

## 外科領域에서의 感染症에 對한 Vistamycin의 使用經驗

강정호 · 장운하 · 이홍섭 · 김병열 · 이정호 · 유희성

= Abstract =

### Clinical Studies on Ribostamycin sulfate

J.H. Kang, U.H. Chang, H.S. Lee, B.Y. Kim, J.H. Lee, H.S. Yu M.D.

Ribostamycin sulfate is a new aminoglycoside antibiotic which is effective against organisms resistant to other conventional antibiotics, Particularly E. coli, and Staphylococcus group.

Our clinical studies were performed on 20 patients who were admitted to Thoracic Surgical Dept of National Medical Center from May '77 to September '77, and the following results were obtained;

1. Among 20 patients, 13 were excellently improved and 4 responded moderately, but 3 patients were not improved.  
So, 85% of the patients were controlled with Ribostamycin sulfate administration.
2. The rate of effectiveness of Ribostamycin sulfate was 85.7% against E. coli, 92.3% against Staphylococcus, and 75% against klebsiella, revealing 83.3% in average.
3. No side effects were observed.
4. From our clinical studies, Ribostamycin sulfate is expected to possess in high therapeutic value in surgical infections caused by both gram positive and negative microorganisms.

### I. 서 론

1944년 S.A. Waksman이 *Streptomyces griseus*로부터 Streptomycin을 분리한 이래, Kanamycin, Gentamicin, Aminodeoxykanamycin, 최근엔 개발된 Amikacin, Dibekacin에 이르기까지 Aminoglycoside계 항생물질은 장족의 발전을 거듭하였으며, 그 광범위한 평균영역과 뛰어난 항균작용으로 그람양성균과 음성균에 의한 감염증 및 결핵 치료제로서 많이 사용되어왔으나, 이들 항생물질의 일반적인 부작용인 청각장애와 신장 장애 등의 염려로 사용을 주저하는 경우가

적지 않았다. 저자들은 위와 같은 Aminoglycoside계 항생물질의 약점을 보완한 새로운 항생물질인 Ribostamycin sulfate(상품명: Vistamycin<sup>12)</sup>)를 임상적으로 감염이 심한 중증환자 19명과 감염 예방 목적으로 1명에 외과적 수술 처리와 함께 사용한 결과 우수한 효과를 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

### II. 재료 및 방법

본 임상시험의 대상으로는 1977년 5월부터 9월까지 약 5개월간에 걸쳐 국립의료원 흉부외과에 입원하여 치료를 받은 환자중 중증환자 20명(남자 15명, 여자 5명)을 대상으로 하였다.

약제의 투여 방법으로는 일반적으로 성인에는 본 제제 1~2g을, 소아에는 체중 kg당 20~80mg을 1일 1

국립의료원 흉부외과  
Dept. of Surgery, National Medical Center, Seoul, Korea

회 또는 될 수 있으며 2회에 나누어 둔부에 근육주사를 하였고, 투약기간은 2일에서 27일까지 하였으며, 증상의 변동에 따라서 투여량이나 투약기간에 차이를 두었다.

또한 본 제제의 투여 전후로 모든 환자에 혈액 검사혈액 화학적 검사, 및 이학적검사를 실시하였으며, 감염된 모든 환자에게는 투약과 함께 Drainage를 실시 하였다

### Ⅲ. 임상치험성적

20례의 대상 질환중 장기별 질환은 폐 질환이 13례로 남자가 10례, 여자는 3례 였으며, 식도 질환이 4례로 성별로는 남자가 2례, 여자가 2례 였고, 심장 질환 3례에서는 남자 만이 3례가 있었다.

균 배양검사를 시행한 19례에서는 Staphylococcus가 13株로 가장 많으며, 다음은 E. coli로 7株, Klebsiella가 4株, Streptococcus, Pseudomonas가 각각 2株, Pneumococcus, Hemophilus influenzae가 1株씩 검출되었다.

장기 질환별로 균 배양 결과를 살펴 보면, 폐 질환에서는 Staphylococcus가 9株, Klebsiella 3株, Pseudomonas가 2株, Streptococcus, Hemophilus influenzae, Pneumococcus가 각각 1株였다. 식도 질환 4례

표 1 장기질환별로 본 배양균

표 1 장기질환별로 본 배양균	
1. Pulmonary disease	
Staphylococcus	9
Stroptococcus	1
Pneumococcus	1
E. coli	4
Klebsiella	3
Hemophilus influenzae	1
Pseudomonas	2
	21
2. Esophageal disease	
Staphylococcus	1
Streptococcus	1
E. coli	3
	5
3. Heart disease	
Staphylococcus	3
Klebsiella	1
	4
	30

에서는 E. coli 3株, Staphylococcus, Streptococcus가 각각 1株였으며, 심장 질환에서는 Staphylococcus가 3株, Klebsiella가 1株 검출 되었다.

임상 성적의 판정은 임상적으로 나타난 반응, 이학적(理學的) 소견의 개선 유무, 병소 부위의 세균학적 배양 검사 결과 및 기타 검사 결과등을 종합하여 즉시 반응을 보인 것을 저효(excellent), 투약후 서서히 반응을 나타낸 것을 유효(good)라 하고 전혀 반응이 없었던 것을 무효로 하였으며, 저효군과 유효군을 합하여 유효율을 계산하였다.

표 2 장기질환별로 본 임상성적

장기질환별	예수	남/여	저효	유효	무효	유효율 (%)
Pulmonary disease	13	10/3	9	3	2	84.6
Esophageal disease	4	2/2	2	1	1	75
Heart disease	3	3/0	3			100
	20	15/5	13	4	3	85

표 3 균종별로 본 임상성적

균종별	예수	저효	유효	무효	유효율 (%)
Staphylococcus	13	10	2	1	92.3
Streptococcus	2	2			100
Pneumococcus	1		1		100
E. coli	7	5	1	1	85.7
Klebsiella	4	3		1	75
Hemophilus influenzae	1	1			100
Pseudomonas	2			2	0
	30	21	4	5	83.3

치료에 관한 성적은 (표 2)에서와 같이 저효가 13례 유효 4례, 무효가 3례였으나, 치료 성적이 불량했던 3례중 2례는 불가피했던 예들로 평가된다. 즉 기 중 1례는 식도재건술(食道再健術)중 인공식도의 피사와, 식도와 소장의 문합 부위, 위와 대장의 문합부의 파열과 중격동염증(Mediastinitis)으로 불가피했던 예였고 나머지 1례는 폐 상엽을 절제한 후에 발생한 기관지수공 환자로 흉곽성형술(thoracoplasty) 만이 치료가 가능했던 예였다.

대상 환자 20명에 대하여 본 제제를 하고 1일 2g씩 27일간, 총량 54g을 투여한 예도 있었으나 특기할 만한 부작용은 한 예에서도 볼 수 없었다.

증례별 종합 소견은 (표 4)에서 보는 바와 같다.

표 4 증례별 종합 소견

Name	age	Sex	Diagnosis operation	Complications of operation	Causative organism	Administration			Results	Side effect	Remark
						Dasage	Route	days			
W.S.	49	F	Esophageal diverticulum Diverticulectomy	Post-op. thoracic empyema	Streptococcus	32	1M	16	Excellent	(-)	Drainage
S.S.	35	M	Pul. Tbc. Pneumonectomy	Post-op. empyema	Staphylococcus	54	1M	27	Good	(-)	Drainage
S.W.	46	M	Lung abscess & empyema Pneumonectomy	(-)	Staphylococcus E. Coli. Hemophilus influenzae	34	1M	17	Excellent	(-)	
I.C.	42	M	Empyema Pneumonectomy	Post-op. empyema	Pseudomonas Klebsiella	34	1M	17	Poor	(-)	Drainage Geopen Combined
C.G.	16	M	Bilateral Pneumothorax Bullectomy	Post-op. empyema	Staphylococcus. E. Coli.	10	1M	5	Excellent	(-)	Drainage
H.N.	29	M	Lung abscess lobectomy	Heavy wound infection	Eccoli Staphylococcus	20	1M	10	Excellent	(-)	
J.S.	6	M	T.O.F. Open heart Surgery	Heavy wound infection	Staph. Ep. Klebsiella	10	1M	10	"	(-)	
C.H.	22	M	Lye stricture of esophagus Esophageal reconstruction	Heavy wound infection	E. Coli	14	1M	7	"	(-)	
J.I.	23	M	Lye stricture of esophagus Esophageal reconstruction	Graft Rupture. "	"	6	1M	2	Poor	(-)	Expired due to septicemias
M.Ch.	38	M	Pul. Tb. lobectomy	Empyema	Staphylococcus	20	1M	10	Excellent	(-)	Drainage
S.L.	45	M	Empyema Decortication	Wound infection	Staphylococcus	14	1M	7	"	(-)	
S.H.	36	F	Pul. Tb. Pneumonectomy	(-)	(-)	10	1M	5	"	(-)	Prophylaci
Ch.S.	23	M	Pul. Tb. Lobectomy	Empyema	Staphylo. Pseudomonas	20	1M	10	Poor	(-)	Drainage
Y.S.	39	F	Lung abscess No op.	No op.	Mixed infection Staphylococcus E.Coli. Klebskiella	26	1M	13	Excellent	(-)	
S.W.	24	M	Lung abscess & empyema	Drainage	Streptrococcus Klebshiella	26	1M	15	"	(-)	
N.K.	8	M	A.S.D. Open heart Surg.	Wound infection	Staphylococcus	10	1M	10	"	(-)	
H.Lee	26	M	Mitral stenosis Mitral valvotomy	"	"	20	1M	10	"	(-)	
N.S.	28	F	Lye stricture of esoph. Esoph. Reconstruction	"	" E. Coli.	20	1M	10	Good	(-)	
S.G.	14	F	Empyema drainage	"	Staphylococcus	24	1M	12	"	(-)	
I.J.	7	M	Empyema Drainage	"	Pnennococcus umo	10	1M	10	"	(-)	

#### IV. 고 안

최근에 이르러 각 종 항생물질의 출현으로 외나 영역 뿐 만 아니라 각 과에 있어서 일반적으로 감염증에 대한 치료를 용이하게 하였으니, 항생물질의 선택 및 치료 방법에 따라 치유가 잘 안됨은 물론 내성균의 출현, 부작용등의 문제도 만족할 만한 약제는 드물다.

본 임상시험 약제인 Ribostamycin은 1970년 일본 Meizi Seika 중앙연구소팀이 방선균 *Streptomyces ribosidificus*로부터 분리한 새로운 Aminoglycoside 계 항생물질이다.

Ribostamycin은 백색 분말로 ethanol, acetone 등 유기용매에는 거의 녹지 않으나, 물에는 아주 잘 녹으며, 수용액 상태의 안전성도 대단히 양호한 수용성 염기성 항생물질이다.

그 분자식은  $C_{17}H_{34}N_4O_{10}$ 이며 화학명은  
 $O-\beta-D\text{-ribofuranosyl-(1}\rightarrow\text{5)-O-}[\alpha\text{-2,6-diamino-2,6-dideoxy-D-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)]-2\text{-deoxystreptamine sulfate}$   
 로서 구조식의 (도 1)과 같다.

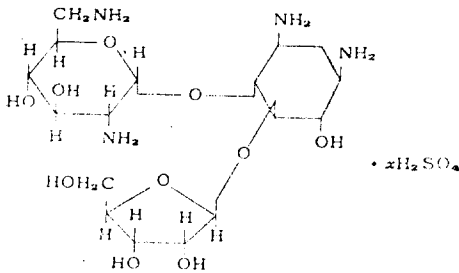


도표 1. 구조식

Ribostamycin의 항균작용기전은 다른 Aminoglycoside계 항생물질과 마찬가지로 ribosome의 mis-leading을 유발하여 단백질합성 (protein synthesis)을 억제하는 살균적 (Bactericidal) 효과를 나타내어 항균스펙트럼도 그람양성균, Pseudomonas를 제외한 그람음성균 전반에 걸쳐 광범위하게 작용하고,<sup>1)</sup> 특히 Staphylococcus와 E. coli에 우수한 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다.

본 조사에서는 Staphylococcus E. coli는 그 예가 각각 13株, 7株 밖에 안되었으나 92.3%와 85.7%의 유효율을 나타내어 우수한 약제임을 알 수 있었다. 물론 이 결과에 대한 평가는 Drainage라는 흉부의과 영역 감염에서는 거의 필수적인 외과적 처치와 동시에

약제를 투여하였으므로 약제 단독 투여만으로는 그 성적이 달라지겠지만, 전체적으로 20례중 17례 즉 85%의 유효율을 보여 그 효과는 우수한 것으로 사료된다.

Ribostamycin은 Kanamycin과 마찬가지로 장관 내에서는 흡수가 잘 안되며, 건강한 성인에 Ribostamycin 500mg을 근육주사하였을때 30분후에 32.6mg/ml의 높은 혈중농도에 도달하여 6시간후에도 5.2mg/ml의 높은 혈중농도를 나타내었다.<sup>2)</sup> 또한 12시간 이내에 투여량의 93%가 소변을 통하여 활성형으로 배설되며, (도 2, 도 3)<sup>3)</sup> 장기중에는 신장, 폐, 골수, 안(眼) 조직에는 이행이 양호하나 뇌조직과 간으로는 이행이 잘 안되는 것으로 알려져 있다.<sup>4)</sup>

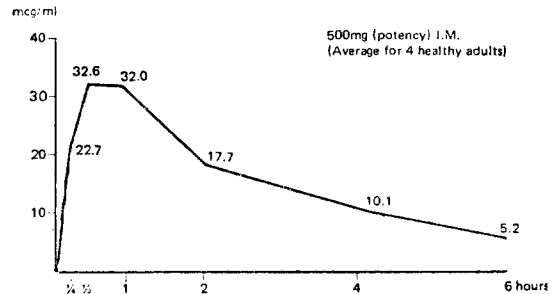


도표 2. 혈중농도

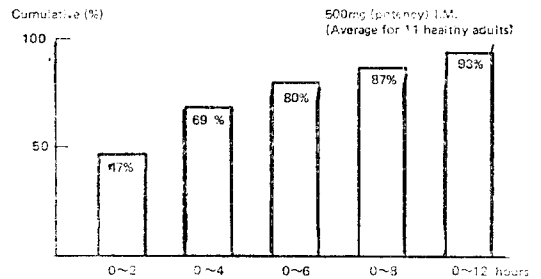


도표 3. 요중배설

본 약제의 청기특성에 대하여 Hori<sup>5)</sup> 등의 임상관찰에 의하면 (도 4)와 같이 Ribostamycin을 성인 상용량의 10~20배량인 400mg/kg/day을 35일간 연속 투여한 후 Preyer's auricle reflex 역치의 변화를 검토한 결과 전혀 이상이 없었다고 하여, 신독성에 대하여 Kawagishi<sup>6)</sup>등에 의하면, Ribostamycin을 보통 성인 상용량의 5~10배량인 200mg/kg/day을 2~3주간 연속 투여한 후 신 기능에 대한 영향을 검토한 결과 약

간의 BUN의 상승과 Urinary protein의 변화는 있었으나, Ribostamycin에 의한다고 생각되어지는 영향은 거의 없었다고 한다 (도 5).

이 밖에 본 약제에 대하여 (도 6)과 같은 부작용의 보고가 되어 있으나, 저자들이 경험한 20례 중에서는 한 예도 발견할 수 없었다.

## V. 결 론

1977년 5월부터 9월까지 약 5개월간 국립의료원 흉부외과에 입원한 환자중 20명을 대상으로 Ribostamycin sulfate를 투여하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

1. 20례중 저효 13례, 유효 4례로 유효율은 85%에 달하였다.
2. 균종(菌種)에 따른 유효율은 Staphylococcus에 92.3%, E. Col. 85.7%, Klebsiella 75%로 전체적으로는 83.3%의 유효율을 나타내었다.
3. 본 임상시험중 부작용은 한 예에서도 볼 수 없었다.
4. 이상의 임상성적으로 보아 Ribostamycin은 외과영역의 감염증에 널리 사용될 수 있는 유용한 약제라고 사료 된다.

## REFERENCES

1. Nakazawa, S. et al: *Chemotherapy* 20 (1):4-9, 1972.
2. Ohkoshi, M. et al: *ibid* 20 (1):179-182 1972.
3. Symposium on Ribostamycin at the 17th General Meeting of the Eastern Branch of the Japan Society of Chemotherapy.
4. Ishiyama, S. et al: *Chemotherapy* 20 (1):107-113, 1972.
5. Hori, K. et al: *ibid* 29 (1):227-230, 1972
6. Kawagishi, H. et al: *ibid*, 20 (1):122-129, 1972

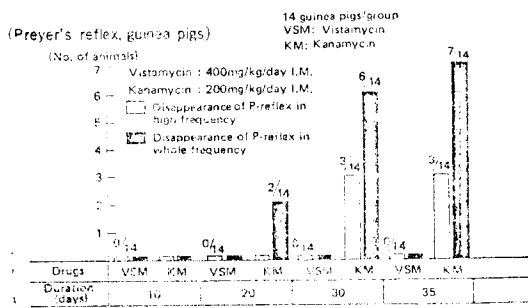


도표 4

(10rats/group)

Tests	Duration (weeks)	Control	Vistamycin (200mg/kg)	Kanamycin (200mg/kg)
Urinary protein	2	—	-~+	+~++
	3	—	+	+
BUN	3	18(mg/dl)	27(mg/dl)	36(mg/dl)
Serum creatinine	3	1(mg/dl)	1(mg/dl)	<2(mg/dl)

도표 5

Observed Symptoms	No. of Cases
Rash	2
Facial Numbness	2
Headache	3
Tinnitus	2
Chest Oppression	1
Discomfort	1
Total	11(1.2%)

도표 6