Chloral hydrate와 Hydroxyzine 복합투여와 Benzodiazepines의 진정효과에 관한 비교연구

경희대학교 치과대학 소아치과학교실

박재홍 · 이긍호

Abstract

A COMPARISON STUDY OF BENZODIAZEPINES TO A CHLORAL HYDRATE AND HYDROXYZINE COMBINATION IN THE SEDATION OF PEDIATRIC DENTAL PATIENTS

Jae-Hong Park, D.D.S., Keung-Ho Lee, D.D.S., M.S.D., Ph.D.

Depatrment of Pediatric Dentistry, School of Dentistry, Kyung Hee University

The purpose of this study was to compare the clinical sedation effect of chloral hydrate and hydroxyzine combination, midazolam, triazolam when young children were sedated for dental treatment. The uncooperative 22 children aged, 25 to 52 months of age(ASA class Ⅰ) and weighting between 11 and 17kg, participated in the study. Each patient was assigned randomly to receive chloral hydrate(50mg/kg) and hydroxyzine HCl(25mg), midazolam(0.5mg/kg), and triazolam(0.25mg) oral administration : alternative regimens were administered at next appointment.

According to rating scale, sleep, crying, movement, and overall behavior response were checked for evaluation of the clinical sedation effect. Pulse rate and oxygen saturation were also measured for monitoring the patients during treatment period by pulse oximeter.

The results were as follows :

1. In the evaluation of sedation effect, 90.9% in chloral hydrate and hydroxyzine combination and midazolam, and 77.3% in triazolam were rated "good" or "very good".
2. Sleep was demonstrated to be statistically significant increase in chloral hydrate and hydroxyzine combination group. Despite the fact that chloral hydrate and hydroxyzine group was in a deeper state of sleep, all the children were easily aroused.
3. There were no statistically significance among the three regimens with regard to cry-

ing, movement, overall behavior.
4. The adverse side effect was vomiting in one patient of chloral hydrate and hydroxyzine combination. There were no clinical sign of respiratory depression.

Key wards : Chloral hydrate, Hydroxyzine, Midazolam, Triazolam

I. 서 론

어린이의 치과치료시 심리적 또는 물리적 접근에 의한 일반적인 행동조절 방법으로 만족할 만한 조절이 어려울 때 약물을 이용하는 방법을 생각할 수 있다. 약물에 의한 진정요법의 목적은 치료전 또는 치료중에 약물을 사용하여 어린이의 불안과 공포감을 감소시키고, 근육의 이완, 동통의 감소 효과를 얻어, 어린이가 치과 내원을 유쾌하게 생각하고 치료에 대해 긍정적인 태도를 가지도록 유도함에 있다[1].

약물투여 방법으로는 경구, 직장, 설하, 비강내, 근육내, 정맥내, 피하내, 흡입 등의 경로가 있으며, 이중에서 경구투여는 사용이 간편하고 편리하며 부작용이 상대적으로 적어 대부분의 환자에서 비교적 거부감이 적고, 주사기를 사용하는 비경구적 방법에 비해 널리 이용되고 있다[2-5]. 소아치과 의사를 대상으로 하여 조사한 Wright와 McAulay(1973)[6], Duncan등(1983)[7], Wright와 Chiasson(1987)[8], Nathan(1989)[9] 등은 가장 많이 사용되는 진정제의 투여경로는 경구투여라 하였다.

진정요법에 사용하는 약물로는 진정최면제인 chloral hydrate와 barbiturates, 항불안제인 diazepam, 항히스타민제인 hydroxyzine과 promethazine, 마약성진통제(narcotics)인 morphine과 meperidine, 흡입진정제인 N_2O-O_2 등이 있으며 약물을 사용할 때 한가지 약물로 단독투여 하거나 두가지 이상의 약물을 병용투여 하는데, 후자의 경우 약제의 상승작용으로 더 적은 용량을 투여할 수 있고 부작용도 감소시킬 수 있다[2,4].

Chloral hydrate는 1832년에 합성되고 1869년에 최초의 최면제로 소개된 이후 모든 연령층에서 진정과 수면유도를 위해 사용되어온 가장 오래된 진정최면제로 안전하면서도 부작용이 적어 많이 이용되어 왔다[1,2]. 그러나 chloral hydrate의 경구투여는 맛이 좋지않고 위장관에 대한 자극과 함께 오심과 구토의 단점이 있어 흔히 항히스타민제나 마약성진통제와 병용하여 이와 같은 문제점 등을 감소시킬 수 있는데, 많이 사용하는 방법이 hydroxyzine과의 복합투여를 하는 것이다[7,8,10]. Chloral hydrate와 hydroxyzine의 경구 복합투여에 대하여 Tobias등(1975)[11], Moody등(1986)[12], Meyer등(1990)[13], Hasty등(1991)[14] 등과 국내에서는 권과 이(1994)[15], 박과 김(1990)[16], 이와 양(1991)[17] 등이 보고한 바 있다.

Benzodiazepine은 1933년에 합성되어 2000여종에 이르고, 이중 현재 미국에서 11종이 사용되며 1960년에 최초로 상품화된 chlordiazepoxide와 1977년까지 가장 많이 사용된 diazepam을 포함한 7종이 항불안제에 속하고 1976년에 합성된 midazolam과 1982년에 개발된 triazolam을 포함한 4종이 진정최면제로 분류된다. Benzodiazepine은 의학분야에서 가장 널리 처방되어 왔으며 불안감 해소에 있어서 최근 가장 효과적인 약물로 평가되고 있고, 호흡과 심혈관계 억제가 적고 높은 치료지수를 나타내어 치과임상에서 치과시술전에 진정을 위해 성공적으로 사용되고 마취전투약과 마취유도제로도 사용된다. 약리작용으로는 항불안, 항경련, 진정, 근이완, 선행성건망증이 있다[2,4,18].

Benzodiazepine중 diazepam의 경구투여는 수년간 성인과 어린이 모두에서 치과진료시 진정제로 사용되어 왔다. 그러나 약효발현시간과 지속시간이 길고 활성대사물을 생성하며 낮은 역가로 인하여 어린 아이의 경우 발치나 제한된 수복시술 같은 짧은 치과시술에는 이상적이지 못하다[19,20]. 비교적 최근에 개발된 midazolam과 triazolam은 진정최면

제 계열에 속하며 benzodiazepine중 가장 반감기가 짧은 약물로 활성 대사물질을 남기지 않는 장점이 있다[21].

Midazolam은 약효발현시간과 지속시간이 짧고 독성이 매우 낮기 때문에 치료영역이 넓으며 매우 신속하고 현저한 진정 및 수면유도 작용을 나타낸다. 또한 불안해소, 항경련, 근육이완, 선행성건망증 작용이 있다[4,21,22]. 성인에서는 마취전 투약으로 사용되어 왔고 최근에는 소아치과의 의식진정으로 많은 관심이 있으나 아직은 미흡한 실정이다. Midazolam의 구강내 투여는 아동에게 안전하고 효과적인 것으로 보고되고 있고 짧은 진단술식이나 치료, 의식진정, 전신마취의 유도와 유지, 마취전투약 등으로 넓게 사용되어 왔다[4,23]. Saarnivaara등(1988)[24], Feld등(1988[25], 1990[26]), Jones등(1991)[27], Parnis등(1992)[28] 등이 경구투여를 통한 어린이의 마취전투약에 관하여 보고하였고, Jones등(1994)[29]은 midazolam의 경구투여는 어린이의 마취전투약으로 안전하고 효과적이라 하였다. Krafft등(1993)[30], Silver등(1994)[31], Reeves등(1996)[32]은 경구투여로 소아치과 환자의 의식진정으로 사용하였고 국내에서는 음과 김(1995)[33], 김과 김(1996)[34]이 비강내 투여로 70% 이상의 임상적 성공을 보고하였다.

Triazolam은 새로운 short-acting benzodiazepine으로 불면증 치료와 전신마취의 술전투약으로 광범위하게 사용되어 왔고 진정, 수면유도, 선행성건망증 등의 효과가 있는 것으로 알려져 있다[5,23]. Riefkohl와 Kosanin(1984)[35]은 국소마취하에 성형외과 시술시 술전진정으로 96%의 효과가 있었다고 보고하였고, Pinnock등(1985)[36], Forrest등(1987)[21], Baughman등(1989)[37]은 성인의 마취전 경구투약으로 이용하였다. Kaufman등(1993)[38]은 성인의 발치전 진정제로 사용하였고, Young등(1988)[6]은 치과치료시 불안감 조절에 이상적이라고 하였고, Meyer등(1990)[13]은 소아치과 진료시 chloral hydrate와 hydroxyzine의 복합투여와 비교하여 유사한 진정효과를 보였다고 하였다.

국내외에서 진정제 투여에 관한 많은 연구가 진행되고 있고, 진정제의 효과에 대한 연구가 활발하다. Midazolam은 최근 관심을 갖고 연구되고 있으나 소아치과환자에서 경구투여에 관한 보고가 미비하고, triazolam의 경우 소아의 진정을 위해 사용한 보고가 드물며 국내에서는 아직 연구된 바 없어 현재 가장 많이 사용되는 경구투여 방법인 chloral hydrate와 hydroxyzine의 복합투여와 진정효과를 임상적으로 비교하였다. 또한 어린이의 생리상태를 감시하기 위해 pulse oximetry를 이용하여 심박동및 동맥혈 산소포화도의 변화를 관찰하였다.

Ⅱ. 연구대상 및 방법

1. 연구대상

경희대학교 치과대학 부속치과병원 소아치과에 내원한 환자중 첫 내원시 행동조절이 어렵고, Frankl 행동분류로 negative 이거나 definitely negative에 속하며 ASA Ⅰ에 해당되는 전신적으로 건강한 아동중 3회 이상의 치료가 필요한 어린이 22명(남 16명, 여 6명)을 대상으로 하였다. 대상아동의 평균연령은 35개월(25-52월)이었고, 평균몸무게는 14.5kg(11-17kg)이었다.

2. 연구방법

1) 술전 준비사항

약물효과의 증진과 오심, 구토의 방지를 위하여 시술 전날 자정부터 금식시켰다.

2) 약물의 투여

약물의 투여는 오전에 이루어지도록 하였고, 약물투여 장소와 치료전 대기실은 가능한 조용한 곳으로, 반드시 보호자와 함께 있도록 하였고 무작위로 아래와 같은 세가지 약물을 일주일 간격으로 경구투여 하였다. 모든 약물은 아이들이 먹기 좋도록 과일 쥬스에 타서 사용하였으며 내원시 마다 순서에 무관하게 세가지 약물을 번갈아 경구투여하였다.

Ⅰ군 : chloral hydrate(Pocral syrub, 한림제약) 50mg/kg과 hydroxyzine hydrochloride(Ucerax-Atarax, 한국UCB) 25mg 복합투여

Ⅱ군 : midazolam(Dormicum, 한국로슈)

Table 1. Rating scales by Houpt(1985)

Sleep	1	Fully awake, alert
	2	Drowsy, disoriented
	3	Asleep, but easily aroused
	4	Deep sleep, difficult to arouse
Crying	1	Hysterical crying that demands attention
	2	Continuous mild crying that makes tx. difficult
	3	Intermittent mild crying that does not interfere with the procedure
	4	No crying
Movement	1	Violent movement, interrupting treatment
	2	Continuous movement, making treatment difficult
	3	Controllable movement that does not interfere with procedure
	4	No movement
Overall behavior	1	Very bad : treatment interrupted and only partial treatment rendered
	2	Bad : treatment interrupted but eventually all completed
	3	Good : moderate crying or movements which did not interrupt treatment
	4	Very good : no crying or movement, or some limited light crying or movement

0.5mg/kg

Ⅲ군 : triazolam(Halcion, 한국업죤) 0.25mg

3) 치과 진료

Ⅰ군과 Ⅱ군은 약물복용후 30분, Ⅲ군은 1시간 경과후에 진료를 시작 하였고, 표준화를 위해 모든 환자를 동일한 장소에서 동일한 술자에 의해 진료가 수행되었다. 환자의 갑작스런 움직임에 의한 손상을 방지하기 위해서 papoose board로 고정하였고, Nellcor Pulse Oximeter (N-250 Pulse Oximeter, Nellcor Co., U.S.A.)의 sensor를 엄지발가락에 부착시켜 아동의 심박동과 동맥혈 산소포화도를 측정하였다.

4) 평가

모든 치료과정을 6단계(치료전기, 국소마취기, 러버댐장착기, 와동형성기, 수복기, 치료완료기)로 나누어 video tape에 전과정을 녹화하여 술자와 투여약물을 모르는 다른 두명의 치과의사에 의해 진정효과를 평가하였다. 진정효과는 Houpt등(1985)[39]의 rating scale(Table 1)에 따라 치료단계별로 수면(sleep), 울음(crying), 움직임(movement) 상태를 점수로 평가 하였으며 치료완료 후에는 아동의 치료과정 중의 전반적인 행동(overall behavior)을 평가하였다. 환자의 심박동과 동맥혈 산소포화도는 치료단계별로 기록하였다.

5) 시술후 처치

치과진료가 끝난후 보호자로 하여금 1시간 정도 관찰하게 한 뒤 보호자에게 주의사항을 숙지시키고 귀가 시켰으며 귀가후 발생되는 문제점이 있는 경우에는 전화를 통해 알리도록 지시하였다.

6) 결과분석

산출된 결과의 통계적 유의성을 검증하기 위하여 SPSS-PC+를 이용한 one-way ANOVA test로 검정하였다.

Ⅲ. 연구성적

1. 수면의 심도평가

Chloral hydrate와 hydroxyzine의 복합투여시 수면상태는 평균 2.46±0.69 였고, midazolam 투여시의 수면상태는 1.68±0.73 이었고, triazolam 투여시는 1.51±0.53로 chloral hydrate와 hydroxyzine 복

합투여가 midazolam 이나 triazolam 보다 수면효과가 좋았다. midazolam 과 triazolam 사이에는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Table 2, 3). 치료단계별 비교시, 와동형성기를 제외한 모든 과정에서 chloral hydrate와 hydroxyzine 복합투여군이 수면효과가 유의성있게 좋았다(Table 4, 5, 6).

Table 2. Means of Rating Scale for Sleep

	N	Mean±S.D.
Group Ⅰ	22	2.46±0.69
Group Ⅱ	22	1.68±0.73
Group Ⅲ	22	1.51±0.53

Table 3. Statistical Comparison between Groups at Sleep

	Group Ⅰ	Group Ⅱ	Group Ⅲ
Group Ⅰ		*	*
Group Ⅱ	-		-
Group Ⅲ	-	-	

(* : P<0.05, - : Not significant)

Table 4. Distribution of Sleep Scores

	N	Group Ⅰ (Mean±S.D.)	Group Ⅱ (Mean±S.D.)	Group Ⅲ (Mean±S.D.)	Sig
Pre tx	22	2.18±1.16	1.57±0.66	1.26±1.29	*
Inj	22	2.00±0.95	1.50±0.67	1.24±0.28	*
R-D	22	2.25±1.04	1.52±0.75	1.26±0.49	*
Prep	22	2.17±0.93	1.70±0.83	1.71±0.87	-
Filling	22	2.97±0.98	2.14±1.25	1.92±1.05	*
Post tx	22	2.82±1.22	1.88±0.99	1.64±0.96	*

Pre tx.:치료전기, Inj.:국소마취기, R-D:러버댐장착기, Prep.:와동형성기, Filling:수복기, Post tx.:치료완료기

Table 5. Statistical Comparison between Groups at Pre tx., Inj., R-D., Filling., Post tx.

	Group Ⅰ	Group Ⅱ	Group Ⅲ
Group Ⅰ		*	*
Group Ⅱ	-		-
Group Ⅲ	-	-	

(* : P<0.05, - : Not significant)

Table 6. Statistical Comparison between Groups at Prep.

	Group Ⅰ	Group Ⅱ	Group Ⅲ
Group Ⅰ		-	-
Group Ⅱ	-		-
Group Ⅲ	-	-	

(- : Not significant)

Table 7. Means of Rating Scale for Crying

	N	Mean±S.D.
Group Ⅰ	22	2.99±0.62
Group Ⅱ	22	3.29±0.60
Group Ⅲ	22	3.30±0.52

Table 8. Statistical Comparison between Groups at Crying.

	Group Ⅰ	Group Ⅱ	Group Ⅲ
Group Ⅰ		-	-
Group Ⅱ	-		-
Group Ⅲ	-	-	

(- : Not significant)

Table 9. Distribution of Crying Scores

	N	Group Ⅰ (Mean±S.D.)	Group Ⅱ (Mean±S.D.)	Group Ⅲ (Mean±S.D.)	Sig
Pre tx.	22	2.86±1.06	3.20±0.87	3.26±0.82	-
Inj	22	2.44±0.90	2.72±0.93	2.77±0.81	-
R-D	22	2.75±0.88	3.11±0.80	3.04±0.79	-
Prep	22	2.63±0.91	3.03±0.82	3.27±0.73	*
Filling	22	3.35±0.71	3.56±0.62	3.48±0.66	-
Post tx.	22	3.39±0.95	3.70±0.46	3.59±0.61	-

(* : P<0.05, - : Not significant)

Table 10. Statistical Comparison between Groups at Pre tx, Inj, R-D, Filling, Post tx.

	Group Ⅰ	Group Ⅱ	Group Ⅲ
Group Ⅰ		-	-
Group Ⅱ	-		-
Group Ⅲ	-	-	

(- : Not significant)

Table 11.Statistical Comparison between Groups at Prep.

	Group Ⅰ	Group Ⅱ	Group Ⅲ
Group Ⅰ		-	-
Group Ⅱ	-		-
Group Ⅲ	*	*	

(* : p < 0.05, - : Not significant)

2. 울음의 정도평가

Chloral hydrate와 hydroxyzine의 복합투여시 울음의 정도는 평균 2.99±0.62, midazolam 투여시의 울음의 정도는 3.29±0.60, triazolam 투여시는 3.30±0.52로 chloral hydrate와 hydroxyzine 복합투여시 보다 midazolam이나 triazolam이 울음의 정도가 낮은 경향을 보였으나 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Table 7 ,8). 치료단계별 비교시, 와동형성기에서만 triazolam 투여군이 chloral hydrate와 hydroxyzine 복합투여군, midazolam 투여군 보다 효과가 좋았다(Table 9, 10, 11).

3. 움직임의 빈도평가

Chloral hydrate와 hydroxyzine의 복합투여시 움직임은 평균 3.17±0.53 였고, midazolam 투여시의 움직임은 3.39±0.55 이었고, triazolam 투여시는 3.33±0.48로 chloral hydrate와 hydroxyzine 복합투여시 보다 midazolam 이나 triazolam이 움직임이 적은 경향을 보였으나 통계학적 유의성은 없었다(Table 12, 13). 치료단계별 비교시 전과정에서 유의한 차이가 없었다(Table 14, 15).

Table 12. Means of Rating Scale for Movement

	N	Mean±S.D.
Group Ⅰ	22	3.17±0.53
Group Ⅱ	22	3.39±0.55
Group Ⅲ	22	3.33±0.48

Table 13. Statistical Comparison between Groups at Movement

	Group Ⅰ	Group Ⅱ	Group Ⅲ
Group Ⅰ		-	-
Group Ⅱ	-		-
Group Ⅲ	-	-	

(- : Not significant)

Table 14. Distribution of Movement Scores

	N	Group Ⅰ (Mean±S.D.)	Group Ⅱ (Mean±S.D.)	Group Ⅲ (Mean±S.D.)	Sig
Pre tx.	22	3.02±0.98	3.28±0.78	3.23±0.67	-
Inj	22	2.78±0.77	2.92±0.79	2.86±0.72	-
R-D	22	3.08±0.67	3.30±0.76	3.12±0.76	-
Prep	22	2.95±0.70	3.23±0.66	3.21±0.68	-
Filling	22	3.50±0.57	3.58±0.57	3.56±0.53	-
Post tx.	22	3.47±0.81	3.67±0.36	3.55±0.52	-

(- : Not significant)

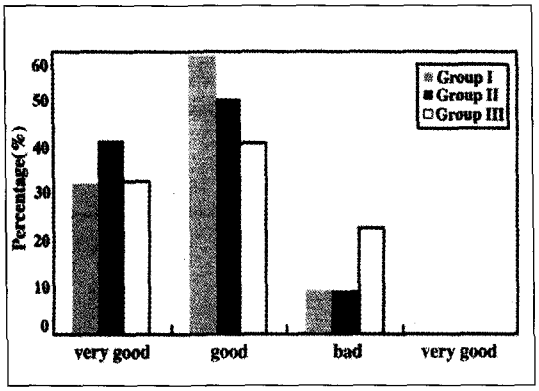

Fig. 1. Percent of Patients with Overall Behavior Evaluation scores.

4. 전반적 행동의 평가

전반적 행동은 midazolam 투여군, chloral hydrate와 hydroxyzine 복합투여군, triazolam 투여군순이었으며 통계학적인 유의성은 없었다(Table 16, 17). 임상적 진정의 효과인 "양호(good)" 또는 "매우양호(very good)"는 midazolam 투여군, chloral hydrate와 hydroxyzine 복합투여군에서 모두 90.9%(20명)이었고 triazolam군에서는 77.3%(17명)이었다(Fig. 1).

Table 15. Means of rating scale for Overall behavior

	N	Mean±S.D.
Group Ⅰ	22	3.33±0.49
Group Ⅱ	22	3.44±0.49
Group Ⅲ	22	3.29±0.50

Table 16. Statistical Comparison between Groups at All Steps

	Group Ⅰ	Group Ⅱ	Group Ⅲ
Group Ⅰ		-	-
Group Ⅱ	-		-
Group Ⅲ	-	-	

(- : Not significant)

Table 17. Comparison of Pulse Rate Changes (unit : rate/min)

	Group Ⅰ (Mean±S.D.)	Group Ⅱ (Mean±S.D.)	Group Ⅲ (Mean±S.D.)
Pre tx.	136.12±33.84	135.03±25.46	138.82±30.55
Inj	134.21±27.84	138.91±31.28	140.03±24.67
R-D	130.68±22.26	141.88±33.45	142.64±28.86
Prep	129.68±32.46	140.78±25.00	139.61±22.26
Filling	136.94±25.47	134.93±28.94	135.89±26.32
Post tx.	131.62±31.28	133.42±27.31	135.46±29.89

Table 18. Comparison of Oxygen saturation change (unit : %)

	Group Ⅰ (Mean±S.D.)	Group Ⅱ (Mean±S.D.)	Group Ⅲ (Mean±S.D.)
Pre tx.	97.91±1.53	98.52±1.68	98.96±1.35
Inj	98.42±1.97	98.57±1.45	98.42±1.11
R-D	98.38±1.58	99.18±1.32	95.83±1.01
Prep	96.89±1.43	98.12±1.38	97.27±1.88
Filling	98.43±1.45	98.26±1.89	98.08±1.26
Post tx.	97.81±1.24	98.14±1.05	97.54±1.03

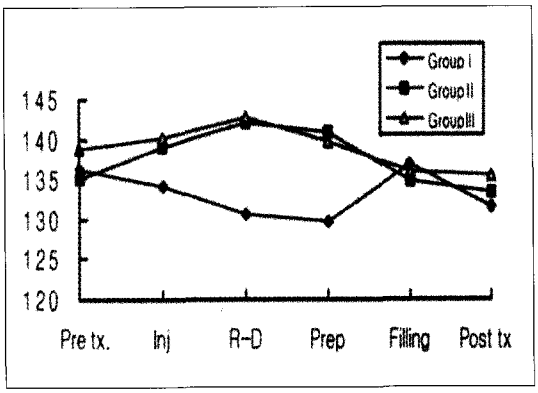

Fig. 2. Changes of Pulse Rate(unit : rate/min)

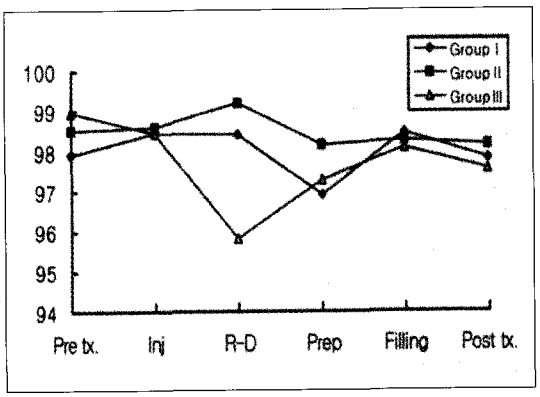

Fig. 3. Changes of Oxygen Saturation

5. 심박동과 동맥혈 산소포화도

모든 약물투여군에서 심박동이 증가된 양상을 보였으나 정상범주에서 크게 벗어나지는 않았으며 동맥혈 산소포화도에서도 대부분 95%이상을 보였다(Table 18, 19)

Ⅳ. 총괄 및 고찰

치과에 내원하는 아동의 대부분은 불안과 공포감을 가지게 되는 경우가 적지않으며 이로인해 치과치료를 원활히 수행할 수 없다. 술자, 환자, 부모간에 발생하는 스트레스를 줄이고 소아환자들의 협조를 얻기 위해서는 여러가지 행동조절법이 필요하며, 통상적인 방법으로는 해결이 되지 않는 경우 추천될 수 있는 방법이 약물을 사용한 진정요법이다. 그동안 여러종류의 약물들이 진정효과를 위해 사용되어 왔고 효과 또한 매우 만족스러웠다. 그러나 소아치과 영역에서는 진정제의 다양성, 신뢰성 및 안전성에 대한 필요성이 매우 크다.

소아치과 진료시에 가장 많이 사용되는 진정제로 알려져 있는 chloral hydrate는 소화관을 통해 심혈관계로 빠르게 흡수되어 활성 대사체인 trichloroethanol로 간과 신장에서 분해되는데 이 trichloroethanol이 중추신경의 대뇌반구에서 억제작용을 나타낸다[3,10]. Hydroxyzine은 hydroxyzine hydrochloride(Atarax)와 hydroxyzine pamoate(Vistaril)가 있으며, 진정작용, 진토작용, 항경련작용, 항콜린작용을 가지며 경구투여시 위장에서 흡수되어 15-20분 만에 효과가 나타난다[2,3,4]. Hydroxyzine은 다른 항불안제와 병용될때 진정효과가 증가되고 부작용이 적어 주로 다른 약물의 보조제로 병용투여되며, 주로 chloral hydrate와 복합투여된다[3,8,40].

Benzodiazepine의 작용은 중추신경계의 억제성 신경전달 물질인 GABA(γ-aminobutyric acid)와 glycine의 신경전달을 증가시켜서 얻어진다. 진정효과와 항경련작용은 대뇌피질의 GABA receptor에 대한 효과를 항진시켜 나타나게 되며, 척수에

서 glycine receptor에 친화력을 가져 근이완 작용을 나타내며 뇌간의 glycine receptor에 작용하여 항불안효과을 갖게된다. 또한 변연계에서 GABA의 효과를 항진시켜 선행성건망증을 나타낸다[41,42].

Midazolam은 다른 benzodiazepine과 달리 산에서는 수용성이나 생체내에서는 지용성을 띠는 독특한 특징을 가지며, 약효발현시간과 지속시간이 짧고 효과가 강력하며 용량에 대한 개인차가 적고 진정, 수면, 항경련, 근이완, 선행성건망증의 작용이 있다[31,43]. 일반적인 benzodiazepines와는 달리 fused imidazole ring을 가지고 있고, 대사되어 α-hydroxy-midazolam이 되고 즉시 glucuronic acid와 결합하며 약리학적으로 불활성인 부산물을 형성하고 뇨로 배설된다[44].

Midazolam은 경구투여시 반감기는 1.5-2.5시간이고 0.5-1.0시간에 최고 혈장농도에 이르나 과도한 일차간문대사(first-pass hepatic metabolism) 때문에 투여 용량의 40-50% 만이 전체혈류에 도달한다[20,43,45]. Midazolam의 대사속도는 아동이 성인보다 더 빠르며 주사시와 동일한 혈장농도에 도달하기 위해서는 정맥주사시 보다 2-3배의 경구 용량이 필요하다[20,26]. 경구용 midazolam은 유럽에서만 사용하고 있으며 미국을 비롯한 다른 국가에서는 경구용 midazolam이 개발되지 않아[23,46-48] 주사제제를 경구로 사용하며 나쁜 맛으로 인해 쥬스나 시럽, 음료수로 쓴맛을 감해주는 다양한 방법이 추천되고 있다[26,31,32,48-50]. 이 연구에서도 과일쥬스에 midazolam를 섞어서 사용하였으나 쓴맛을 완전히 없애지는 못하였고, 반면에 triazolam은 작은 알약 형태여서 가루로 만들어 쥬스에 섞어 사용할 수 있어서 상대적으로 투여하기가 쉬웠다.

제조자들은 midazolam의 어린이에서의 사용을 추천하지 않고 있으나 빠른 약효발현, 짧은 지속시간, 약리적으로 불활성인 대사체를 갖는 등의 이유로 진정과정후 바로 귀가해야 하는 치과진료에서는 midazolam의 사용이 점차 증가하고 있으며 소아환자의 경우 치과에서의 여러 행동조절을 받게되는 것을 꺼리며 restraints, 국소마취, 수복술식 같은 치과술식을 생생하게 기억하고 더 이상의 치료를 거부하게 되므로 midazolam의 길고, 확실한 선행성건망증은 오히려 유익하다고 할 수 있다[48].

Triazolam은 반감기가 1.5-5.0시간인 short-acting benzodiazepine이며, 높은 지용성의 특징으로 중추신경계에 빠르게 흡수되어 1.3시간에 최대 혈장농도에 이르고 비활성의 대사체를 남기며 간에서 대사되고 약 90%는 소변으로 약 9%는 대변으로 배출된다[45,51]. 치과치료시의 긴장감소의 목적으로 사용할 수 있고 N_2O-O_2와 사용시 효율성이 증가되고 다른 약물과 사용시 발생되는 부작용이 거의 없으며 독성이 없는 안전한 진정제로 알려져 있다[51].

Benzodiazepines계 약물의 antagonist로는 flumazenil이 있으며 benzodiazepine의 진정상태의 반전으로 사용한다. flumazenil은 작용시간이 매우 짧기 때문에 적은 양으로 증분시켜 투여하여 원하는 상태까지 조절하면서 진정효과를 회복시켜야 하며, 재진정 상태의 가능성으로 적어도 2시간은 관찰하여야 한다[20]. 재진정의 위험을 최소화하기 위해서는 긴 작용시간의 benzodiazepine을 피해야 하고, flumazenil의 상용은 추천되지 않으며 응급시만 사용하여야 한다[48,53].

Chloral hydrate의 제조자 추천용량은 50mg/kg이며, 항히스타민 제제와의 복합투여시 chloral hydrate 50mg/kg은 75mg/kg의 단독투여 보다 더 효과가 좋았다[56]와 차이가 없었다[17]는 보고가 있고 국내에서는 권과 이(1989)[15], 박과 김(1990)[17]이 chloral hydrate 50mg/kg과 hydroxyzine 25mg의 복합투여를 사용하였으며, Houpt등(1989)[55]은 미국 소아치과의사를 대상으로 조사하여 chloral hydrate는 50mg/kg이 가장 많이 사용되고 단독사용시 65%, hydroxyzine과 병용시 81%에서 만족할 만한 진정효과를 보았다고 하였고 Reeves등(1996)[32]은 chloral hydrate 50mg/kg과 hydroxyzine 25mg의 복합투여는 소아치과에서 가장 많이 사용하는 용량이라 하였다.

Midazolam의 경구투여시 마취전 투약으로는 0.5mg/kg을 많이 사용하고[23,25,29], 일반적으로 치료 20-30분 전에 0.3-0.75mg/kg이 추천된다[56]. Feld등[26]은 0.5mg/kg, 0.75mg/kg로 소아환자에게서 동일한 효과를 보았다고 하였고, Reeves등[32]은 0.5mg/kg의 midazolam은 chloral hydrate와 hydroxyzine 복합투여와 비슷한 효과를 보인다고 하였다.

Triazolam의 용량으로는 성인의 경우 1시간전에 0.25mg을 술전투약으로 사용한 보고가 있으며

[21,36,59], Baughman등(1989)[37]은 0.125mg, 0.25mg, 0.5mg을 위약과 비교하여 0.5mg에서만 효과차이가 있었다고 하였다. 소아에 대한 용량으로는 Quarnstrom등(1992)[58]이 0.125mg과 0.25mg을 술전투약으로 사용하여 동맥혈 산소포화도와 용량과의 연관성은 없었다고 하였고, Meyer등(1990)[13]은 0.02mg/kg을 사용하여 chloral hydrate 40mg/kg과 hydroxyzine 25mg의 복합투여와 비교하여 차이가 없었다고 하였다.

본 연구에서는 chloral hydrate와 hydroxyzine 복합투여와 midazolam의 경우는 가장많이 사용되고 있는 chloral hydrate 50mg/kg, hydroxyzine 25mg, midazolam 0.5mg/kg을 사용하였고 triazolam의 경우는 소아치과 진정시에 사용한 사례가 드물어 용량을 정하기 어려웠으나 Meyer등[13]이 사용한 0.02mg/kg을 근거로 환자의 체중에 관계없이 0.25mg을 사용하였다.

이 연구에서 chloral hydrate / hydroxyzine 복합투여시와 midazolam 단독 투여시는 90.9%, triazolam 단독투여시는 77.3%의 진정효과를 보여 대부분 "양호" 나 "매우양호"에 해당되었으나 이는 치료시에 papoose board를 사용하여 환자의 움직임을 억제하여 치료중단이 거의 일어나지 않아 "불량(bad)"에 해당되는 아동이 "양호"로 평가되어 일어날 수 있다고 생각하며, 더 세분화된 점수 기준이 필요하고 물리적 억제 없이 평가가 이루어져야 정확한 진정효과의 비교가 가능하다고 판단된다.

Benzodiazepine계 약물은 현재 가장 안정한 약물로 평가되고 있다[48]. Midazolam의 경우 일부에서 딸국질, 기침, 오심, 구토 등이 보고되며[43], triazolam은 졸리움, 현기증, 두통 등이 일어날 수 있으나[59], 대부분이 고령자이거나 다른 약물과 함께 사용할 때 나타나고, 성인에서의 호흡억제가 보고되기도 하지만 소아에서는 드물다[23,48]. 호흡억제는 용량과 관계되어 나타나므로 용량을 꼭 지켜서 투약하여야 한다[43,44]. 이 연구에서의 부작용은 chloral hydrate와 hydroxyzine의 복합투여군에서만 2명의 환자에서 구토가 발생하였으며 midazolam과 triazolam 단독 투여군에서는 호흡억제 및 다른 부작용이 발생하지 않았다.

약물을 이용한 진정시 중추신경계 작용이 나타나는데 효과를 극대화하고 부작용을 최소화하기 위해서는 환자의 감시가 필수적이며 호흡, 심혈관계에 대한 영향을 관찰하여야 한다[4]. 이상적인 환자상태의 감시기구는 지속적이고 즉각적인 관찰이 가능해야 하고 정확성, 편리성과 함께 환자에게 불편하지 않아야 한다[60]. 최근에는 pulse oximeter가 환자의 감시방법으로 널리 사용되며 약물 투여후 초래할 수 있는 소아의 진정시 주요 부작용인 저산소증을 미리 감지할 수 있어 치과치료시 아동의 감시에 추천될 수 있다[60-63]. Hasty등(1991)[15] Mueller등(1985)[64], Whitehead등(1988)[65], Iwasaki등(1989)[66]이 아동에서 진정요법에 의한 치과치료시에 pulse oximeter를 사용하였다. 이 연구에서도 Nellcor Pulse Oximeter (N-250 Pulse Oximeter, Nellcor, U.S.A.)를 사용하여 아동의 심박동과 동맥혈 산소포화도를 측정하였다. 정상 2세에서 6세아동의 심박동수는 분당 105±35회로 성인보다 높으며[62], Mueller등(1985)[64]은 동맥혈 산소포화도는 건강한 사람이 실내에서 호흡시 정상치가 96-100%로 진정약제 투여후의 환자는 95%이상을 유지하여야 하고 91-95%는 경미한 저산소증, 75-90%에서는 중등도의 저산소증, 75%이하에서는 심한 저산소증 상태라고 보고하였다. 이 연구에서 전반적으로 심박동이 증가하는 양상을 보였으나 크게 벗어나지는 않았으며 특히 국소마취시와 와동형성시 증가하였으나 곧 정상으로 돌아왔다. 동맥혈 산소포화도에서 대부분 95%이상을 보였고 간혹 95%이하로 떨어지기도 했으나 주로 환자가 움직여서 생긴 오차로 판명되었다. 따라서 모든 진정제 투여군은 아동에게 안전한 투여방법이라 생각한다.

이상의 연구에서 midazolam과 triazolam은 chloral hydrate와 hydroxyzine의 복합투여와 비교하여 유사한 정도의 진정효과를 가지며, 소아치과 진정시에 효과적이고 안전한 방법임을 알 수 있었다. 대화가 되지 않는 어린 아이들은 수면효과가 좋은 chloral hydrate와 hydroxyzine의 복합투여 사용이 유리하고, 대화가 가능한 소아환자에 대한 불안감 해소에는 midazolam과 triazolam을 이용한 진정요법이 적당하리라 생각된다.

V. 결 론

경희대학교 치과대학 부속치과병원 소아치과에 내원한 환자중 비협조적 행동양상을 보이는 환자중 25-52개월(평균 35개월)의 어린이로 3회 이상의 치료가 필요한 22명을 대상으로 하였다. 내원시 마다 chloral hydrate(50mg/kg)과 hydroxyzine(25mg)을 복합투여 하거나, midazolam(0.5mg/kg) 및 triazolam(0.25mg)을 단독투여하되, 약물의 순서에 관계없이 경구투여한 후 진정효과를 평가하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. Chloral hydrate와 hydroxyzine의 복합투여군과 midazolam 단독투여군에서 Houpt의 전반적행동평가중 임상적으로 진정효과가 좋았다고 생각되는 "양호"와 "매우양호"는 90.9%(20명)이었으며, triazolam 단독투여군에서는 77.3%(17명)이었다.
2. Chloral hydrate와 hydroxyzine 복합투여군이 midazolam이나 triazolam 보다 수면 효과가 좋았다($P<0.05$).
3. 울음, 움직임, 전반적 행동에 있어서 모든 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다($P>0.05$).
4. Chloral hydrate와 hydroxyzine 복합투여군에서 2명에서 시술후 구토가 있었으며 호흡억제 및 다른 부작용은 없었고 대체로 안정된 심박동과 동맥혈 산소포화도가 관찰되었다.

참 고 문 헌

1. Wei SHY : Pediatric Dentistry : Total Patient Care. Lea & Febiger:156-186, 1988.
2. Malamed SF : Sedation: a guide to patient management. 3rd ed Mosby-Year book Inc St Louis : 101-130, 553-572, 1995.
3. McDonald RE and Avery DR : Dentistry for the Child and Adolescent. 5th ed The CV Mosby Co St Louis 318-344, 1987.
4. Braham R.L, Bogetz MS and Kimura M : Pharmacologic patient management in pediatric dentistry : An update J Dent Child : 270-280, 1993.
5. Young ER and Mason D : Triazolam : an oral sedative for the dental practitioner. Can Den Assoc 54 : 511-514, 1988.
6. Wright GZ and McAulay DJ : Current premedicating trends in pedodontics J Dent Child 40 : 185-187, 1973.
7. Duncan WK, Pruhs RJ, Ashrafi MH and Charles Post A : Chloral hydrate and other drugs used in sedating young children : a survey of American Academy of Pedodontics Diplomates. Pediatr Dent 5 : 252-256, 1983.
8. Wright GZ and Chiasson RC : The use of sedation agents by Canadian pediatric dentists. Pediatr Dent 9 : 308-311, 1987.
9. Nathan JE : Management of the difficult child : A survey of pediatric dentists' use of restraints, sedation and general anesthesia. J Dent Child : 293-301, 1989.
10. Ripa LW and Barenie JT : Manage of dental behavior in children. PSG Publishing Co., 1979.
11. Tobias MG, Lipschultz DH and Album MM : A study of three preoperative sedative combinations. J Dent Child : 453-459, 1975.
12. Moody EH, Mourino AP and Campbell RL : The therapeutic effectiveness of nitrous oxide and chloral hydrate administered orally, rectally, and combined with hydroxyzine for pediatric dentistry. J Dent Child : 425-429, 1986.
13. Meyer ML, Mourino AP and Farrington FH : Comparison of triazolam to a chloral hydrate/hydroxyzine combination in the sedation of pediatric dental patients. Pediatr Dent 12 : 283-287, 1990.
14. Hasty MF, Vam Jr WF, Dilley DC and Anderson JA : Conscious sedation of pediatric dental patients : an investigation of chloral hydrate, hydroxyzine pamoate and meperidine vs. chloral hydrate and hydroxyzine pamoate. Pedia Dent 13 : 10-19, 1991.
15. 권오연, 이긍호 : Chloral hydrate 의 단독투여와 hydroxyzine HCl의 병용이 심박동과 동맥

혈 산소포화도에 미치는 영향 및 진정효과에 관한 연구. 대한소아치과학회지 16 : 169-174, 1989.
16. 박희승, 김용기 : 소아환자의 치과치료시 사용되는 진정요법중 chloral hydrate와 hydroxyzine 병용요법에 대한 임상적 연구. 대한소아치과학회지 17 : 1-14, 1990.
17. 이가연, 양규호 : 비협조적인 아동에 약물투여시 행동조절 효과에 관한 임상적 연구. 대한소아치과학회지 18 : 11-22, 1991.
18. Richter JJ : Current theories about the mechanisms of benzodiazepines and neuroleptic drugs. Anesthesiology. 54 : 66-72, 1981.
19. Lindsay SJE and Yates JA : The effectiveness of oral diazepam in anxious child dental patients. Br Dent J : 149-153, 1985.
20. Hartgraves PM and Primosch RE : An evaluation of oral and nasal midazolam for pediatric dental sedation. J Dent Child 61 : 175-181, 1994.
21. Forrest P, Galletly DC and Yee P : Placebo controlled comparison of midazolam, triazolam and diazepam as oral premedicants for outpatient anaesthesia. Anaesth Intens Care 15 : 296-304, 1987.
22. Greenblatt DJ, Abernethy DR, Locniskar A, et al. : Effect of age, gender, and obesity on midazolam kinetics. Anesthesiology 61 : 27-35, 1984.
23. Loeffeler PM : Oral benzodiazepines and conscious sedation : A Review. J Oral Maxillofac Surg 50 : 989-997, 1992.
24. Saarnivaara L, Lindgren L and Klemola UM : Comparison of chloral hydrate and midazolam by mouth as premedicants in children undergoing otolaryngological surgery. Br J Anaesth 61 : 390-396, 1988.
25. Feld LH, Urquhart ML, Feaster WW and White PF : Premedication in children : Oral versus intramuscular midazolam. Anesthesiology. 69 : A745, 1988.
26. Feld LH, Negus JB and White PF : Oral midazolam preanesthetic medication in pediatric outpatients. Anesthesiology 73 : 831-834, 1990.
27. Jones RDM, Lawson AD, Andrew LJ, et al. : Antagonism of the hypnotic effect of midazolam in children : a randomised double-blind study of placebo and flumazenil administered after midazolam-induced anaesthesia. Br J Anaesth 66 : 660-666, 1991.
28. Parnis SJ, Foate JA, Walt JH, Short T and Crowe CE : Oral midazolam is an effective premedication for children having day-stay anaesthesia. Anaesth Intens Care 20 : 9-14, 1992.
29. Jones RDM, Visram AR, Kornberg JP, Irwin MG and Gunawardene WMS : Premedication with oral midazolam in children - An assessment of psychomotor funtion, anxiolysis, sedation and pharmacokinetics. Anaesth Intens Care 22 : 539-544, 1994.
30. Krafft TC, Kramer N, Kunzelmann KH and Hickel R : Experience with midazolam as sedative in the dental treatment of uncooperative children. J Dent Child : 295-299, 1993.
31. Silver T, Wilson C and Webb M : Evaluation of two dosages of oral midazolam as a conscious sedation for physically and neurologically compromised pediatric dental patients. Pediatr Dent 16 : 350-359, 1994.
32. Reeves ST, Wiedenfeld KR, Wrobleski J, Hardin CL and Pinosky ML : A randomized double blind trial of chloral hydrate/hydroxyzine versus midazolam / acetaminopen in the sedation of pediatric dental outpatients. J Dent Child : 95-100, 1996.
33. 음종혁, 김 신 : midazolam의 비강내투여에 의한 진정요법. 대한소아치과학회지 22 : 481-485, 1995.
34. 김영광, 김용기. : 비강내 투여된 midazolam의 용량에 따른 진정효과의 비교연구. 대한소아치과학회지 23 : 65-87, 1996.
35. Riefkohl R and Kosanin R : Experience with triazolam as a preoperative sedative for outpatient surgery under local anesthesia. Aesthetic

Plast Surg. 8 : 155-157, 1984.
36. Pinnock CA, Fell D, Hunt PCW, et al. : A comparison of triazolam and diazepam as premedication agents for minor gynaecological surgery. Anaesthesia 40 : 324-328, 1985.
37. Baughman VL, Becker GL, Ryan CM, et al. : Effectiveness of triazolam, diazepam, and placebo as preanesthetic medications. Anesthesiology 71 : 196-200, 1989.
38. Kaufman E, Hargreaves KM and Dionne RA : Comparison of oral triazolam and nitrous oxide with placebo and intravenous diazepam for outpatient premedication. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 75 : 156-164, 1993.
39. Houpt MI, Sheskin RB, Koenigsberg SR, et al. : Assessing chloral hydrate dosage for young children J Dent Child : 364-369, 1985.
40. Nathan JE and West MS : Comparison of chloral hydrate-hydroxyzine with and without meperidine for management of the difficult pediatric patient. J Dent Child 54 : 437-444, 1987.
41. Costa E and Guidotti A : Molecular mechanisms in the receptor action of benzodiazepines. Annu Rev Pharmacol Toxicol 19 : 531-545, 1979.
42. Snyder SH, Enna SJ and Young AB : Brain mechanisms associated with therapeutic actions of benzodiazepines : focus on neurotransmitters. Am J Psychiat 134 : 662-664, 1977.
43. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR and Greenbaltt DJ : Midazolam : pharmacology and uses. Anesthesiology 62 : 310-324, 1985.
44. Sievers TD, Yee JD, Foley ME, et al. : Midazolam for conscious sedation during pediatric oncology procedures : safety and recovery parameters. Pediatrics 88 : 1172-1179, 1991.
45. American Medical Association : Drugs used for anxiety and sleep disorders, in Drug Evaluation(6th ed.). Chicago, IL, American Medical Association : 92, 1986.
46. Sjovall S, Kanto J, Gronroos M, et al. : Antidiuretic hormons concentrations following midazolam premedication. Anaesthesia 38 : 1217-1220, 1983.
47. Diament MJ and Stanley P : The use of midazolam for sedation of infants and children. Am J Roentgenol 150 : 377-378, 1988.
48. Kupietzky A and Houpt MI : Midazolam : a review of its use for conscious sedation of children. Pediatr Dent 15 : 237-241, 1993.
49. Anderson BJ, Exarchos H, Lee K and Brown TCK : Oral premedication in children : a comparison of chloral hydrate, diazepam, alprazolam, midazolam and placebo for day surgery. Anaesth Intens Care 18 : 185-193, 1990.
50. Peterson MD : Making oral midazolam palatable for children. Anesthesiology 73 : 1053, 1990.
51. Speight TM, Pakes GE and Brogden RN : Triazolam : A review of its pharmacological properties and therapeutic efficiency in patients with insomnia. Drugs 22 : 81-110, 1981.
52. Longbottom RT and Pleuvry BJ : Respiratory and sedative effects of triazolam in volunteers. Br J Anaesth 56 : 179-185, 1984.
53. Whitwam JG : Flumazenil : a benzodiazepine antagonist. Br Med J 297 : 999-1000, 1988.
54. Houpt ML, Koenigsberg SR, Weiss NJ and Desjardins PJ : Comparison of chloral hydrate with and without promethazine in the sedation of young children. Pediatr Dent 7 : 41-46, 1985.
55. Houpt M : Report of project USAP : The use of sedative agents in pediatric dentistry. J Dent Child : 302-309, 1989.
56. Silver TC : Evaluation of oral midazolam sedation for pediatric dental patients. Pediatr Dent abst 14 : 413, 1992.
57. Lieblich SE and Horswell B : Attenuation of anxiety in ambulatory oral surgery patients with oral triazolam. J Oral Maxillofac Surg 49 : 792-796, 1991.
58. Quarnstrom FC, Milgrom P and Moore PA : Experience with triazolam in preschool children.

Anesth Pain Control Dent 1 : 157-159, 1992.
59. Halcion : drug package insert. 한국업존주식회사, 1992.
60. Anderson JA and Vann WF : Respiratory monitoring during pediatric sedation : pulse oximetry and capnography. Pediatr Dent 10 :94-101, 1988.
61. Yelderman N and New W : Evaluation of pulse oximetry. Anesthesiology 59 : 349-352, 1983.
62. Poole AE and Macko DJ : Pediatric vital signs : recording methods and interpretations. Pediatr Dent 6 : 10-16, 1984.
63. Schratz WW : Pulse oximetry : a review, with emphasis on applications in dentistry. Anesth Prog : 100-101, 1987.
64. Mueller WA, Drummond JN, Tribisco TA and Kaplan RF : Pulse oximetry monitoring of sedative pediatric dental patients. Anesth Prog : 237-240, 1985.
65. Whitehead BG, Durr DP, Adair SM and Proskin HM : Monitoring of sedated pediatric dental patients. J Dent Child : 329-333, 1988.
66. Iwasaki J and Vann Jr WF : An investigation of capnography and pulse oximetry as monitors of pediatric patients sedated for dental treatment. Pediatr Dent 11 : 111-117, 1989.