pharmacological basis of therapeutics, 4th ed.. Mcmillan Co., New York, 1970.
- 7) Johnstone, F. R. C.: An assessment of prophylactic antibiotics in General Surgery. Surg., Gyne., Obstet., 116: 1-10, 1963.
- 8) King, G. D.: The case against antibiotic prophylaxis in major head and neck surgery. Laryngoscope, 71: 647, 1961.
- 9) Kondo, S.: Experimental studies on the chemotherapy of open fractures. Distribution of kanendomycin concentrations in the blood and in the bone marrow. Bull. Osaka Med. Sch., 15: 114-126, 1969.
- 10) Kondo, S.: Experimental studies on the chemotherapy of open fractures. The distribution of kanendomycin concentrations in the blood and in the fracture hematoma. Bull. Osaka Med. Sch., 15: 127-136, 1969.
- 11) Kondo, S., Marumo, M., Takeda, K., Kojima, S., and Kunishima, I.: Experimental studies on the chemotherapy of open fracture. Clinical studies on the distribution of Cephalosporin C antibiotics and penicillin G concentrations in human bone marrow and bone marrow bleeding. Bull. Osaka. Med. Sch., 19(1): 12-44, 1973.
- 12) Kondo, S.: Experimental studies on Cephalosporin C antibiotics and penicillin G concentration in the bone marrow and in the fracture

- hematomas after intramuscular and Local administration. Bull. Osaka Med. Sch., 19(2): 90-131, 1973.
- 13) McCune, R. M., Dinsen, P., and Batten, J. C.: The influence of antimicrobial agents total populations of staphylococcal in animal tissues. J. immun., 85: 447-464, 1960.
- 14) Mckittrick, L. S., and Wheelock, F. C.: The routine of antibiotis in elective abdominal Surgery. Surg., Gyn., Obst., 99: 376, 1954.
- 15) Nathanson, M. H., and Liebhold, R. A.: Studies relative to the chemotherapy of bacterial endocarditis. Ann. Int. Med., 33: 1244, 1950.
- 16) Nathanson, M. H., and Liebhold, R. A.: Diffusion of Sulfonamides and Penicillin into fibrin. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 62: 83, 1946.
- 17) Nisbida, M., Matsubara, T., Murakawa, T., Mine, Y., and Yokota, Y.: In vitro and in vivo evaluation of Cefazolin a new semisynthetic cephalosporin. chemotherapy, 18: 481, 1970.
- 18) O'Connell, J. C., and Paul, M. E.: Fribin penetration by Penicillin. J. Lab. & Clin. Med., 73(2): 258-264, 1969.
- 19) Seiga, K., Yamaji, K., and Kawai, H.: Laboratory and clinical studies on Cefazolin, a new derivative of semisynthetic cephalosporin. Chemotherapy, 18: 778, 1970.
- 20) Ueda, Y., Matsumoto, F., Nakamura, N., Noda, K., Kobayashi, C., and Omori, M.: A study on Cefazolin. Chemotherapy, 18: 564, 1970.
- 21) Weinstein, L., Daikos, G. K., and Perrin, T. S.: Studies on the relationship of tissue fluid and blood levels of Penicillin. J. Lab. & Clin. Med., 38: 712, 1951.
- 22) Willson, F. C., Worcester, J. N., Coleman, P. D., and Byrd, W. E.: Antibiotic penetration of experimental long bone defects. J. Bone & Joint Surg., 53: 1622-8, 1971.
- 23) 椎木一雄: Cephalosporin系 抗生物質の口腔組織内移行に関する研究. 日本口腔外科学會雑誌, 21(3): 259-273, June. 1975.

（南）（山）齒科材料商社

代表 朴 鍾 五

大田市中洞 64~3

(地下道入口)

電話 (3) 5 6 6 0 番

THE EXPERIMENTAL STUDY ON THE ANTIBIOTIC PENETRATION
INTO BONE HEMATOMAS.

Joong Ik Lee, D.D.S.

Dept. of Oral Surgery, Graduate School, Seoul National University

(Led by Prof. Kyu Sik Kim, D.D.S., M.S.D. and Ph. D.)

(Directed by Assit. Prof. Il Woo Nam, D.D.S., M.S.D. and Ph. D.)

The bone wounds are unique in that they are inevitably accompanied by a hematoma. Because of its avascularity and properties as a culture medium, a hematoma increases the risk of infection in an operative wound.

The present author assayed skeletal hematoma in rabbit for Cefazolin (new semisynthetic cephalosporin C antibiotic) levels at the selected postoperative intervals.

The author created two rectangular slots at a distance of 1.5cm apart each other, measuring approximately 0.5 by 0.3 cm. in the diaphysis of the femur of healthy albino male rabbits weighing about 2.0 kilogram. After removing the cortical window of bone, the marrow was curetted to provide a space for accumulation of hematoma.

The slots were then covered with silastic.

Cefazolin, 10mg. per kilogram of body weight, was administered at varying intervals before and after operation.

The hematoma was collected at intervals after the last dose Cefazolin levels were done.

The results obtained were as follows:

1. In group one, the hematoma concentrations were much higher than those in group II
2. Hematoma concentrations descended gradually as the interval between operation and clot removal lengthened.
3. No Cefazolin was detected in the hematoma in group V.