

# Midazolam을 이용한 의식하진정법을 시행한 환자에서 나타난 선행성 및 후행성 기억상실

리빙웰치과병원 구강악안면외과, \*구강악안면방사선과

김영욱 · 금윤선 · 모동엽 · 이장렬\* · 김현철 · 이상철

## Abstract

### Retro- and Ante-grade Amnesia after Conscious Sedation using Midazolam

Yeong-wook Kim, Yoon-seon Keum, Dong-yub Mo, Jang-yeol Lee\*, Hyoun-chull Kim, and Sang-chul Lee

Department of Oral & Maxillofacial Surgery, \*Department of Oral & Maxillofacial Radiology,  
LivingWell Dental Hospital, Goyang, Korea

Midazolam is known to produce sedation as well as amnesia. Many articles reported about anterograde amnesia, but it is rare that articles about retrograde amnesia. The 61-year-old female patient (64 kg, 154 cm, ASA physical status I) was administered 3.02 mg (0.047 mg/kg) of midazolam during 2 hours. The patient's Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale was 4. The patient who had been consciously sedated with midazolam, exhibited profound amnesia, both anterograde and retrograde after implantation. The patient's memory restoration was begun after 6 hours. (JKDSA 2011; 11: 153 ~ 158)

**Key Words:** Anterograde amnesia; Midazolam; Retrograde amnesia

현재 치과 진료에서 환자의 수술 전 및 수술 중의 불안 해소, 진정 등을 위해 midazolam 등을 이용한 의식하 진정법이 많이 시도되고 있다. 의식하 진정이란 약물을 사용하거나 약물을 사용하지 않는 방법에 의해 의식 수준이 약간 저하되어 있으나 환자는 자발적으로 기도유지를 할 수 있고 물리적인 신체 자극이나 구두 명령에 적절히 반응할 수 있는 능력이 있는 상태를 의미한다(Peterson LJ et al,

1992). Benzodiazepine계 약물인 diazepam, lorazepam 과 비교해 볼 때, midazolam은 약효의 발현 속도가 빠르고 지속 시간은 짧은 특성을 가진다(Khanderia U. and Pandit SK, 1987). 또한 신속하고 뛰어난 진정 및 항불안 효과 이외에도 수면유도, 항경련 및 근육이완 효과가 있으며 단기간의 선행성 기억상실도 나타나게 된다. Midazolam의 선행성 기억상실에 대해서는 보고되고 있지만 후행성 기억 상실에 대해서는 보고된 바가 매우 적으며 잘 알려져 있지 않다(Ghoneim MW and Mewaldt SP, 1990).

이에 본 저자는 구강내 임플란트 식립 및 치근단 절제술을 시행 받은 환자에게 수술 전 및 수술 중 midazolam을 정맥 내 투여한 후 나타난 선행성 및 후행성 기억 상실에 대해 경험한 증례가 있어 이에

원고접수일: 2011년 9월 29일, 최종심사일: 2011년 12월 22일  
게재확정일: 2011년 12월 24일  
책임저자 : 김영욱, 경기도 고양시 일산서구 주엽동 110번지  
효원빌딩 4층 리빙웰치과병원  
우편번호: 411-838  
Tel: +82-31-916-8020, Fax: +82-31-916-8029  
E-mail: Livingwell@paran.com

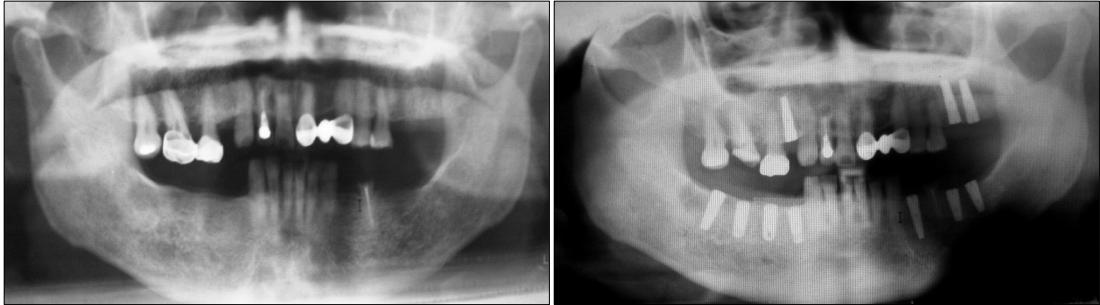


Fig. 1. (A) Preoperative panoramic image was taken. (B) Postoperative panoramic image was taken.



Fig. 2. Total 3.02 mg of midazolam was injected for sedation.

대한 증례 보고와 문헌 고찰을 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

61세 여자 환자로 신장 154 cm, 체중 64 kg이며 미국마취과학회 신체 등급 분류 1에 해당하였다. 2011년 3월 8일, 전체적인 구강 검진을 위해 처음 본원에 내원하였다. 3월 10일, #14, 26, 27, 34, 36, 37, 44, 45, 46, 47부위의 치아 상실로 인한 임플란트 식립 및 #12 부위 치근단낭으로 인한 치근단절제술에 대한 전반적인 상담을 진행하였으며 치주치료 후 3월 31일 해당 수술을 시행 하였다. 수술 전 혈액, 요 검사는 정상 소견을 보였으며 흉부방사선 검사결과도 정상이었다. 수술 전 활력징후는 혈압이 126/84 mmHg, 심박수가 64 beat/min, 체온이 35.9°C 이었다.

수술시 midazolam 5 ml (5 mg/5 ml)와 saline 45 ml를 50 ml 주사기내에 혼합하여 정맥내 지속적 투

입법(Injectomat Agilia™, Fresenius Kabi, France)으로 정주 하였으며 수술부위에는 2% lidocaine (1 : 100,000 epinephrine 포함)을 국소마취 하였다. 수술은 #44, 45, 46 부위에 자가골을 이용한 onlay bonegraft를 한 것을 제외하고 나머지 부위에는 골이식 없이 임플란트를 단순 식립(Fig. 1) 하였으며 오전 10시에 시작하여 11시 50분까지, 약 2시간 동안 진행되었다. 투여된 midazolam의 총 용량은 3.02 mg (0.047 mg/kg)이었다(Fig. 2). 수술 중 활력징후는 수축기 혈압이 100-180 mmHg, 이완기 60-90 mmHg 범위내에 있었으며 심박수는 분당 52-70회 맥박산소포화도는 98% 이상을 유지하였다. 수술 중 환자는 처음 중반부까지는 졸면서 술자의 목소리에 반응하여 깨는 정도로 수정 OAA/S 진정척도(Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale) (Chemik DA, 1990) 4에 해당하였지만 후반부부터는 통증에 반응을 보이며 '화장실에 가고 싶다'라는 표현과 함께 몸을 움직여 비협조적인 모습을 보이기도 했다. 수술이 끝난 후 환자의 의식이 회복된 것

을 확인한 후 12시에 입원실로 옮겼으며 환자는 협조적이며 다소 안정된 모습을 보였다. 입원실로 이동하여 혈압, 체온 및 맥박산소포화도를 주기적으로 측정하였다. 혈압은 처음 1시간 동안 160/80 mmHg으로 약간 높게 유지되었으나 이후 120/70 mmHg 정도로 안정화되었고 심박수는 처음 1시간은 분당 70-90회를 유지하다가 이후 분당 60-70회로 좀 더

안정되었다. 체온은 약 36°C에서 유지되었으며 맥박산소포화도 또한 98% 이상으로 유지되었다.

오후 2시 회진시 환자가 물고 있는 거즈를 제거하였으며 보호자를 통해 환자가 수술과정은 물론 당일 본원에 내원한 과정 및 수술 내용 및 과정, 왜 본원에 입원했는지에 대한 기억이 전혀 없다는 것을 알게 되어 환자의 선행성 및 후행성 기억상실에 대한 평가를 하게 되었다. 환자의 기억력 평가는 본원에서 의식하 진정법 후 통상으로 조사하고 있는 설문지(Table 1) 및 치과 의사의 질문을 통해 시간별로 이루어졌으며(Table 2) 보호자와의 면담은 후행성 기억상실 증상에 대해 보다 확실히 설명해 주었다. 환자는 수술 하루 전 지인과 식사한 기억을 비롯하여 수술 3일전부터의 기억을 상실하였으며 2년전 태어난 손녀의 이름은 기억하나 4년전 지방에서 살다가 일산으로 옮긴 배우자에 대해서는 아직도 지방에 살고 있다고 진술하여 오래전 기억의 경우도 시간의 흐름과 상관없이 부분적인 상실이 있음을 알 수 있었다.

오후 3시 집도사의 회진시 환자는 상담 및 수술을 담당했던 집도사의 이름 및 얼굴을 기억하지 못하고 치과선생님이라고만 대답하였으며 수술실에서 '화장실 가고 싶다'라고 표현하고 움직인 것에 대한

Table 1. Patient Survey

■ 입실과정: 기억안남
■ 투약후의 기분변화: 없음
■ 국소마취 동안 통증: 기억안남
■ 수술과정: 부분적인 기억
■ 술 중 통증: 기억안남
■ 수술 중의 느낌: 기억안남
■ 술중 대화내용: 기억안남
■ 술 후 회복실에서의 불안 및 통증: 없음
■ 수술실에서 나오는 과정: 기억안남
■ 입원실에서 기억(술후 30분): 기억안남
■ 수술에 걸린 시간과 실제 시간 비교: 길다고 느껴짐
■ 부작용: 두통
■ 전반적인 평가: 보통
■ 다른 수술에도 사용하고 싶은가: 아니다

Table 2. Antero & Retrograde Amnesia

	선행성	수술 과정, 내용 기억상실 수술 중 대화내용 기억상실
오후 2시	후행성	수술 당일 본원 내원과정 기억상실 수술 하루 전 지인과 식사 기억 상실 수술 3일전부터의 기억 상실 본원 처음 내원, 상담, 술자에 대한 기억 상실 배우자의 현 거주지에 대한 기억(4년 전 거주지로 기억함) 상실 2년 전 태어난 손녀의 이름 기억
오후 7시	선행성	수술 과정, 내용 기억상실 수술 중 대화내용 기억상실 수술 후 3시간 : 입원실에서의 회진 및 문진 등 기억상실
	후행성	기억 회복(환자 진술에 의함, 5시 30분경 부터)
익일 오전 9시	선행성	수술과정의 부분적, 통증 기억상실 수술 후 3시간 동안 입원실에서의 대부분 기억상실 - 시간의 전후가 바뀐 상태로 기억
2개월 후	선행성	수술 과정중의 기억이 부분적으로만 존재 몸이 많이 가라앉는 느낌 통증 기억 없음

기억을 하지 못하였다.

오후 7시 회진시 환자는 오후 5시 30분경부터 몇 일 전 기억들과 배우자에 대한 기억이 회복되기 시작하였으나 수술에 대한 기억은 안 나며 오후 회진시 이루어진 문진 및 회진 사실을 기억 못한다고 하여 수술 시작부터 술 후 약 3시간의 기억이 상실되었음을 알 수 있었다.

다음날 오전 9시, 환자는 대부분의 술 전 기억이 회복되었으나 수술 과정은 부분적으로만 기억나며 통증에 대한 기억은 없다고 하였다. 술 후 문진한 사실 자체는 기억하나 구체적인 사실에 대해서는 잘못된 기억을 가지고 있었고 집도의의 회진 사실을 어렵듯이 기억하나 수술 후 3시간 동안 입원실에서 기억들이 거의 상실되었거나 시간의 전후가 바뀐 상태로 기억하고 있었다. 이후 환자는 본원에서 지속적인 내원을 통해 치료 진행 중이며 약 2개월이 지난 상태에서 환자는 수술 전의 일들에 대해서는 모든 것이 기억이 나지만 수술 과정중의 기억이 부분적으로만 존재하고 몸이 많이 가라앉는 느낌이었으며 통증은 기억나지 않는다고 하였다.

## 고 찰

본 증례에서 환자는 midazolam을 이용한 의식하 진정법 후 최근 기억을 포함해 과거 오래된 기억도 부분적으로 상실하는 증상이 나타났다. 선행성 기억상실은 변연 계통의 일부인 측두엽의 해마나 그 주위에 손상을 입으면 발생하는 것으로서 손상 후의 새로운 기억을 형성하지 못하는 것을 말한다. 후행성 기억상실은 결정적 손상을 받기 전의 이미 기억된 사실을 회상하지 못하는 현상으로 주로 시상영역이 담당하고 해마도 어느 정도 관여한다(이석강, 2004). 후행성 기억상실은 Ribot's law-가까운 과거의 사실을 회상하는 것이 먼 과거의 회상보다 더 어렵다-와도 연관성있게 나타난다(Wixted, JT, 2004).

Benzodiazepine계 중 midazolam은 단시간 지속성 1,4-benzodiazepine계 약물로서, 중추신경계 내의  $\gamma$ -aminobutyric acid(GABA) 수용체에 결합하고 chloride 통로를 활성화하여 신경흥분시에 GABA의 억제효과를 촉진시켜 효과를 나타낸다(Lydiard RB, 2003). GABA는 중추신경계에서 주된 억제성 신경

전도 물질로 전기생리학적 연구에 의하면 benzodiazepine은 척수, 시상하부, 해마, 흑색질, 소뇌피질 및 대뇌피질을 포함한 신경축(neuraxis)의 모든 단계에서 GABA성 억제를 증진시킨다고 알려져 있다(Bernstein DA, 1994). 특히 해마는 외부에서 들어오는 감각신호의 중요성을 결정하는 능력이 있으며 중요한 정보는 일차적 단기기억에서 이차적 장기기억으로 전환하는데 중요한 역할을 한다(이석강, 2004).

이러한 약리학적 효과를 가진 midazolam을 정주, 근주, 경구 투여했던 성인들에게서 선행성 기억상실이 나타날 수 있음이 실험 및 임상증례를 통해 증명되었지만 후행성 기억상실에 대한 보고는 드물게 보고되고 있다. Twersky 등(1993)은 소아에서 midazolam의 진정 효과 및 기억상실에 대한 연구에서 선행성 기억 상실은 존재하나 후행성 기억상실은 없다고 보고하였다. Reder 등(2007)은 이중 맹검법으로 midazolam과 saline 투여군으로 나누어 약물 투여 전과 투여 후에 기억력을 평가한 결과 midazolam군의 경우 saline군보다 투여 후 학습한 내용에 대한 기억력은 저하되었으나 투여 전 학습한 내용에 대해서는 투여 후에 saline군보다 기억력이 향상(retrograde facilitation)되었음을 보고하기도 하였다.

하지만 Squire 등(1995)은 해마의 어떤 부분의 장애로 인해 후행성 기억상실증이 나타날 수 있음을 보고하였고 이에 따르면 해마의 CA1 영역에 손상이 한정된 경우 1-2년전 후행성 기억이 상실증이 나타날 수 있으며 내측 측두엽까지 손상된 경우 40-50년의 후행성 기억상실증도 나타날 수 있어 후행성 기억상실증은 해마 및 주위 구조물의 손상에 따라 강도가 결정될 수 있다. Takano 등(1999)은 척추마취 후 제왕절개를 받은 30명의 산모에게 아기의 얼굴을 보여주고 21명에게는 midazolam을 정주한 후 아산화질소와 산소를 흡입한 상태에서 수술하고 수술중반부에 flumazenil을 투여하였고 나머지 9명은 midazolam을 투여하지 않고 아산화 질소와 산소만 투여한 상태로 수술을 마친 후에 아기의 얼굴을 기억하고 있는지에 대한 평가가 이루어졌다. Midazolam을 투여 받지 않은 산모는 모두 아기의 얼굴을 기억하였지만 midazolam을 투여한 21명 중 7명이 아기의 얼굴을 기억 하지 못하였다. 아기

의 얼굴을 기억하지 못한 군의 midazolam과 flumazenil의 평균 투여 용량 각각 0.094 mg/kg, 0.042 mg/kg으로 아기의 얼굴을 기억한 군의 0.069 mg/kg, 0.025 mg/kg보다 더 많았으며 이에 따라 아산화질소와 midazolam 병용시 후행성 기억상실 유발할 수 있다고 보고하였다. 본원에서의 증례의 경우 0.047 mg/kg의 용량이 투여되었으며 이는 산모 중 기억하는 군에서의 평균 투여량보다도 적다. Koht 등 (1997)은 midazolam 2 mg과 fentanyl, thiopental을 투여하여 마취 유도 후 아산화질소와 isoflurane으로 마취를 유지한 수술환자에게서 본인의 이름뿐 아니라 부인과 아이들의 이름도 기억하지 못하는 선행성 및 후행성 기억 상실이 발생하였고 flumazenil 투여 후 즉각적인 기억의 회복을 보인 증례를 보고하였다. 또한 국내에서도 김 등(2002)은 glycopyrrolate, midazolam 2.5 mg 근주 후 fentanyl, pancuronium 정주하고, Thiopental을 정주하여 마취 유도 후 enflurane, 산소와 아산화질소를 흡입하여 마취를 유지한 수술 환자에서 나타난 선행성 및 후행성 기억 상실을 보고 하였다. 이 논문에서는 flumazenil 투여 후 즉각적인 기억의 회복이 되었던 것에 주목하여 midazolam의 후행성 기억상실이 가능함을 보고하였다. 본원에서는 환자의 기억 회복을 위해 flumazenil을 사용하지 않았으며 이에 따라 기억 회복까지 다소의 시간(약 5-6시간)이 소요되었고 이는 midazolam의 반감기-3시간-보다 길었다. 또한 환자는 투약 전 기억의 회복 후에도 midazolam 투여부터 중단 후 3시간 동안, 수술과정과 입원실에서의 기억이 상실되었고 이는 midazolam의 반감기와 유사하며 반감기 동안에도 외부 정보를 받아들이는 능력이 방해 받은 것으로 보여진다.

앞서 언급한 세 가지 논문 모두 후행성 기억상실이 midazolam의 단독 효과인지 아니면 다른 마약성 제제 및 마취제와 midazolam의 상호작용에 의한 것인지에 대한 명확한 결론을 내리지는 못하였다. 그러나 본원에서의 증례의 경우 다른 진정제나 마취제를 함께 투여하지 않은 상태에서 후행성 기억상실이 나타났기 때문에 midazolam 단독 투여만으로도 선행성은 물론 후행성 기억상실도 나타날 수 있다고 생각한다. 물론 midazolam의 기억 상실에 대해 약물의 특이 효과보다는 진정 효과의 결과라는 주장이 있으나 환자의 의식은 완전히 회복된 상태였

기에 이를 배제할 수 있고 호흡수와 산소포화도도 정상 범위 내에 속하므로 저산소증에 의한 기억 상실 가능성도 배제할 수 있다고 여겨진다.

환자는 수술 과정이나 통증 등이 기억나지 않음에도 불구하고 수술에 걸린 시간이 길다고 느꼈으며 수술에 대한 평가에서는 보통으로 대답하였고 다른 수술시에는 사용하고 싶지 않다고 하였다. 이는 환자가 수술 과정 동안 몸이 가라앉는 듯한 느낌을 받아서라고 하여 기억상실과는 별개의 문제였다. 하지만 midazolam을 사용한 의식하 진정법을 시행하기에 앞서 선행성 및 후행성 기억상실이 생길 수 있으며 후행성 기억 상실의 경우 회복될 수 있음을 환자뿐만 아니라 보호자에게도 미리 설명하고 본 증례에서처럼 선행성 및 후행성 기억상실이 있어도 환자가 협조적이고 안정된 상태라면 회복을 기다릴 수 있으나 불쾌함을 보이거나 비협조적이라면 midazolam의 잔여 효과를 평가한 후 flumazenil의 투여가 필요하다고 사료된다.

## 참 고 문 헌

- 김기준, 김지영, 이종진, 이기영: Midazolam에 의한 선행성 및 후행성 기억 상실에 대한 flumazenil의 가역 효과. 대한마취과학회지, 2002; 42: 241-4
- 이석강: 인체 생리학. 제3판. 서울, 계축문화사. 2004, pp 611, 624-5.
- Bernstein DA: Psychology. 3rd ed. Geneva, Houghton Mifflin company. 1994, pp 217, 299, 315, 543, 230, 300.
- Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB, et al: Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. J Clin Psychopharmacol 1990; 10: 244-51.
- Ghoneim MW, Mewaldt SP: Benzodiazepines and human memory: a review. Anesthesiology 1990; 72: 926-38.
- Khanderia U, Pandit SK: Use of midazolam hydrochloride in anesthesia. Clin Pharmacol 1987; 62: 310-24.
- Koht A, Moss JI: Does midazolam cause retrograde amnesia, and can flumazenil reverse that amnesia? Anesth Analg 1997; 85: 211-2
- Lydiard RB: The role of GABA in anxiety disorders. J Clin Psychiatry 2003; 64: 21-7.
- Peterson LJ, et al: Principles of oral & maxillofacial

- surgery. 1st ed. Philadelphia, JB Lippincott co. 1992, pp 125-31.
- Reder LM, Oates JM, Dickison D, Anderson JR, Gyulai F, Quinlan JJ, et al: Retrograde facilitation under midazolam: The role of general and specific interference. *Psychon Bull Rev* 2007; 14: 261-9.
- Squire LR, Alvarez, P: Retrograde amnesia and memory consolidation: A neurobiological perspective. *Current Opinion in Neurobiology* 1995; 5: 169-77.
- Takano M, Takano Y, Sato I: The effect of midazolam on the memory during cesarean section and the modulation by flumazenil. *Masui* 1999; 48: 73-5
- Twersky RS, Hartung J, Berger BJ, McClain J, Beaton C: Midazolam enhances anterograde but not retrograde amnesia in pediatric patients. *Anesthesiology* 1993; 78: 51-5.
- Wixted, JT: The psychology and neuroscience of forgetting. *Annual Review of Psychology* 2004; 55: 235-9.