

부인과영역에서의 Vibramycin Precon PT-122M의 임상효과

The Efficacy of Vibramycin Precon PT-122M on various infections in OB-GYN

서울대학교 의과대학 약리학교실

박 찬 응 · 신 상 구 · 임 정 규

중부시립병원

오 세 기

서 론

Precon PT-122M은 Vibramycin의 정맥주사를 간편하게 하기 위하여 새로이 개발된 제제형이다. Vibramycin은 테트라사이클린계 항생제의 일종으로서 그람양성 또는 그람음성균에 대하여 항균효과를 나타내는 광범위 항생제이며 이는 일회 투여로서 고혈중농도를 유지하고 생체내반감기가 다른 테트라사이클린계 항생제보다 현저하게 긴것이 특징이다.

Vibramycin은 경구투여에서 뿐 아니라 정맥주사로도 고혈중농도를 장시간 유지할 수 있으며 유리형 Vibramycin혈중농도도 다른 테트라사이클린계 항생제에 비하여 현저하게 높다고 한다.

저자들은 Vibramycin Precon PT-122M 정주시 산부인과 영역에서의 각종 감염증에 대한 치료효과를 관찰함과 아울러 정맥주사에 대한 내약성과 부작용의 양상, 빈도, 정도 등을 알아볼 목적으로 본 실험을 시행하였다.

실험 방법

i) 실험대상

본실험은 비교실험이 아닌 공개실험으로서 환자는 20세 이상의 환자로서 그람양성 또는 그람음성균에 의한 감염증으로 진단되는 부인과영역의 감염증환자를 대상으로 하였다. 본제제의 효과에 영향을 줄 수 있는 요소들을 최소한도로 줄이기 위하여 다음의 경우에는 대상에서 제외하였다. 해당감염증의 치료를 위하여 다른 항생제를 병용하지 않으면 안된다고 인정된 경우, 해당감염증에 대하여 본실험전 일주일 이내에 다른 항생제를 투여하였던 환자, 테트라사이클린계 항생제에 과민성을 나타내었던 환자, 테트라사이클린계 항생제 투

여로서 심한 정맥염을 나타내었던 환자, 임신부, 중증근무력증 환자 등이다.

ii) 약물의 투여방법

Vibramycin Precon PT-122M은 100mg의 Vibramycin을 함유하는 5ml앰플을 사용하였다. 투여용량은 초회량은 200mg을 정주 또는 정맥내점적법으로 투여하고 다음부터는 하루 100mg씩 투여하는 것을 원칙으로 하였으나 증상이 심한 경우에는 증상이 호전될때까지 200mg씩 투여하도록 하였다. 최소치료기간은 4일간으로 하였고 이 기간이 넘었을 경우 계속 치료하되 정맥주사 또는 Vibramycin겔술을 환자상태에 따라 선택하여 사용하였다. Vibramycin의 정주에 의한 국소작용 또는 진신효과에 대하여 영향을 줄 수 있는 요인을 피하기 위하여 다른 약물의 병용을 최소한으로 제한하였으며 다른 약물의 정맥을 통한 투여는 급하였다. 치료는 모든 임상증상이 호전된 후 최소한 24시간까지 계속하였다. β -Hemolytic streptococcus에 의한 감염 질병의 경우는 류마치스 또는 급성사구체신염 등의 위험을 없애기 위하여 경구용 Vibramycin을 최소한 10일간 계속 투여토록 하였다.

iii) 관찰방법

모든 환자는 실험전에 모든 자각 증상 및 진찰 소견을 자세히 관찰 기록하였다. 약물주사후 한시간에 주사부위를 관찰하였으며 다음 주사 권후에도 주사부위에서의 자각적, 타각적 증상을 관찰하였다. 임상효과와 평가는 해당감염증에 수반하는 각종 증상들의 정도에 따라 점수를 주어 치료경과 중의 호전도를 나타내었다. 부작용은 환자가 호소하는 모든 증상을 매일 기록하고 발현일, 정도 및 경과를 세밀히 관찰 기록하였다. 전체적인 효과판정은 해당 감염증에 수반하는 타각적, 자각적 증상의 호전도에 따라 다음과 같이 구분하였다. 양호(Good); 모든 증상이 없어지고 정상화된 경우, 만

<1977年 9月 9日 接受>

족할만함(Satisfactory) ; 모든 증상이 현저하게 호전된 경우, 불량(Negative) ; 증상의 호전이 없거나 호전된 후 7일 이내에 재발된 경우, 미상(Not-specified) ; 세균학적 또는 부작용 등의 원인으로 효과판정이 되지않은 경우 등이다. 치료경과중 다음과 같은 경우에는 치료를 중단하였다. 부작용이 발생된 경우, 원인균의 감수성이 없다고 인정된 경우, 감수성이 없는 병원균의 증식이 나타난 경우 등이다.

결 과

i) 환자의 분포

부인과 환자 총 32명에서 실험을 시행하였으며 연령의 분포는 21~30세군이 가장 많아 25명이었고 31~40세군은 5명이었고 41~50세군과 51~60세군은 각 1명이었다(표 1).

Table 1. Age distribution of the patients with gynecological infection

Age	Number of patients	%
Total	32	100%
21—30	25	78
31—40	5	16
41—50	1	3
51—60	1	3

Table 2. Number and percentage of the patients according to the diagnosis

Diagnosis	Number of patients	%
(1) Abscess of Bartholin's gland	1	3%
(2) Gonococcal vulvovaginitis	1	3
(3) Vaginitis with or without cervicitis(trichomonal and mixed infection)	10	31
(4) Vaginitis with or without cervicitis (non-specific)	7	22
(5) Gonococcal vaginitis with urethrocystitis or chronic cervicitis	5	16
(6) Urethrocystitis with vaginitis (non-specific)	1	3
(7) Acute cystitis with vaginitis	1	3
(8) Acute pelvic inflammatory disease with cystitis	1	3
(9) Chronic pelvic inflammatory disease with or without cystitis	2	6
(10) Chronic pelvic inflammatory disease with chronic cervicitis or vaginitis	3	10

Table 3. Improvement of the patients' bladder and urethra irritable symptoms (dysuria, urinary frequency, painful urination) during treatment

Severity	Days after treatment									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Severe=3(score)	3* (1)**	3 (1)	3 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	—	—	—	—
Moderate=2	4 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	—	—	—
Mild=1	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	—	—
Total No. of patients	(4)	(3)	(2)	(1)	(0)	(0)	(0)	—	—	—

*=Total Scores of symptoms in patients.

**=Total number of patients who complain even mild degree of symptoms.

대상질병의 분포를 보면 트리코모나스 또는 복합감염에 의한 질염이 가장 많아서 10명이었고 다음이 비특이성 질염환자로서 7명이었고, 임균성질염이 5명이었으며 기타 비요생식기 감염증들로서 그 양상은 표 2와

같다.

ii) 방광과 뇨도자극증상에 대한 효과

표 3에 보이는 바와 같이 방광과 뇨도자극증상은 4일간의 치료로서 완전히 소실됨을 볼 수 있으며 대부

Table 4. Improvement of the patients' abnormal sensation of external genitalia (genital discomfort, pain on external genitalia, burning sensation of external genitalia) during treatment on a daily basis

Severity	Days after treatment									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Severe=3	6* (2)**	4 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	—	—	—
Moderate=2	16 (8)	10 (7)	3 (2)	2 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	—	—	—
Mild=1	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	0 (0)	—	—
Total No. of patients	(11)	(10)	(3)	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	—	—

*=Same as Table 3

**=Same as Table 3

Table 5. Improvement of the signs of genital swelling and congestion during treatment on a daily basis

Severity	Days after treatment									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Severe=3	42* (14)**	32 (14)	20 (12)	13 (11)	7 (7)	4 (4)	3 (3)	2 (2)	—	—
Moderate=2	14 (7)	13 (7)	8 (7)	7 (6)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	—	—	—
Mild=1	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	0 (0)	—	—	—
Total No. of patients	(22)	(22)	(19)	(17)	(8)	(5)	(3)	(2)	(0)	—

*=Same as Table 3

**=Same as Table 3

Table 6. Improvement of the sign of leukorrhea in patients during treatment

Severity	Days after treatment									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Severe=3	48* (16)**	37 (16)	25 (15)	13 (12)	4 (4)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	—	—
Moderate=2	14 (7)	12 (7)	6 (5)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	—
Mild=1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Total No. of patients	(23)	(23)	(20)	(17)	(4)	(1)	(1)	(1)	(0)	—

*=Same as Table 3

**=Same as Table 3

분의 환자가 중등도의 증상을 호소하였다.

iii) 외부생식기증상에 대한 효과

생식기의 증상들로서는 불쾌감, 동통, 연감, 소양증 등을 들 수 있으며 이들의 정도에 따르는 Vibramycin경주에 대한 효과를 보면 전예에서 치료 제 5일째에 모든 증상이 소실됨을 볼 수 있으며 (표 4) 그 정도는 중

등도의 증상을 호소하는 예가 역시 가장 많았다.

iv) 국소부종과 울혈에 대한 효과

생식기의 국소부종과 울혈은 중등도보다는 심한경우가 대부분이었으나 경증과 중등도의 증상을 나타내는 경우는 치료 6일째에 증상이 완전히 없어졌으며, 심한 경우에도 치료 8일째에 대부분의 환자에서 증상이 완

Table 7. Improvement of the symptoms and the sign of lower abdominal pain and lumbago, tenderness of pelvic organ

Severity	Days after treatment									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Severe=3	6* (2)**	5 (2)	4 (2)	3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	—	—
Moderate=2	8 (4)	5 (3)	3 (3)	2 (2)	0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	—
Mild=1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Total No. of patients	(6)	(5)	(5)	(4)	(2)	(0)	(0)	(0)		

*=Same as Table 3

**=Same as Table 3

Table 8. Evaluation of the results in relation to the diagnosis of the patients

Diagnosis	Results			
	Good No. (%)	Satisfactory No. (%)	Negative No. (%)	Not-specified No. (%)
(1) Abscess of Bartholin's gland	—	1(100)	—	—
(2) Gonococcal vulvovaginitis	1(100)	—	—	—
(3) Vaginitis with or without cervicitis (trichomonal and mixed infection)	4 (40)	4 (40)	—	2 (20)
(4) Vaginitis with or without cervicitis (non-specific)	—	5 (71)	—	2 (29)
(5) Gonococcal vaginitis with urethrocystitis or chronic cervicitis	3 (60)	1 (20)	—	1 (20)
(6) Urethrocystitis with vaginitis (non-specific)	—	—	—	1(100)
(7) Acute cystitis with vaginitis	1(100)	—	—	—
(8) Acute pelvic inflammatory disease with cystitis	1(100)	—	—	—
(9) Chronic pelvic inflammatory disease with or without cystitis	2(100)	—	—	—
(10) Chronic pelvic inflammatory disease with chronic cervicitis or vaginitis	3(100)	—	—	—

전혀 없어지거나 현저하게 호전되었다(표 5).

v) 백대하에 대한 효과

대하증을 호소하는 환자는 다른 증상들에 비하여 대단히 많았으며 그 정도도 대부분이 중등도 이상을 보였다. 치료에 대한 효과는 중등도의 증상인 경우는 치료 4일로서 소실됨을 볼 수 있었으며 심한 경우도 치료 8일로서 없어졌다(표 6).

vi) 요통과 골반부압박감에 대한 효과

표 7에서 보이는 바와 같이 전예에서 치료 5일로서

증상이 완전히 소실되었으며 비교적 중등도의 증상을 호소하는 경우가 많았다.

vii) 종합평가

부인과 영역에서의 감염증에 대한 Vibramycin 정주의 효과를 종합평가하면 표 8에서의 같이 평가가 불가능하였던 경우를 제외하고는 모든 예에서 효과가 좋거나 만족할만한 호전을 보인 것으로 나타나서 100%의 효과를 보였다고 할 수 있으나 6명의 평가불능예가 있어서 전체적으로는 82%의 호전율을 보였다(표 9). 또

Table 9. Over all evaluation of the results of the patients

Results	Number of patients(%)	Cumulative (percentage)
Good	15(47%)	47%
Satisfactory	11(35)	82
Poor	0 (0)	82
Unknown	6(18)	100

Table 10. Over all improvement in relation to days of treatment in total 26 patients

	Days after treatment									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Cumulative No. of patients improved	0	0	2	2	13	21	23	24	—	—
(% of total patients)	(0)	(0)	(8)	(8)	(50)	(81)	(88)	(92)	—	—

Table 11. Evaluation of the patients' tolerance to the Vibramycin I.V.

Tolerance	Patients No. (%)
Well-tolerated	22(69%)
Tolerated	4(13%)
Poorly tolerated	6(19%)

Table 12. Varieties of side effects during the treatment of the patients with Vibramycin I.V

Side effect/Severity	Severe	Moderate	Mild
Skin rash	1*	—	5
Pruritus	—	1	1
Headache	—	1	—
Vertigo	—	2	4
Fainting	—	1	—
Vascular pain	—	1	4
Nausea	—	2	—
Anorexia	—	1	3
General malaise	—	1	1
Diarrhea	—	—	1
Abdominal discomfort	—	3	1
Hypotension	1	—	—
Coughing	—	1	—
Smelling	—	1	—
Numbness	—	1	—

*=Number of patients (Total 10 patients Showed any combinations of symptoms above.)

**=Vibramycin I.V. treatment in 6 patients should be discontinued due to side effects after first trial.

한 치료기간중 92%의 환자가 치료 8일로서 증상의 호전 또는 소실을 보였다(표 10).

viii) 약내성과 부작용

상기한 6명의 평가불능예를 제외하고는 전예에서 주사에 대한 내약성은 좋았다. 즉 Vibramycin 주사 자체에 대한 환자로부터의 호소는 경미한 편이었다. (표 11) 부작용은 표 12에서와 같이 여러가지 증상을 보였으나 대부분이 중등도 또는 경한 증세를 보였으며 이중 2명은 심한 피부발진 또는 저혈압 증세를 나타내었고

4명은 두가지 이상의 부작용을 병발하므로써 도합 6명에서 치료를 중단하였으며 나머지 환자들의 증상은 치료를 중단하거나 질병경과에 영향을 줄 정도로 심하지 않았다.

고 찰

Doxycycline은 1962년 테트라사이클린의 6위탄소의 수산화기를 치환한 6-deoxy유도체로서 개발되어 그 항균효과는 다른 테트라사이클린계 항생제와 크게 다르지 않으나 높은 안정성으로 하여 새로운 광범위항생제로서 등상하게 되었다. Doxycycline은 인회 경구투여로서 정시간의 높은 혈중농도를 보이며 혈중 doxycycline은 총량과 유리형이 모두 높았다고 한다. A.R. English (1967), N.H. Steigbigel(1968) 등은 혈중농도는 다른 테트라사이클린계 항생제들에 비하여 3~4배 높았고 doxycycline은 투여후 11시간에도 혈중에서 검출되었으나 다른 테트라사이클린계 유도체들은 4~8시간까지 검출되었다고 한다. A.R. English(1967)은 doxycycline은 그람양성균 또는 그람음성균 감염증에 대한 예방효과 뿐 아니라 감염후 생쥐의 생존시간을 현저하게 높였다고 하였으며 이는 높은 혈중농도의 유지로 인한 것 이라고 시사한 바 있다.

최근 doxycycline정주제가 경구투여로 인한 위장 장애를 경감시킬 목적으로 개발되었으며 doxycycline은 정맥주사 후에도 고농도의 혈중농도를 장시간 유지할 수 있어서 그 생체내반감기가 개에서 10시간인데 비하여 oxytetracycline과 chlortetracycline은 각각 5 및 7시간이었다(M.S. von Wittenau, 1963).

—ABSTRACT—

The Efficacy of Vibramycin Precon PT-122M on various infections in OB-GYN

**Chan Woong Park, Sang Goo Shin,
Jung Kyoo Lim**

*Dept. of Pharmacology, College of Medicine,
Seoul National University
Sae Kee Oh
OB-GYN, Central City Hospital*

The clinical efficacy of Vibramycin Precon PT-122 M on various infections in OB-GYN was studied. The aims of this study are determination of local and systemic tolerance of PT-122M intravenous administration and also determination of side effect as well as the clinical efficacy.

1. The over-all efficacy of this intravenous formulation of Vibramycin was good and satisfactory in 92% of patients studied.

2. Most of patients(82%) were considered to be tolerated to this intravenous Vibramycin.

3. Several side effects were observed, but in most patients the disease process and treatment were not influenced by side effects, except six patients in whom the treatment had to be discontinued.

REFERENCES

English, A. R. : *α -6-Deoxytetracycline III. Total and Unbound Antibiotic Serum Concentration after Oral Administration in Mice. Proc. Soc. Exp. Med. Biol., 126:487, 1967.*
English, A. R. and J. Lynch: *α -6-Deoxytetracycline II. Activity in Chemotherapeutic studies in the Mouse. Proc. Soc. Exp. Med. Biol., 124:586, 1967.*
Schach von Wittenau M. and R. Yeary: *The Excretion and Distribution in Body Fluid of Tetracyclines after Intravenous Administration to Dog. J. Pharmacol. Exp. Ther., 140:258, 1963.*
Stiegbigel, N.H., C.W. Reed and M. Finland: *Absorption and Excretion of Five Tetracycline Analogues*

Precon PT-122M은 doxycycline의 주사를 간편하게 하기 위하여 100mg/5ml앰플로한 제제로서 그 임상적인 효과와 내약성이 여러 분야에서 검토된 바 있다.

井上와 山田(1975)는 그람양성 또는 그람음성균 감염과 혼합감염에 의한 방광염, 유선염, 경관질염 등 산부인과 영역의 감염증에 대하여 PT-122M을 정맥주사하고 100mg/day 9일간의 치료로서 균의 소실과 자각증상의 현저한 호전을 보았으며 경미한 피부반진을 경험하였으나 치료의 계속에 지장이 없었다고 하였다. 立岩등(1975)도 부인과영역의 노도감염 또는 연부조직 감염증에 대한 PT-122M의 효과는 전체적으로 유효로 판정하였으며 구역, 식욕부진 등의 경미한 부작용을 보았으나 역시 치료경과에 영향이 없었다고 하였다. 다만 경도의 헤파 GOT, GPT의 상승을 보인예가 있는 것으로 보아 간기능에 대한 영향을 주의할 필요가 있을 것이라고 하였다.

저자들의 관찰에서도 각종 부인과영역의 감염증에 대하여 유효라고 판정할 수 있었으나 부작용은 피부발진, 저혈압 등 다양한 증상들을 경험할 수 있었으며 이 중 6명의 환자는 치료를 계속하기 힘들다고 인정되어 효과판정에 이르지 못하였다. 다만 이같은 심한 부작용이 주사제 자체에 의한 것인지 또는 doxycycline에 대한 과민반응인지는 검토되지 않아 무엇이라고 단정하기는 곤란하며 앞으로 자세히 추구되어야 할 줄 안다. 치료 일수는 대부분의 자각적 타각적 증상이 최고 8일간의 치료로서 소실 또는 현저하게 호전 되므로서 경시화하였다.

결 론

Doxycycline의 정맥주사제인 Precon PT-122M의 부인과영역에서의 감염증에 대한 효과를 검토하기 위하여 32명의 각종 감염증 환자에 하루 100mg을 정맥주사하여 얻은 결과를 요약하면 다음과 같다.

1. Vibramycin Precon PT-122M의 부인과영역 감염증에 대한 임상효과를 전체적으로 평가하면 92%의 환자에서 유효로 인정되었다.

2. 내약성은 82%의 환자가 전치료기간에 걸쳐 별지장을 초래하지 않았으며 6명의 환자는 치료를 중단하였다.

3. 부작용은 다양한 증상들을 보였으나 치료를 중단한 6명을 제외하고는 치료 및 진병경과에 영향을 미치지 않았다.

in Normal Young Men. Am. J. Med. Sci. 255:
296, 1968.

152, 1975.

立岩敏郎等：産婦人科感染症における Doxycycline 静注
液の使用経験。薬理と治療，2:221, 1975.

井上公男，山田文夫：鹽酸 Doxycycline 静注液 (PT-122
M) の産婦人科における試用経験。薬理と治療，3: