

## Midazolam의 투여방법에 따른 진정효과의 비교연구

김 령 · 이금호

경희대학교 치과대학 소아치과학교실

### 국문초록

경희대학교 치과병원 소아치과에 내원한 환자중 3회이상의 치료가 필요한 어린이 22명으로 남아 8명, 여아 14명을 대상으로 하였다. 환자는 ASA I에 해당되었으며, 첫 내원시 Frankl 행동분류로 negative 13명, definitely negative 9명이었다. 동일어린이에 대해 midazolam(Dormicum, 한국로슈)을 근육내 투여(I군, 0.15mg/kg), 비강내 점적(II군, 0.20mg/kg), 비강내 분무(III군, 0.20mg/kg)를 순서에 무관하게 내원시마다 투여한 후 투여방법과 치료과정에 따른 진정효과, 심박동수 및 동맥혈 산소포화도 변화의 차이를 비교하여 평가한 후 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 심박동수와 동맥혈 산소포화도는 모든 치료과정에서 안정적이었으며, 약물의 투여방법과 치료과정에서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(P>0.05).
2. 수면효과에서는 비강내 분무, 비강내 점적, 근육내 투여의 순서로 효과가 크게 나타났으며(P<0.0001), 러버뎀 장착기와 충전기를 제외한 모든 치료과정에서 비강내 분무가 가장 효과적이었다.
3. 울음, 움직임, 전반적 행동평가에서 비강내 점적, 비강내 분무, 근육내 투여의 순서로 효과가 크게 나타났으며(P<0.0001), 치료의 모든 과정에서 비강내 점적이 가장 효과적이었다.

**주요어** : midazolam, 근육내 투여, 비강내 점적, 비강내 분무

### I. 서 론

불안이나 공포가 심하여 일반적인 심리적 접근이나 신체역제 방법으로는 행동조절이 이루어 질 수 없는 환자에서 약물이용 방법이 고려된다. 약물이용시 진정의 정도에 따라 의식하진정, 깊은 진정, 전신마취등으로 분류되나, 환자의 의식이 억제되지만 스스로가 호흡을 유지할 수 있고 물리적인 자극이나 구두의 지시사항에 대하여 적절한 반응을 나타내어 안전하게 치료받을 수 있는 의식하 진정이 선택적으로 이용된다<sup>1-4)</sup>.

의식하 진정을 위해 N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub> gas, antihistamines, sedative hypnotics, narcotics, benzodiazepines계등의 약제들이 단독 또는 두가지 이상 복합적으로 이용되며, 경구, 직장, 흡입, 설하, 정맥내, 근육내, 비강내등 다양한 경로를 통해 투여되고 있다.

Benzodiazepines계중 midazolam은 1976년 Frayer & Walser에 의해 처음 합성되었으며<sup>5)</sup>, GABA(gamma-aminobutyric acid)의 재흡수를 방해하여 약효를 나타내고, 수용성이며<sup>6,7)</sup>, 제거반감기가 짧아 빠른 회복을 보이며, 항불안, 항경련, 진정, 선행건망의 효과를 가져와 심하게 저항하는 어린

이의 행동조절에 유용하다<sup>8-10)</sup>.

Midazolam은 경구투여<sup>11-13)</sup>, 직장내 투여<sup>14)</sup>, 정맥내 투여<sup>15,16)</sup>, 비강내 투여<sup>17,18)</sup>를 통해 마취전투약에 이용되었으며, 진정요법시에는 경구투여<sup>19)</sup>, 정맥내 투여<sup>20-22)</sup>, 근육내투여<sup>23)</sup>, 비강내 투여<sup>24)</sup>를 통해 소아에서의 성공적인 항불안, 진정, 선행건망의 효과가 보고되었다. Silver 등<sup>8)</sup>은 정신지체아의 치과치료시 비강내 midazolam의 적절한 용량에 대해 보고하였으며, 국내에서는 midazolam의 비강내 투여에 대한 진정요법<sup>25)</sup>과 비강내 midazolam의 용량에 따른 진정효과<sup>26)</sup>에 대해, chloral hydrate 경구투여의 진정효과가 나타나지 않은 소아환자에 대한 midazolam의 비강내 추가투여<sup>27)</sup>에 대해 보고하였다.

Downs 등<sup>28)</sup>은 midazolam과 meperidine/promethazine을 각각 근육내로 투여한 후 진정효과에 대해, Chamberlain 등<sup>29)</sup>은 정맥내로의 접근이 불가능한 경우 midazolam의 근육내 투여를 보고하였으며, Griffith 등<sup>30)</sup>은 midazolam을 비강내 점적과 비강내 분무를 통해서, 강과 이<sup>31)</sup>는 placebo는 비강내로 점적, midazolam은 비강내 점적과 비강내 분무후 각각 진정효과에 관한 보고를 하였다.

지금까지의 연구에서는 소아치과환자에서 midazolam의 여

러 투여방법을 통한 진정효과에 대한 보고는 많으나, 같은 환자에서 투여방법을 달리하여 비교연구한 보고는 희소하여, 이에 저자는 같은 환자에서 근육내 투여와 비강내 점적, 비강내 분무의 세 가지 각기 다른 투여방법을 시행하여 각각 치료과정의 진정효과와 심박동 및 동맥혈 산소포화도의 변화를 비교검토하였다.

## II. 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

경희대학교 치과병원 소아치과에 내원한 환자중 3회 이상의 치료가 필요한 어린이 22명으로 23개월에서 76개월 사이의 남아 8명, 여아 14명을 대상으로 하였다. 환자들은 ASA I에 해당되며, 첫 내원시 Frankl 행동분류<sup>32)</sup>로 negative 13명, definitely negative 9명이었다.

### 2. 연구방법

환자는 약물효과의 증진과 오심, 구토방지를 위하여 시술 6시간 전부터 금식시켰다. 약물의 투여와 치료는 오전에 이루어지도록 하였고 동일 어린이에 대해 세가지 각기 다른 투여방법을 순서에 무관하게 내원시마다 투여하였다. 투여약물로는 midazolam (Dormicum, 한국로슈)을 I군은 근육내로 0.15mg/kg을, II군은 비강내로 0.20mg/kg을 점적하고, III군은 비강내로 0.20mg/kg을 분무하였다. I군, II군, III군 모두 약물투여 10분 경과후에 치료를 시작하였다. 표준화를 위해 동일한 장소에서 동일한 술자에 의해 진료가 수행되었다. 치료실에서는 환자의 갑작스러운 움직임에 의한 손상을 방지하기 위해 papoose board로 신체를 고정하였고, pulse oximeter (N-250 Pulse Oximeter, Nellcor Co., U.S.A.)의 sensor를 엄지발가락에 부착시켜 아동의 심박동과 동맥혈 산소포화도를

측정하였다. 6단계의 모든 치료과정- 치료전기, 국소마취기, 러버댐장착기, 와동형성기, 충전기, 치료완료기- 을 video tape에 녹화하여 투여약물을 모르는 4명의 다른 치과의사에 의해 Houpt 등<sup>33)</sup>의 rating scale(Table 1)에 따라 점수를 평가하였다. 환자의 심박동과 동맥혈 산소포화도는 치료단계별로 기록하였다. 산출된 결과의 통계학적 유의성 검증을 위하여 SAS를 이용한 ANOVA test를 실시하고 유의할 경우 사후비교를 위하여 Dunckan 검증을 실시하였다.

### III. 연구성적

#### 1. 수면의 심도평가

Midazolam를 투여한 결과 I군은 1.15±0.37, II군은 1.34±0.61, III군은 1.36±0.72로, III군이 가장 효과적이었고, II군, I군의 순서로 나타났으며(Table 2), 러버댐 장착기와 충전기를 제외한 모든 치료과정에서 III군이 가장 효과적이었다(Table 3).

#### 2. 울음의 정도평가

Midazolam 투여후 I군은 2.35±1.07, II군은 3.04±0.96, III군은 2.51±1.07로 II군이 가장 낮은 경향을 보였고, III군, I군의 순서로 나타났으며(Table 2), 모든 치료과정에서 II군이 가장 효과적이었다(Table 4).

#### 3. 움직임의 빈도평가

Midazolam 투여후 I군은 2.85±0.78, II군은 3.23±0.73, III군은 3.02±0.69로, II군이 가장 적은 경향을 보였고, III군, I군의 순서로 나타났으며(Table 2), 모든 치료과정에서 II군, III군, I군의 순서로 나타났다(Table 5).

**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 treatment 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 |

**Table 2.** Mean Value and ANOVA F ratio and Probability of Measured Houpt's Rating Scale

| Rating Scale     | Group | Mean±S.D. | F       | Duncan |
|------------------|-------|-----------|---------|--------|
| Sleep            | I     | 1.15±0.37 | 19.39** | 3>2>1  |
|                  | II    | 1.34±0.61 |         |        |
|                  | III   | 1.36±0.72 |         |        |
| Crying           | I     | 2.35±1.07 | 63.99** | 2>3>1  |
|                  | II    | 3.04±0.96 |         |        |
|                  | III   | 2.51±1.07 |         |        |
| Movement         | I     | 2.85±0.78 | 36.39** | 2>3>1  |
|                  | II    | 3.23±0.73 |         |        |
|                  | III   | 3.02±0.69 |         |        |
| Overall-Behavior | I     | 2.69±0.84 | 39.77** | 2>3≥1  |
|                  | II    | 3.12±0.80 |         |        |
|                  | III   | 2.79±0.82 |         |        |

(\*\* : P<0.0001)

**Table 4.** Distribution of Crying Scores

|         | Group I | Group II  | Group III | Sig       |    |
|---------|---------|-----------|-----------|-----------|----|
|         | N       | (Mean±SD) | (Mean±SD) | (Mean±SD) |    |
| Pre Tx  | 22      | 2.26±1.06 | 3.27±0.98 | 2.55±1.12 | ** |
| L/A     | 22      | 2.03±1.08 | 2.88±0.96 | 2.28±1.07 | ** |
| R-D     | 22      | 2.13±0.94 | 2.89±0.96 | 2.34±1.0  | ** |
| Prep    | 22      | 2.39±1.08 | 2.76±0.93 | 2.55±1.02 | ** |
| Filling | 22      | 2.63±1.09 | 3.18±0.97 | 2.63±1.04 | ** |
| Post Tx | 22      | 2.70±1.04 | 3.26±0.85 | 2.69±1.07 | ** |

(\*\* : P<0.0001)

4. 전반적행동의 평가

Midazolam 투여시 I군은 2.69±0.84, II군은 3.12±0.80, III군은 2.79±0.82로 나타났으며(Table 2), 모든 치료과정에 서 II군, III군, I군의 순서로 나타났다(Table 6).

임상적 진정의 효과인 매우양호(very good)는 II군에서 38%, I군은 20%, III군은 3%로 나타났으며, 양호(good)는 II 군에서 39%, III군은 37%, I군은 34%로 나타났다(Fig. 1).

**Table 6.** Distribution of Overall Behavior Scores

|         | Group I | Group II  | Group III | Sig       |    |
|---------|---------|-----------|-----------|-----------|----|
|         | N       | (Mean±SD) | (Mean±SD) | (Mean±SD) |    |
| Pre Tx  | 22      | 2.73±0.85 | 3.25±0.83 | 2.82±0.85 | ** |
| L/A     | 22      | 2.51±0.84 | 3.06±0.76 | 2.67±0.80 | ** |
| R-D     | 22      | 2.51±0.76 | 3.00±0.82 | 2.65±0.80 | ** |
| Prep    | 22      | 2.65±0.83 | 2.95±0.83 | 2.75±0.81 | ** |
| Filling | 22      | 2.84±0.88 | 3.26±0.78 | 2.90±0.82 | ** |
| Post Tx | 22      | 2.90±0.80 | 3.24±0.74 | 2.94±0.84 | ** |

(\*\* : P<0.0001)

**Table 3.** Distribution of Sleep Scores

|         | Group I | Group II  | Group III | Sig       |    |
|---------|---------|-----------|-----------|-----------|----|
|         | N       | (Mean±SD) | (Mean±SD) | (Mean±SD) |    |
| Pre Tx  | 22      | 1.07±0.30 | 1.11±0.32 | 1.28±0.60 | ** |
| L/A     | 22      | 1.08±0.27 | 1.16±0.37 | 1.20±0.51 | ** |
| R-D     | 22      | 1.07±0.25 | 1.35±0.53 | 1.26±0.65 | ** |
| Prep    | 22      | 1.19±0.40 | 1.31±0.57 | 1.40±0.81 | ** |
| Filling | 22      | 1.28±0.48 | 1.76±0.86 | 1.49±0.80 | ** |
| Post Tx | 22      | 1.23±0.42 | 1.38±0.65 | 1.51±0.84 | ** |

(\*\* : P<0.0001)

Pre Tx : 치료전기, L/A : 국소마취기, R-D : 러버댐 장착기, Prep : 와동형성기, Filling : 충전기, Post Tx : 치료종결기

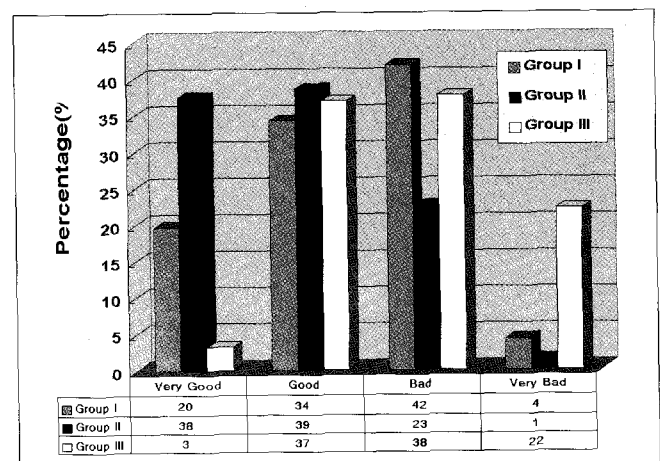
**Table 5.** Distribution of Movement Scores

|         | Group I | Group II  | Group III | Sig       |    |
|---------|---------|-----------|-----------|-----------|----|
|         | N       | (Mean±SD) | (Mean±SD) | (Mean±SD) |    |
| Pre Tx  | 22      | 2.89±0.78 | 3.30±0.78 | 3.07±0.70 | ** |
| L/A     | 22      | 2.74±0.77 | 3.20±0.66 | 2.93±0.67 | ** |
| R-D     | 22      | 2.69±0.75 | 3.08±0.75 | 2.89±0.72 | ** |
| Prep    | 22      | 2.77±0.80 | 3.06±0.75 | 2.97±0.67 | ** |
| Filling | 22      | 2.99±0.81 | 3.36±0.70 | 3.10±0.68 | ** |
| Post Tx | 22      | 3.00±0.76 | 3.39±0.67 | 3.15±0.69 | ** |

(\*\* : P<0.0001)

5. 심박동

심박동수는 분당 123.27에서 154.95회인데 전반적으로 심 박동이 증가하는 양상을 보였으나, 약물투여방법 및 치료과정 에서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 7, Fig. 2).

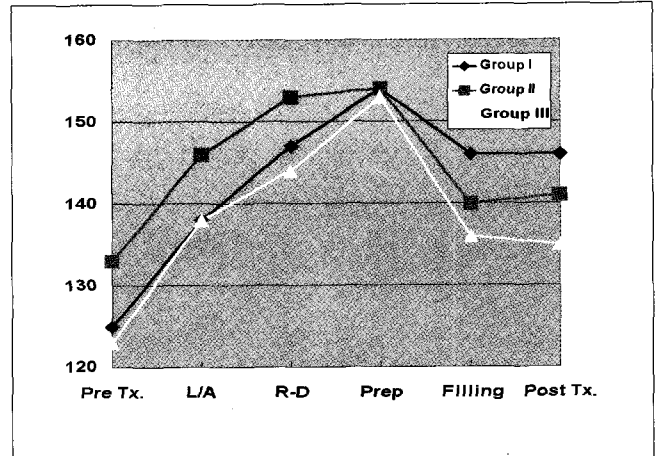


**Fig. 1.** Percentage of Patients with Overall Behavior Evaluation Scores

**Table 7.** Comparison of Pulse Rate Changes

|         |    | Group I      | Group II     | Group III    |     |
|---------|----|--------------|--------------|--------------|-----|
|         | N  | (Mean±SD)    | (Mean±SD)    | (Mean±SD)    | Sig |
| Pre Tx  | 22 | 125.32±25.35 | 133.32±27.19 | 123.27±19.52 | -   |
| L/A     | 22 | 138.18±30.06 | 146.32±25.91 | 138.95±17.51 | -   |
| R-D     | 22 | 147.45±23.66 | 153.73±25.46 | 144.82±20.70 | -   |
| Prep    | 22 | 154.18±28.35 | 154.95±26.23 | 153.41±21.74 | -   |
| Filling | 22 | 146.95±32.72 | 140.36±25.00 | 136.64±27.01 | -   |
| Post Tx | 22 | 146.50±26.36 | 141.14±24.48 | 135.59±26.12 | -   |

(-:Not significant, unit:rate/min)

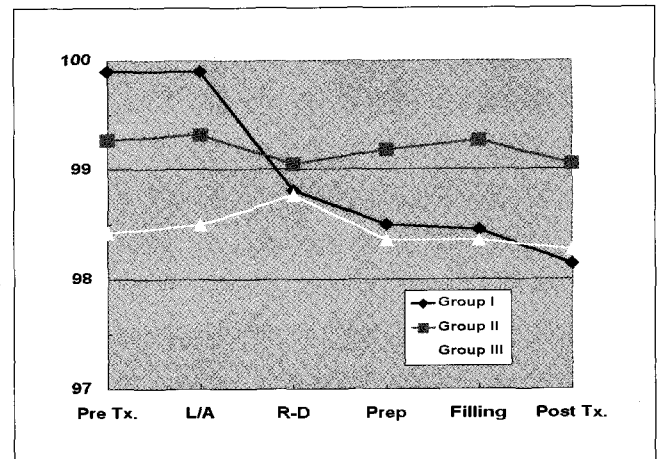


**Fig. 2.** Changes of Pulse Rate(unit:rate/min)

**Table 8.** Comparison of Oxygen Saturation Changes

|         |    | Group I    | Group II   | Group III  |     |
|---------|----|------------|------------|------------|-----|
|         | N  | (Mean±SD)  | (Mean±SD)  | (Mean±SD)  | Sig |
| Pre Tx  | 22 | 99.90±1.06 | 99.27±1.49 | 98.42±2.67 | -   |
| L/A     | 22 | 98.90±1.23 | 99.32±1.09 | 98.50±2.39 | -   |
| R-D     | 22 | 98.81±1.44 | 99.05±1.68 | 98.77±1.72 | -   |
| Prep    | 22 | 98.50±1.92 | 99.18±1.05 | 98.36±2.13 | -   |
| Filling | 22 | 98.45±1.63 | 99.27±1.08 | 98.36±1.94 | -   |
| Post Tx | 22 | 98.14±2.44 | 99.05±1.62 | 98.27±2.14 | -   |

(-:Not significant, unit:%)



**Fig. 3.** Changes of Oxygen Saturation(unit:%)

6. 동맥혈산소포화도

동맥혈 산소포화도는 실험군과 모든 치료과정에서 대부분이 95% 이상을 보였으며, 약물투여방법 및 치료과정에서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 8, Fig. 3).

IV. 총괄 및 고찰

어린이 환자들은 성인과 달리 정신적, 신체적, 정서적 발육 과정중에 있으므로 새로운 환경에 적응하지 못하고 불안이나 공포를 유발하여 정상적인 치료가 어려운 경우, 이로 인한 술자, 환자, 보호자의 스트레스를 줄이고, 어린이의 협조를 얻기 위해 약물을 이용하는 행동조절방법을 시행할 수 있다<sup>34,35)</sup>.

약물을 이용하는 의식하 진정은 공포와 근심을 완화하여 동통의 반응조절에 도움이 되고, 협조적인 태도와 능동적인 보호반사를 가지며, 생징후에서도 최소한의 변이만을 가지며, 어느 정도의 건망증이 존재한다<sup>36)</sup>.

소아치과에서 의식하 진정요법시 Benzodiazepines계 mi-

dazolam이 최근 많이 이용되고 있다. Midazolam은 유일하게 pH에 의존하는 분자구조를 가지며<sup>10)</sup>, 산성의 pH에서는 비경구적 조절을 통한 다양한 투여방법이 가능하고 생리화학적 pH에서는 고도의 지방친화성을 가지며<sup>6,7)</sup>, 위장관내로의 빠른 흡수와 정맥내 투여후 blood-brain barrier를 통과하여 뇌조직내로의 빠른 작용발현을 가지고, 분포반감기는 (t1/2 dist) 6분-15분, 제거반감기는 (t1/2 elim) 1시간-4시간이며<sup>6,37)</sup>, 혈장단백질에 광범위하게 결합되어 있고, 미결합부분이 약리학적으로 효과를 나타내며, 최대혈장농도는 투여방법에 따라 소아에서 다르게 나타난다<sup>6,38,39)</sup>. Midazolam은 전신마취의 유도과 유지, 항경련제, 전투약과 진정제로 많이 이용되며, 특히 소아에서 이용이 선호되는 이유는 효율성, 안전성의 범위가 넓고 최소한의 부작용, 심혈관계의 안정성, 투여경로의 다양성등 때문이며<sup>8)</sup>, 역행성건망증에 별 영향 없이 부분적인 선행성건망증을 제공하며, 소아에서의 기억력을 시험하는 평가는 부정확한 반응을 보이고 나이에 따라 발달영향이 다양하므로 어렵고, 증상의 정도는 투여방법과는 무관하며, 발현과 작용시간은 용량과 직접적인 관련이 있으며, 이런 효과는 시술과정과 관련된 불유쾌한 기

역의 배제를 가져와 효과적이다<sup>40)</sup>.

정맥내 투여는 전문화된 인력이 필요하지만, 약효발현에서 가장 효과적이며, 0.05~0.10mg/kg 사용을 추천하며<sup>21)</sup>, 경구 투여는 간편하지만 midazolam의 경우 맛이 쓰므로 쓴 맛을 감해주는 여러방법이 추천되고 있으며<sup>38,41,42)</sup>, 유용한 항불안 전투 약제로 이용되어 마취유도전 스트레스반응의 개시를 막아주는 것으로 보이지만<sup>43)</sup>, 아동의 협조도에 따라 투여량이 부정확할 수 있으며, 0.50~0.75mg/kg이 효과적인 마취전 투약용량이라고 하였으며<sup>13)</sup>, 직장내 투여는 효과가 가장 불확실하고, 아동에게 불편하며, 0.25~1.00mg/kg을 소아에서 전투약으로 이용하였다<sup>38,44)</sup>. 근육내 투여는 약물복용을 기피하거나 경구투여가 불가능한 경우에 이용하며, 주사자입점은 일정량의 약물을 투입하기에 적합한 조직을 선택하고, 주사침의 자입으로부터 손상받을 위험이 적은 부위가 좋으며, 대부분이 외상방 1/4부 위인 대둔근에 주사하는 것이 보편화되어 있고 안전하며, 발육이 좋지 않은 어린이에서는 넓적다리 앞쪽의 측광근(vastus lateralis muscle)이나 어깨아래외측의 삼각근(deltoid muscle)으로서 팔의 근육이 어느정도 발달된 6세이상 어린이에서 사용한다<sup>45)</sup>. Downs 등<sup>28)</sup>은 midazolam, meperidine/promethazine 각각을 근육내로 투여한 결과 두 가지 모두 소아환자에서의 진정시 효과적인 투여방법임을 보고하였으며, Chamberlain 등<sup>29)</sup>은 midazolam의 근육내 투여가 경련이 있는 소아의 치료에 효과적이었고, 정맥내를 통한 diazepam 투여와 비교시 투여가 빠르며, 경련의 빠른 중단을 가져왔으며, 진료실에서 이용이 용이하며, 정맥내로의 접근이 불가능한 어린이에서 유용함을 보고하였다. Rita 등<sup>23)</sup>은 투여용량으로 0.08mg/kg을 추천하였고, Feld 등<sup>11)</sup>은 0.10~0.20mg/kg의 효율성을 입증하는 보고를 하였다. 이 연구에서는 midazolam(0.15mg/kg)을 근육내로 투여시 대둔근에 주입하였으며, 약물복용을 기피하거나 불가능한 비협조적인 어린이에서 사용하였는데, 주입부위의 지방조직도와 혈관분포에 의존하여 투여용량을 개인에 맞게 적정하는 것이 어려웠다.

위장관 상태와 직장내 내용물에 의해 약효발현에 큰 차이를 보이는 경구투여와 직장내 투여의 각각의 단점을 극복한 것이 비강내 투여로 최근에 임상적 활용이 증가추세에 있다.

유아와 소아에서 마취전 진정용으로 비강내 투여를 선호하는 이유로는 정맥내 혹은 근육내주사보다 심리학적으로 안정이 되며, 혈행이 풍부한 곳에서 전신적 순환으로 바로 들어가 약물이 빠르게 흡수되며, 특히 midazolam은 간에서의 빠른 제거로 경구투여보다 비강내 투여가 더 높은 전신적인 유용성이 있으며, 술자가 어느정도 환자의 움직임에 조절하면서 투여를 용이하게 할 수 있고, 동통을 유발하지 않고<sup>46)</sup>, 근육내주사보다 정신적 충격이 감소된다고 하였다<sup>47)</sup>. Midazolam의 비강내 투여시 소아에서 진정효과에 해당하는 혈장농도에 빠르게 도달하여, 5분 이내에 어린이에서 상당한 진정이 일어나는 것으로 보이며, 10분 이내 최고의 진정이 일어난다고 하였으며<sup>17)</sup>, Rhesus 원숭이를 대상으로 비강내로 0.2mg/kg, 0.4mg/kg을 각각 투여시 용량이 증가에 따라 혈장농도도 증가됨을 보고하였으며<sup>48)</sup>, 개를 대

상으로 한 실험에서 midazolam을 비강내로의 점적과 atomizer방법으로 투여한 결과 두가지 경로 모두 상당히 높은 CSF (cerebro-spinal fluid) 농도를 보였다고 하였다<sup>49)</sup>. 비강내 투여시 Wilton 등<sup>18)</sup>과 Kupietzky와 Houpt<sup>35)</sup>는 0.20~0.30mg/kg을, Fukuta 등<sup>50)</sup>은 0.20mg/kg을, Fuks 등<sup>24)</sup>은 0.20mg/kg과 0.30mg/kg을 이용한 실험결과에서 0.30mg/kg의 높은 용량으로 얻어지는 잇점이 없으므로 0.20mg/kg 사용을 추천하였고, Sayany 등<sup>48)</sup>은 0.20mg/kg을, 김과 김<sup>26)</sup>은 0.20mg/kg이 소아환자대상의 적절한 용량이라고 하였으며, 만약 10분 후에도 약효가 발현되지 않으면 초기용량의 절반 혹은 동일용량의 재투여를 추천하였다<sup>38)</sup>. 일반적으로 치과 치료를 위한 의식진정에는 0.20~0.30mg/kg을 추천하였으며, 비강내 투여 용량으로 0.20mg/kg을 사용하였다.

Midazolam의 비강내 투여는 1988년 Wilton 등<sup>18)</sup>이 소개한 방법에 의해 이 연구에서도 주사바늘이 제거된 1ml 주사기를 이용하여 번갈아 각 비강내로 점적하였으며, 비강내 분무는 특별히 고안된 분무장치를 이용하여 분무하였다.

Griffith 등<sup>30)</sup>은 midazolam을 비강내 점적과 비강내 분무를 통해 0.20mg/kg을 투여시 행동등급 평가에서 두가지 투여경로간에 통계학적 유의성이 없었으며, 진정효과면에서 모두 효과적인 방법이지만, midazolam의 비강내 투여가 유아에서의 통상적인 전투약방법으로 추천할 수는 없다고 하였는데, 이는 부작용으로 딸국질, 기침, 오심, 구토, 두통, 졸음, 호흡광과 호흡수의 감소, 무호흡, 혈압과 맥박의 변화, 호흡정지, 심정지, 사망등이 있고, 실제 임상에서 성인에서의 호흡억제가 보고되기도 하며, 용량과 관계된 호흡억제가 소아에서 나타날 수도 있기 때문이다. 강과 이<sup>31)</sup>는 midazolam을 0.20mg/kg 투여한 결과 비강내 분무군의 Fukuta 등<sup>46)</sup>에 의한 행동평가등급이 saline을 placebo로 이용하여 비강내로 점적한 군에 비해 유의하게 낮았으나, 비강내 점적 투여군간에서는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았고, 의식진정효과면에서 비강내 분무군은 비강내 점적군과 큰 차이를 보이지 않았으나 점적보다는 비강내 넓은 부위에 분포되므로 발현이 빠르고, 투여시 불편감이 적고, 환자에게 거부감을 주지 않아 매우 효과적이라고 하였다.

본 연구에서는 비강내 분무군과 비강내 점적군사이에 통계학적으로 유의한 차이를 보였으며, 비강내 점적시 일시적인 작열감으로 환자가 불편감을 느끼는 것 같았고, 비강내 분무시 넓은 부위에 분포되어 불편감은 점적시 보다 작지만, 비강내로 정확한 양의 투여가 불가능하였으며, 진정효과 비교에서 두 가지 모두 효과적인 방법이지만, 대부분 점적이 더 효과적인 것으로 나타났다.

약물을 이용한 진정시 중추신경계 작용이 나타나는데, 효과를 극대화하고 부작용을 최소화하기 위해서는 호흡, 심혈관계에 대한 영향을 관찰할 수 있는 환자의 감시가 필수적이며 즉각적인 관찰이 가능하여야 하는데<sup>51)</sup>, 이 연구에서는 생후후 측정 중 동맥혈 산소포화도 및 맥박수를 환자의 엄지발가락에 위치한 pulse oximeter의 sensor를 이용하여 측정하였으며, 환자

의 저항적인 움직임으로 인한 신체손상을 예방하기 위해 posture-board를 이용하였는데, 신체속박기구를 주기적으로 검사하여 호흡의 방해정도와 가슴운동의 제한여부를 예방하였으며, midazolam투여후 모든 실험군에서 호흡억제 및 다른 부작용은 발견되지 않았다. 실내공기에서 건강한 어린이의 정상 동맥혈 산소포화도는 97~100%이며, 조직의 적절한 산소화는 95%이상에서 일어나는데<sup>52)</sup>, 이 연구결과에서 동맥혈 산소포화도는 대부분 95%이상을 보였고, 동맥혈 산소포화도 수준이 백박수, 피부색등의 변화없이 95%이하로 떨어진 경우 이것은 주로 하악 치아의 치료시 발생하였고, pulse oximeter로 조기에 감지를 하여 머리위치를 재조정하거나 하악을 거상시킴으로써 쉽게 해결되었으며, 비협조적인 환자의 저항적 움직임에 의해 발가락에 위치한 pulse oximeter sensor의 변위로 생긴 오차로 여겨진다. 2~6세 아동의 정상 심박동수는 분당 105±35회로 성인보다 높으며, 이 연구에서는 전반적으로 심박동이 증가하는 양상을 보였으나 크게 벗어나지는 않았다.

이 연구에서는 약물복용을 기피하거나 불가능한 경우에 사용할 수 있으며 진료실에서 비교적 쉽게 시행할 수 있는 근육내 투여방법을 이용하였으며, 가장 일반적인 주입부위인 대둔근에 자입을 하였으며, 투여효과는 환자 개개인에 따른 주입부위의 지방조직정도와 혈관분포에 의존하는데 용량을 개인에 맞게 적정하는 것이 불가능했으며, 비만인 아동에서는 지방조직에서 약물을 장시간 보유하므로 효과발현면에서 차이가 일어날 수도 있음을 고려하지 못하였다. 전신적 순환으로 바로 들어가 약물이 빠르게 흡수되며, 환자의 움직임을 조절하면서 투여할 수 있는 비강내 투여방법중 비강내 점적은 분비물이 많은 상기도감염의 경우 사용이 제한되고 과량이 인두로 넘어가는 불편감과 일시적인 작열감이 있지만, 비교적 짧은 순간에 이루어지므로 큰 문제점은 없었으며, 바늘이 제거된 1cc 주사기를 이용하므로 조작이 용이하였으며, 특별히 고안된 장치를 이용하여 비강내로 분무하는 방법은 주사기를 사용하지 않으므로 환아에게 공포감을 줄이고, 점적보다 비점막의 넓은 부위에 균일하게 흡수되어 분산되므로 효과의 발현이 빠르고, 간편하지만, 고농도의 용액이 필요하고 정확한 양의 측정이 어렵다는 단점이 있었다.

수면의 심도평가에서는 비강내 분무군이 가장 효과적이었으며, 울음과 움직임의 평가에서는 비강내 점적군이 가장 효과적이었으며, 임상적 진정효과에서 양호(good) 또는 매우 양호(very good)는 비강내 점적군에서 77%, 근육내 투여군은 54%, 비강내 분무군은 40%로 나타났다.

짧은 작용시간과 빠른 회복, 항불안과 진정, 선행전망의 효과, 심혈관계의 안정성, 최소한의 부작용등의 넓은 범위의 안정성을 가지는 midazolam을 이용하여 근육내 투여와 비강내 점적, 비강내 분무를 통해 적절한 효과를 얻었다고 생각된다.

앞으로 환자 개개인의 특성에 맞는 약물의 선택과 투여방법, 용량등의 결정에는 치과의사간에도 일관성이 없으므로 임상적인 경험을 바탕으로 한 고찰을 하여 지침을 세울 필요가 있으며, 비강내 분무방법은 주사기를 사용하지 않으므로 환아에게 공포감을 줄일 수 있지만, 적정의 정확성을 기하기 위해 표준

화된 기구의 연구 및 개발이 요구되며, 더 좋은 진정효과를 위해 N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub>등의 다른 약물과의 병용을 통한 시술시간의 조절, 약물의 효과에 대한 부모들의 요구사항과 태도의 수집, 시술시간과 관계된 아동의 태도와 장애가 있는 어린이의 행동을 평가하는 요소와 환자의 개성을 고려한 변형된 행동등급등에 관한 심도 깊은 연구가 요구된다.

## V. 결 론

경희대학교 치과병원 소아치과에 내원한 환자중 3회이상의 치료가 필요한 어린이 22명으로 남아 8명, 여아 14명을 대상으로 하였다. 환자는 ASA I에 해당되었으며, 첫 내원시 Frankl 행동분류로 negative 13명, definitely negative 9명이었다. 동일어린이에 대해 midazolam(Dormicum, 한국로슈)을 근육내 투여(I군, 0.15mg/kg), 비강내 점적(II군, 0.20mg/kg), 비강내 분무(III군, 0.20mg/kg)를 순서에 무관하게 내원시마다 투여한 후 투여방법과 치료과정에 따른 진정효과, 심박동수 및 동맥혈 산소포화도 변화의 차이를 비교하여 평가한 후 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 심박동수와 동맥혈 산소포화도는 모든 치료과정에서 안정적이었으며, 약물의 투여방법과 치료과정에서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(P>0.05).
2. 수면효과에서는 비강내 분무, 비강내 점적, 근육내 투여의 순서로 효과가 크게 나타났으며(P<0.0001), 러버뱀 장착기와 충전기를 제외한 모든 치료과정에서 비강내 분무가 가장 효과적이었다.
3. 울음, 움직임, 전반적 행동평가에서 비강내 점적, 비강내 분무, 근육내 투여의 순서로 효과가 크게 나타났으며(P<0.0001), 치료의 모든 과정에서 비강내 점적이 가장 효과적이었다.

이상의 결과에서 심박동수와 동맥혈 산소포화도는 안정적이었으며, 수면평가에서는 비강내 분무가 가장 효과적이었고, 울음과 움직임, 전반적 행동평가에서는 비강내 점적이 가장 효과적인 것으로 나타났으며, 앞으로 임상적인 경험을 바탕으로 환자 개개인의 특성에 맞는 약물의 선택과 투여방법, 용량등의 결정에 지침을 세워야 할 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. Kupietzky A, Blumenstyk A : Comparing the behavior of children treated using general anesthesia with those treated using conscious sedation. J Dent Child 65:122-127, 1998.
2. Rosenberg MB, Campbell RL : Guidelines for intraoperative monitoring of dental patients undergoing conscious sedation, deep sedation, and general

- anesthesia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 71:2-8, 1991.
3. Moore PA, Mickey EA, Hargreaves JA, et al. : Sedation in pediatric dentistry: a practical assessment procedure. *JADA* 109:564-569, 1984.
  4. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures. *Pediatrics* 89:1110-1115, 1992.
  5. Walser A, Fryer RI, Benjamin LE Sr, et al. : Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. 84. Synthesis and reactions of imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepines. *J Org Chem* 43:936-944, 1978.
  6. Giovannitti JA : Midazolam: Review of a versatile agent for use in dentistry. *Anesth Prog* 34:164-170, 1987.
  7. Loeffler PM : Oral benzodiazepines and conscious sedation: a review. *J Oral Maxillofac Surg* 50:989-997, 1992.
  8. Silver T, Wilson C, Webb M : Evaluation of two dosages of oral midazolam as a conscious sedation for physically and neurologically compromised pediatric dental patients. *Pediatr Dent* 16(5):350-359, 1994.
  9. Richter JJ : Current theories about the mechanism of benzodiazepines and neuroleptic drugs. *Anesthesiology* 54:66-72, 1981.
  10. Henry RJ, Vaikuntam J, Jones DJ : The influence of midazolam and nitrous oxide on respiratory depression in laboratory rats. *Pediatr Dent* 18(4):281-286, 1996.
  11. Feld LH, Urquhart ML, Feaster WW, et al. : Premedication in children: oral versus intramuscular midazolam. *Anesthesiology* 69:A745, 1988.
  12. Saarnivaara L, Lindgren L, Klemola UM : Comparison of chloral hydrate and midazolam by mouth as premedicants in children undergoing otolaryngological surgery. *Br J Anaesth* 61:390-396, 1988.
  13. Feld LH, Negus JB, White PF : Oral midazolam preanesthetic medication in pediatric outpatients. *Anesthesiology* 73:831-834, 1990.
  14. Saint-Maurice C, Meistelman C, Rey E, et al. : The pharmacokinetics of rectal midazolam for premedication in children. *Anesthesiology* 65:536-538, 1986.
  15. Barker I, Butchart DGM, Gibson J, et al. : I.V. sedation for conservative dentistry. *Br J Anaesth* 58:371-377, 1986.
  16. Sandler ES, Weyman C, Conner K, et al. : Midazolam versus Fentanyl as premedication for painful procedures in children with cancer. *Pediatrics* 89:631-634, 1992.
  17. Walbergh EJ, Wills RJ, Eckhert J : Plasma concentration of midazolam in children following intranasal administration. *Anesthesiology* 74:233-235, 1991.
  18. Wilton NCT, Leigh J, Rosen DR, et al. : Preanesthetic sedation of preschool children using intranasal midazolam. *Anesthesiology* 69:972-975, 1988.
  19. Raybould D, Bradshaw EG : Premedication for day case surgery. *Anaesthesia* 42:591-595, 1987.
  20. Dixon RA, Kenyon C, Marsh DRG, et al. : Midazolam in conservative dentistry. *Anaesthesia* 41:276-281, 1986.
  21. Tolia V, Brennan S, Aravind MK, et al. : Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of midazolam in children during esophagogastroduodenoscopy. *J Pediatr* 119:467-471, 1991.
  22. 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.
  23. Rita L, Seleny FL, Mazurek A, et al. : Intramuscular midazolam for pediatric preanesthetic sedation: a double blind controlled study with morphine. *Anesthesiology* 63:528-531, 1985.
  24. Fuks AB, Kaufman E, Ram D, et al. : Assessment of two doses of intranasal midazolam for sedation of young pediatric dental patients. *Pediatr Dent* 16(4):301-305, 1994.
  25. 음종혁, 김신 : midazolam의 비강내투여에 의한 진정요법. *대한소아치과학회지*. 22(2):481-485, 1995.
  26. 김영광, 김용기 : 비강내 투여된 midazolam의 용량에 따른 진정효과의 비교연구. *대한소아치과학회지*. 23(1):65-87, 1996.
  27. 유병규, 김종수, 김용기 : Chloral hydrate 경구투여의 진정효과가 나타나지 않는 소아환자에 대한 midazolam의 비강내 추가투여. *대한소아치과학회지* 24(3):537-542, 1997.
  28. Downs AT, Dembo J, Ferretti G, et al. : A comparative study of midazolam to meperidine/promethazine as an IM sedative technique for the pediatric dental patient. *J Dent Child* 64:197-200, 1997.
  29. Chamberlain JM, Altieri MA, Futterman C, et al. : A prospective, randomized study comparing intramuscular midazolam with intravenous diazepam for

- the treatment of seizures in children. *Pediatr Emerg Care* 13(2):92-94, 1997.
30. Griffith N, Howell S, Mason DG : Intranasal midazolam for premedication of children undergoing day-case anaesthesia: comparison of two delivery systems with assessment of intra-observer variability. *Br J Anaesth* 81:865-869, 1998.
  31. 강덕일, 이상호 : Midazolam의 비강내 투여시 의식진정효과에 관한 연구. *대한소아치과학회지* 25(4):772-781, 1998.
  32. Frankl V, Shiere FR, Fogels HR : Should the parent remain with the child in the dental operatory? *J Dent Child* 29:150-163, 1962.
  33. Houpt MI, Sheskin RB, Koenigsberg SR, et al. : Assessing chloral hydrate dosage for young children. *J Dent Child* 52:364-369, 1985.
  34. 권오연, 이금호 : Chloral hydrate의 단독투여와 hydroxyzine HCl의 병용이 심박동과 동맥혈산소포화도에 미치는 영향 및 진정효과에 관한 연구. *대한소아치과학회지* 16:169-174, 1989.
  35. 박재홍, 이금호 : Chloral hydrate와 Hydroxyzine 복합 투여와 Benzodiazepines의 진정효과에 관한 비교연구. *대한소아치과학회지* 25(4):811-824, 1998.
  36. Bennett CR : *Monheim's Local Anesthesia and Pain Control in Dental Practice*. Mosby, 232-247, 1974.
  37. Greenblatt DJ, Abernethy DR, Locniskar A, et al. : Effect of age, gender, obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology* 61:27-35, 1984.
  38. Kupietzky A, Houpt MI : Midazolam: a review of its use for conscious sedation of children. *Pediatr Dent* 15(4):237-241, 1993.
  39. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, et al. : Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology* 62:310-324, 1985.
  40. Twersky RS, Hartung J, Berger BJ, et al. : Midazolam enhances anterograde but not retrograde amnesia in pediatric patients. *Anesthesiology* 78:51-55, 1993.
  41. Nicolson SC, Betts EK, Jobes DR, et al. : Comparison of oral and intramuscular preanesthetic medication for pediatric inpatient surgery. *Anesthesiology* 71:8-10, 1989.
  42. Peterson MD : Making oral midazolam palatable for children. *Anesthesiology* 73:1053, 1990.
  43. Sjvall S, Kanto J, Grnroos M : Antidiuretic hormone concentrations following midazolam premedication. *Anaesthesia* 38:1217-1220, 1983.
  44. Roelofse JA, Vanderbijl P, Hartshorne JE : Preanesthetic medication with rectal midazolam in children undergoing dental extractions. *J Oral Maxillofac Surg* 48:791-796, 1990.
  45. 대한소아치과학회 : 소아·청소년 치과학. (주)신희인터내셔널, 201, 1999.
  46. Fukuta O, Braham RL, Yanase H, et al. : Intranasal administration of midazolam : Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and sedative potential. *J Dent Child* 64:89-98, 1997.
  47. Henderson JM, Brodsky DA, Fisher DM, et al. : Pre-induction of anesthesia in pediatric patients with nasally administered sufentanil. *Anesthesiology* 68:671-675, 1988.
  48. Sayany Z, Nazif MM, Burckart GJ, et al. : Plasma levels of intranasal midazolam at 0.4 mg/kg and 0.2 mg/kg doses. *Pediatr Dent* 18(4):320-321, 1996.
  49. Henry RJ, Ruano N, Casto D, et al. : A pharmacokinetic study of midazolam in dogs: nasal drop vs. atomizer administration. *Pediatr Dent* 20(5):321-326, 1998.
  50. Fukuta O, Braham RL, Yanase H, et al. : The sedative effect of intranasal midazolam administration in the dental treatment of patients with mental disabilities. Part 1. The effect of a 0.2 mg/kg dose. *J Clin Pediatr Dent* 17(4):231-237, 1993.
  51. Wilson S, Creedon RL, George M, et al. : A history of sedation guidelines: where we are headed in the future. *Pediatr Dent* 18(3):194-199, 1994.
  52. Whitehead BG, Durr DP, Adair SM, et al. : Monitoring of sedated pediatric dental patients. *J Dent Child* 55:329-333, 1988.



Abstract

COMPARISON OF SEDATIVE EFFECTS BETWEEN THREE ROUTES OF  
ADMINISTRATION WITH MIDAZOLAM

Ryoung Kim, Keung-Ho Lee

*Department of Pediatric Dentistry, College of Dentistry, Kyung Hee University*

The purpose of this study was to compare the sedative effect of three routes of administration - intramuscular, intranasal drop-in, intranasal spray - with midazolam. The twenty two uncooperative children from 23 months to 76 months who required at least three dental appointment. Each patient was assigned randomly to receive intramuscular(Group I, 0.15mg/kg), intranasal drop-in(Group II, 0.20mg/kg), intranasal spray(Group III, 0.20mg/kg) administration at each visit.

Sleep, crying, movement, and overall behavior response were evaluated, and the sedative effects were evaluated by Houpt's rating scale. In order to monitor the sedated patients, pulse rate and peripheral oxygen saturation were measured by pulse oximeter during treatment procedures.

The results were as follows :

1. Pulse rate and peripheral oxygen saturation were stable through all the treatment procedures, and there were no statistically significant differences among three routes of administration( $P>0.05$ ).
2. The effect on sleep was, III, II, I, in order, III group was the most effective through all the treatment procedures, except rubber-dam placement and filling phase( $P<0.0001$ ).
3. The effects on crying, movement, overall behavior were II, III, I, in order, II group was the most effective through all treatment procedures( $P<0.0001$ ).

**Key words :** Midazolam, Intramuscular, Intranasal drop-in, Intranasal spray