

# 소아환자의 Midazolam의 정맥투여 용량에 따른 진정 효과에 관한 비교연구

김은영 · 김종수 · 유승훈

단국대학교 치과대학 소아치과학교실

## 국문초록

소아환자는 치과치료시 다양한 방법의 진정요법이 요구된다. 정맥내 투여방법은 약효의 발현이 빠르고, 진정의 심도 및 시간을 술자의 의도대로 조절할 수 있다는 장점이 있다. Midazolam은 현재 의과 및 치과영역에서 성인의 진정요법에 가장 널리 쓰이며, 심혈관계와 호흡계에 대한 영향이 적은 진정 약제이다. 그러나 midazolam을 이용한 정맥내 진정요법의 소아치과에서의 사용에 대한 연구와 보고는 적은 편으로, 이에 본 연구에서는 소아환자에서의 midazolam을 이용한 정맥내 투여시 효과적이고 안전한 초기 투여용량에 관한 연구를 하고자 한다.

진정요법으로 2회 이상의 구치부 치료가 필요한 건강하고 비협조적인 행동을 보이는 16명의 환자를 대상으로 하였으며 평균연령은  $54.7 \pm 10.7$ 개월, 평균 몸무게는  $18.1 \pm 3.0$ kg이었다. 술전 투약으로 0.3mg/kg, 최대 5mg의 midazolam을 근육내 투여 후 30~50%의 N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub>를 병용투여한다. 이중 맹검법에 의해 모든 환자는 두 번의 내원 중 임의로 한번은 0.1mg/kg(I군)을, 다른 한번은 0.2mg/kg(II군)의 초기 용량의 midazolam을 정맥내 투여하여 치료하였고, 추가투여시에는 초기용량의 1/2을 투여하였다. 치료시 환자의 생징후를 측정하였고, 행동양상은 Ohio State University Behavioral Rating Scale과 Automated Counting System을 사용하여 평가하였다. 술자는 Houpt가 제시한 기준을 응용하여 임상적 치료의 성공과 실패를 평가하였다.

몸무게에 대한 총 투여용량은 I군에서 0.16mg/kg, 2군에서 0.24 mg/kg 이었다. 생징후의 경우 두 군 모두 정상범위 내에서 안정된 상태를 보였고, 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(p>0.05). 행동양상평가에서 II군에서 바람직한 행동양상(Quiet)의 비율이 높았고, 임상적 성공률은 II군에서 높았으나, 두 군간 통계학적 유의차는 보이지 않았다(p>0.05). 작용 발현시간은 II군에서, 회복시간은 I군에서 빨랐고, 약물 투여 횟수는 I군에서 많았으나, 두 군간 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(p>0.05).

**주요어** : 정맥내 투여, 미다졸람, 진정요법

## I. 서 론

정신적, 신체적, 정서적으로 미숙한 소아환자의 경우, 많은 환자가 치과 치료에 대해 불안감과 공포를 나타낸다<sup>1)</sup>. 이러한 아이들의 행동조절을 위해 다양한 말-시범-행동법, 탈감작법,

모방법, 음성조절 등의 방법이 임상에서 쓰이고 있다<sup>2)</sup>. 그러나, 이러한 행동 조절 방법들이 항상 성공하거나 효과적인 것은 아니며, 의사소통이 불가능한 영유아, 정신지체아 그리고 극도의 거부나 불안감을 나타내는 아이들의 경우 더욱 그러하다. 그러므로, 많은 경우 약물을 이용한 다양한 진정요법이 요구되고 있다<sup>3-5)</sup>.

진정요법에는 구강내 투여, 근육내 투여, 비강내 투여, 정맥내 투여, 항문내 투여 및 전신마취 등의 여러 방법이 있다<sup>3-9)</sup>. 이 중 chloral hydrate와 hydroxyzine을 이용한 구강내 투여방법이 투여가 쉽고 받아들여지기 쉬워 가장 널리 쓰인다. 그러나, 쓴맛 때문에 환아들이 투여를 거부하거나 토하며, 진정의 정도

교신저자 : 김 종 수

충남 천안시 신부동 산 7-1  
단국대학교 치과대학 소아치과학교실  
Tel : 041-550-1931  
E-mail : jskim@dku.edu

를 예측할 수 없고, 환자들의 위장관 상태에 따라 약효의 발현과 지속시간이 다양하며, 치료 후에도 약효가 지속되는 단점이 있다<sup>4,10</sup>. 또한 임상적으로는 4~6세 이상, 18kg 이상의 환자에게서는 좋은 효과를 기대할 수 없는 현실이다.

정맥내 투여는 소량의 약물로 가장 정확하고 빠르게 약물의 효과가 나타난다. 적정투여(titration)를 이용하여 진정의 심도 및 약물의 지속시간을 술자의 의도대로 조절할 수 있으며 약물 투여 후 기다릴 필요가 없고 회복시간도 빠른 장점이 있다<sup>3,5</sup>.

Midazolam은 benzodiazepine계 약물로서 작용시간과 회복시간이 빠르고 선행성 건망증의 추가적 장점을 가진 진정약물이다<sup>3,5</sup>. 심혈관계와 호흡계에 대한 영향이 거의 없으며, 소아과에서 진정요법시 가장 먼저 선택되는 약제로 성인의 치과 및 의과 치료의 수면요법에 가장 널리 쓰이고 있다<sup>3</sup>. 소아치과에서는 주로 근육내 투여나 비강내 투여의 형태로 많이 사용되어 왔다<sup>4,5</sup>.

최근, 더 높은 연령의 환아들에게 진정요법이 요구되고, 더 적절하고 효과적인 진정효과와, 더 짧은 진정 발현시간이 요구되면서 소아치과 영역에서도 정맥내 투여를 이용한 진정요법이 주목 받고 있다. 그러나, 소아환자에서의 사용 및 적절한 투여 용량에 대한 연구와 보고는 적은 편이다. 이에, 본 연구에서는 midazolam을 이용한 정맥내 투여의 소아환자에서의 효과적이고 안전한 초기 투여 용량에 대한 평가를 하고자 한다.

## II. 연구대상 및 연구방법

### 1. 연구대상

2004년 7월부터 10월에 단국대학교 치과병원 소아치과에 내원한 환자들 중 진정요법으로 최소 2회 이상의 구치부 치료가 필요한, 약물에 대한 과민반응의 경력이 없고, 정신적, 정서적 발달에 이상이 없으며, 호흡기, 간, 심장, 신장, 위장관 등에 특별한 질환이 없이 건강하고 (ASA CI I), 비협조적인 행동양상을 보이는 (Frankl score 1, 2) 16명의 환자를 대상으로 하였다. 이중 3명은 이전에 chloral hydrate를 이용한 진정요법이나 말-시범-시행 방법이 실패한 환자들이었다. 보호자에게 실험의 목적과 내용을 충분히 설명하고 동의 확보 후 시행하였다.

### 2. 연구방법

#### (1) 술전 준비사항

미리 선정된 모든 대상 환자의 임상검사를 마친 후, 보호자로 하여금 진정요법 사용에 대한 동의서 및 주의사항 서식을 배부

하여 내용을 숙지하도록 함으로써 안전한 진정요법이 수행되도록 하였다.

약물효과의 증진과 오심, 구토 등의 부작용을 방지하기 위해 최소 8시간의 금식시간을 지키도록 하였고, 약물투여장소와 치료 전 대기실은 가능한 한 조용한 곳으로 일정하게 하였으며, 반드시 보호자와 모니터링 요원이 함께 있도록 하였다.

#### (2) 군의 결정

Malamed<sup>5)</sup>가 2003년 소개한 근육내 midazolam 투여와 N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub> 흡입, 정맥내 midazolam 투여를 병용한 혼합투여방법을 응용하였다. 술전 투약으로 0.3mg/kg, 최대 5mg의 midazolam을 근육내 투여하고, 10분후 진료실로 옮겨 30~50%의 N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub>를 10분간 투여한다. 정맥로 확보 후, monitoring 기계를 장착하고, 이후 각 군별로 다음과 같은 초기용량의 midazolam을 정맥내 투여하였다(Table 1). 추가투여시에는 초기 투여 후 적어도 5분이 지난 후에, 초기용량의 1/2을 투여하였다.

각 진정요법은 대상환자 전원이 각 군을 1회 이상 경험하도록 하며, 술자나 평가자가 가질 수 있는 편견을 배제하기 위해 이중 맹검법을 사용하였다. 투여한 약물의 용량을 술자와 평가자가 알 수 없도록 미리 선정된 투여자가 군 별로 투여하였으며, 추가투여시에도 투여자가 직접 추가투여하도록 하였다.

#### (3) 치과치료 및 생징후의 관찰

진료실로 옮겨진 모든 환자는 molt type의 개구기(Reico-dent®, Germany)와 Papoose board(삼보화일, Korea)로 신체를 적절히 숙박한 후 투여약물에 관한 정보를 알지 못하는 술자에 의해 치료가 시행되었으며, 치료과정 동안의 환자의 생징후는 기본적인 생징후 측정방법만을 교육받은 평가자에 의해 모니터링되었다. 전 치료과정을 10단계 (baseline /mouth prop /local anesthesia /rubber dam /start of treatment /5 min /10 min/15 min /20 min/end of treatment)로 나누어 별도 제작한 모니터링 용지에 기록하였다(Fig. 1). 모니터링 기기는 pulse oxymeter(MP110®, Korea)와 capnography(Life sense®, Sweden)를 이용하여 말초 동맥혈 산소포화도(SpO<sub>2</sub>), 심박수(heart rate), 호흡수(respiratory rate), 호기말 탄산가스 분압(EtCO<sub>2</sub>)을 측정, 기록하였다.

#### (4) 행동양상의 기록 및 평가

치료의 준비과정으로부터 완료까지의 환자상태를 비디오 촬영기(Panasonic GS-120GD, Japan)로 녹화하여 행동양상의

**Table 1.** Sample Grouping Methods

Group	Sample (n)	Age (month)	BW (kg)
I Midazolam 0.1mg/kg	16	54.7±10.7	18.1±3.0
II Midazolam 0.2mg/kg	(M 10/F 6)	(34~66)	(15~26)

IV. Sedation Monitoring Chart

Chart No. _____		Name : _____		Age : Y M / BW : kg / Sex : M / F										
Date : _____		ASA : I II III IV V		Fasted (yes / no) : S / N / U										
Dr. _____		Medical Problem : _____		Present Medication : _____										
Premedication : Midazolam (mg) _____		_____		_____										
Event	Sedative	Wash prep	LA	SO <sub>2</sub>	Start of Tx	End	10min	15min	20min	25min	30min	35min	40min	End of Tx
Time														
O <sub>2</sub> Sat														
Heart rate														
Res. rate														
SpO <sub>2</sub>														
Initial Dose	mg ( )	Additional	mg ( )	F	mg ( )	F	mg ( )	F	mg ( )	F	Total	mg		
Remarks : _____							Induction time : min		Recovery time : min		Tx evaluation :			
							Side effect :				Excellent			
							Vomit / Desaturation :				Good			
							Nausea / Apnea :				Fair			
							Others ( ) :				Poor			

Pediatric Dentistry of Dankook University

Fig. 1. Sample of Vital Sign Monitoring Chart.

Table 2. Overall Behavior Rating Scale

Clinical Failure	0	Poor	Treatment interrupted, only partial treatment completed
	1	Fair	Treatment interrupted, but all treatment completed
Clinical Success	2	Good	Crying or movement, but no treatment interrupted
	3	Excellent	No or slight crying and movement

Modified scale developed by Houpt et al, 1995

Table 3. Ohio State University Behavior Rating Scale

Q	Quiet behavior, No movement
C	Crying, No bodily movement
M	Movement without struggling, No crying
S	Crying with struggling concurrently

considered as Q : favorable/ C, M, S : unfavorable

객관적 평가자료로 활용하였다. 치료를 마친 후, 술자는 환자의 전반적인 행동반응지수(Table 2)를 이용하여 치료의 성공여부에 대한 주관적 평가를 기록하였다.

각 환자에 대한 녹화 테이프 자료는 평가자내 신뢰검정(95%)을 완료한 1인의 평가자에 의해 분석되었다. 총 시술과정 동안 행동양상에 관한 평가는 OSUBRS(Ohio State

University Behavior Rating Scale)을 기준으로 하였고 (Table 3), 일정시간 동안 각각의 행동양상에 대한 발생빈도와 지속시간, 비율을 자동으로 측정, 계산할 수 있도록 자체 개발한 ACS(Automated Counting System Ver 0.5, 단국대학교 치과대학 소아치과학교실, Korea) 프로그램을 이용하여 그 결과를 행동관찰 기록부에 기록하였다.

(5) 약효 발현시간 및 회복시간, 부작용 평가

약효 발현시간(induction time)은 최초 정맥내 약물 투여후, N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub> 공급을 oral mask에서 nasal mask로 바꾸어 치료를 시작할 수 있을 때까지의 시간으로, 회복시간(recovery time)은 치료 종료 후 환자가 눈을 뜨고 울거나 움직일 때까지 걸린 시간으로 정의하였다. 단, 치료 전 환자가 깬 경우는 0으로 간주하였다.

부작용은 치료 다음날 전화로 구토, 동통, 발열, 오한 등에 대해 문의하였다.

(6) 시술 후 처치

치료가 끝난 후 미국 소아치과 학회 권고안에 제시되어 있는 귀가 지침에 의거하여 환자의 호흡상태가 정상수준으로 유지되고 구두지시에 적절히 반응할 때까지 회복실에서 환자의 상태를 관찰한 뒤, 보호자에게 술 후 주의사항을 다시 한번 주지시킨 후에 귀가하도록 하였으며, 귀가 후 문제점이 발생하였을 경우 전화로 바로 알리도록 지시하였다.

(7) 통계분석

연구 성적의 통계학적 분석은 SPSS ver 9.0을 이용하여, I군과 II군의 객관적인 행동양상 평가, 임상적 치료 효과, 약효 발현시간 및 회복시간에 대해서는 Paired samples t-test를, 추가 투여 횟수에 대해서는 Wilcoxon signed ranks test를 이용하여 통계분석 하였다.

Ⅲ. 연구 성적

1. 총 투여용량의 평가

두 군 모두 평균 몸무게에 대한 총 투여량은 I군에서 0.16mg/kg, II군에서 0.24mg/kg을 나타내었다(Table 4). 추가투여횟수는 I군에서 더 많았으나, 두 군간 통계학적 유의한 차이는 보이지 않았다(p>0.05).

2. 생징후의 평가

평균 말초 동맥혈 산소 포화도(SpO<sub>2</sub>) 및 평균 심박수는 두 군 모두 정상범위였으며, 치료 종료시 감소되는 경향을 나타냈다(Fig. 2, 3). 평균 호흡수와 평균 호기말 탄산가스 분압은 두 군 모두 정상범위였으며, 치료도중 약간 감소하였으나 다시 회복되는 경향을 보였다(Fig. 4, 5). 모든 생징후 평가에서 각 단계별 측정치에서 두 군간 통계학적 유의차는 보이지 않았다(p>0.05).

3. 행동양상의 평가

(1) 행동양상의 객관적 평가

두 군 모두 바람직한 행동양상인 Q(Quiet)의 빈도가 다른 행동양상(Crying, Movement, Struggle)에 비해 높게 나타났으며 II군에서 Q의 비율이 높았으나(Fig. 6, 7, 8), 두 군간 통계학적 유의차는 나타나지 않았다(p>0.05).

(2) 임상적 치료효과의 주관적 평가

술자가 기록한 각 군의 치료결과에 대한 주관적 평가를 근거로, Score 0, 1에 해당하는 경우를 치료실패로, Score 2, 3에 해당하는 경우를 치료성공으로 간주하여 그 값을 백분율로 환산하였다. II군에서 더 높은 성공률을 보였으며(Fig. 9), 두 군간 통계학적 유의차는 보이지 않았다(p>0.05).

Table 4. Mean total drug dosage

	Group I	Group II
Mean total drug dosage(mg)	2.8±1.2 (1.7~5)	4.3±1.3 (3~7)
Mean dose/body weight(mg/kg)	0.16	0.24
Mean additional times(n)	1.0±1.1	0.6±0.7

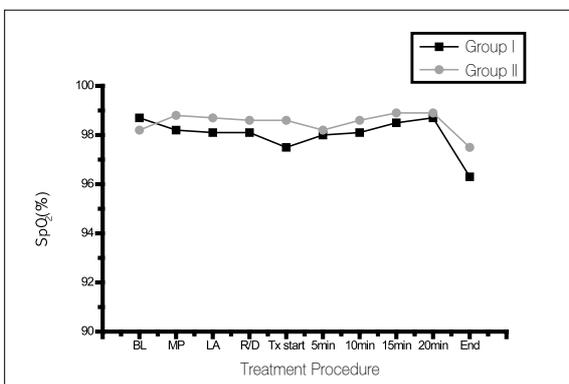


Fig. 2. Mean SpO<sub>2</sub>(%) measured at each step in each group.

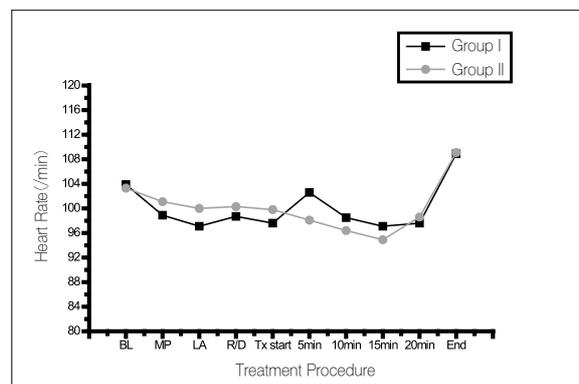


Fig. 3. Mean heart rate(bpm) measured at each step in each group.

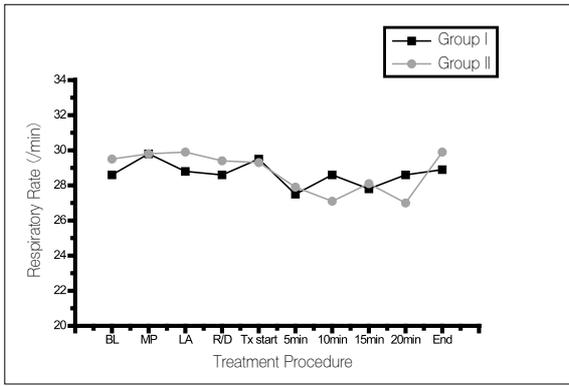


Fig. 4. Mean respiratory rate (/min) measured at each step in each group.

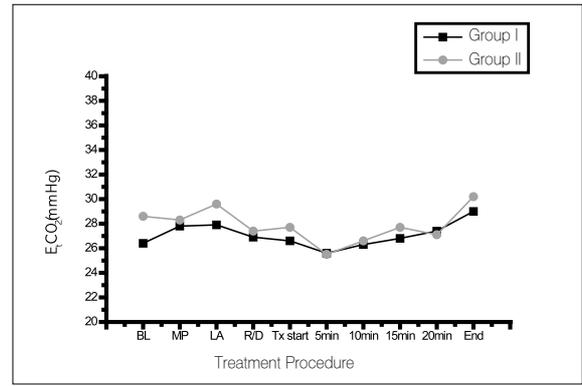


Fig. 5. Mean EtCO<sub>2</sub> (mmHg) measured at each step in each group.

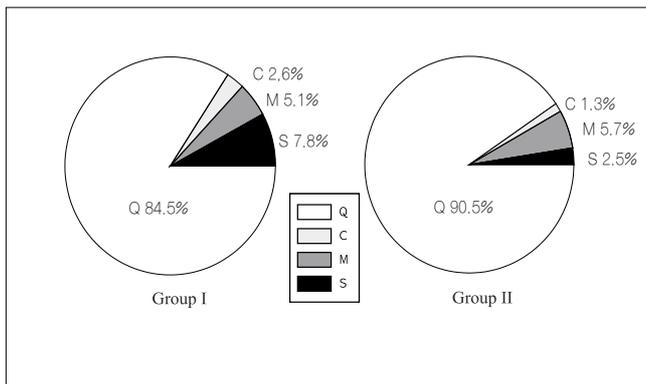


Fig. 6. Pie chart graph representing mean percentage of total OSUBRS values.

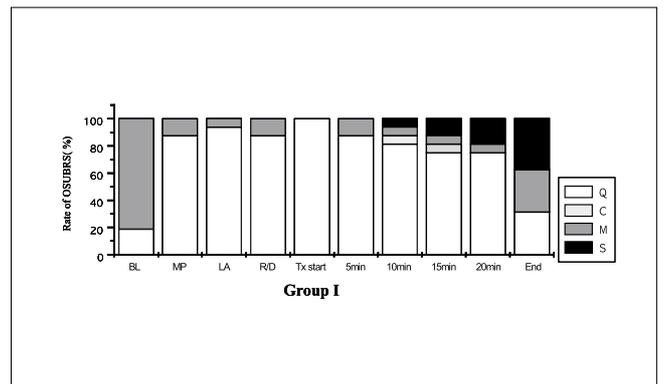


Fig. 7. Stack bar graph representing the mean OSUBRS (Group I) of each step.

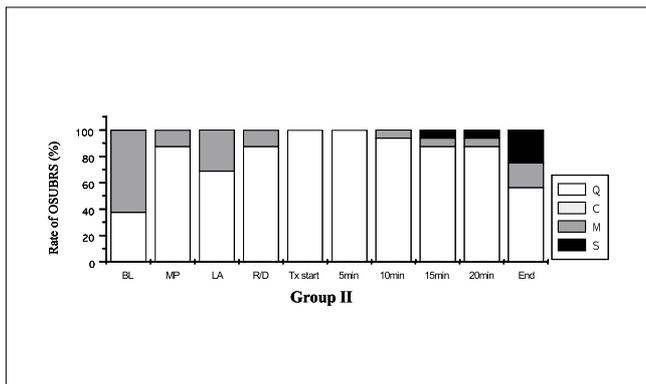


Fig. 8. Stack bar graph representing the mean OSUBRS (Group II) of each step.

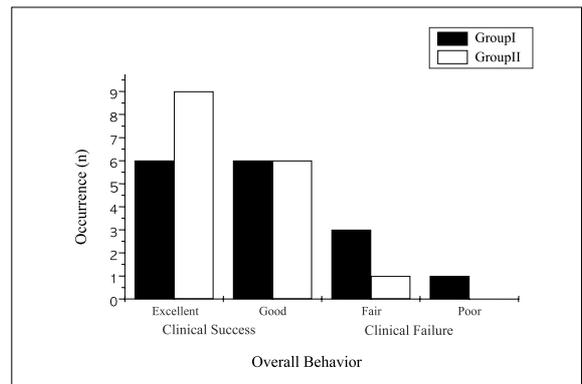


Fig. 9. Bar graph representing clinical success score for each group.

#### 4. 약효 발현시간 및 회복시간

약효 발현시간은 II군에서, 회복시간은 I군에서 빨랐으나 (Table 5), 두 군간 통계학적 유의한 차이는 보이지 않았다 ( $p>0.05$ ).

#### 5. 부작용의 평가

치료 중에서는 I군에서는 구토가, II군에서는 desaturation의 빈도가 높았으며, 귀가 후에는 II군에서 구토의 빈도가 높았다(Fig. 10).

**Table 5.** Induction and recovery time of each group

	Group I	Group II
Mean induction time(min)	5.0±5.1	3.6±3.4
Mean recovery time(min)	0.6±0.9	1.1±1.6

Ⅳ. 총괄 및 고안

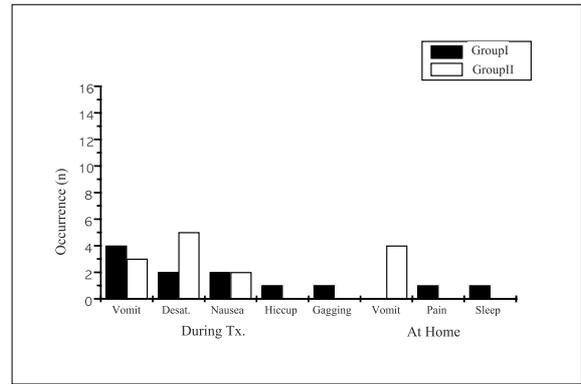
1874년 Pierre-Cyprien은 최초로 사람에게 chloral hydrate를 정맥내 투여하여 전신마취를 시도하였다<sup>1)</sup>. 1945년 Jorgensen<sup>11)</sup>은 정맥내로 pentobarbital, meperidine과 scopolamine을 투여하는 Jorgensen technique을 개발하여, 이후 치의학에서 정맥진정의 창시자이자 아버지라 불렸다. O' Neill 등<sup>12)</sup>은 구강수술환자에게 diazepam을 단독 사용하여, 적절한 진정심도라 여겨지는 Verrill's sign을 보고하였고, 이후 diazepam은 치의학에서 가장 흔히 사용되는 진정제가 되었다<sup>5)</sup>. 1986년 수용성 benzodiazepine 제제인 Midazolam이 임상에 소개되어, 이후 diazepam을 대신하여 의학과 치의학에서 널리 쓰이는 정맥내 의식하 진정법이 되었다<sup>5,13)</sup>.

정맥내 진정은 약효의 발현과 회복이 빠르고, 농도증감(titration)을 할 수 있고 부작용이 적은 방법으로<sup>3-5)</sup>, 의과영역에서는 정형외과, 안과, 내시경 시술시 및 소아 중환자실에서의 진정요법으로 널리 사용되고 있다<sup>3,14-17)</sup>. 치과 영역에서는 대부분 성인환자의 발치 및 구강내 소수술시 불안과 동통의 감소 목적으로 이용된 다양한 약물의 정맥내 진정에 대한 연구가 대부분이며<sup>16-24)</sup>, 소아환자에 대한 연구는 적은 편이다<sup>3,25,26)</sup>.

정맥내 진정요법으로 쓰이는 약제로는 barbiturate계열의 thiopental, thiamylal, methohexital, benzodiazepine계열의 diazepam, midazolam 및 propofol, ketamine 등이 있으며 진통효과를 위해 opioid계열의 meperidine, fentanyl 등을 병용사용하기도 한다<sup>3,5,27)</sup>.

이상적인 정맥내 진정 약제의 조건은, 신속한 유도과 진통작용, 정맥이나 조직에 손상이 없어야 하고, 신속히 대사되어 체내 축적작용이 없어야 하며, 심혈관계와 호흡계에 대한 억제작용이 없고, 특수 길항제가 있어야 한다<sup>27)</sup>. Barbiturate는 현저한 진정, 최면 효과가 있으나 진통효과는 전혀 없고, 호흡기 억제작용이 강해 호흡정지가 나타날 수 있다. Propofol은 빠른 유도 및 회복을 나타내는 마취제이나 소아에서의 안정성은 확립되어 있지 않고, ketamine은 해리성 마취제로 환각을 일으킬 수 있으며, opioid는 훌륭한 진통효과가 있으나 중추신경계 및 호흡계를 억제하는 경향이 크다<sup>3,5,27)</sup>.

현재 소개된 정맥내 진정 약제 중 이러한 조건을 가장 많이 충족시키는 약제로 midazolam을 들 수 있다. Midazolam은 1975년 Walser와 Fryer에 의해 합성된 1, 4-benzodiazepine 복합체이다. 무색의 크리스탈이 물에 녹아있는 상태로, 산성



**Fig. 10.** Bar graph representing side effects in during treatment and at home for each group.

pH에서는 benzodiazepine ring이 열려있으나, 체내에 들어와 생리적 pH 7.4에서는 고리가 닫혀 임상적 효과를 나타낸다<sup>27)</sup>. 간에서 cytochrome P45 system에 의해 대사되어, 약리학적으로 비활성인 대사산물이 생성된다<sup>27)</sup>. 약효 발현 시간은 정맥내 투여시 3~5분경, 근육내 투여시 15~30분경에 최대효과가 나타나며, 분배 반감기(distribution half-life)는 6~15분이 고, 제거 반감기(elimination half-life)는 성인에서 1.7~2.6 시간, 소아에서는 45~60분이며<sup>28-30)</sup>, 울혈성 심부전, 만성 신부전 환자, 간질환자, 비만환자, 고령환자에서는 더 증가하는 것으로 알려져 있다. 약 94~97%의 midazolam이 혈중 알부민과 결합한다<sup>5)</sup>.

Midazolam은 억제성 신경전달물질인 GABA( $\gamma$ -aminobutyric acid) receptor에 작용하여 GABA의 억제 작용을 증폭시키는 중추신경계 억제제로<sup>5)</sup>, 항불안작용, 진정작용, 항경련작용, 근육이완작용 및 선행성 기억상실(anterograde amnesia) 작용이 있다<sup>3-5,14-19,27-31)</sup>. 과량 투여 또는 장시간 투여시 호흡억제, desaturation, 무호흡 등이 보고된 적 있으나 이는 benzodiazepine 길항제인 flumazenil에 의해 반전될 수 있다<sup>3,5)</sup>.

성인의 정맥내 진정시 midazolam의 용량에 대한 연구와 문헌보고는 많은 편이다. Dionne 등<sup>16)</sup>은 8~12mg이 불안감을 해소하는데 효과적이라 하였고, Runes와 Ström<sup>17)</sup>은 평균 0.15mg/kg이 심혈관계에 큰 영향없이 효과적인 진정을 얻을 수 있는 적절한 용량이라 보고하였다. 미국 남부 캘리포니아 치과대학(USC School of Dentistry)에서는 ASA classification I의 건강한 성인에서 초기 농도증감 용량으로 2~10mg을 추천 하였고, 최대 12.5mg을 넘지 않을 것을 권장하였다<sup>5)</sup>.

소아는 성인보다 대사속도와 배설속도가 빠르기 때문에, 일반적으로 성인과 같은 정도의 진정심도에 도달하기 위해서는 더 많은 양이 필요한 것으로 알려져 있다<sup>3,32)</sup>. Booker 등<sup>15)</sup>은 6개월~9세의 소아 중환자에게 수술전 진정을 위해 사용되는 정맥내 midazolam의 용량은 0.2mg/kg이 적절하다 보고하였고, Cuthriell은 소아에 항불안 효과와 기억상실을 위해 추천되는

용량은 0.05~0.2mg/kg이라 하였다(http://www.people.virginia.edu/~smb4v/pedpharm/v6n1.htm에서 발췌). Milnes와 Paed<sup>3)</sup>는 치과 치료를 위한 정맥내 진정요법에서 환자의 몸무게별로, 16~25kg에서는 평균 0.29mg/kg, 21~25kg에서는 평균 0.21mg/kg이, 26~30kg에서는 0.18mg/kg이, 31kg이상의 환아에게는 0.14mg/kg의 midazolam이 효과적이라 보고하였다. Gremese 등<sup>33)</sup>은 정맥내로 0.3mg/kg의 midazolam을 투여한 환자가 0.3mg/kg 이하를 투여한 환자보다 부작용의 빈도가 더 많이 발생하지 않았다고 하였다. 본 연구에 사용된 초기 투여용량은 이러한 선행들의 연구를 바탕으로 하여 결정되었으며 투여된 총용량 역시 선행들이 제시한 범위에서 벗어나지 않았다.

2003년 Malamed<sup>5)</sup>는 근육내 midazolam 투여와 N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub> 흡입, 정맥내 midazolam 투여를 병용한 혼합투여방법을 소개하였다. 근육 혹은 비강내로 0.2mg/kg의 midazolam 투여 후 10분후에 진료실로 옮겨 30~50%의 N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub>를 흡입시키고 적절한 진정심도에 이를때까지 정맥내로 0.5~1mg씩 증가투여한다. 본 연구에서는 이 방법을 응용하여, 선행들이 제시한 정맥내 초기 투여용량보다 초기 용량을 줄여서 사용하였다. Midazolam 전투약과 N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub>의 병용투여는 협조력이 부족한 소아환자에서의 정맥로 확보를 위한 행동조절의 방법이 되었고 또한 정맥내로 투여되는 midazolam의 투여량을 줄이는 효과도 있었다.

Midazolam과 병용투여된 N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub>는 무색의 약간 달콤한 향이 나는 기체로, 불안해하거나 의학적 인 병력이 있는 환자의 진정에 널리 사용된다<sup>4,5,27,35)</sup>. 소아치과에서도 널리 쓰이며, 단독 혹은 주로 다른 진정약물과 병용하여 사용되고<sup>36-38)</sup>, 병용투여시 다른 진정 약물의 진정심도를 깊게 해주는 역할을 한다<sup>38,39)</sup>. 진정효과의 발현과 회복이 빠르며, 체내에서 대사되지 않는 장점이 있다<sup>4,5,27)</sup>. 가장 흔한 부작용으로 고농도로 장시간 투여시 또는 농도가 급변할 경우 구토가 발생하며, 이외에 호흡억제, 호흡수 감소 등이 보고되었다<sup>5,34)</sup>.

본 연구에서는 I군에서는 평균 0.16mg/kg, II군에서는 평균 0.24mg/kg의 정맥내 midazolam이 사용되었으며, 이는 위에 제시한 선행들의 연구결과와 대부분 일치한다. 초기 투여 용량보다 총 투여량의 몸무게에 대한 비율이 늘어난 것은, Midazolam의 초기 투여 용량만으로는 치과치료시에 적절한 진정상태에 도달하지 않으며, 적절한 심도에 이르기까지는 환자 개개인의 상태에 따라 적절한 적정(titration)이 필요하다는 것을 의미한다. 이 점에서 정맥내 투여의 장점이자 특징인 농도증감이 유리하다고 볼 수 있다.

말초동맥혈 산소포화도는 동맥혈내의 총 헤모글로빈에 대한 산화 헤모글로빈의 비율로, 해수면 높이에서의 정상치는 성인에서 95%이며, 소아의 경우 더 높다. 심박수는 2~6세의 경우 정상범위가 분당 80~120회, 평균 100회이며 호흡수는 2~3세의 경우 분당 25~30회, 5~6세는 분당 20~25회가 정상이며<sup>4)</sup>, 호기말 탄산가스 분압은 정상범위가 23~51mmHg이다<sup>5)</sup>.

환자 감시기구로 본 연구에서는 capnography와 pulse oxymeter를 사용하였으며, capnography의 센서는 N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub> 기계의 nasal mask에 연결하였고, pulse oxymeter의 센서는 환자의 우측 엄지발가락에 위치시켰다. Pulse oxymeter는 일반적으로 desaturation시 20~60초간의 지연(delay)이 발생하며, 환자의 움직임, nail varnish 등 손톱의 상태, 주위 빛의 상태 등에 의해 오류가 발생할 수 있다<sup>5)</sup>. Capnography는 적외선의 흡수 원리를 이용하여 흡입되는 이산화탄소와 호기말 이산화탄소의 수준을 백분율이나 mmHg로 표시하는 장치로 pulse oxymeter보다 정확하고 거의 실시간으로 기도에 문제가 생기는 경우 즉시 발견할 수 있다<sup>5,42)</sup>. 생징후 중 혈압은 본 연구에서는 측정중 혈압계의 cuff의 압력에 의해 환자의 진정심도에 영향을 줄 수 있으므로 제외하였다.

두 군에서 모두 산소포화도, 맥박수, 호흡수, 호기말 탄산가스 분압의 생징후가 정상범위였으며, 이로 보아 본 연구에 사용한 midazolam의 용량은 심혈관계, 호흡계에 크게 영향을 주지 않는 것으로 사료된다. 또한 이것이 midazolam이 소아 중환자실, 호흡기 질환자, 심혈관계 질환자의 술전 진정요법에 널리 사용되는 이유일 것이다. 치료 종료시에 산소포화도가 감소하고, 심박수가 증가하는 경향을 보였는데 이는 치료 후반부로 갈수록 movement, struggle의 빈도가 높아져 모니터링 장비의 센서가 부정확한 값을 나타냈기 때문으로 보인다.

Ohio State University Behavior Rating Scale(OS-UBRS)은 Automated Counting System (ACS)<sup>43)</sup> program을 이용하여 측정하였다. ACS는 평가자가 각 행동양상에 대응하는 button을 누름으로써 일정 시간동안 각각의 행동양상의 발생빈도와 지속시간을 자동으로 계산할 수 있는 프로그램으로서, 기존의 것을 새롭게 Windows용으로 자체 개발하여 사용하였다. 주관적 평가인 임상적 성공률은 II군에서 높았으며, OS-UBRS 역시 II군에서 결과가 좋았으나 통계학적 유의차는 보이지 않았다. 그러나, 16명의 환아 중 9명이 II군에서 Quiet의 비율이 높았고, 16명중 8명이 II군에서 Struggle의 비율이 낮은 것으로 보아, 임상적으로는 중요한 의미를 지닌다고 사료된다.

소아환자의 진정요법시 부작용은 종종 일어난다. Rohlfing 등<sup>43)</sup>에 의하면 여러 가지 약제를 이용한 소아환자의 진정요법시 desaturation은 적지 않게 발생한다고 보고하였고, Houpt<sup>35)</sup>에 의하면 미국 소아치과사들이 진정요법시 경험하는 부작용 중 구토와 오심이 가장 많았다. Malamed<sup>5)</sup>는 소아는 성인보다 구토의 발생빈도가 높으며 이는 어린이의 경우 구호흡을 하려는 경향이 크기 때문이라고 설명하였다. 본 연구에서는 구토와 desaturation이 가장 빈도가 높았는데, 이는 midazolam의 영향보다는, 기도확보, 환자의 호흡기 상태, 고농도의 N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub> 투여 등의 영향이 더 큰 것으로 보인다. 실제로, 환자가 감기나 기침이 있거나 코가 막힌 경우 부작용의 빈도가 잦았으며, 정맥내로 midazolam 투여전 N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub> 유도시에 많이 발생하였다. 그러므로, 술자는 항상 지속적인 기도확보와 술전 환자의 상태 점검에 유의해야 하며, 발생할 수 있는 응급상황에 대처할 수 있

는 능력이 필요하다. 또한, midazolam 단독투여에 대한 연구가 더 많이 필요할 것으로 생각된다.

저자는 임상에서 만 4세 이상, 몸무게 18kg 이상의 비협조적인 행동양상을 보이는 소아환자에서는 대부분 chloral hydrate와 hydroxyzine을 이용한 구강내 투여법 및 midazolam 근육내 투여의 방법이 효과적이지 않음을 경험하였다. 또한 많은 부모 및 아이들이 chloral hydrate의 구강내 투여의 어려움과 긴 작용시간에 대한 불만을 호소하는 것을 보았다. 이러한 고충을 덜고, 보다 효과적이고, 나이 및 몸무게의 제한을 받지 않는 진정방법을 고려한 끝에, 의과영역에서 널리 쓰이는 midazolam 정맥내 투여 방법을 시도하게 되었다. Pilot test 결과, midazolam 정맥내 진정요법은 앞서 말한 대상환자군에서 다른 진정요법보다 효과적인 것으로 사료되었으며, 적절하고 효과적인 초기 용량에 대한 연구가 필요할 것으로 생각되었다.

본 연구에서는 I군과 II군에서 임상적 및 수치상의 차이는 있으나 통계학적으로는 유의차가 없는 결과를 나타내었다. 이것은 대상 환자 수가 적었기 때문으로 생각되며, 더 많은 환자를 대상으로 하지 못한 점이 아쉬웠다. 그러나, 진정요법시 가장 고민되는 4~6세의 대상환자군에서 본 진정요법은 구강내 투여를 대신할 수 있는 효과적인 방법으로 생각되며, midazolam 정맥내 투여의 진정요법에 대한 연구가 적은 치과계에서 소아환자를 대상으로 새로운 진정요법의 방법을 소개한다는 점에서 본 연구의 의의가 있다고 사료된다.

앞으로 더 많은 환자를 대상으로 하여, midazolam 단독 투여 및 다양한 용량, 그리고 여러 다양한 정맥내 약제에 대한 연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

## V. 결 론

저자는 치과치료시 행동조절만으로는 다루기 힘든 34~66개월 (평균 54.7개월)의 신체 건강한 16명의 소아환자를 대상으로 서로 다른 초기 용량의 midazolam을 정맥내 투여하여 이중 맹검법의 방식으로 환자의 생징후와 행동양상의 변화를 분석하여 그 효과를 임상적으로 평가한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 몸무게에 대한 총 투여용량의 비율은 I군에서 0.16mg/kg, II군에서 0.24mg/kg 이었다.
2. I군과 II군 모두에서 말초동맥혈 산소포화도, 심박수, 호흡수, 호기말 탄산가스 분압이 정상범위였으며 두 군간 통계학적 유의차는 보이지 않았다(p>0.05).
3. 행동양상 평가에 있어 바람직한 행동양상인 Quiet의 비율이 I군(84.5%)과 II군(90.5%) 모두 다른 행동 양상보다 높았고, II군에서 I군보다 높았으나 통계학적 유의차는 보이지 않았다(p>0.05).
4. 임상적 치료결과의 주관적 평가는 I군(75%)에 비해 II군(93.75%)에서 높았으나 두 군간 통계학적 유의차는 보이지 않았다(p>0.05).

5. 추가 투여 횟수는 I군에서 많았고, 약효 발현시간은 II군에서, 회복시간은 I군에서 빨랐으나, 두 군간 통계학적 유의차는 보이지 않았다(p>0.05).

본 연구를 통하여 소아환자를 대상으로 midazolam을 이용한 정맥내 진정시 초기 투여용량이 0.2mg/kg인 경우가 0.1mg/kg인 경우보다 임상적으로는 양호한 결과를 나타낸 것으로 평가되었으나, 통계적 유의차는 나타나지 않았다. 앞으로 보다 많은 환자를 대상으로 한 연구가 요구된다.

## 참고문헌

1. 박희승, 김용기 : 소아환자의 치과치료시 사용되는 진정요법중 Chloral hydrate와 Hydroxyzine 병용요법에 대한 임상적 연구. 대한소아치과학회지, 17:1-14, 1990.
2. 이상민, 김종수 : Chloral Hydrate 경구진정에 실패한 소아환자를 대상으로 사용한 두 가지 진정요법의 효과. 대한소아치과학회지, 27:505-516, 2000.
3. Milnes AR, Paed D : Intravenous sedation in pediatric dentistry using midazolam, nalbuphine and dropperidol. Pediatr Dent, 22:113-119, 2000.
4. 대한소아치과학회 : 소아 청소년 치과학, 신희인터내셔널, 183-206, 1999.
5. Malamed SF, 윤희배 역 : 진정요법-치과 및 의과 환자관리 지침서 제4판, 나래출판사, 서울, 2003.
6. Badalaty MM, Houpt MI, Koenigsberg SR, et al. : A comparison of chloral hydrate and diazepam sedation in young children. Pediatr Dent, 12:33-37, 1990.
7. Saarnivaara L, Lindgren L, Klemola UM : Comparison of chloral hydrate and midazolam by mouth as premedicants in children undergoing otolaryngological surgery. Brit J Anesth, 61:390-396, 1988.
8. Flaitz CM, Nowak AJ : Evaluation of the sedative effect of rectally administered diazepam for the young dental patient. Pediatr Dent, 7:292-296, 1985.
9. Abrams R, Morrison JE, Villasenor A, et al. : Safety and effectiveness of intranasal administration of sedative medications for urgent brief pediatric dental procedures. Anesth Prog, 40:6366, 1993.
10. Wilson S : A review of important elements in sedation study methodology. Pediatr Dent, 17:406-412, 1995.
11. Jorgensen NB, Leffingwell FE : Premedication in dentistry. J South Calif Dent Assoc, 21:1, 1953.
12. O'Neill R, Verrill PJ, Aellig WH, et al. : Intravenous diazepam in minor oral surgery. Br Dent J,

- 128:15, 1970.
13. Trieger N : Intravenous sedation in dentistry and oral surgery. *Int Anesth Clin*, 27:83, 1989.
  14. Rosen DA, Rosen KR : Midazolam for sedation in the pediatric intensive care unit. *Inten Care Med*, 17:15-19, 1991.
  15. Booker PD, Beechey A, Lloyd-Thomas AR : Sedation of children requiring artificial ventilation using an infusion of midazolam. *Br J Anesth*, 58:1104-8, 1986.
  16. Dionne RA, Yagiela JA, Moore PA, et al. : Comparing efficacy and safety of four intravenous sedation regimens in dental outpatients. *J Am Dent Associ*, 132:740-751, 2001.
  17. Runes J, Ström C : Midazolam intravenous conscious sedation in oral surgery. *Swed Dent J*, 20:29-33, 1996.
  18. Ellis S : Response to intravenous midazolam sedation in general dental practice. *Br Dent J*, 180:417-420, 1996.
  19. Milgrom P, Beirne OR, Fiset L, et al. : The safety and efficacy of outpatient midazolam intravenous sedation for oral surgery with and without fentanyl. *Anesth Prog*, 40:57-62, 1993.
  20. Peterson LJ : Multidrug intravenous sedation - Determinants of the sedative dose of midazolam. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 84:5-10, 1997.
  21. Boyd O, Mackay CJ, Rushmer F, et al. : Propofol or midazolam for short-term alterations in sedation. *Can J Anaesth*, 40:1142-1147, 1993.
  22. Milgrom P, Weinstein P, Fiset L, et al. : The anxiolytic effects of intravenous sedation using midazolam alone or in multiple drug techniques. *J Oral Maxillofac Surg*, 52:219-224, 1994.
  23. Rodrigo MRC, Fung SC : Comparison of two techniques of patient-controlled sedation with midazolam. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 37:472-476, 1999.
  24. Grainger JK : Intravenous sedation for third molar surgery. *Anesth Pain Control Dent*, 2:98-191, 1993.
  25. Barr ES, Wynn RL : IV sedation in pediatric dentistry - an alternative to general anesthesia. *Pediatr Dent*, 14:251-255, 1992.
  26. Veerkamp JSJ, Porcelijn T, Gruthuysen RJM : Intravenous sedation for outpatient treatment of child dental patients - an exploratory study. *J Dent Child*, 64:48-54, 1997.
  27. 대한마취과학회 교과서편집위원회 : 마취과학 개정 3판, 나문각, 서울, 10-91, 244-267, 2000.
  28. Payne K, Mattheyse FJ, Liebenberg D, et al. : Pharmacokinetics of midazolam in pediatric patients. *European J Clin Pharmacol*, 37:267-272, 1989.
  29. Garzone PD, Korboth PD : Pharmacokinetics of the newer benzodiazepines. *Clin Pharmacokinet*, 16:337-364, 1989.
  30. Rey E, Delauney L, Pons G, et al. : Pharmacokinetics of midazolam in children - comparative study of intranasal and intravenous administration. *European J Clin Pharmacol*, 41:355-357, 1991.
  31. Clark WG, Brater DC, Johnson AR : *Goth's medical pharmacology* 13th ed. Mosby-Year Book, 239-240, 263-275, 386, 776, 1992.
  32. Tolia V, Fleming SL, Kauffman RE : Randomized, double-blind trial of midazolam and diazepam for endoscopic sedation in children. *Dev Pharmacol Ther*, 14:141-147, 1990.
  33. Gremese DA, Kumar S, Sacks AI : Conscious sedation with high-dose midazolam for pediatric gastrointestinal endoscopy. *South Med J*, 90:821-825, 1997.
  34. Leelataweewud P, Van WF Jr, Dille DC, et al. : The physiological effects of supplemental oxygen versus nitrous oxide/oxygen during conscious sedation of pediatric dental patients. *Pediatr Dent*, 22:125-133, 2000.
  35. Houpt M : Report of project USAP - The use of sedative agents in pediatric dentistry. *ASDC J Dent Child*, 56:302-309, 1989.
  36. Houpt M : Project USAP the use of sedative agents in pediatric dentistry. 1991 update, *Pediatr Dent*, 15:36-40, 1993.
  37. Houpt M : Project USAP 2000 - Use of sedative agents by pediatric dentists, a 15-year follow-up survey. *Pediatr Dent*, 24:289-294, 2002.
  38. Litman RS, Berkowitz RJ, Ward DS : Levels of consciousness and ventilatory parameters in young children during sedation with oral midazolam and nitrous oxide. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 150:671-675, 1996.
  39. Litman RS, Kottra JA, Verga KA, et al. : Chloral hydrate sedation - The additive sedative and respiratory depressant effects of nitrous oxide. *Anesth Analg*, 86:724-728, 1998.

40. Hart LS, Berns SD, Houck CS, et al. : The value of end-tidal CO<sub>2</sub> monitoring when comparing three methods of conscious sedation for children undergoing painful procedures in the emergency department. *Pediatr Emergency Care*, 13:189-193, 1997.
41. Stephen W : A review of important elements in sedation study methodology. *Pediatr Dent*, 17:406-411, 1995.
42. Stephen W, Ann Marie M : The effect of nitrous oxide on pediatric dental patients sedated with chloral hydrate and hydroxyzine. *Pediatr Dent*, 20:253-258, 1998.
43. Rohlfing GK, Dilley DC, Lucas WJ, et al. : The effects of supplemental oxygen on apnea and oxygen saturation during pediatric conscious sedation. *Pediatr Dent*, 20:8-16, 1998.
44. Verwest TM, Primosch RE, Courts FJ : Variable influencing hemoglobin oxygen desaturation in children during routine restorative dentistry. *Pediatr Dent*, 15:25-29, 1993.

Abstract

THE COMPARATIVE STUDY ON THE SEDATIVE EFFECT OF  
DIFFERENT INTRAVENOUS MIDAZOLAM DOSAGES  
FOR PEDIATRIC DENTAL PATIENTS

Eun-Young Kim, Jong-Soo Kim, Seung-Hoon You

*Department of Pediatric Dentistry, School of Dentistry, Dankook University*

Intravenous sedation have many advantages of rapid onset and recovery, ability of control sedation levels and duration through titration. Midazolam is most commonly used intravenous medication for sedation in pediatrics, endoscopy, oncologic procedures and so on. But in dentistry, midazolam intravenous sedation is usually for adult, and there are few reports for children. Today's, children who need sedation become more and older, intravenous sedation technique is going a matter of concern in pediatric dentistry. The purpose of this paper is to evaluate the efficacy of sedation and clinical success for different initial dosage of midazolam in intravenous sedation for pediatric dental patients.

16 healthy children (male 10, female 6), mean age  $54.7 \pm 10.7$  months, who needed at least two separate treatment visits requiring local anesthesia were chosen for this study. Every children were taken 0.3mg/kg, maximum 5mg of midazolam by intramuscular route, and then 30~50% N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub> for 10 minutes was given. On every visits, one of the following 2 different initial dosage was given by intravenous route : (1) Group I : 0.1mg/kg Midazolam (2) Group II : 0.2mg/kg Midazolam. Additional dosage was half of the first dose.

Physiologic parameters (oxygen saturation, heart rate, respiratory rate, end-tidal carbon dioxide pressure) was recorded by ten procedure steps. Behavior was videotaped and rated using Ohio State University Behavioral Rating Scale and Automated Counting System by one investigator, blind to administered dosage. After the treatment, operator evaluated the clinical success.

Physiologic parameters were stable and within normal range during treatment in both groups. The analyzed sedative effect, in behavioral evaluation, ratio of favorable Quiet was higher in group II, and clinical success rate of group II was better than group I. Induction time was rapid in group II, and recovery time was rapid in group I. And there was no statistically difference between two groups in every results.

**Key words** : Intravenous administration, Midazolam, Sedation