

## Midazolam 투여시 선행성 건망증 발현에 관한 연구

이정하 · 김미라 · 이난영 · 이상호

조선대학교 치과대학 소아치과학교실

### 국문초록

최근 의식하 진정요법에 많이 이용되고 있는 Midazolam의 임상적 효과로는 항불안, 진정, 수면, 항경련, 근이완, 기억상실 등이 있는데, 이중 기억상실효과는 주로 선행성 건망증(anterograde amnesia)으로 약물투여 후 약물의 작용이 지속되는 동안에 경험한 일들을 기억하지 못하는 현상이다. 이는 시술 중 환자의 협조를 얻을 수 있으면서도 시술 후 환자는 시술중의 불편한 과정을 기억하지 못하는 효과를 얻을 수 있다는 임상적 장점이 있다.

본 연구는 Midazolam 투여 시 선행성 건망증의 발현 양상을 평가할 목적으로 약물에 대한 기왕력이 없으며 미국 마취학회 전신상태 평가기준에 따라 1등급으로 판정된 조선대학교 치과대학에 재학중인 학생 15명을 대상으로 위약, 경구용 Midazolam 투여, 주사용 Midazolam의 비강내 투여 후 Snogross와 Vanderwart에 의해 표준화된 260개 그림 시리즈를 이용하여 선행성 건망증의 발현정도를 평가한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Midazolam의 경구투여와 비강내 투여 시 선행성 건망증의 정도가 위약에 비해 유의하게 높았다(P<0.01).
2. Midazolam의 비강내 투여시 선행성 건망증의 정도가 경구투여보다 높았으나 유의한 차이는 없었다(P>0.01).
3. Midazolam의 경구투여와 비강내 투여 모두 약물투여 15분 후부터 선행성 건망증을 보이기 시작하여 경구투여시는 45분, 비강내 투여시는 30분에 가장 높은 효과를 보였다.
4. 약물투여 30분이 지나면서 비강내 투여보다 경구투여에서 선행성 건망증의 정도와 진정정도가 더 높았으나 유의한 차이는 없었다(P>0.01).

본 결과로 미루어 보아 Midazolam을 투여한 후 선행성 건망증은 경구투여와 비강내 투여 모두 약물투여 15분 후부터 나타났으며 30분 전까지는 비강내 투여에서, 30분이 지나면 경구투여에서 더 높은 효과를 보이는 경향이 관찰된 바, 치과치료 시 Midazolam의 경구투여와 비강내 투여를 이용한 의식진정요법을 시행함에 있어 국소마취 등의 고통스러운 과정은 최소 약물투여 15분 후 시행하는 것이 향후 치과진료에 대한 환자의 긍정적 자세를 유도하는 데 도움이 되리라 사료된다.

**주요어** : 의식하 진정요법, Midazolam, 선행성 건망증

### I. 서 론

치과에 내원한 어린 환자는 성인과 달리 정신, 정서적으로 성숙되지 않음으로 인해 새롭게 접하는 환경에 적응하지 못하여 불안이나 공포가 심하고 따라서 정상적 치료가 어려운 경우가 많다. 더우기 최근에는 어린이에 대한 사회적 관심이 증가함에 따라 좀 더 편안하게 치과치료를 받고자 하는 보호자의 요구 또한 점점 높아지고 있다. 따라서 의사소통을 이용한 행동조절이 곤란하거나 협조능력이 부족한 어린이의 치과치료시 약물을

교신저자 : 이상호

광주광역시 동구 서석동 375번지

조선대학교 치과대학 소아치과학교실

Tel : 062-220-3860 Fax : 062-225-8240

E-mail : shclee@chosun.ac.kr

\* 이 논문은 2002년도 조선대학교 학술연구비의 지원을 받아 연구되었음.

이용한 의식 진정에 대한 관심이 높아지고 있으며, 이에 이용되는 약물에 대한 연구도 많이 이루어지고 있다.

수면 진정제인 barbiturates, chloral hydrate, 항불안제인 benzodiazepine 그리고 opioids 와 antihistamine 등이 치료시 의식진정에 많이 사용되어 왔으며<sup>1,2)</sup> short acting benzodiazepine인 diazepam과 Midazolam이 소개된 이래 이를 이용한 의식진정이 활발히 이루어지고 있다.

이 중 Midazolam은 1976년 Walser 등<sup>3)</sup>에 의해 처음 합성된 benzodiazepine 계통의 약물로서 변연계의 GABA( $\gamma$ -aminobutyric acid) 수용체에 작용하여 약효를 나타내고 간 미소체 산화기전(hepatic microsomal oxidative mechanism)에 의해 간에서 대사되며 약효의 발현에 있어 개인차가 적고 어린이에서 청소율(clearance)이 빠른 특성을 지닌다. 이 약물은 수용성이 우수하여 정맥로는 물론 경구투여 및 근육내 투여, 비강내 투여, 직장내 투여, 설하투여 등 여러 경로를 통해 투여가 가능하고 또한 약효의 발현이 빠르고 활성상태의 대사가 존재하지 않으며 안정성이 높은 임상적 장점을 가지고 있어 마취전 유도 목적으로 널리 이용되어 왔다<sup>4,5)</sup>. 이 외에도 의학분야에서는 간단한 검사나 소수술시 소아환자의 진정요법에 이용되고 있으며 최근 소아치과 영역에서도 비강내 투여 및 경구투여를 통하여 의식하 진정요법의 약제로 사용하고 있다.

Midazolam의 임상적 효과로는 항불안, 진정, 수면, 항경련, 근이완, 기억상실 등이 있는데, 이중 기억상실효과는 주로 선행성 건망증(anterograde amnesia)으로 약물투여 후 약물의 작용이 지속되는 동안에 경험한 일들을 기억하지 못하는 현상이다<sup>6)</sup>. 즉 기억상실 기간동안 환자는 자극에 정상적인 반응을 보이나 약물의 효과가 회복되면 기억상실 현상을 보인다. 이때 새로운 정보를 배우는 능력, 특히 노력이 들어가는 인지과정을 필요로 하는 경우, 이를 저하시키는 반면 예전에 학습된 정보를 회상하는 것에는 영향을 미치지 않는다고 알려져 있다<sup>7)</sup>. 이러한 효과는 내시경검사 등 환자에게 불쾌감을 주는 의료기술에 유용하게 사용되는데 이때 적당한 용량을 사용하면 시술 중 환자의 협조를 얻을 수 있으면서도 시술 후 환자는 시술중의 불편한 과정을 기억하지 못하는 효과를 얻을 수 있다. 이런 선행성 건망증은 diazepam의 경우 정맥내 투여에서는 흔한 현상이지만 경구투여 시에는 일어나지 않으며 기억상실의 기간은 환자에 따라 상당한 차이가 있다고 알려져 있는데 benzodiazepine 제제의 특이한 효과로 diazepam보다 Midazolam에서 그 효과가 더 큰 것으로 알려져 있다<sup>8)</sup>. 한편, 이러한 기억상실의 효과가 benzodiazepine 제제의 특이한 효과인지 아니면 약물에 의해 유도된 진정 또는 수면 효과에 의한 것인지에 대한 문제에 대해서는 아직 논란이 많이 되고 있다<sup>7,9,10)</sup>.

이런 선행성 건망증은 임상적으로 이 기간에 국소마취 등의 환자에게 심리적 부담을 줄 만한 과정을 끝낼 수 있다는 장점이 있다. 그러므로 Midazolam을 이용한 진정요법 시행시 선행성 건망증 발현양상을 적절히 예상할 수 있다면 치과진료에 대한 환자의 긍정적 자세를 유도하는 데 도움이 될 수 있으리라 사료

된다. 따라서 이 연구는 Midazolam의 경구투여와 비강내 투여 시 나타나는 기억상실 발현 효과 및 그 행태에 대해 평가해 보고자 한다.

## II. 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

약물에 대한 기왕력이 없으며 미국 마취학회 전신상태 평가 기준에 따라 1등급으로 판정되고 이 연구의 목적 및 방법에 동의한 조선대학교 치과대학에 재학중인 학생 15명을 대상으로 하였다. 이들의 평균 나이는 24.2세였고 평균 체중은 64.4 kg 였다.

### 2. 연구방법

#### 1) 생징후 측정

모든 대상자는 실험 하루 전 pulse oxymeter(BCI Autocorr, Biochem international INC, USA), electric sphygmomanometer (Digital sphygmomanometer UA-767, A&D Cop.,Japan)을 이용하여 심박수(Pulse rate), 동맥혈 산소포화도(SpO<sub>2</sub>) 및 수축기/이완기 혈압(systolic/diastolic blood pressure)등의 생징후를 기록하고 실험 전 8시간 이상 금식하였으며 실험은 매일 동일한 시간에 실시하였다.

#### 2) 약물투여

모든 대상자에게 위약(Do-A chewable Tabs<sup>®</sup>, 10mg, Sinil pharm.), Midazolam (Domicum<sup>®</sup> tablet, 7.5mg, 한국 로슈)의 경구투여, Midazolam (Domicum<sup>®</sup> ampule, 15mg/3ml, 한국 로슈)의 비강내 투여의 순서로 2주 간격으로 총 3회의 실험을 시행하였으며 각각의 기억상실 정도를 평가하였다. 이 때 투여용량은 경구투여의 경우 15mg<sup>11)</sup>, 비강내 투여의 경우 0.25mg/kg<sup>12)</sup>으로 하였다(Table 1).

#### 3) 기억상실 평가

기억상실을 평가하기 위해서 Snodgrass와 Vanderwart<sup>13)</sup>에 의해 표준화된 260개 그림 시리즈 중 각 그룹별로 35개씩 총 105개의 그림을 이용하였다. 각 그룹은 약물투여 전과 약물투여 15분, 30분, 45분 후와 24시간 후 recognition test에 사용할 5장으로 구성하였다. 이 중 투여 전과 15분, 30분, 45분 후에 이용될 카드에는 5개의 그림이 포함되고(Fig. 1), recognition test에 이용할 카드에는 이전의 20개의 그림에 15개 그림을 더 추가하였다(Fig. 2).

실험은 다음 순서에 따라 진행하였다(Fig. 3).

(1) 약물투여 전에 5개 그림이 들어있는 첫 번째 카드를 실험 대상자에게 보여주었다.

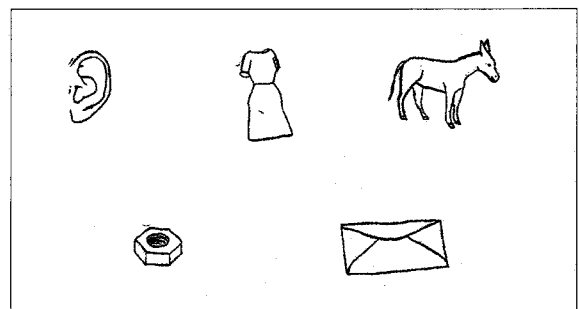
- (2) 약물투여 15분 후 두 번째 그림카드를 보여주었다.
- (3) 약물투여 30분 후 세 번째 그림카드를 보여주었다.
- (4) 약물투여 45분 후 네 번째 그림카드를 보여주었다.
- (5) Picture recall test 시행: 약물투여 24시간 후 생각나는 그림들을 말하게 하고 맞는 개수를 세었다.
- (6) Picture recognition test 시행: Recall test 시행 후 다섯 번째 그림카드를 보면서 생각나는 그림을 지적하게 하고 맞는 개수를 세었다.
- (7) 위와 같은 과정을 위약, 경구투여, 비강내 투여의 순으로 2주 간격으로 시행하였다.

**Table 1.** Administrated drug, route, doses of each group

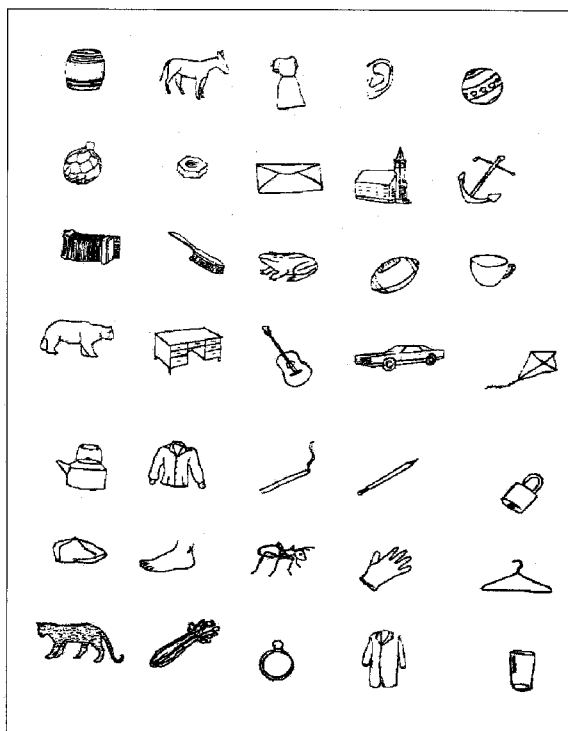
Group	Medication	Route	Dosage
1	Placebo	oral	10mg
2	Midazolam	oral	15mg
3	Midazolam	intranasal	0.25mg/kg

4) 진정정도 평가  
 각 카드를 보여줄 때마다 생징후 및 Nadin과 Coulthard<sup>14)</sup>가 제안한 five point scale에 따라 진정의 정도를 평가하였다 (Table 2).

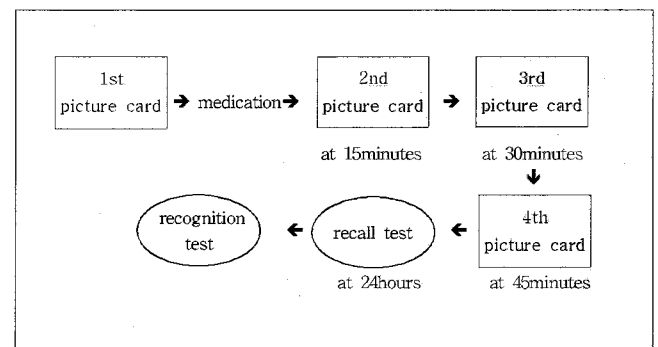
5) 통계학적 분석  
 Midazolam의 투여경로에 따른 선행성 건망증 효과의 차이를 검증하기 위해 본 연구에서는 반복측정 분산분석(Repeated measured ANOVA)을 실시하였다. 반복측정 분산분석 결과를 바탕으로 각 집단간의 차이를 검증하기 위해 사후검증으로 Duncan test를 이용하였다.



**Fig. 1.** Example of picture card to shown.



**Fig. 2.** Example of picture card for recognition test.



**Fig. 3.** Map of experimental flow.

**Table 2.** Rating scale for sedation

Score	Described
1	Fully awake and oriented.
2	Drowsy.
3	Eyes closed but rousable to command.
4	Eyes closed but rousable to physical stimulation.
5	Eyes closed but unrousable to mild physical stimulation.

Ⅲ. 연구결과

1. Recall test시 Midazolam의 선행성 건망증 효과 (Table 3, Fig. 4)

Midazolam 투여 후 각 시간에 따른 건망효과를 위약과 비교해 보면 Midazolam의 경구투여와 비강내 투여 모두 투여 15분 후부터 건망효과를 보이기 시작하여 45분 후에 가장 높은 건망효과를 나타내었다(P<0.01). 그러나 15분에서 45분사이에서 Midazolam group(oral and intranasal) 간의 유의한 차이는 없었다(P>0.01).

각 그룹에서 기억력 감소의 정도를 투여전과 비교해 보면 Midazolam을 경구투여한 경우와 비강내 투여하였을 경우의

선행성 건망증의 정도가 유의하게 높았으나(P<0.01) 경구투여와 비강내 투여한 경우간에는 유의한 차이를 보이지 않았다(P>0.01).

2. Recognition test시 Midazolam의 선행성 건망증 효과 (Table 4, Fig. 5)

Midazolam 투여 후 각 시간에 따른 건망효과를 placebo와 비교해 보면 recall test와 마찬가지로 2가지 Midazolam group 모두 15분 후부터 건망효과를 보이기 시작하였으나 비강내 투여의 경우는 30분 후, 경구투여의 경우 45분 후에 가장 높은 건망효과를 나타내었다(P<0.01). 약물투여 30분까지는 비강내 투여에서, 그 후에는 경구투여에서 선행성 건망증의 정

Table 3. Mean score of Recall test at 24 hours

Type of Drug	Time (min)				significance
	baseline	15	30	45	
Placebo	2.73(±1.33)	2.00(±1.31)	1.87(±1.41)	2.80(±1.52)	P>0.01
Oral Midazolam	3.07(±1.28)	0.47(±1.06)	0.13(±0.35)	0.07(±0.26)	P<0.01*
Intranasal Midazolam	3.40(±1.30)	0.40(±1.06)	0.00(±0.00)	0.07(±0.26)	P<0.01*

\*statistically significant memory loss after placebo administration.

Table 4. Mean score of Recognition test at 24 hours

Type of Drug	Time (min)				significance
	baseline	15	30	45	
Placebo	4.47(±0.64)	4.07(±0.96)	4.13(±0.74)	4.33(±0.72)	P>0.01
Oral Midazolam	4.73(±0.59)	1.60(±1.76)	0.67(±1.18)	0.27(±0.59)	P<0.01*
Intranasal Midazolam	4.40(±1.12)	1.00(±1.31)	0.33(±0.49)	0.67(±0.98)	P<0.01*

\* statistically significant memory loss after placebo.

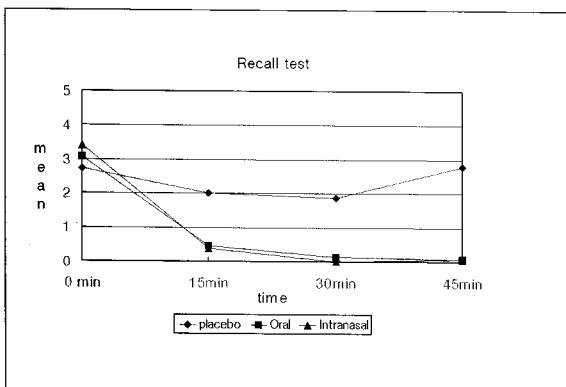


Fig. 4. Mean change from baseline in Recall of pictures at 24hours.

\* Statistically significant between Midazolam (Oral, Intranasal) and Placebo (P<0.01).

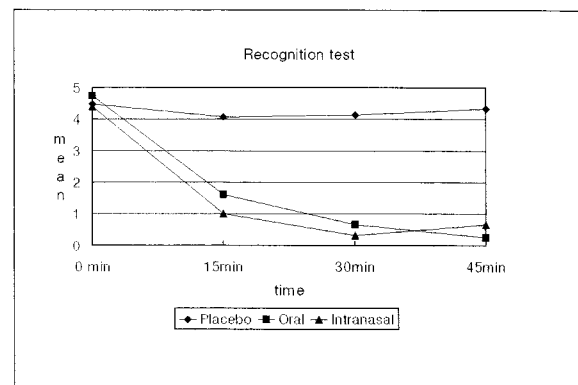


Fig. 5. Mean change from baseline in Recognition of pictures at 24hours.

\* Statistically significant between Midazolam (Oral, Intranasal) and Placebo (P<0.01).

**Table 5.** Mean sedation score according to time

	15min	30min	45min	mean
Placebo	1.07	1.13	1.13	1.11
Oral Midazolam	1.93	3.27	3.67	2.96
Intranasal Midazolam	2.73	3.07	3.00	2.93

도가 더 높았으나 15분에서 45분 사이에서 비강내 투여와 경구 투여 간의 유의한 차이는 없었다(P>0.01).

각 그룹에서 기억력 감소의 정도를 투여전과 비교해 보면 recall test 와 마찬가지로 Midazolam을 경구투여한 경우와 비강내 투여하였을 경우의 선행성 전망증의 정도가 유의하게 높았으나(P<0.01) 경구투여와 비강내 투여의 경우 간에는 유의한 차이를 보이지 않았다(P>0.01).

3. 투여경로에 따른 진정 평가(Table 5, Fig. 6)

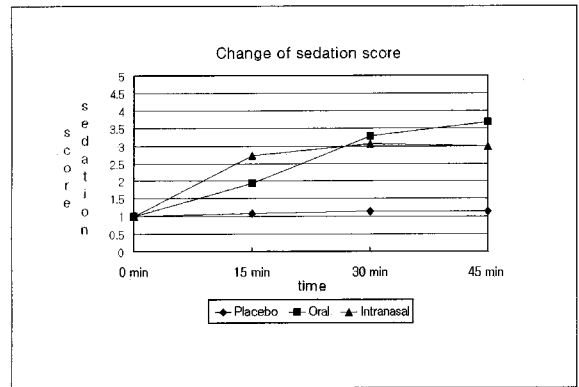
투여경로에 따른 진정 정도를 five point scale<sup>17)</sup>을 이용하여 평가한 결과 각 진정 정도의 평균이 위약의 경우 1.11, 경구투여의 경우 2.96, 비강내 투여의 경우 2.93를 나타내었다. 즉 실험대상자는 스스로 호흡을 유지하면서 물리적 자극이나 언어에 대한 지시사항에 대해 적절히 반응을 나타내는 의식하 진정상태를 보였고 깊은 진정에는 이르지 않았다.

4. 생징후 관찰결과

실험 과정 중 pulse oxymeter를 이용한 동맥혈 산소포화도가 평균 94% (최저 89%, 최고 98%)였고, 평균 심박수는 78(최저 65, 최고 105), 수축기(최고 138mmHg, 최저 110mmHg) 및 이완기(최고 89mmHg, 최저 65mmHg)혈압의 평균은 119/85 mmHg 로 일반적인 성인의 기준치에서 크게 벗어나지 않았다.

IV. 총괄 및 고안

약물을 이용한 진정요법에 많이 이용되고 있는 Midazolam은 1976년 Walser 등<sup>3)</sup>에 의해 처음 합성된 short acting, water soluble benzodiazepine 제제로써 흡수와 대사가 빠르고 간 미소체 산화기전(hepatic microsomal oxidative mechanism)에 의해 간에서 빠르게 산화되어 짧은 작용시간을 가지며 수용성 염의 형태이므로 주입시 자극과 동통이 적어 근육 및 정맥내 주사가 용이하다. 또한 지방친화경향이 강하여 생리적인 pH에서 지질에 아주 잘 용해되어 뇌조직으로의 유입이 빠르므로 약효발현 또한 빠르다는 장점이 있다. 따라서 비교적 짧은 임상적 사용기간에도 불구하고 소아치과분야에서 유용한 약제라는 보고<sup>15,16)</sup>와 함께 비강내 투여를 통해 행동조절이 어려운 소아환자 및 장애환자의 항불안 및 진정효과를 얻기에 용이하



**Fig. 6.** Mean change of sedation score.

다는 연구들이 발표되어왔다<sup>7,17,18)</sup>. 원래 Midazolam (Domicum<sup>®</sup> ampule, 한국로슈)의 시판형태는 근육내 주사용 또는 정맥내 주사용이지만 소아환자에서 이러한 투여경로는 동통과 공포를 유발하여 비강내 투여 및 경구투여가 선호되고 있다. 비강내 투여의 경우, atomizer를 이용하여 비강내에 분사하는 방법<sup>19)</sup>과 1cc 주사기를 이용하여 점적하는 방법<sup>20)</sup>이 있으나 본 연구에서는 실험대상이 성인으로 투여량이 많아 점적하는 방법을 이용하였다. 경구투여의 경우, 경구용 제제가 시판되기 전 주사용 제제를 이용하여 주스나 acetoaminophene cherry elixir, hydroxyzine pamoate 등에 혼합하여 경구용으로 사용하였으나<sup>21,22)</sup> 이 역시 체내 흡수율에 대한 명확한 지침이 없고, 맛이 좋지 않아 경구투여에 어려움이 있었다. 그러나 최근에는 수면유도를 위한 경구용 Midazolam이 개발되어 시판되고 있어 이에 대한 관심이 높아지고 있다. 본 연구에서는 주사용 Midazolam (Domicum<sup>®</sup> ampule, 15 mg/3 ml, 한국로슈) 0.25 mg/Kg<sup>12)</sup>으로 비강내 투여를 시행하였고, 경구용 Midazolam (Domicum<sup>®</sup> tablet, 7.5mg)은 성인의 수면유도 및 진정목적 용량인 15 mg<sup>11)</sup>을 사용하였다.

이러한 Midazolam의 약리학적 효과는 중추신경계내의 r-aminobutyric acid(GABA) 수용체에 잘 결합하여 chloride 통로를 활성화시킴으로써 나타난다. GABA는 중추신경계에서 주된 억제성 신경전도물질로 전기생리학적 연구에 의하면 benzodiazepine은 척수, 시상하부, 해마, 흑색질, 소뇌피질 및 대뇌피질을 포함한 신경축(neuraxis)의 모든 단계에서 GABA성 억제를 증진시킨다고 알려져 있다<sup>7)</sup>. Benzodiazepine은 막의 과분극을 일으킴으로써 GABA성 시냅스 억제의 효율성을 증진시키고, 이는 다시 뇌의 여러부위에 있는 결정적으로 중요한 신경세포의 흥분속도를 저하시킨다. Benzodiazepine이 GABA 수용체에 직접 작용하거나 이에 연결된 chloride 이온통로를 직접 개방하는 것이 아니라 이에 대한 GABA의 효능을 증대시키는 것이다. Benzodiazepine과 GABA의 상호작용에 의해 chloride 이온 투과성이 증가하는 것은 통로 개방의 빈도가 증가하는 형태로 일어난다<sup>23,24)</sup>.

임상적 효과로는 항불안, 진정, 수면, 항경련, 근이완, 기억상실 등이 있다. 이중 기억상실효과는 주로 약물투여 후 약물의 작용이 지속되는 동안의 사실을 기억하지 못하는 선행성 건망증(anterograde amnesia)이다<sup>6)</sup>. 선행성 건망증은 중추신경계에서 기억의 저장소 역할을 하는 해마의 활성을 감소시키는 Midazolam을 비롯한 benzodiazepine의 결과로 알려져 있다<sup>7)</sup>. Conner 등<sup>25)</sup>은 Midazolam을 정맥으로 투여한 경우, 투여 2분 후에 96%, 30분 후 87.5%, 32분 후 69%, 43분후 57%의 환자에서 기억 상실을 갖는다고 발표했다. 이와 같은 결과는 Midazolam이 다른 benzodiazepine 또는 정맥으로 병용 투여되는 약제보다 선행성 건망증의 생성에 있어 우수하다는 것을 나타낸다. Hennessy 등<sup>8)</sup>의 연구에서는 이와 같은 특이할 만한 결과를 얻지는 못했지만 모든 증례에서 Midazolam에 의한 선행성 건망증의 정도가 적어도 diazepam에 의한 것과 같거나 더 높았다고 보고했다. 그 외에도 여러 선행학들의 연구를 살펴보면 성인에서 정맥내 투여<sup>26)</sup> 뿐 아니라 근육내 투여<sup>27)</sup>, 그리고 경구투여<sup>28)</sup> 시에도 선행성 건망증의 효과가 나타난다고 하였고 Twersky 등<sup>29)</sup>은 소아환자에서 Recall test와 Recognition test를 이용하여 기억상실의 정도를 측정할 결과 선행성 건망증의 효과는 뚜렷한 반면, 후행성 건망증은 보이지 않았다고 보고하였다. 반면 성인환자에게 Midazolam의 근육내 투여 후 후행성 건망증(약물투여 전의 사실을 기억하지 못하는 현상)을 보였다는 보고도 있었다<sup>12)</sup>.

Ghoneim과 Mewaldt<sup>7)</sup>는 benzodiazepine 제제는 이전의 저장되어 있는 정보를 기억해 내거나 기억을 유지시키는 능력에는 영향을 주지 않고 새로운 정보를 습득하는 능력을 저하시킨다고 하였고, benzodiazepine에 의한 기억상실을 평가하는 여러 가지 방법 중 그림카드를 이용한 recall test와 recognition test가 가장 보편적이고 실험 중 인위적으로 입력된 기억을 평가하는 효과적인 방법이라고 하였다. 그 외의 "word-stem completion"<sup>30)</sup>, "serial learning"<sup>31)</sup> 등을 이용한 연구들이 있었다. 본 연구에서는 기억력 검사방법으로 보편적으로 사용되는 Snodgrass와 Vanderwart<sup>31)</sup>의 "A standardized set of 260 pictures"를 이용한 recall test와 recognition test를 시행한 결과 경구투여와 비강내 투여 모두 투여전의 그림카드(baseline)를 기억해내는 능력은 위약을 투여 했을 때와 유의한 차이가 없었다. 그 외의 기억력 평가 방법으로 실험 기간 중 경험한 일들을 말하게 하는 방법<sup>32)</sup>, 사진이나 글자<sup>33,34)</sup>, 물체<sup>8)</sup> 등이 사용되고 있으며 실험 대상자의 인지능력 및 실험환경에 따라 단독 또는 복합적으로 이용할 수 있을 것으로 사료된다. Mckay와 Dundee<sup>23)</sup> 그리고 O'Boyle 등<sup>32)</sup>은 benzodiazepine 투여 후 정신적으로 스트레스를 주는 상황보다 그림에 대한 기억상실 효과가 더 크다고 보고한 바 있으며 앞으로 Midazolam을 이용한 의식진정 시 선행성 건망증에 관한 연구가 더 필요할 것으로 사료된다.

한편, 이러한 기억상실의 효과가 benzodiazepine 제제의 특이한 효과인지 아니면 약물에 의해 유도된 진정 또는 수면 효과

에 의한 것인지에 대한 문제에 대해서 Roth 등<sup>35)</sup>은 benzodiazepine에 의한 건망증은 수면의 후행적 영향이고 약물의 선행적 영향은 아니라고 주장한 반면, Curran과 Birch<sup>9)</sup>는 두 가지의 benzodiazepine 제제로 실험해 본 결과 비슷한 진정정도와 정신운동효과를 나타내지만 서로 다른 기억상실 정도를 나타내는 것으로 보아 기억상실 효과는 benzodiazepine 제제의 특이한 효과라고 결론내렸으며, 이에 덧붙여 Hommer 등<sup>10)</sup>은 benzodiazepine 길항제가 약물의 진정효과는 회복시켰지만 기억상실 효과는 완전히 회복시키지 못했음을 발표하였다. 본 연구에서는 five point scale<sup>14)</sup>을 이용한 진정정도평가의 평균이 경구투여의 경우 2.96, 비강내 투여의 경우 2.93으로 의식이 깨어 있는 상태에서 유의할 만한 선행성 건망증 발현 효과를 나타내었다.

본 연구는 어린이에서의 기억력 측정시의 부정확한 반응, 나이 및 환경적 요인에 따른 기준치 측정의 어려움 등으로 성인을 대상으로 시행하였으며 항 후 이를 바탕으로 어린이에게 적당한 기억력 측정방법의 고안과 함께 어린이에서 Midazolam의 투여시 선행성 건망증 발현정도와 투여용량에 따른 선행성 건망증의 발현정도 및 길항제의 기억상실 회복유무 등을 평가하여 임상에 적절히 적용함으로써 치과진료에 대한 환자의 긍정적인 자세를 유도하는 데 도움이 될 수 있으리라 사료된다.

## V. 결 론

저자는 약물에 대한 기왕력이 없으며 미국 마취학회 전신상태 평가기준에 따라 1등급으로 판정된 조선대학교 치과대학에 재학중인 학생 15명을 대상으로 위약, Midazolam의 경구투여, Midazolam의 비강내 투여를 시행하여 선행성 건망증의 정도를 평가해 본 결과다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1. Midazolam을 경구투여와 비강내 투여의 선행성 건망증의 정도가 위약에 비해 유의하게 높았다(P<0.01).
2. Midazolam을 비강내 투여의 선행성 건망증의 정도가 경구투여보다 높았으나 유의한 차이는 없었다(P>0.01).
3. Midazolam의 경구투여와 비강내 투여 모두 약물투여 15분 후부터 선행성 건망증을 보이기 시작하여 경구투여시는 45분, 비강내 투여시는 30분에 가장 높은 효과를 보였다.
4. 약물투여 30분이 지나면서 비강내 투여보다 경구투여에서 선행성 건망증의 정도와 진정정도가 더 높았으나 유의한 차이는 없었다(P>0.01).

본 결과로 미루어 보아 Midazolam을 투여한 후 선행성 건망증은 경구투여와 비강내 투여 모두 약물투여 15분 후부터 나타났으며 30분 전까지는 비강내 투여에서, 30분이 지나면 경구투여에서 더 높은 효과를 보이는 경향이 관찰된 바, 치과치료시 Midazolam의 경구투여와 비강내 투여를 이용한 의식진정요법을 시행함에 있어 국소마취 등의 고통스러운 과정은 최소 약물투여 15분 후 시행하는 것이 향후 치과진료에 대한 환자의 긍정적인 자세를 유도하는 데 도움이 되리라 사료된다.

참고문헌

1. McDonald RE, Avery DR : Dentistry for the child and adolescent. 5th ed, Mosby Co, St.Louis, 1987.
2. Stephen W, Jillian E, Kirsty L, et al. : A retrospective study of chloral hydrate, meperidine, hydroxyzine, and Midazolam regimens used to sedate children for dental care. *Pediatr Dent*, 22:107-112, 2000.
3. Walser A, Beujamiu LE, Flynn T, et al. : Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. 84. synthesis and reaction of imidazol (1,5-a) (1-4)-benzodiazepines. *J Org Chem*; 43:936-944, 1978.
4. Kupietzky A, Houpt MI : Midazolam: a review of its use for conscious sedation of children. *Pediatr Dent*, 15:237-241, 1993.
5. Neerja Singh .K, Pandey AK, Saksena JN, et al. : A comparative evaluation of oral Midazolam with other sedatives as premedication in pediatric dentistry. *J Clin Pediatr Dent*, 26:161-164, 2002.
6. Unrug-Neervoort A, van-Luijteleaar G, Coenen A : Cognition and vigilance: differential effects of diazepam and burspirone on memory and psychomotor performance. *Neuropsychobiology*, 26:146-151, 1992.
7. Ghoneim MM, Mewaldt SP : Benzodiazepines and human memory: a review. *Anesthesiology*, 72:926-938, 1990.
8. Hennessy MJ, Kirkby KC, Montgomery IM : Comparison of the amnesic effects of Midazolam and diazepam. *Psychopharmacology*, 103:545-550, 1991.
9. Curran HV, Birch B : Differentiating the sedative, psychomotor and amnesic effects of benzodiazepines: a study with Midazolam and the benzodiazepine antagonist flumazenil. *Psychopharmacology*, 103:519-523, 1991.
10. Hommer DW, Brier A, Paul SM, et al. : A specific benzodiazepine antagonist, blocks the sedative, anxiolytic and attentional but not the amnesic effects of diazepam in humans. Abstracts of the 25th ANCP Annual Meeting, Washington, 12:15-35, 1986.
11. Wahlmann UW, Dietrich V, Fischer W : The question of oral sedation using Midazolam in outpatient dental surgery. *Dtsch Zahnarzt Z*, 47:66-71, 1992.
12. Theisseu O, Boileau S, Wahl D : Sedation with intranasal Midazolam for endoscopy of the upper digestive tract. *Ann Fr. Anesth Reanim*, 10:450-461, 1991.
13. Snodgrass JG, Vanderwart M : A standardised set of 260 pictures: norms for name agreement, image agreement, familiarity and visual complexity. *J Exp Psychol(Human Learning and Memory)*, 6:174-215, 1980.
14. Nadin G, Coulthard P : Memory and Midazolam conscious intravenous sedation. *Br Dent J*, 183:399-407, 1997.
15. Eid H : Conscious sedation in the 21st century. *J Clin Pediatr Dent*, 26: 179-180, 2002.
16. Erlandsson AL, Backman B, Stenstrom A, et al. : Conscious sedation by oral administration of Midazolam in paediatric dental treatment. *Swed Dent J*, 25:97-104, 2001.
17. Rose E, Simon D, Haberer JP : Premedication with intranasal Midazolam in pediatric anesthesia. *Ann Fr Anesth Reanim*, 9:326-331, 1990.
18. Silver F, Wilson G, Webb M : Evaluation of two dosage of oral Midazolam as a conscious sedation for physically and neurologically compromised pediatric dental patients. *Pediatr Dent*, 16:121-129, 1994.
19. Wilton NCT, Leigh J, Rosen DR, et al. : Preanesthetic sedation of preschool children using intranasal Midazolam. *Anaesthesiology*, 69:972-975, 1988.
20. Saint-Maurice C, Meistelman C, Rey E, et al. : The pharmacokinetics of rectal midazolam for premedication in children. *Anesthesiology*, 65:536-538, 1986.
21. Phillip MH, Robert EP : An evaluation of oral and nasal Midazolam for pediatric dental sedation. *J Dent Child*, 78:175-181, 1994.
22. Weldon BC, Mehernoor FW, White PF : Oral Midazolam in children: Effect of time and adjunctive therapy. *Anesth Analg*, 75:51-55, 1992.
23. McKay AC, Dundee JW : Effects of benzodiazepines on memory. *Br J Anaesth*, 52:1247-1257, 1980.
24. Veselis RA, Reinsel RA, Alagesan R, et al. : Cognitive mechanism of amnesia produced by Midazolam (abstract). *Anesthesiology*, 73:189-193, 1990.
25. Conner JT, Katz RL, Pagano RR, et al. : Ro 21-3981 for intravenous surgical premedication and induction of anesthesia. *Anesth Analg*, 57:1-9, 1978.
26. Miller RI, Bullard DE, Patrissi GA : Duration of amnesia associated with Midazolam/fentanyl intravenous sedation. *J Oral Maxillofac Surg*, 47:155-

- 158, 1989.
27. Fragen RJ, Funk DI, Avram MJ : Midazolam versus hydroxine as intramuscular premedicant. *Can Anaesth Soc J*, 30:136-141, 1983.
  28. Hargreaves J : Benzodiazepine premedication in minor day-case surgery: comparison of oral Midazolam and temazepam with placebo. *Br J Anaesth*, 61:611-616, 1988.
  29. Twersky RS, Hartung J, Berger BJ : Midazolam enhances anterograde but not retrograde amnesia in pediatric patients. *Anesthesiology*, 78:51-55, 1993.
  30. Brown MW, Brown J, Bowes J : Absence of priming coupled with substantially preserved recognition in lorazepam induced amnesia. *Q J Exp Psychol*, 41:599-617, 1989.
  31. Hirshman E, Fisher J, Henthorn T, et al. : Midazolam amnesia and dual-process model of the word-frequency mirror effect. *J Memory and Language*, 47:499-516, 2002.
  32. O' Boyle CA, Barry H, Fox E, et al. : Benzodiazepine induced event amnesia following a stressful surgical procedure. *Psychopharmacology*, 91:244-247, 1987.
  33. Ghoneim MM, Ali MA, Block RL : Appraisal of the quality of assessment of memory in anesthesia and psychopharmacology literature. *Anesthesiology*, 73:815-820, 1990.
  34. Ochs MW, Tucker MR, White RP : A comparison of amnesia in outpatients sedated with midazolam or diazepam alone or in combination with fentanyl during oral surgery. *J Am Dent Assoc*, 113:894-897, 1986.
  35. Roth T, Roehrs T, Witting R, et al. : Benzodiazepines and memory. *Br J Clin Pharmacol*, 18:45-49, 1984.



**Abstract**

**ANTEROGRADE AMNESIC EFFECT OF MIDAZOLAM**

Jung-Ha Lee, Mi-Ra Kim, Nan-Young Lee, Sang-Ho Lee

*Department of Pediatric Dentistry, College of Dentistry, Chosun University*

The purpose of this study was to assess the anterograde amnesic effect of Midazolam administered by intranasal and oral route. Fifteen healthy volunteers(ASA I) were administered with placebo, oral Midazolam (15mg), intranasal Midazolam(0.25mg/kg) every 2 weeks. First picture cards were shown to volunteers before medication. At 15, 30, 45 minutes, other picture cards were shown to volunteers. BP, SpO<sub>2</sub> and sedation scores were measured.

After 24 hours, the volunteers were questioned about their memory of pictures. To assess amnesic effect, recall and recognition test were performed using a series of picture cards designed for this purpose.

The obtained results were as follows:

1. Compared to placebo, Midazolam group(oral and intranasal) experienced a significant anterograde amnesic effect( $P<0.01$ ).
2. There was no difference between oral and intranasal Midazolam ( $P>0.01$ ).
3. Anterograde amnesic effect of oral and intranasal Midazolam group began at 15minutes. It became increasingly, oral Midazolam group experienced extremely amnesic effect at 45minutes, intranasal Midazolam group was at 30minutes.
4. After 30minutes of Midazolam administration, anterograde amnesia of oral Midazolam group is more effective than intranasal Midazolam group.

**Key words** : Conscious Sedation, Midazolam, Anterograde amnesia