

반코마이신을 함유한 Polymethylmetacrylate 비드를 이용한 만성 골수염의 치험례

이형석 · 박영주 · 최동주 · 김미자 · 장계표 · 김정래 · 김선엽 · 안병근
한림대학교 의과대학 치과학교실 구강악안면외과

Abstract

THE USE OF VANCOMYCIN-IMPREGNATED POLYMETHYLMETACTYLATE BEADS FOR THE TREATMENT OF CHRONIC OSTEOMYELITIS

Hyung-Seok Lee, Young-Ju Park, Dong-Ju Choi, Mi-Ja Kim,
Gae-Pyo Jang, Jung-Rae Kim, Sun-Youp Kim, Byung-Keun Ahn
Dept. of Oral & Maxillofacial Surgery, College of Medicine, Hallym University

One of the current treatment methods for chronic osteomyelitis is removal of the infected and necrotic tissue to reduce the bacterial concentration as much as possible. This is performed concomitantly with antibiotic therapy. Chronic osteomyelitis(C.O.) implies chronic ischemia of the diseased bone. Thus, the treatment for C.O. requires high systemic level of antibiotics. In some cases, however, inherent undesirable adverse effects(for example, nephrotoxicity, ototoxicity, and others) may render this course of treatment difficult.

Knowing that residual monomers are released from hardened bone cement, installation of antibiotic-impregnated PMMA(polymethyl-methacrylate) beads in situ have been one of treatment methods of C.O. When introduced into the wound, they established an exceedingly high level of local antibiotics for prolonged period without high systemic level of antibiotics.

We experienced favorable results with vancomycin-impregnated PMMA beads for the treatment of C.O. of the mandible. So, we report it with literature reviews.

Key words : Vancomycin, Polymethylmetacrylate bead, Chronic osteomyelitis, Mandible

I. 서 론

만성골수염에 대한 최근의 치료방법은 감염되어 괴사된 조직을 제거하여 가능한 한 박테리아의 농도를 줄이는 것이다. 이는 보통 항생제 치료를 동반하게 된다. 만성 골수염은 이환된 골의 허혈을 동반하므로 치료효과를 나타내기 위해서는 장기간 동안 높은 혈중 항생제 농도를 필요로 하게 된다. 그러나, 신독성, 이(耳)독성 등의 부작용은 이러한 항생제의 사용을 어렵게 만든다. 지속적이고 국소적으로 항생제를 투여할 수 있는 방법으로 폐쇄 세척 흡인법이 개발되었는데 이는 높은 농도의 항생제를 국소부위에 지속적으로 유지할 수 있고, 효과적으로 농과 삼출물을 배출시킬 수 있는 장점을 지닌 반면 집중적인 간호와 높은 치료비용을 요구하며, 장기간 환자가 입원해 있어야 한다는 단점을 지

닌다²⁰⁾.

경화된 골 시멘트에서 지속적인 모노머의 유출이 있다는 것을 발견하고 나서 항생제를 함유한 PMMA 비드는 만성 골수염을 치료하는 데 사용되었다. 항생제를 함유한 PMMA 비드는 1970년 Buchholz & Engelbrecht에 의해 처음으로 소개되었으며²¹⁾, 1993년에는 토브라마이신을 함유한 PMMA 비드가 하악에 발생한 만성 골수염을 치료하는데 사용되었다²²⁾.

본 교실에서는 만성골수염을 치료하는데 있어 반코마이신을 함유한 PMMA 비드를 사용하여 만족할 만한 결과를 얻었기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

II. 증례보고

• 증례 1

55세 남자 환자가 하악 오른쪽 우각 부위의 부종을 주소로 내원하였다. 환자는 1주일 전 넘어져 골절되었으며, 특별한 치료 없이 약만을 복용하였다고 한다. 내원 당시 환자는 개구제한과 불안정한 교합상태를 보였으며, 하악 우측 제2대구치 부위와 후구치 부위에서 농이 배출되고 있었으며, 하악 우측 제2대구치 부

이 형 석

150-030, 서울시 영등포구 영등포동 94-200

한림의대 부속 한강성심병원 치과학교실

Hyung-Seok Lee

Dept. of OMF, Hanyang Sacred Heart Hospital, College of Medicine, Hallym Univ.

94-200, Yongdungpo-Dong, Yongdungpo-Gu, Seoul, 150-030, Korea

Tel. 82-2-2639-5580 Fax. 82-2-2632-2846 E-mail:myid21c@yahoo.co.kr



Fig. 1. 하악 우각부의 골절 및 골수염을 보이는 파노라마 사진 (증례 1).

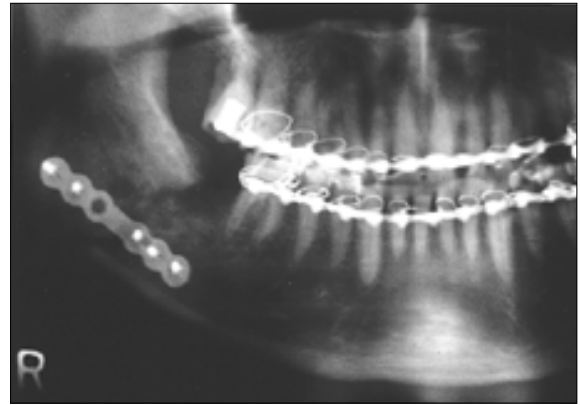


Fig. 2. 비드 제거와 관혈적 정복술을 실시한 파노라마 사진. (증례 1) 하악 우측 제2대구치에 대한 발치와 함께 괴사된 골 제거와 골판을 이용한 고정을 실시하였다.

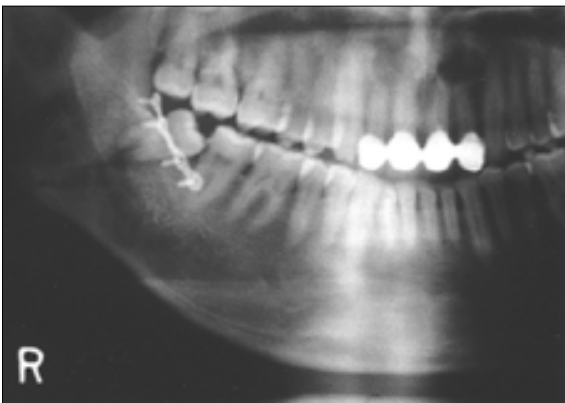


Fig. 3. 하악 우측 우각부에 대한 관혈적 정복술 후 염증소견을 보이는 사진 (증례 2).

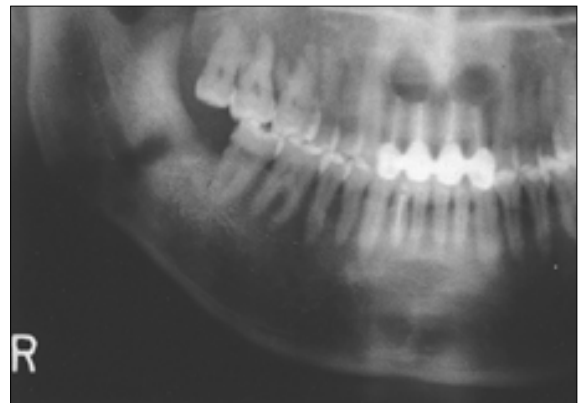


Fig. 4. 비드 제거와 골판 제거후 촬영한 파노라마 사진. (증례 2). 하악 우측 제3대구치에 대한 발치가 시행되었고, 골절 부위는 양호한 치료결과를 나타내고 있다.

위에서 골절이 관찰되었다(Fig. 1). 병력상 비조절성 당뇨(포도당 농도 440)와 고혈압(혈압 180/120)이 있었다. 배농을 위해 절개와 배농을 실시하였으나, 계속된 농의 형성 때문에 3주 후 절개와 배농을 다시 실시하였다. 그러나 호전이 되지 않아 1주일 후 괴사된 골조직과 감염된 연조직을 제거하고 반코마이신을 함유한 PMMA 비드를 삽입하였다. 비드 삽입 후 1주일간 전신적으로 항생제를 투여하였다. 이는 표면 부위와 인접면의 감염을 예방하기 위해서였다. 4주 후 비드를 제거하면서 골절에 대한 치료를 실시하였고, 골절부위는 특별한 재발 없이 치유되었다(Fig. 2).

• 증례 2

자동차 사고로 인해 하악 우측 우각부 골절과 비골 골절 등을 동반하는 광범위한 골절상태를 보이는 37세 남자 환자가 본원에 내원하였다. 입원 1주일 후 하악 골절에 대한 정복과 비골 골절에 대한 비관혈적 정복술을 실시하였다. 수술 2달 후 오른쪽 하악 우각부에 부종을 보여 구강내 절개와 배농을 실시하였으나

환자의 협조 부족으로 더욱 악화되었다. 수술 7달 후 강판과 괴사된 골조직을 제거하고 반코마이신을 함유한 PMMA 비드를 삽입했다(Fig. 3). 비드 삽입 후 5일간 전신적 항생제를 투여하였다. 4주 후 비드를 제거하였고, 2달 후 재내원시 특별한 재발 소견은 없었으며, 골절 부위는 양호한 치유양상을 보이고 있었다(Fig. 4).

• 증례 3

12세 남자환자가 하악 우측 우각 부위의 부종과 통증을 주소로 내원하였다. 방사선 사진 촬영결과 하악 우측 제2대구치 후방에 광범위한 방사선 투과성 병소를 관찰할 수 있었다(Fig. 5). 조직검사 결과 범랑아세포종으로 진단되어 범랑아세포종 절제술과 늑골 이식술을 실시하였다. 수술 후 수술 부위에 부종을 보여 구강외 절개와 배농을 실시하였다. 계속된 치료에도 별다른 호전을 보이지 않아 반코마이신을 함유한 PMMA 비드를 삽입하였다(Fig. 6). 비드 삽입 6일 후 봉합부위의 열개를 보였고, 수술부위의 감염을 방지하기 위해 매일 소독을 실시하였다. 비드 삽입 후 2

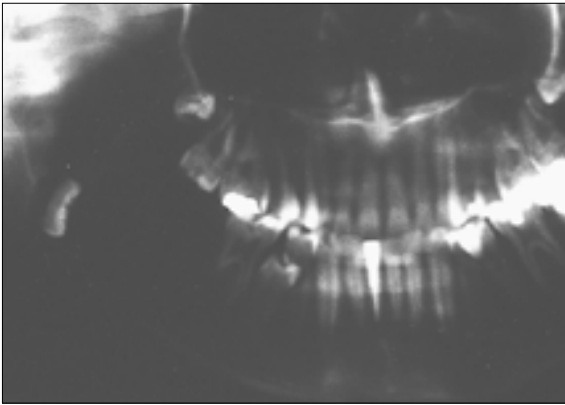


Fig. 5. 하악 우측 우각부위에 광범위한 법랑아세포종의 파노라마 사진(증례 3).
하악 골체부와 우각부에 걸쳐 있는 광범위한 법랑아세포종을 볼 수 있으며, 하악 우측 제3대구치의 변위를 볼 수 있다.

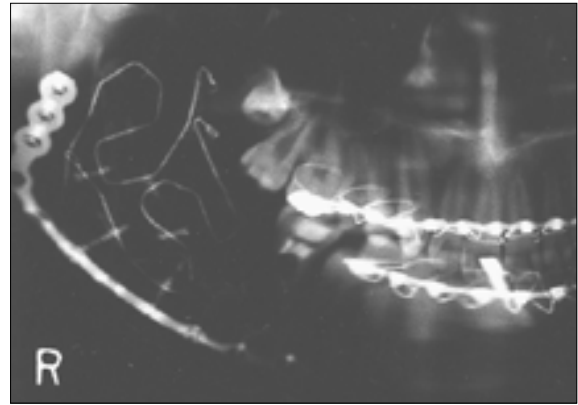


Fig. 6. 법랑아세포종 절제술과 늑골이식 후 비드를 삽입한 파노라마 사진(증례 3).
재건골판과 늑골을 이용하여 절제부위를 재건하였으며, 비드가 너무 촘촘히 삽입된 양상을 보이고 있다.

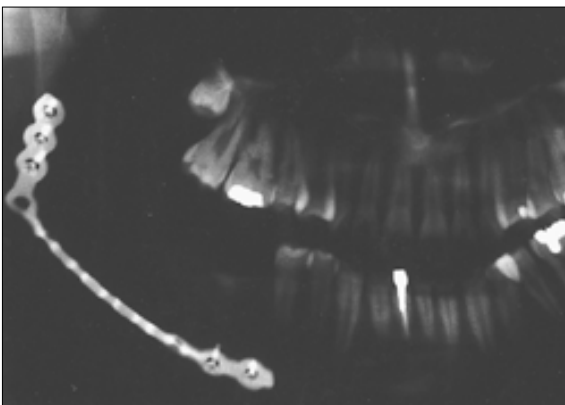


Fig. 7. 비드 삽입 6주 후 골판과 괴사된 골을 제거 후 잘 치유되고 있는 파노라마 사진(증례 3).

주간 전신적 항생제를 투여하였으며, 비드로 인한 과도한 장력으로 봉합부위의 열개를 보였고, 장력을 제거하기 위해서 3주 후 2개의 비드 중 하나를 제거하였고, 열개 부위의 치유를 기다려 6주 후 나머지 비드를 제거하였다. 6주 후 괴사된 골조직과 강판을 제거하였고 특별한 재발 없이 병소는 잘 치유되었다(Fig. 7). 이 환자에서는 비드 삽입 후에 봉합부 열개를 보였는데, 이는 수술 부위의 부종을 방지하기 위해 삽입한 배농관과 너무 촘촘히 삽입된 비드로부터의 과도한 장력에 의한 것으로 사료된다.

III. 총괄 및 고찰

만성골수염은 골수의 염증상태이며, 골의 혈액 공급의 저하로 산소와 영양분의 농도 감소를 보이게 된다⁹. 따라서 전신적으로 높은 농도의 항생제를 투여해야 박테리아의 확산을 막을 수 있다. 그러나 전신적으로 높은 농도의 항생제 투여는 신독성, 이독성 및 여러 가지 부작용을 초래하게 되고, 이의 해결을 위해 다양한 치료 방법들이 개발되게 되었다.

만성골수염의 치료를 위해 항생제 투여, 절개와 배농, 감염원

의 치료, 수술적 치료, 그리고 고압산소요법등을 대개 복합적으로 적용한다.

최근의 치료방법은 괴사된 골조직과 감염된 조직을 수술로 제거하고, 장기간에 걸쳐 항생제를 투여하는 것이다. 이러한 항생제의 투여방법에는 전신적으로 항생제를 투여하는 방법과⁵⁾ 폐쇄 세척 흡인법을 사용하는 방법^{4,9,14)}, 그리고 항생제를 함유한 PMMA 비드를 사용하는 방법이 있다^{15,29)}. 전신적 항생제 투여는 높은 전신적 혈중 농도가 요구되기 때문에 여러 가지 부작용을 유발하게 된다^{10,22)}. 폐쇄 세척 흡인법은 지속적으로 높은 농도의 항생제를 국소 부위에 유지시킬 수 있다는 것과 농과 삼출물을 효과적으로 제거할 수 있는 장점을 지닌 반면 집중적인 간호가 필요하며, 높은 치료비용과 장기간 환자가 입원해 있어야 한다는 단점이 있다^{4,16)}. 1970년 Buchholz & Engelbrecht는 감염된 인공 고관절을 치료하는데 있어 항생제를 함유한 PMMA 골 시멘트를 최초로 사용하여 성공적인 결과를 얻었다고 보고하였다^{6,7)}. 1974년에는 Klemm이 만성골수염을 치료하는데 젠타마이신을 함유한 PMMA 비드를 사용하였으며, 적용된 부위에서 국소적으로 아주 높은 항생제 농도를 나타낸다고 보고하였다¹⁵⁾. 1993년에는 Chisholm 등이 토브라마이신을 함유한 PMMA 비드를 사용하여 하악에 발생한 만성골수염을 치료하였다⁸⁾.

PMMA 비드의 장점은 혈중 항생제 농도는 최소한으로 유지하면서 국소 부위의 항생제 농도는 높게 유지할 수 있다는 점이다. 이러한 효과는 국소적으로 2주에서 길게는 7개월까지 살균효과를 나타낸다²⁰⁾.

비드 시스템은 PMMA, 줄, 그리고 항생제로 구성된다. 약물 수용체는 생체내에서 안정해야 하며, 독성이 없어야 하고, 쉽게 제작할 수 있어야 하며, 쉽게 병소내에 위치시킬 수 있고 제거할 수 있어야 한다. 여기에는 정형외과적으로 사용되는 plaster pellets⁸⁾, fibrin²⁷⁾, acrylic resin¹¹⁾, collagen²⁹⁾, acrylic bone cement²⁰⁾, 그리고 calcium hydroxyapatite ceramic²⁹⁾ 등이 있다. 실제 임상에서 사용하기 쉽고, 쉽게 접할 수 있는 수용체중의 하나가 PMMA이다. 줄은 26 게이지 강선이나 1-0 비흡수사가 사용된다. 항생제는 균에 대해

감수성이 있어야, 레진 중합시 발생하는 열에 대해 안정해야 한다. 여기에 적합한 항생제로 젠타마이신, 토브라마이신, 그리고 반코마이신이 있다²⁰. 특히 반코마이신은 인체에 알려지 반응이 적으므로 본 교실에서는 만성골수염을 치료하는데 반코마이신을 함유한 PMMA 비드를 사용하였다²⁰.

항생제가 작용하는 기전은 미세한 틈을 통해서, 확산을 통해, 그리고 물을 흡수함으로써 유출된다는 여러 가지 이론이 있으나 아직 명확한 기전은 밝혀져 있지 않다^{3,17,18,25} 이러한 항생제의 유출을 결정짓는 요소는 항생제의 수용성, 비드의 표면적, 아크릴릭의 타입, 그리고 항생제의 양 등이 있다. 이들 요소에 따라 항생제가 유출되는 정도도 다양하게 나타난다. 항생제의 유출은 사용된 항생제의 농도와 항생제의 종류에 따라 다르지만 약 1-2 주 동안은 고농도, 이후 약 3-6주 동안은 국소적 항생제 농도가 효과적인 수준을 나타내게 된다²⁰.

수술 부위는 지혈이 이루어 져야 하고, 사강의 제거가 이루어 져야 한다. 배농관은 사용되지 않는데 이유는 항생제의 농도를 저하시킬 수 있기 때문이다. 수술부위의 봉합은 철저히 이루어 져야 하는데, 이유는 열개가 존재한다면 항생제의 농도를 떨어 뜨려 효과적인 농도에 도달하게 하는 것을 불가능하게 만들기 때문이다.

비드의 제거는 4-6주 사이에 이루어 지는데. 비드를 너무 늦게 제거하면 비드 주위에 섬유성 조직이 형성되어, 항생제가 감염 부위에 도달하는 것을 어렵게 만들며, 비드의 제거를 또한 어렵게 만들기 때문이다.

비드 삽입 후 전신적인 항생제의 투여의 역할에 대해서는 의견이 분분하다. 그러나 표면 부위와 인접 부위가 감염소견을 보인다면 이의 치료를 위해 며칠간의 항생제 투여는 유의하다.

본 교실에서 PMMA 비드를 실제 임상에서 사용하는 방법은 다음과 같다. 우선 감염 부위를 제거하고 난 후 반코마이신 1g과 PMMA 파우더 20g 정도를 먼저 균일하게 섞는다. 그 다음 모노머를 넣고, 7mm 정도의 직경을 갖는 비드를 만든다. 비드는 직경이 작을수록 충분한 표면적을 제공할 수 있다. 보통 7mm 정도가 적당한 크기로 제안되고 있으며, 더 넓은 표면적을 얻을 수 있는 방법으로는 병원내 제약실에서 미리 형성된 몰드에서 작은 크기의 비드를 만드는 것이다. 비드가 경화되기 전에 26 게이지 강선에 비드를 끼고 나서 삽입하고 수술부위를 닫는다. 이때 농도 유지를 위해 수술 부위는 열개가 없도록 봉합을 실시해야 하며, 이것이 불가능 할 때에는 피부이식이나 차폐막 등을 이용하여야 한다. 약 4주 후 비드를 제거하게 된다.

이러한 PMMA 비드는 첫째로 전통적인 치료에 잘 낫지 않고 재발하는 염증 치료에 효과적이며, 감염부위에 감소된 혈류를 보이는 환자, 면역기능이 저하된 환자, 간기능과 신장 기능에 부전을 보이는 환자, 다량의 항생제 치료를 잘 견디내지 못하는 환자, 그리고 항생제 복용을 제대로 하지 않는 환자 등에 효과적이다⁹.

IV. 결 론

만성골수염은 외상이나 수술후, 그리고 혈행성 기원으로 발생

할 수 있다. 만성골수염의 치료 방법은 다양하고, 각각의 장단점을 지니고 있다. 항생제를 함유한 PMMA 비드를 이용한 만성골수염의 치료는 부작용을 최소화하면서 잘 치유되지 않는 환자에 있어 효과적인 방법으로 사료된다.

참고문헌

1. Alpert B, Colosi T, von Fraunhofer JA, et al: The in vivo behavior of gentamicin-PMMA beads in the maxillofacial region. *J Oral Maxillofac Surg* 47:46, 1989.
2. Ascherl R, Stemberger A, Lechner F, et al : Behandlung der chronischen osteomyelitis mit einem kollagen-antibiotika-verbund-vorlufige metteilung : Unfallchirurgie 12:125-7, 1986.
3. Bayton R, Milner RDC: The sustained release of antimicrobial drugs from bone cement. *J Bone Joint Surg[B]* 64:460, 1982.
4. Boda A: Antibiotic irrigation-perfusion treatment for chronic osteomyelitis. *Arch Orthop Trauma Surg* 95:31, 1979.
5. Bruce B, Chisholm, Daniel L, Kalia S.: The use of tobramycin-impregnated polymethylmethacrylate beads in the management of osteomyelitis of the mandible *J Oral Maxillofac Surg* 51:444-449, 1993.
6. Buchholz HW, Engelbrecht E: Uber die depotwirkung einiger antibiotika bei vermischung mit dem kunstbarz palacos. *Chirurg* 41:511, 1970.
7. Buchholz HW, Engelbrecht E, Rottger, et al: erkentnisse nach wechsel von uber 400 infizierten itaftendoprothesen. *Orthop Praxis* 12:1117, 1977.
8. Dahnners LE, Funderburk CH: Gentamicin-loaded plaster of paris as a treatment of experimental osteomyelitis in rabbits. *Clin Orthop* 219:278-82, 1987.
9. Dombrowski, E., and Dunn, A.: Treatment of osteomyelitis by debridement and closed irrigation-suction. *Clin. Orthop.* 43:215, 1965.
10. Esterhai JL, Bednar J, Kimmelman CP: Gentamicin-induced ototoxicity complicating treatment of chronic osteomyelitis. *Clin Orthop* 209:185-8, 1986.
11. Hanamura T : Experimental study of acrylic resin coated gentamicin tables for local antibiotic therapy. *J Jap Orthop Ass* 58:555-65, 1984.
12. Huff S, Fitzgerald R, Kelly P: The depot administration of penicillin G and gentamicin in acrylic bone cement. *J Bone Joint Surg[A]* 63:798, 1981.
13. Josefsson G, Lindberg L, Wirklander B: Systemic antibiotics and gentamicin-containing bone cement in the prophylaxis of postoperative infections in total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 159:194, 1981.
14. Kelly, P., Martin, W., and Coventry, M.: Chronic osteomyelitis. Treatment with closed irrigation and suction. *JAMA* 213:1843, 1970.
15. Klemm K: Die Behandlung der post traumatischen osteomyelitis mit antibiotika-halti-gen Kunststott-kugein. *Symposium Trauma Tologicum, Brunn, Germany, 1974, p17.*
16. Klemm K: Treatment of chronic bone infections with gentamicin-PMMA chains and beads . *Accid Surg. Special Issue, 20, 1976.*
17. Levin P: The effectiveness of various antibiotics in methylmethacrylate. *J Bone Joint Surg[B]* 57:234, 1975.
18. Marks KE, Nelson CL, Lautenschlager EP: Antibiotic-impregnated acrylic bone cement. *J Bone Joint Surg[A]* 58:358, 1976.
19. Ord RA, El-Attar A: Osteomyelitis of the mandible in children Clinical presentations and review of management. *Br J Oral Maxillofac Surg* 25:204, 1987.
20. Popham GJ, Henry S, Mangino P, et al: Antibiotic impregnated beads. *P & T* 17:209, 1992.
21. Reynolds J (ed): *Martindale: The Extra Pharmacopeia* (ed 28). London, England, Pharmaceutical Press, 1982.
22. Scott DM, Rotschafer JC, et al: Use of vancomycin and tobramycin polymethylmethacrylate impregnated beads in the management of chronic osteomyelitis. *Drug Intell Clin Pharm* 22:498-3, 1988.

23. Shinto Y, Uchida A, Korkusuz F, et al : Calcium hydroxyapatite ceramic used as a delivery system for antibiotics. J Bone Joint Surg[Br] 74:600-604, 1992.
24. Vecsei V, Barquet A: Treatment of chronic osteomyelitis by necrectomy and gentamicin-PMMA beads. Clin Orthop 159: 201, 1981.
25. Wahig H, Dingeldein E: Antibiotics and bone cements, Experimental and clinical long-term observations. Acta Orthop Scand 51:49, 1980.
26. Welch AB.: antibiotics in acrylic bone cement. in vitro studies. J Biomed Materials Res 12:679-700, 1978.
27. Zlich H, Lambiris E : The sustained release of cefotaxim from a fibrin-cefotaxim compound in treatment of osteitis. Arch Orthop Trauma Surg 106:36-41, 1986.