

# Midazolam을 이용한 의식진정시 flumazenil의 투여경로에 따른 생징후 및 행동양상의 비교 연구

김현식 · 이창섭 · 이상호

조선대학교 치과대학 소아치과학교실 · 구강생물학 연구소

## 국문초록

본 연구의 목적은 midazolam을 이용한 의식진정 시 길항제인 flumazenil의 투여경로에 따른 효과와 안전성을 평가하기 위함이다. 연구대상으로는 22~24세의 건강한 15명의 자원자를 이용하였으며, 그들은 midazolam 0.2mg/Kg을 비강내 분무하여 진정하였으며, midazolam 투여 40분 후 길항제인 flumazenil 0.2mg을 정맥 내 투여 및 비강 내 투여하였다.

각 투여경로의 안전성과 효과를 평가하기 위해 다음과 같은 관찰이 실시되었다. 대상의 생징후를 관찰하기 위해 pulse oxymeter(Nellcor symphony N-3000, Nellcor Puritan CO., USA)을 이용하여 SaO<sub>2</sub> 및 맥박수를 관찰하였고, 전자혈압계(Heartcare 200, National CO., Japan)을 이용하여 이완기 및 수축기 혈압을 관찰하였다. 또한 실험대상의 주관적 평가를 위해 visual analogue scale(VAS)를 이용하여, 진정, 수면, 피로 그리고 태도에 대해 주관적인 평가를 실시하였다. 모든 대상은 특이할 부작용없이 회복되었다.

연구결과를 요약하면 다음과 같다.

1. 비강내 분무된 flumazenil은 정맥내 투여된 flumazenil에 비해 빠른 회복을 보였으나, 곧이어 정맥내 투여에 비해 깊은 수면상태에 빠졌다.
2. 비강내 투여된 flumazenil 및 정맥내 투여된 경우 모두 주의할 부작용 및 생징후의 악화는 관찰되지 않았다.

회복의 목적으로 비강내 분무된 flumazenil의 결과로 미루어 볼 때, midazolam을 이용한 의식진정시 flumazenil의 비강내 분무를 통해 보다 안전하고, 효과적인 의식진정하 치과치료가 가능하리라 사료된다. 하지만, flumazenil의 적절한 용량 및 효과를 알기위해, midazolam과 flumazenil의 혈장농도를 평가하는 약물동력학적 연구가 계속되어야 하리라 사료된다

**주요어** : Midazolam, Flumazenil, 비강내 분무

## I. 서 론

의사소통을 이용한 행동조절이 곤란하거나, 협조능력이 부족한 어린이의 치과치료시 종종 약물을 이용한 의식진정이 요구된다<sup>1-3)</sup>. 아울러 최근 장애치과학의 비중이 증가함에 따라, 약물을 이용한 의식진정하에 치과치료를 실시하는 경우가 증가하고 있으며, 이에 이용되는 약물에 대한 연구 또한 많은 발전을 거듭하였다<sup>2,3)</sup>. 수면진정제인 barbiturates, chloralhydrate, 항불안제인 benzodiazepine, 그리고 opioids와 antihistamine 등이 의식진정에 사용되어 왔으며<sup>3,4)</sup>, short acting benzodiazepine으로 1964년에 diazepam, 그리고 1976년 midazolam (imidazobenzodiazepine)이 개발된 이래 이에 대한 관심이 증가하고 있다<sup>5)</sup>.

Benzodiazepine들은 마취유도 이외에 진정목적으로도

폭 넓게 이용되고 있으며, 이 중 midazolam(imidazobenzodiazepine)은 수용성이 우수하여 다양한 경로의 투여가 가능하다<sup>5,6)</sup>. 이의 약리학적 치료효과는 CNS내  $\gamma$ -aminobutyric acid(GABA) 수용체에 잘 결합하여 chloride channel을 활성화시킴으로서 나타난다<sup>7,8)</sup>. 이의 비특이성 길항제로 physostigmine과 methylxantine 등이 있으며, 특이성 길항제로는 Hunkeler등에 의해 최초로 합성된 flumazenil이 있다<sup>8,9)</sup>.

Flumazenil은  $\gamma$ -aminobutyric acid(GABA) 수용체에서 benzodiazepine에대한 상경적 길항제로 작용한다<sup>10,11)</sup>. 생리적인 pH 에서 약염기용액으로 통상 pH 4.0을 유지하는 용액 형태로 시판되며<sup>9)</sup>, 이때 매우 높은 수용성을 보인다. 따라서, 빠르고 확실한 작용의 발현을 기대할 수 있다. 이러한 flumazenil의 우수한 약리효과는 개발 후 2년 동안 발표된 2500여편의 연

구를 통해 알 수 있다<sup>12)</sup>. 그러나, 이들 연구의 대부분은 정맥투여 또는 경구투여에 제한되어 이루어져왔다<sup>13,14)</sup>. 그러나, Flumazenil의 특성을 고려할 때, 기존의 투여경로로 이용되는 정맥내 투여 및 경구투여이외의 다양한 투여경로가 가능하리라 사료된다. 따라서, 본 연구의 목적은 flumazenil의 정맥내 투여와 비강내 분무시 나타나는 생징후 및 행동양상을 비교하여 flumazenil을 비강내 분무하였을 때, midazolam에 대한 길항효과를 평가하는 것이다.

## II. 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

조선대학교 치과대학에 재학중인 22~24세(평균연령 22.2세)의 약물에 대한 기왕력이 없으며, 미국마취학회 전신상태평가기준에 따라 1등급으로 판정된 건강한 15명을 대상으로 하였다(Table 1).

### 2. 연구방법

모든 대상자는 실험 1일전 pulseoxymeter(Nellcor sphygmomanometer(Heartcare 200, National CO., Tokyo, Japan)을 이용하여 심박수(PR), 동맥혈 산소포

화도(SpO<sub>2</sub>) 및 수축/이완기 혈압등 생징후를 기록하였으며<sup>15)</sup>, 100mm scale을 이용한 visual analogue scale(VAS)로써 주관적 평가를 실시하였다(Table 3).

실험 전 12시간 이상 금식하였으며, 실험은 매일 동일한 시간에 실시하였다. 모든 대상은 무작위로 3회에 걸쳐 실험하였으며, 전박부 주와정맥을 통해 정맥로를 확보한 다음, midazolam 0.2mg/Kg을 비강내 분무<sup>16-18)</sup>한 후 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120분마다 생징후를 관찰하였고, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120, 180, 240, 300분마다 주관적 평가를 실시하였다. 대조군은 midazolam 투여 40분 후 기존의 확보된 정맥로 및 비강을 통해 위약을 투여하였다. 위약으로는 정맥투여시 생리적 식염수를 사용하였으며, 비강내 투여시 malate를 이용하여 자체 제조한 위약을 사용하였다. Group 1은 대조군과 동일하게 midazolam을 비강내 분무하고, 40분 후 기존의 확보된 정맥로를 통해 flumazenil 0.2mg을 투여하였으며<sup>19,20)</sup>, 비강내 위약 분무가 동시에 실시되었다. Group 2는 midazolam 0.2mg/Kg 비강내 분무 40분 후, 정맥로를 통해 위약이 투여되었으며 flumazenil 0.2mg을 비강내 분무하였다. 모든 실험에서 대상은 미국소아치과학회<sup>21)</sup> 및 미국마취학회<sup>22)</sup>에서 기준한 의식수준 및 생징후가 회복된 후 귀가시켰으며, 24, 36, 72시간 후 전화 질의를 통해 술후 병발증 및 제반 의식상태를 평가하였다.

생징후의 기록은 실험 1일전 기록과 당일 실험직전 기록한 baseline data로 부터의 변화를 파악하기위해 Wilcoxon의 matched signed ranks test를 통해 분석하였으며, VAS을 이용한 주관적 평가(Table 3) 역시 동일한 방법으로 분석하여 각 군간의 상관관계를 구하여 flumazenil을 비강내 분무하였을 때 midazolam에 대한 길항효과가 있는지 여부를 판정하였다.

**Table 1.** Subject's gender, age and body weight

	Male (n=10)	Female (n=5)
Mean age	22.3±0.4yr.	21.9±0.8yr.
Mean body weight	71.2±5.2Kg	54.3±2.1Kg

**Table 2.** Grouping for experiment, divided into midazolam I.N. only, midazolam I.N. & flumazenil I.V., and midazolam I.N. & flumazenil I.N.

	0 min.	40 min.
Midazolam only	Midazolam 0.2 mg/Kg IN	Placebo
Midazolam & flumazenil I.V.	Midazolam 0.2 mg/Kg IN	Flumazenil 0.2 mg IV
Midazolam & flumazenil I.N.	Midazolam 0.2 mg/Kg IN	Flumazenil 0.2 mg IN

**Table 3.** Subjective measurements using visual analogue scale(VAS) for evaluating subject's behavior

Tranquilization	tensed	_____	relaxed
Sleep	awake	_____	asleep
Fatigue	tired	_____	energetic
Attitude	sad	_____	happy

Ⅲ. 연구성적

**Table 4.** Onset/reduction time of midazolam I.N. only, midazolam I.N. & flumazenil I.V., and midazolam I.N. & flumazenil I.N.

	Onset time (min.)	Reduction time (min.)
Midazolam only	7.6±2.1	87.5±12.4
Midazolam&flumazeil I.V.	7.9±3.1	63.5±15.1
Midazolam&flumazenil I.N.	7.5±2.5	75.5±9.5

1. Midazolam과 flumazenil 투여시 생징후의 변화

Midazolam을 비강내 분무한 대조군에서 비교적 정확한 진정효과가 나타났고, 생징후는 안정되어 있었으며, 수면이 연장되는 현상이 관찰되었으나, 술자 임의의 회복은 불가능하였다.

**Table 5.** Change of subjective measurement in midazolam only

	Baseline	10	20	30	40	50	60	90	120	180	240	300min.
Tranquilization*	34±2.5	52±3.1	69±2.8	82±4.5	80±1.9	67±8.4	67±4.2	63±2.6	62±5.4	65±2.8	58±5.4	56±6.4
Sleep*	20±3.2	53±2.3	66±5.1	82±2.0	81±3.0	60±2.4	55±2.6	43±2.3	38±1.0	28±5.7	30±6.4	25±2.6
Fatigue	36±2.1	30±3.1	21±4.3	37±3.1	29±4.2	26±3.4	26±5.6	27±5.1	42±4.5	38±6.4	34±5.4	39±5.4
Attitude	48±3.4	45±2.5	39±2.5	45±5.6	26±5.6	51±5.1	45±2.5	41±3.6	50±2.3	50±3.2	51±2.5	48±6.4

\* : statistically significant, p<0.05

**Table 6.** Change of subjective measurement in midazolam & flumazenil I.V.

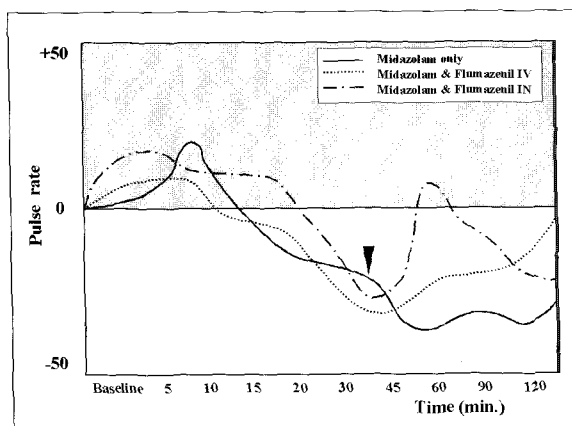
	Baseline	10	20	30	40	50	60	90	120	180	240	300min.
Tranquilization*	38±3.6	56±2.6	63±5.1	73±5.2	69±4.5	60±5.2	48±3.0	33±2.1	35±1.8	35±2.3	30±4.0	32±2.5
Sleep*	18±6.5	54±3.2	48±3.4	66±2.3	72±4.6	48±5.1	29±1.0	17±3.1	16±5.4	24±2.1	21±5.1	19±6.3
Fatigue	38±2.5	33±3.5	29±2.6	37±3.1	33±5.3	46±2.0	43±6.1	35±2.7	33±6.1	25±1.5	31±2.6	26±4.1
Attitude	43±4.6	42±3.4	37±0.8	44±2.0	39±2.6	38±4.3	38±5.2	39±5.1	36±2.5	40±5.2	41±3.5	40±5.3

\* : statistically significant, p<0.05

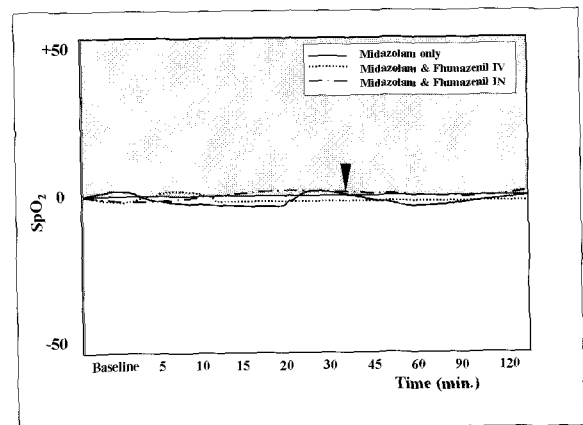
**Table 7.** Change of subjective measurement in midazolam & flumazenil I.N.

	Baseline	10	20	30	40	50	60	90	120	180	240	300min.
Tranquilization*	43±2.3	62±2.6	55±5.0	72±2.6	58±3.5	61±5.1	65±1.8	63±2.6	63±3.5	63±2.6	63±5.3	63±2.3
Sleep*	43±6.5	57±3.0	65±2.1	74±3.5	33±3.4	51±2.5	61±3.5	56±6.2	40±3.4	38±3.2	43±5.1	42±6.5
Fatigue	32±2.1	43±2.4	43±6.3	39±3.4	58±3.8	49±3.6	39±5.1	38±3.5	50±2.1	36±3.5	35±5.6	31±4.1
Attitude	47±4.0	53±1.9	50±2.9	49±5.2	60±2.5	58±2.8	50±2.6	46±2.1	48±5.6	51±3.7	58±2.3	49±2.0

\* : statistically significant, p<0.05



**Fig. 1.** Change of pulse rate, means subject's psychologic state. The line "0" is the baseline data gained directly before midazolam administration. When subjects were excited, expressed higher than "0", and were sedated, expressed lower than "0".  
 ▼ Closed arrow head indicates the point of flumazenil administration



**Fig. 2.** Change of SpO2, means subject's cardiovascular function, but all of subjects were healthy. So their SpO2 was between 100%~95%. The data was negotiated like Fig. 3.  
 ▼ Closed arrow head indicates the point of flumazenil administration

flumazenil을 0.2mg 정맥투여를 실시한 group 1에서도 역시 생장후가 안정되어 있었으며, 대조군에 비해서 보다 빨리 회복되었다. 그러나, group 2에서는 분무 직후 SpO<sub>2</sub>는 안정된 상태에서 pulse rate가 급격히 변화하며 회복되다가, 곧 다시 진정상태가 나타났다 (Fig 1, 2, 3, 4).

2. Midazolam과 flumazenil 투여시 행동양상의 주관적 평가

Midazolam 비강내 분무를 시행한 대조군에서 진정상태의

기시는 7.6±2.1분 이었고, 진정상태로부터의 회복은 87.5±12.4분에 나타났다(p<0.05). 특히, 주관적 평가중 tranquilization과 sleep 항목에서 의식진정 및 회복에 따른 명확한 변화가 관찰되었지만, fatigue와 attitude 항목에서의 변화는 tranquilization과 sleep 항목에서의 변화와는 일치하지 않았다. Midazolam 비강내 분무이후 flumazenil 정맥투여를 시행한 group 1에서 관찰된 진정상태의 기시는 7.9±3.1분으로 control group과 유사한 결과를 보였으나, 진정상태에서의 회복은 63.5±15.1분이었다(p<0.05).

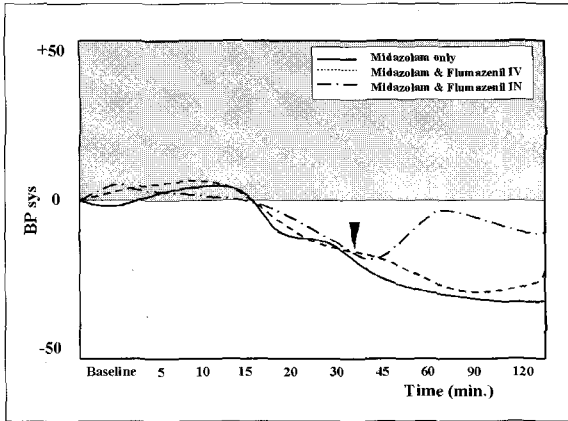


Fig. 3. Change of systolic blood pressure, means subject's cardiovascular function and emotional state. The data was negotiated like Fig. 3.

▼ Closed arrow head indicates the point of flumazenil administration

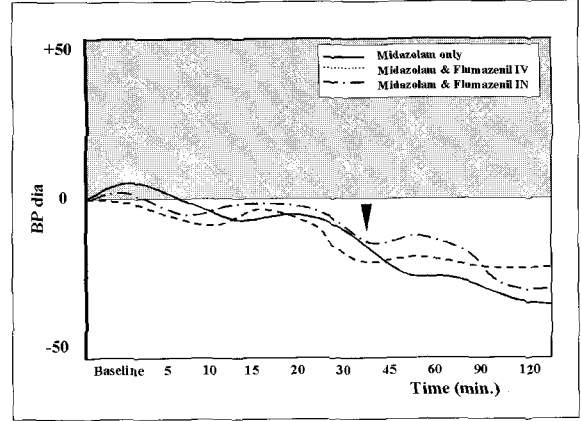


Fig. 4. Change of diastolic blood pressure, means subject's cardiovascular function only. The data was negotiated like Fig. 3.

▼ Closed arrow head indicates the point of flumazenil administration

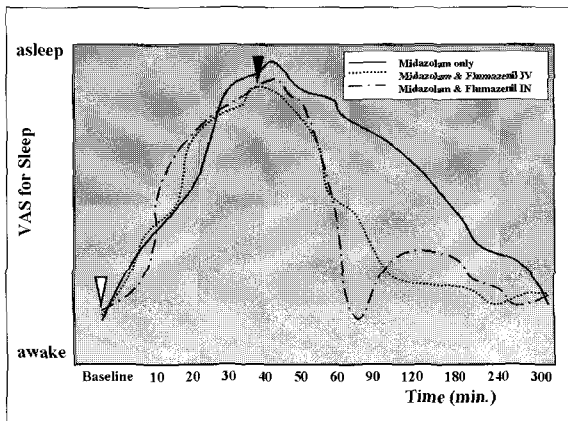


Fig. 5. Subjective measurement of sleep using visual analogue scale(VAS). After flumazenil administration, indication of VAS for sleep of midazolam & flumazenil I.N. had being lower than the group of midazolam only, even then lower than the group of midazolam & flumazenil I.V. during just after flumazenil intranasal spray.

▼ Closed arrow head indicates the point of flumazenil administration

▽ Open arrow head indicates the point of midazolam administration

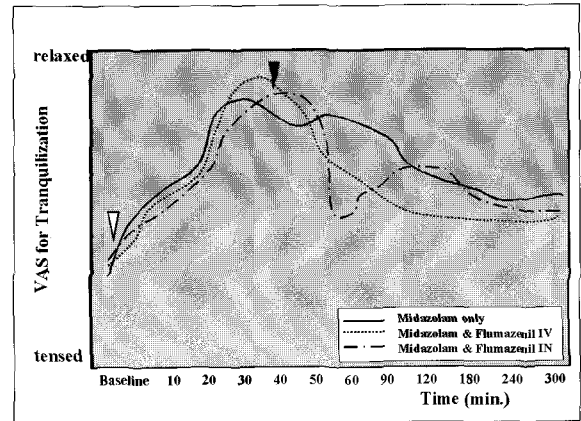
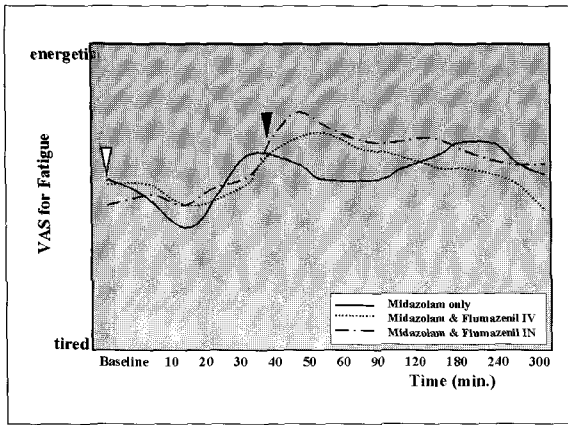


Fig. 6. Subjective measurement of tranquilization using VAS. After flumazenil administration, they seemed likely Fig. 7., but it seems more blunt than Fig. 7.

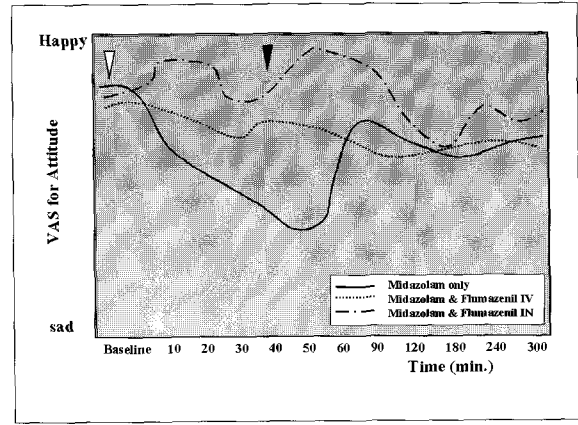
▼ Closed arrow head indicates the point of flumazenil administration

▽ Open arrow head indicates the point of midazolam administration



**Fig. 7.** Subjective measurement of fatigue using VAS. This figure has no significance, because of subject's extremely individualized particularity.

▼ Closed arrow head indicates the point of flumazenil administration  
 ▽ Open arrow head indicates the point of midazolam administration



**Fig. 8.** Subjective measurement of attitude using VAS. This figure has no significance, because of subject's extremely individualized particularity.

▼ Closed arrow head indicates the point of flumazenil administration  
 ▽ Open arrow head indicates the point of midazolam administration

Flumazenil 정맥내 투여후 22.5±21.8분이 경과하여 회복하였으며, 300분 경과 시까지 rebound effect의 발현은 관찰할 수 없었다. Midazolam 투여 이후 flumazenil의 비강내 분무를 이용한 group 2에서 관찰된 진정상태의 기시는 7.5±2.5분으로 앞서의 두 군과 유사한 결과를 보였으며, 진정상태에서의 회복은 42.2±0.3분으로 flumazenil 비강내 분무이후 즉시 발현되었지만, 51.9±19.5분 경과시 모든 자원자에서 group 1보다 깊은 진정상태가 관찰되었다. 그러나, 75.5±9.5분 경과후 진정상태에서 완전히 회복되었고, 이후 300분 경과 시까지 rebound effect는 발생하지 않았다 (Fig. 5, 6, 7, 8, Table 5, 6, 7).

IV. 총괄 및 고안

최근 소아치과에 내원한 어린이의 평균연령이 낮아지고, 여러 가지 장애를 동반한 전신질환으로 인해 언어를 이용한 행동 조절이 곤란한 경우가 증가하고 있다. 따라서, 약물을 이용한 의식진정하 치과치료를 실시하는 경우가 많으며, 이때 이용되는 약물과 술식은 많은 발전을 거듭하였다<sup>4,5)</sup>. 아울러, 보다 안전하고, 정확한 의식진정하 치과치료를 위해 benzodiazepine을 이용한 의식진정 및 flumazenil을 이용한 회복에 대한 연구가 이루어지고 있다<sup>4,5)</sup>.

Midazolam을 이용한 의식진정 후, 회복을 위해 비강내 분무된 flumazenil은 다른 benzodiazepine ligands와 유사한 경로를 거쳐 흡수되고 작용한다<sup>3)</sup>. Flumazenil은 비강내 점막의 넓은 면적에 균일하게 흡수된 후 cribriform plate의 얇은 골조직을 통해 신속하게 이동하여, 중추신경계에 도달한다<sup>12,13)</sup>. Flumazenil은 모든 benzodiazepine agonist의 행동양상, 신경 및 전기생리적인 효과를 차단할 수 있으나, GABA 수용체에

서의 작용은 이와는 달리 나타난다. 1996년 Byrnes 등<sup>23)</sup>의 연구에 따르면, GABA<sub>A</sub> agonist인 benzodiazepine과 GABA<sub>B</sub> agonist인 baclofen 중 flumazenil의 GABA<sub>A</sub>에 대한 선택적인 길항효과가 관찰되며, baclofen에는 전혀 작용하지 않는 것을 관찰할 수 있었다. 이때, Benzodiazepine 수용체와 GABA<sub>A</sub> 수용체는 분리되어 존재하지만, 밀접하게 연관되어 있으며, neuronal membrane 주변의 ionophore(common ion channel) 주변에 위치하며, 1984년 Möhler와 Richards<sup>24)</sup>은 이러한 형태를 "GABA receptor-chloride channel complex"로 명명하였다.

앞서 살펴본 바와 같은 flumazenil의 benzodiazepine agonist에 대한 상경적 길항효과를 갖고 있으며, 아울러 각각의 혈장반감기에 기인한 rebound effect를 보인다. 본 연구에서 각 군의 pulse rate를 비교한 결과 group 1, 2는 대조군에 비해 빠른 회복의 양상을 보였지만, group 2에서는 flumazenil의 비강내 분무 즉시 회복을 양상을 보였으나, 곧 group 1보다 깊은 의식진정의 양상을 보였다. 이는 정맥내 투여에 비해 빠른 흡수 및 대사를 보이는 비강내 분무의 결과이다. 또한 hepatic metabolism을 통해 나타나는 hepatic extraction ratio는 0.6(midazolam 0.3)으로, Th I(therapeutic index)역시 321.5로써 midazolam 207.5, thiopentone sodium 10.7, 그리고 propofol 10.0 등과 비교하여 큰 차이를 보였으며 (Table 8, 9), Flumazenil은 0.3~2.0mg정도의 미량 정맥투여만으로도 benzodiazepine 과량투여 등에 인한 부작용을 차단할 수 있으며<sup>25)</sup>, flumazenil 5mg 또는 그 이상의 과량 정맥투여시 역시 anticonvulsant effect이외의 특이할 intrinsic pharmacologic effect를 나타내지 않는다고 보고된 바 있다<sup>15,26)</sup>.

**Table 8.** Dose dependent interaction between MDZ/FLU

Midazolam Low Dose ▼ Midazolam High Dose	Anxiolysis Anticonvulsant Slight sedation Reduced attention Amnesia Intense sedation Muscle relaxation Hypnosis	Flumazenil High Dose ▲ Flumazenil Low Dose
--	--	--

\* High midazolam does induce hypnosis but already very low flumazenil does reduce hypnosis to sedation

**Table 9.** Pharmacokinetic properties of MDZ/FLU

	Midazolam	Flumazenil
Distribution half-life ( $t_{1/2\alpha}$ )	25-30min	≤5min
Elimination half-life ( $t_{1/2\beta}$ )	1.5-3h	0.7-1.3h
Volume of distribution ( $V_{ss}$ )	0.7 l/Kg	0.95 l/Kg
Total clearance ( $Cl_T$ )	0.35-0.51l/min	0.5-1.31l/min
BI/Plasma concentration coeff.	0.53	0.88
Hepatic extraction ratio	0.3-0.5	0.6
Protein binding	96%	50%

\* Amrein R, Hetzel W ; Pharmacology of Dormicum®(midazolam) and Anexate®(flumazenil) Acta Anesthesiol Scand. 92:6-15,1990.

**Table 10.** Therapeutic index of BZD and others

Drug	MT (mg/Kg for rodents)	CD (≥mg/Kg for man)	Th I (Therapeutic index for Man)
Midazolam malate	53.5	0.2	207.5
Flumazenil	64.25	0.02	3212.5
Thiopentone sodium	37.5	3.5	10.7
Propofol	25	2.5	10.0

\* Therapeutic index(Th I = MT/CD) calculated from the highest nonlethal(maximum tolerated, MT) i.v. dose in rodents and the clinical dose(CD) in man.

\* Brogloen R.N., Karen L. G. ; Flumazenil : a preliminary review of its benzodiazepine antagonist properties, intrinsic activity and therapeutic use. Drugs 35:448-467, 1988.

다양한 경로를 이용한 투여가 가능한 Benzodiazepine은 pH를 적절히 조절하면 용해도가 높은 용액의 제조가 가능하다. 이들은 산성 수소이온농도 하에서는 대단히 높은 수용성을 보이며, 이를 이용한 다양한 경로의 투여가 가능하다. 최근, 약물의 비강내 투여에 대한 많은 보고가 있었으며<sup>27,28)</sup>, 본 연구에서는 기존의 비강내 투여법으로 많이 이용되어왔던 비강내 점적의 단점인 비루, 점적시 통증, 과도한 posterior dripping등을 개선한 비강내 분무 투여법을 이용하였으며, 이를 위해 비강내 분무기를 표준화하여 사용하였다. 비강내 분무기는 1회 분무시 0.1±0.01ml를 분무할 수 있도록 계량하였으며(p<0.01), 용기는 항상 용액이 가득찬 상태로 분무하도록 하였다. 특히, pH 4.0 상태의 산성용액인 flumazenil의 비강내 분무는 정맥투여에 비해 보다 빠른 약효의 발현을 보였으나, 약물자체의 빠른

흡수와 분포, 그리고 대사반감기의 차이로 인한 rebound effect에 의해 다시 진정상태를 보였다. 그러나, 보다 정확한 연구를 위해서는 진정상태를 평가하는 객관적인 방법으로 혈장학적 분석 및 방사선동위원소 등을 이용한 약물흡수의 연구 등이 필요할 것으로 사료된다<sup>29-31)</sup>.

본 연구에서 이용된 VAS를 이용한 행동양상의 평가방법 이외에 약물을 이용한 의식진정시 진정효과를 평가하기 위한 많은 방법들이 보고된 바 있다<sup>32)</sup>. 그러나, 본 연구에서는 정맥로 확보 및 실험에 긴 시간이 소요되는 등의 제한으로 성인을 대상으로 실시하게된 바, 실험대상 스스로의 주관적인 평가를 수치화 할 수 있으며 비교적 이의 해석과 처리가 용이한 VAS를 이용한 주관적 평가법을 이용하였다.

본 연구를 통해 flumazenil을 투여하지 않은 대조군의 VAS

를 이용한 주관적 행동양상평가 및 미국소아치과학회기준 / 미국마취학회기준을 고려한 결과, group 1의 경우 대조군보다 감소된 회복시간이 관찰되었으며, 300분 관찰 결과 rebound effect는 발견되지 않았다. 그러나, group 2의 경우 flumazenil의 비강내 분무 즉시 개선된 의식양상 및 진정상태가 관찰되었으나, 곧 약물의 흡수와 분포의 차이에 의해 group 1 보다 더 진정된 행동양상 및 생징후를 보였다. 그러나, 전체 회복시간은 대조군 보다 감소되었다. 앞선 연구 결과들 가운데 midazolam을 이용한 의식진정시, 이의 회복을 위해 flumazenil 정맥투여, 경구투여 및 직장내투여의 경우와 비교할때 비강내 분무의 경우 경구투여 및 직장내투여 보다 즉각적이고 명확한 변화가 관찰되었으나, group 1 보다 연장된 회복시간을 보였다. 이는 flumazenil의 약물동력학적 특성, 특히 비강내 분무시 예측되는 CNS로의 직접 흡수에 따른 빠른 흡수와 분포에 따른 차이로 여겨진다. 아울러 본 연구에서 다뤄진 생징후의 관찰을 통해 midazolam 0.2mg/Kg 비강내 분무를 이용한 의식진정시 큰 생징후 변화가 나타나지 않는 안전한 의식진정의 경과가 보였다. 그러나, 본 연구에서 이용된 flumazenil의 용량은 기존의 많은 연구에서 이용된 정맥투여 용량에 비해 소량을 이용하였으며, 반면에 agonist로 이용된 midazolam 비강내 분무효과는 비강내 점적에 대한 여러 편의 혈액분석학적 연구에 같음하여 볼 때 정맥투여 1/3 이상의 효과를 보인다고 할 수 있다. 따라서, flumazenil의 Th I 및 ceiling effect를 고려한 보다 많은 용량의 flumazenil 비강내 분무를 통해 명확한 길항효과의 평가를 위해 dose-respones study의 필요성을 알 수 있었다. 또한, 의식진정에 이용되는 약물의 평가시 이용되는 objective behavior assessment, subjective evaluation 및 pharmacologic study 중 가장 객관적이며 개인차를 배제할 수 있는 약물동력학적 연구의 소아치과학적인 계속 연구가 요구되리라 사료된다. 이러한 약물동력학적 연구 중 특히 benzodiazepine에 많이 이용되는 chromatographic study 특히, 다양한 metabolite에 대한 정밀한 분석이 가능한 HPLC (high performance liquid chromatography)를 이용한 많은 연구들이 발표된 바 있었으며, 또한 보다 새로운 방법으로 동위원소를 tracer로 이용한 연구가 있었기에 새로운 연구방법을 이용한 접근이 가능하리라 사료된다.

### V. 결 론

Midazolam을 이용한 의식진정시 flumazenil을 이용한 안전하고 효율적인 회복 여부를 평가하기 위해, 22~24세 15명의 대학생을 대상으로 pulse-oxymeter(Nellcor symphony N-3000, Nellcor Puritan CO. USA)와 electric sphygmomanometer(Heartcare, National CO. Japan)를 이용한 생징후 관찰 및 VAS(visual analogue scale)을 이용한 tranquilization, sleep, fatigue 및 attitude를 flumazenil 정맥투여군, 비강내 분무군 및 위약군과 비교, 평가한 결과 다음과 같

은 결과를 얻었다.

1. Midazolam을 이용한 의식진정 후, flumazenil 0.2mg을 정맥내 투여 및 비강내 분무한 결과 비강내 투여군에서 정맥내 투여군에 비해 매우 빠른 회복을 보였으나 시간이 지남에 따라 정맥내 투여군 보다 더 깊은 진정상태에 빠져들었다.
  2. Flumazenil의 비강내 분무 및 정맥 투여 모두의 경우에 합병증 및 생징후 악화는 관찰되지 않았다.
- 이를 종합하여 볼 때, midazolam을 이용한 의식진정시 flumazenil 비강내 분무를 이용한 회복을 통해 안전하고 효과적인 치과치료가 가능하리라 사료된다. 앞으로, flumazenil의 효과적인 용량을 결정하고, 적절한 투여방법을 찾기위한 보다 객관적인 연구를 위한 flumazenil/midazolam의 혈액내 농도를 측정하는 연구가 필요하리라 사료된다.

### 참고문헌

1. 권오현, 이금호 : 비협조적인 아동에 약물투여 시 행동조절 효과에 대한 임상적 연구 대한소아치과학회지 21:159-173, 1994.
2. Malamed SF : Sedation - A guide to patient management. St. Louis, Mosby Co., p138-145, 1985.
3. McDonald RE, Avery DR : Dentistry for the child and adolescent. 5th. Mosby Co., p318-344, 1987.
4. Jastak JT : Pharmacosedation. J Calif Dent Assoc 21(2):27-32, 1993.
5. Reves JG, Fragen RJ, Ronald V, et al. : Midazolam : Parmacology and Uses. Anesthesiology 62:310-324, 1985.
6. Allonen H, Ziegler G, Kloth U : Midazolam kinetics. Clin Pharmacol Ther 31:653-661, 1981.
7. Richards JG, M hler H : Benzodiazepine receptors. Neuropharmacology 23:232-242, 1984.
8. Amrein R, Hetzel W : Pharmacology of Dormicum® (midazolam) and Anexate®(flumazenil). Acta Anaesthesiol Scand Suppl. 92:6-15, 1990.
9. Brogden RN, Goa KL : Flumazenil. A preliminary review of its benzodiazepine antagonist properties, intrinsic activity and therapeutic use. Drugs 35:448-467, 1988.
10. Bastrup C, Nielsen M, Honore T, et al. : Benzodiazepine receptor ligands with positive & negative efficacy. Neuropharmacology 22:1451-1457, 1983.
11. Bonetti EP, Pieri L, Cumin R, et al. : Benzodiazepine antagonists Ro 15-1788 :neurological and behavioral effects. Psychopharmacology (Berl) 78:8-18, 1982.

12. Kloth U, Kanto J : Pharmacokinetics and clinical use of flumazenil. *Clin Pharmacokinetics* 14:1-12, 1998.
13. Carbajal R, Simon N, Blone P, et al. : Rectal flumazenil to reverse midazolam sedation in children. *Anesth Analg* 82:895-896, 1996.
14. Heinonann P, Eckert M, Ziegler WH : Pharmacokinetics and bioavailability of midazolam in man. *Br J Clin Pharmacol* 16:43-49, 1983.
15. Flögel CM, Ward DS, Wanda DR, et al. : The effects of large dose flumazenil on midazolam induced ventilatory depression. *Anesth Analg* 77:1207-1214, 1993.
16. 김영광, 김용기 : 비강내 투여된 Midazolam의 용량에 따른 진정효과의 비교 연구. *대한소아치과학회지* 23:65-87, 1996.
17. 음종혁, 김 신 : Midazolam의 비강내 투여에 의한 진정요법. *대한소아치과학회지* 22:481-485, 1995.
18. Anna BF, Eliezer K, Diana R, et al. : Assessment of two doses of intranasal midazolam for sedation of young pediatric dental patients. *Pediatr Dent* 16:301-315, 1994.
19. Ghouri AF, Rammirez MA, White PF : Effect of flumazenil on recovery after midazolam and propofol sedation. *Anesthesiology* 81:333-339, 1994.
20. Gross JB, Blouin RT, Zandaberg S : Effects of flumazenil on ventilatory drive during sedation with midazolam and alfentanil. *Anesthesiology* 85:713-720, 1996.
21. American Association of Pediatric Dentistry : Guidelines for elective use of conscious sedation. *Pediatr Dent* 16:40-41, 1994.
22. American society of anesthesiologists : Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology* 84:459-471, 1996.
23. Byrnes SMA, Waston GW, Hardy PAJ, et al. : Flumazenil : an reliable antagonist in baclofen overdose. *Anesthesia* 51:481-482, 1996.
24. Möhler H, Richards JG : Agonists and antagonists benzodiazepine receptor interaction in vitro. *Nature* 294:763-765, 1981.
25. Roncari G, Ziegler WH, Guentert TW : Pharmacokinetics of the new benzodiazepine antagonist oral 15-1788 in man following intravenous and oral administration. *Br J Clin Pharmacol* 22:421-428, 1986.
26. Mosier DM : Flumazenil : a new benzodiazepine antagonist. *Plast Reconstr Surg* 91:194-196, 1993.
27. Fukuta O, Braham RL, Yanase H, Kurosu K : Intranasal administration of midazolam : pharmacokinetics and pharmacodynamic properties and sedative potential. *ASDC J Dent Child* 64:89-98, 1997.
28. Walbergh EJ : Plasm concentration of midazolam in children following intranasal administration. *Anesthesiology* 74:223-245, 1991.
29. Lehmann B : Determination of midazolam and its unconjugated 1-hydroxy metabolite in human plasma by high performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed* 674:138-142, 1995.
30. Fisher LE, Perch S, Bonfiglio MF, et al. : Simultaneous determination of midazolam and flumazenil concentration in hyman plasma by gas chromatography. *J Chromatogr B Biomed* 665: 217-221, 1995.
31. Sayany Z, Nazif MM, Burckart GJ, et al. : Plasma level of intranasal midazolam at 0.4mg/Kg and 0.2 mg/Kg doses. *Pediatr Dent* 18:320-321, 1996.
32. Shannon M, Albers G, Burkbart K, et al. : Safety and efficacy of flumazenil in the reversal of benzodiazepine induced conscious sedation. *J Pediatr(Rio J)* 131:582-586, 1997.



Abstract

A COMPARATIVE STUDY ON THE VITAL SIGN AND BEHAVIOR APPEARANCE  
DEPENDING ON THE ROUTE OF FLUMAZENIL ADMINISTRATION  
IN CONSCIOUS SEDATION BY MIDAZOLAM

Hyun-Sik Kim, Chang-Seop Lee, Sang-Ho Lee

*Department of Pediatric Dentistry, Oral Biology Research Institute,  
College of Dentistry, Chosun University*

The purpose of this study was to evaluate the efficacy and safety depending on the route of flumazenil, as an antagonist against midazolam. The subjects of this study were 15 volunteers of 22~24 years old. They were sedated with midazolam 0.2mg/Kg intranasal spray, and then 40 minutes after midazolam administration, they were given flumazenil 0.2mg intranasal spray for their reversal.

For evaluation of the efficacy and safety of intranasal spray for flumazenil, they were monitored with pulse-oxymeter(Nellcor symphony N-3000, Nellcor Puritan CO. USA) and electric sphygmomanometer (Heartcare 200, National CO. Japan), and were assessed themselves using visual analogue scale(VAS) for tranquilization, sleep, fatigue and attitude. All of these subjects were reduced completely without any undesired situations.

The results from this study can be summarized as follows :

1. Nasally administered flumazenil using spray device produced much more rapid reduction than intravenously administered flumazenil, but soon after fell in more deep sedated state than intravenously administered flumazenil.
2. There were no considerable side effects or bad influence on vital signs of both nasally administered flumazenil and intravenously administered flumazenil.

These results suggested that the flumazenil administered nasally using spray device for reversal, we could treat patients safely and effectively under conscious sedation using midazolam administration. But, We will have to research about its optimal dosages for flumazenil, used as intranasal spray for reversal agents against the midazolam by evaluating the blood plasma concentration of midazolam and flumazenil.

**Key words** : Midazolam, Flumazenil, Intranasal spray