

미다졸람의 비강내 분무를 이용한 의식진정에 대한 증례보고

조선대학교 치과대학 구강생물학 연구소

김현식 · 최정림 · 이창섭 · 이상호

Abstract

CLINICAL STUDY ON THE CONSCIOUS SEDATION WITH MIDAZOLAM INTRANASAL SPRAY

Hyun-Sik Kim, Jung-Lim Choi, Chang-Seop Lee, Sang-Ho Lee,

Oral biology research center, College of Dentistry, Chosun University

The treatment for pediatric dental patient has become more complex than the previous, because patients of pediatric dentistry, younger than the previous, and they were often combined with systemic disease. And, the importance of conscious sedation has been increased by this time for this reason.

In a variety of CNS depressants, newly developed imidazobenzodiazepine (midazolam) is well known as a safe and effective medicament. It has a rapid onset, minimized cardiovascular depression and various possible administering route, so it is commonly used for the conscious sedation of pediatric dental patients. Recently, "intranasal drop-in method" draws attention for its safety, but discomfort during administration and posterior dripping through pharynx diminish its popularity.

Now more advanced method for intranasal administration is introduced for conscious sedation for pediatric dental patients, it is "intranasal spray" with aerosol form of medicament. With this method, we can achieve some benefits as follows :

1. Diminished discomfort during intranasal spray than intranasal drop-in.
2. Rapid onset and reduction than intranasal drop-in.
3. Elimination of adverse reaction, such as rhinorrhea.
4. More improved behavior rating scale.

Key word : conscious sedation, intranasal spray, midazolam

I. 서 론

최근 소아치과에 내원하는 어린이의 구성은 내원 평균 연령이 점차 낮아지고 있으며, 아울러 동반하는 전신질환의 여부에 큰 변화를 보이고 있다. 이러한 어린이들은 의사소통을 이용한 행동조절이 곤란하며, 따라서 물리적 기구를 이용한 신체억제기구를 자주 이용하게 되지만, 이 또한 환자 보호자들의 거부감으로, 그의 사용이 현실적으로 제한되고 있다. 따라서, 치과치료시 아동들의 행동을 조절하는 방법으로 약물을 이용하는 방법에 대한 관심과 필요성이 증가하고 있다^{1,2)}.

약물을 이용한 의식진정시 이용되는 투약 경로로는 N₂O/O₂의 경우에서와 같은 흡입, 경구 투여, 직장내 투여, 근육내 투여, 정맥내 투여외에도 비강내 투여 등이 있다. 그리고, 이에 이용되는 약물로 진정 수면제인 barbiturates, chloral hydrate, 항불안제인 benzodiazepine 계열의 diazepam, Midazolam, opioids로서 진통효과까지 보이는 meperidine 외에 anti-histamine으로 hydroxyzine, promethazine 등이 있다²⁾.

이러한 진정용 약물들 중에서 비교적 최근에 합성된 imidazobenzodiazepine (midazolam)은 빠른 약효의 발현, 심혈관계 억제 최소화와 아울러 다양한 투여경로의 가능함으로 최근 많이 이용되고 있다. 특히, midazolam의 수소이온농도차이를 이용한 수용성의 성질을 통해 다양한 투여경로의 연구가 가능하다³⁾. 이를 이용한 기존의 비경구투여법으로는 점적을 이용한 경우가 대부분이었으며, 간혹, atomizer를 이용한 연구결과가 있었다. 그

러나, 이러한 방법을 이용하여 비강내 점적한 경우 점적시 불편감, 비인두를 통한 연하 등의 단점이 발견되었다⁴⁾.

이러한 단점들은 다양한 약물전달경로의 응용을 통해 극복할 수 있으리라 사료된다. 이에 midazolam의 수용성을 이용한 비강내 분무(intranasal spray)를 통해, aerosol의 형태로 midazolam을 투여한 결과, 점적의 경우에서 보다 넓은 부위의 비강점막에 균일하게 흡수되어, 비강내 점적의 경우에 관찰되었던 단점들이 배제됨을 알 수 있었다⁵⁾.

저자는 본 증례를 통해 소아치과 외래에서의 약물을 이용한 의식진정시, midazolam의 비강내 분무를 통해 효과적인 의식진정하 치과치료가 가능하였으며, 기존의 점적법 보다는 많은 부분에서 개선된 치료결과를 유도할 수 있었기에 이를 보고하는 바 이다.

II. 증 례

증례 1.

이름	: 배○○
나이/성별	: 14y 3m / Female
체중	: 30.8 Kg
행동양상	: Frank I
ASA	: Class I
Medical Hx.	: mental retardation : Hx. of petit mal

상기 14세 3월 여자 어린이를 술전 평가한 결과 기존의 소발작 병력등의 전신병력을 고려하여, 발

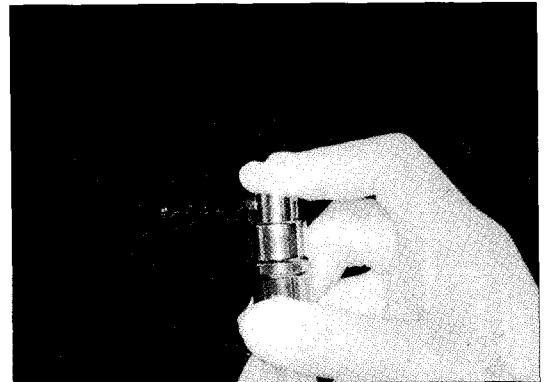
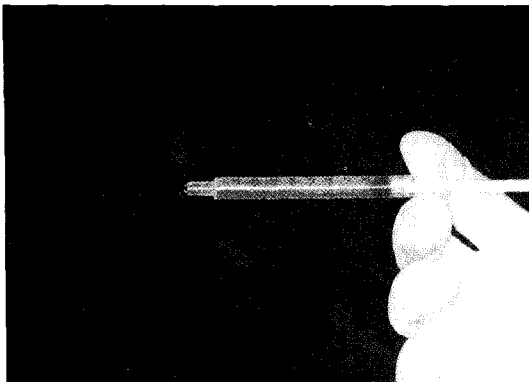


Fig. 1. 점적의 경우보다, 분무의 경우 넓은 부위에서 균일한 흡수가 일어난다.

Baseline Data			
SpO ₂ (%)	Pulse(/min)	BP(sys)	BP(dia)
100	87	118	76
B.Temp.		37.4°C	
B.Weight		30.8Kg	
B.Height		146.0Cm	

Fig. 2. 술전 환자평가를 위한 baseline data



Fig. 3. 술전 근심어린 어린이 모습



Fig. 4. 비강내 분무 모습



Fig. 5. 적절한 진정상태를 보이는 어린이

		5	10	15	20	25	30
P.R. (▼) SpO ₂ (△)	170/100	△			△	△	△
	150/99	▼	△	△			
	130/98		▼				
	110/97			▼	▼	▼	▼
	90/96						
	80/95						
	70/94						
		5	10	15	20	25	30
1. Asleep	Markedly Effective						
2. Definitely drowsy				□	□	□	
3. Drowsy			□				□
4. Definitely positive	Effective						
5. Positive							
6. Negative							
7. Definitely negative	Ineffective	□					

Fig. 6. 술중 생징후 및 행동양상의 관찰

작역치를 개선하는 효과를 갖으며, 동시에 적절한 의식진정을 가능케 하는 midazolam을 이용한 의식진정하 치과치료를 계획하였다. 1회 분무시 0.2ml 분무되도록 표준화된 비강내 분무기를 이용하여 midazolam (Dormicum®, Roche, USA) 0.2mg/kg⁵⁾을 비강내 분무하였으며, 진정상태가 발현될 때까지, 술자의 관찰아래 pulse oxymeter, pre-tracheal stethoscope를 이용하여 관찰하였다.

약 6분 경과 후, AAPD objectives⁶⁾에 부응하는 진정상태가 관찰되었으며, 40분간 국소마취 및 palatal curtain의 장착하에 보존적 치과치료를 실시하였다. 술중 안정된 생징후가 관찰되었으며, 약 64분 경과 후, AAPD guideline⁶⁾에 따른 회복을 관찰하였다. 어린이의 완전한 회복이 관찰된 후, 퇴원하였다.

Time of induction : 6 min. 00 sec.
Time of reduction : 63 min. 50 sec.
*ASA guideline을 고려한 Fukuta's BRS 에 의해 127±31 min.
Time of discharge : 120 min. 00 sec.

Fig. 7. 의식진정의 시간경과에 따른 결과

증례 2.

이름 : 황○○
 나이/성별 : 4y 2m / Male
 체중 : 18.6 Kg
 행동양상 : Frankl I
 ASA class : Class III
 Medical Hx. : Non-specific

Baseline Data			
SpO ₂ (%)	Pulse(/min)	BP(sys)	BP(dia)
100	115	108	73
B.Temp.		36.4°C	
B.Weight		18.6Kg	
B.Height		102.5Cm	

Fig. 8. 술전 환자평가를 위한 baseline data



Fig. 9. 술자의 지시에 따라 웃고있는 어린이

상기 4세 2개월 남자어린이를 술전 평가한 결과 행동조절을 위해 약물을 이용한 의식진정을 실시하기로 결정한 후, midazolam 0.2mg/Kg⁽³³⁾을 비강내 분무하였다. 분무후 진정상태에 이르기까지, 술자의 관찰아래 유지되었으며, 진정후 N₂O/O₂를

		5	10	15	20	25	30
P.R. (▼) SpO ₂ (△)	170/100	△				△	△
	150/99	▼			△		
	130/98		▼	△			▼
	110/97		△	▼	▼	▼	
	90/96						
	80/95						
	70/94						
		5	10	15	20	25	30
1. Asleep	Markedly Effective				□	□	□
2. Definitely drowsy				□			
3. Drowsy			□	□			
4. Definitely positive	Effective						
5. Positive							
6. Negative	Ineffective						
7. Definitely negative		□					

Fig. 10. 술중 생징후 및 행동양상의 관찰

Time of induction : 8 min. 00 sec.
Time of reduction : 78 min. 50 sec.
*ASA guideline을 고려한 Fukuta's BRS 에 의해 127±31 min.
Time of discharge : 120 min. 00 sec.

Fig. 11. 의식진정의 시간경과에 따른 결과

30% 농도로 유지시켜⁵⁷⁾, 치과치료를 실시하였다. 증례 1에서와 마찬가지로 양호한 행동양상이 관찰되었으며, 의식진정에 이르는 시간 및 회복에 이르는 시간과, 진정의 정도에 있어서 우수한 결과를 보였으며, 아울러 부적절한 약물의 반응으로 많이 관찰되었던 기침 및 비루 등이 많이 감소되었음을 알 수 있었다.

III. 총괄 및 고찰

여러 가지의 약물을 이용한 의식진정의 역사는 이미 1863년에 Horace Wells¹⁾등에 의해 소기가스 마취하의 발치술의 일반에게 공개된 후 많은 발전을 거듭하였다. 특히, 1976년에 Fryer와 Walser 에 의해 midazolam이 합성되었으며¹⁹⁾ 이후 midazolam에 대한 많은 연구가 진행되어, 이의 장,단점이 널리 알려지게 되었으며, 현재 가장 많이 사용되는 중추신경 억제제중의 하나로써 이용되고 있다.^{12,10,11)}

Midazole은 1,4-benzodiazepine 유도체로써 midazole ring을 갖는 수용성의 중추신경 억제제이다. 이의 주작용으로는 항불안, 수면, 항경련, 근이완 이외에 상행성 건망증을 유도하는 약효를 보이며, 인체실험결과 이의 작용은 이전에 널리 이용되었던 diazepam에 비해 1.5-2배의 효능이 있는 것으로 밝혀졌다⁹⁾. 대뇌에서의 GABA활성은 항경련을, cortex에서의 GABA활성은 진정을, glycine의 분비를 최소화하는 spinal cord에서의 작용은 근이완을, 그리고 brain stem에서의 glycine의 작용으로 항불안의 효과를 보인다. 이러한 midazolam의 작용은 용량의존의 특성을 보이며, 따라서 diazepam의 경우와는 다른 양상의 중추신경억제의 작용을 보인다. 아울러, 동물실험의 결과 10mg/Kg의 용량을 이용한 정맥내 투여시 관찰에서도 심혈관계, 심폐순환계 그리고 위장관계에 주목할 만한 부작용을 보이지 않았다는 연구결과로 미루어, 이의 안전성이 매우 넓은 약물임을 알 수 있었다^{10,18)}.

특히, midazolam의 4,5위치의 diazepam ring의 독특한 구조로 이의 수용성이 발현되는데, 수소가 온농도가 pH4.0 이하의 경우에서는 개방된 형태로써 높은 수용성과 안정한 구조의 일차 아민유도체로써의 성질을 보이지만, pH4.0 이상의 생체내에서의 구조는 4,5위치의 diazepam ring이 닫히고, 따라서 높은 lipophilicity를 보인다. 이러한 구조적인 특성으로 자극성이 큰 용매를 이용할 필요가 제거된다¹⁶⁾.

또한, 흡수반감기에 대한 연구결과는 정맥내 투여의 경우 7.2±1.6분에서 0.25±0.20분에 이르는 다양한 차이를 보이고 있지만, 매우 양호한 결과를 보였으며, 또한 분포반감기 및 배설반감기 역시 우수한 결과를 보였다^{17,18)}.

이렇게 다양한 장점을 지닌 midazolam의 투여 경로로는 기존의 parenteral administration 이외에 1988년에 Wilton¹⁹⁾ 등이 소개한 1.0cc 주사기를 이용한 방법이 있었으며, 1991년 Laston²⁰⁾은 자동투여기에 대해 언급하였으며, 1994년 Phillip²¹⁾ 등 에 의해 비강내 분무의 가능성이 제시되기도 하였다. 본 증례에서 이용된 비강내 분무의 흡수기전은 아직은 명확히 밝혀지지지는 않았으나, cribriform plate를 통해 뇌조직과 뇌척수액으로 직접 흡수되기 때문일 것이라는 설이 유력하며, 1st hepatic pass를 거

치지 않기 때문이라는 주장 역시 설득력이 있는 것으로 여겨진다.

기존의 다양한 연구를 통해, 비강내 점적의 경우 plasma concentration이 수면양상까지 관찰될 수 있는 80ng/ml¹⁵⁻¹⁸⁾ 이상의 수준으로 유지될 수 있다는 결과를 얻었지만, 비강내 점적의 경우 plasma concentration의 수준이 어느 정도 수준으로 유지되는 지에 대한 문헌은 아직까지는 없었다. 그러나, 본 증례등을 통해 관찰한 행동양상의 평가 결과, 점적시 보이는 단점들이 제거된 이외에 보다 높은 수준의 plasma concentration이 유지되리라 사료된다.

아울러, 보다 객관적이고 논리적으로 비강내 분무를 통한 midazolam의 의식진정효과를 비교하기 위해 high performance liquid chromatography (HPLC)를 이용한 혈장분석학적 접근이 필요하리라 사료되며, titration의 정확성을 기하기 위해서 표준화된 기구의 연구 및 개발이 요구될 것으로 사료된다.

IV. 요 약

Midazolam의 비강내 분무를 이용한 소아치과 환자의 의식진정하 치과치료 결과, 아래와 같은 특징들이 발견되었으며, 기존의 비강내 점적의 대표적인 단점인 posterior dripping이 대부분 제거되었음에도 불구하고, 상기도감염 등의 경우 보이는 비강내 충혈, 잦은 비루등의 경우에는 이의 사용이 제한됨을 알 수 있었다.

1. 투여시 불편감의 감소
2. 점적의 경우보다 빠른 약효의 발현 및 회복
3. 점적시 보였던 rhinorrhea등 부작용의 감소
4. 점적시보다 개선된 행동양상의 표현

참 고 문 헌

1. Malamed SF: Sedation-A guide to patient management, St.Louis Mosby Co, 1985.
2. Wilson S: A history of sedation guidelines; where we are headed in the future. Pediatr Dent 18:194-203, 1996.

3. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR : Midazolam : Pharmacology and Uses, *Anesthesiology* 62:310-324,1985.
4. Phillip MH, Robert EP : An evaluation of oral and nasal midazolam for pediatric dental sedation, *ASDC J Dent Child*. 78:175-181,1994.
5. 김영광, 김용기:비강내 투여된 Midazolam의 용량에 따른 진정효과의 비교연구. *대한소아치과학회지*. 23(1):65-87,1996.
6. American Academy of Pediatric Dentistry :Guidalines for Elective Use of Pharmacologic Conscious Sedation and Deep Sedation in Pediatric Dental Patients, *Pediatr Dent* 19(7):48-52, 1997.
7. Fuks AB, Kaufman E, Ram D:Assessment of two doses of intranasal imidazolam for sedation of young pediatric dental patients, *Pediatr Dent* 16(4):301-310,1994.
8. 음중혁, 김 신:Midazolam의 비강내 투여에 의한 진정요법. *대한소아치과학회지*. 22(2):481-486,1995.
9. Thomas S, Carolyn W, Michael W : Evaluation of two dosages of oral midazolam as a conscious sedation f0or physically and neurologically compromised pediatric dental patients, *Pediatr Dent* 16(5):350-368,1994.
10. 권무일, 김강민, 김광우 등:마취과학 제3판 여문각, 1994.
11. Fosel T:The effects of midazolam after intranasal administration on spontaneous respiration and respiratory control in young children *Anesthesiol intensive med N.S.* 31(1):22-25,1996.
12. Fuks AB, Kaufman E, Ram D:Assessment of two doses of intranasal midazolam for sedation of young pediatric dental patients, *Pediatr Dentistry* 16(4) 301-310,1994.
13. Fukuta O, Braham RL, Yanase H et al. : Intranasal administration of midazolam : Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and sedative potential, *ASDC J Dent Child*. 64(2):89-96,1997.
14. Fukuta O, Braham RL, Yanase H et al.:The sedative effect of intranasal midazolam adminstration in the dental treatment of patients with mental disabilities Part 1 - The effect of a 0.2 mg/Kg dose, *J of Clinical Pediatr Dent* 17(4):231-239,1993.
15. Fukuta O, Braham RL, Yanase H et al.:The sedative effect of intranasal midazolam adminstration in the dental treatment of patients with mental disabilities Part 2 - Optimal concentration of intranasal midazolam *Pediatr Dent* 18(4):259-268,1994.
16. Walbergh EJ, Wills RJ:Plasma concentration of midazolam in children following intranasal administration. *Anesthesiology* 74:233-235,1991.
17. Sayany Z, Nazif MM, Burckart GJ et al:Plasma levels of intranasal midazolam at 0.4 mg/Kg and 0.2mg/Kg doses, *Pediatr Dent* 8(4):320-334,1996.
18. Kanto J, Allonen H:Pharmacokinetics and the sedative effect of midazolam. *Int. J. of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology* 21(9):460-473,1983.
19. Wilton NC, Leigh J, Rosen DR et al.: Preanesthetic sedation of preschool children using intranasal midazolam. *Anesthesiology* 69:972-975,1998.
20. Laston LA, Cheatham JP, Cumbiner CH et al:Midazolam nose drops for outpatient echocardiography sedation in infants, *Amer Heart J* 121:209-210, 1991.
21. Phillip MH, Robert EP:An evaluation of oral and nasal midazolam for pediatric dental sedation, *ASDC J Dent Child*. 61:175-181,1994.