

소아 진정시 Chloral Hydrate, Hydroxyzine복용 후 Midazolam의 점막하 투여 용량에 따른 진정효과에 관한 연구

이화여자대학교 임상치의학 대학원 소아치과학교실, *의과대학 예방의학교실

이현정 · 백광우 · 정상혁*

Abstract

Sedative Effect of Sublingual Midazolam after Oral Chloral Hydrate or Hydroxyzine in Children

Hyunjung Lee, Kwangwoo Baek, and Sanghyuk Jung*

Department of Pediatric Dentistry, Ewha Womans University Graduate School of Clinical Dentistry,

*Department of Preventive Medicine, College, Ewha Womans University, Seoul, Korea

Recently combining regimen of minimal doses of chloral hydrate, hydroxyzine and midazolam is good in sedation of children. Midazoalm, water soluble benzodiazepine, has rapid onset and relatively short duration of action. And midazolam has prospective amnesic effect. With these advantages midazolam is popular in conscious sedation for children.

This study was to reveal the dose-dependency of behavior and physiologic effects of sublingual midazolam. Sedation records were surveyed retrospectively, of which the patients admitted from April, 2005 to July, 2007. we assigned three groups according the dose of midazolam, 0.1 mg/kg, 0.2 mg/kg and 0.3 mg/kg, respectively and the behavioral evaluation was analyzed with Houpt scale statistically.

Combined sublingual midazolam increased the success rate in sedation and the vital signs were stable during sedation. (JKDSA 2008; 8: 16~21)

Key Words: Conscious sedation; Submucosal midazolam; Chloral hydrate; Hydroxyzine

서 론

치과치료 시 어린 소아환자의 경우 행동조절이 어려운 경우가 많다. 이런 경우 의식하 진정이나 전신마취가 이용된다. 그러나 보호자들은 전신마취에 대한 두려움과 고비용 때문에 일반적으로 보호자는 전

신마취보다 진정법에 의한 치과치료를 선호한다. (Hasty et al, 1991)

의식하 진정은 최소한의 의식만을 진정시킨 상태로 환자가 스스로가 기도를 유지할 수 있고, 물리적 자극이나 구두 명령에 적절히 반응할 수 있는 상태이다. 그러나 이러한 의식하 진정만으로는 소아환자에서 적절한 협조를 얻기 어려운 경우가 많다. 이때는 환아의 기도반사 기능은 유지되면서 구두명령에 반응하지 않는 깊은 진정이 요구된다(AAPD guideline, 2004)

소아의 행동이나 치과치료의 양, 술자의 치료능력과 경험 등에 의해 진정법의 사용여부를 결정하

책임저자 : 백광우, 서울시 양천구 목동 911-1번지
이화여자대학교 목동병원 소아치과학교실
우편번호: 158-710
Tel: +82-2-2650-2660, Fax: +82-2-2650-5764
E-mail: pedobaek@ewha.ac.kr

게 된다. 이때 사용되는 진정방법이나 약물의 종류는 다양하기에, 술자는 약물의 약리작용, 사용방법의 장단점을 잘 알고 있어야 한다.

현재까지 소아치과에서 진정에 가장 많이 사용하는 약물은 chloral hydrate이며 소아의 안전을 위하여 경구복용방법으로 시행하고 있다. Hydroxyzine은 진토작용이 있으며 chloral hydrate와 병용투여할 때 상승된 진정 효과를 나타낸다(Moore et al, 1984)

그러나 chloral hydrate의 성공률은 18%에서 90%로 다양하였고 낮은 성공률을 보이는 경우의 대부분은 chloral hydrate의 용량이 적었다. Chloral hydrate의 용량은 증가시키지 않으면서 진정효과를 증대시키기 위한 방법은 다른 약물과 혼합사용하는 것이다. (Nathan, 1987)

최근 Benzodiazepine계열의 midazolam이 다양한 방법으로 소아의 진정법에 사용되고 있다.

이 약물의 약리적 특성은 항불안, 진정, 최면, 근육이완, 선행성 기억상실과 같은 효과가 있으며, 작용 발현이 신속하고 짧은 작용시간을 가진다. 경구 복용뿐 아니라 정맥주사, 근육주사, 비강내 투여 등 다양한 방법으로 사용할 수 있다(Chowdhury, 2005; Jensen, 2002; Lam et al, 2005).

Chloral hydrate 경구복용과 아산화질소 흡입을 이용한 진정에 midazolam을 추가투여하는 방법은 2004년에 처음 소개되었다. 점막하 주사는 근육주사와 유사한 작용경로와 약역동학적 기전을 가진다고 한다. 점막하 주사시 최대혈장 농도는 10분이며, 근육 주사는 20분이나 개인차를 보인다(Alfonzo-Echeverri E, 1990).

치과의사는 효과적인 진정약제뿐만 아니라 적절한 용량도 결정해야 한다. 나이, 체중에 따른 용량 결정은 신중하여야 한다.

이 연구의 목적은 midazolam의 용량에 따른 진정 성공률과 이에 따른 생리적 반응의 변화에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

이화여자대학교 목동병원 소아치과에서 2005년 4월부터 2007년 8월까지 진정법으로 치료받은 653명의 기록지를 검토하였다. 이 중 첫째, ASA 수준의

Table 1. Rating Scale for Overall Behavior by Houpt

Score	
6	Excellent - no crying or movement
5	Very good - some limited crying or movement
4	Good - difficult but all treatment performed
3	Fair - treatment interrupted but eventually all completed
2	Poor - treatment interrupted, only partial treatment completed
1	Aborted - no treatment rendered

(Houpt M, 1989)

건강한 상태를 가진 환아, 둘째, 15 내지 72개월 사이의 연령인 환아, 셋째, 수복치료 및 외과적 치료가 필요한 환아(봉합술과 발사는 제외함), 넷째, 행동조절이 불가능한 환아와 같이 이상의 네 가지 조건을 모두 만족하는 480사례를 선택하였다.

2. 연구방법

선택한 480사례 중 진정을 위해 사용한 약물의 종류에 따라 1군(120사례), 2군(253사례), 3군(107사례)로 나누었다. 세 군 모두 chloral hydrate (Pocral[®], 한림제약), hydroxyzine (Ucerax[®], 한국UCB), nitrous oxide를 사용하였고, 1군은 midazolam (Dormicum[®], 한국로슈)을 추가로 0.1 mg/kg 미만 사용, 2군은 0.1-0.2 mg/kg, 3군은 0.2-0.3 mg/kg (단, 총 용량은 5 mg 이하 사용) 사용한 사례였다. 세 군 모두 chloral hydrate를 40-60 mg/kg, hydroxyzine을 1 mg/kg 경구복용 하였으며, N₂O의 농도는 50%를 넘지 않도록 하고, 추가로 midazolam을 협측 진정에 주사 하였다.

치료 전 모든 소아는 전신병력에 대해 문진과 술 전 신체평가를 받았다. 신체 평가는 술 전 SpO₂, 심박수, 몸무게, 호흡음과 기도개방성을 검사하였다. 술 전 기록에는 술 전 공복상태와 진정을 위한 금기증 여부를 기록하였다. 약 복용 후 대기실에서 졸려하거나 잘 때까지 보호자가 돌보도록 하였다.

약물 복용 40분 후 치료실로 이동시켜 Papeete board[®] (Clark Association, Charlton City, MA)에 신체를 고정시켰다. Full face mask를 이용하여 100% O₂, 점차 N₂O농도를 증가시키면서 심박수와 동맥혈

Table 2. Demographic Data

	그룹 1	그룹 2	그룹 3	P value
개체 수	120	253	107	
나이(개월)	43.53 ± 18.8	41.54 ± 14.08	42.31 ± 17.90	0.376
몸무게(kg)	16.30 ± 4.78	15.90 ± 2.77	16.29 ± 3.55	0.230
성별(남/여)	66/55	131/122	62/45	0.627

The values are mean ± SD.

Table 3. Midazolam 용량에 따른 진정효과

	Adjusted ORa	95% CI ^b	
		하 한	상한
그룹 1*	0.164	0.035	0.766
그룹 2	0.485	0.202	1.162
그룹 3	1.0		

a: adjusted odds ratio, b: 95% Confidence interval, *: significant at P < 0.05 from multiple logistic regression analysis.

Table 4. Midazolam 용량에 따른 구토반응

	Adjusted ORa	95% CI ^b	
		하 한	상한
그룹 1	0.793	0.322	1.949
그룹 2	0.629	0.284	1.395
그룹 3	1.0		

a: adjusted odds ratio, b: 95% Confidence interval, *: significant at P < 0.05 from multiple logistic regression analysis.

산소포화도를 감시하기 위해 Pulse oximeter (Nellcor Co, Hayward, CA)를 장착했다. 환자의 진정상태가 양호하면 full face mask를 nasal hood로 교체하고, 50%정도의 N₂O를 3-6 L/min속도로 흡입시켰다. 상악 유구치부의 혈측 진정 부위에 도포마취와 국소마취를 시행한 후 5cc syringe를 이용하여 midazolam을 점막하 주사하였다. Midazolam을 점막하 주사한 부위에는 치료를 시행하지 않았다.

치료를 시행하는 동안 보조자는 환자의 생징후, 행동상태, 구토 증세를 감시하고 기록하였다. 생리적 측정값은 5분 간격으로 기록하였다. 치료중 환자의 행동은 Q (quiet), C (crying without struggling), M (movement without crying), S (struggling & crying)로 구분하여 매 5분마다 평가하였다.

술중 기록된 Q, C, M, S와 같은 행동이 있는 경우가 빈도수와 시간, 치료 내용을 이용하여 Houpt scale로 전체적인 행동을 평가하였다(Table 1). Overall behavior가 1내지 3점일 경우를 진정효과가 없는 경우로, 5내지 6점일 경우를 진정효과가 있는 경우로 분류하였다. Scale 4의 경우는 환자가 자주 깨거나 치료가 중단된 경우가 있었지만 계획한 치료를 모두 완료하였으므로 진정효과가 있는 것으로 보았다.

1, 2, 3군의 진정효과와 구토반응을 비교하기 위해 multiple logistic regression분석을 하였고, midazolam 용량에 따른 동맥혈 산소 포화도와 맥박수의 변화를 알아보기 위해 one-way ANOVA 분석을 시행하였다.

결 과

그룹간 비교에서 남자와 여자, 평균 연령 및 몸무게는 Table 2와 같았고, 각 그룹 간 유의한 차이가 없었다(Table 2).

그룹 1이 그룹 3에 비해 진정효과가 낮고 유의한 차이를 보였으며, 그룹 2와 3의 진정 효과는 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 3).

구토반응은 midazolam의 용량 증가와 관련성 없었다(Table 4).

Midazolam 용량에 따른 동맥혈 산소 포화도와 맥박수는 세 그룹 간 유의한 차이가 없었다(Table 5).

고 찰

이 연구는 이미 시행한 진정법을 후향적으로 조

Table 5. Midazolam 용량에 따른 동맥혈 산소 포화도와 맥박수

	동맥혈 산소포화도(%)	맥박수(beats/min)
그룹 1	98.9 ± 0.8	104.4 ± 13.1
그룹 2	98.8 ± 0.9	103.5 ± 16.2
그룹 3	98.8 ± 0.8	105.1 ± 11.0
P value	0.483	0.425

The values are mean ± SD.

사한 연구이다. 따라서 연구대상이 된 환자들의 연령과 체중에서 넓은 분포를 보이며, 치료의 양과 내용, 시간도 다양하였다. 또한 실제로 진정 수준은 약물의 용량뿐만 아니라 환자의 신체적 활동성, 술 전 협조도, 과거 진정 경험, 진료당시 감정상태, 위장관 상태 등에 따라 많은 영향을 받는다(Drummond et al, 1984). 따라서 위의 변수에 의해 같은 환자에게 동일 용량을 투여한 경우에도 다양한 진정이 이루어질 수 있으므로 본 연구에서도 변수로 작용하였을 것이다.

술자는 진정치료의 경험이 있는 전공의 2년차 이상으로 한정하였다. 하지만 술자마다 개인차가 존재하며, 술자가 치료 시 사용된 약물에 대해 알 수 있었으므로 주관성의 배제는 완벽하지 않았다. 약물 복용 후 진료실 내로 들어와 진료의자에 눕는 시간이 모두 동일하지 않았지만, chloral hydrate의 최대 혈중 농도 시간인 40-50분으로 맞추었다.

진정법의 실패를 정의하는 기준은 객관적으로 판단하기 어려우므로 진정효과 있음과 없음으로 평가하여 비교하였다. 진정 효과 있음과 없음을 구분하기 위해 진정법 시행동안 나타난 환자의 행동, 치료 내용과 시간을 고려하여 만든, Houpt의 overall behavior scale을 사용하여 점수로 나타내었다. 이 방법은 임상가들에게 유용한 정보를 제공할 수 있으나, 한 술자에게 만족할 만한 환자의 행동이 다른 술자에게는 만족스럽지 못할 경우가 생길 수 있다. 또한 환자 행동의 민감한 차이를 단순히 점수화하여 평가하였으므로 미흡한 부분이 있었다.

이번 연구에는 1, 2, 3 그룹 모두 90% 이상의 진정효과 있음의 결과가 나왔다. 전체적으로는 480사례 중 95% (456사례)에서 진정효과가 있었다.

진정효과가 없었던 사례의 기록지를 검토해 보았

을 때 몇몇 사례에서 유의할 만한 점이 발견되었다. 한 사례의 경우 시술 중 확인한 tonsil size의 크기가 양쪽의 tonsil이 중앙에서 만나는 kissing tonsil이었다. 이로 인해 환아의 자발적 기도유지가 어려워 계속 환아가 울거나 심하게 움직인 것으로 사료된다. 또한 시술중 물이 환아의 인후부로 흘러들어가서 기도반사 반응으로 나타난 기침과 구토, 이에 따른 환아의 부정적 행동이 치료효과 없음의 결과로 나타난 경우도 있었다. 환아의 위장관 상태에 의한 진정 실패의 사례가 있었는데 시술 후반부까지 계속 울음과 움직임을 반복하다가 구토반응을 2회까지 나타낸 후 비로소 진정된 반응을 보였다.

이로 미루어보아 술전 tonsil size의 점검, 술중 환아의 상태를 계속 점검하며, 물이 최대한 기도로 넘어가지 않도록 하는 것이 진정을 효과적으로 할 수 있는 방법이라고 사료된다.

Chloral hydrate를 이용한 경구진정법의 성공률은 18%에서 90%로 다양하였고 낮은 성공률을 보이는 경우의 대부분은 저용량(50 mg/kg 이하)과 관계있는 것으로 보고 있다. 이번 연구에서 chloral hydrate의 용량은 40 mg/kg에서 60 mg/kg의 사이에 고루 분포하였다. 60 mg/kg의 chloral hydrate를 경구투여한 환자에게도 적정 수준의 진정을 달성하기 쉽지 않은 경우가 있었으며, 이는 환자에 따라 적절한 chloral hydrate의 용량이 다양하며 그 양을 예상하기 어렵다는 것을 알 수 있다.

이러한 점에서 구강 협점막하로 midazolam을 추가 투여하는 것은 많은 장점을 가진다. 점막하 투여는 15분 내에 발현효과를 나타내고 15-80분의 짧은 작용시간을 가지며 근육주사와 거의 비슷한 효과를 나타낸다. Midazolam의 약리학적 작용도 점막하 투여와 근육내 투여가 서로 비슷하다. 따라서 chloral hydrate복용 후 진정 상태가 얇은 경우 midazolam의 점막하 투여로 적절한 진정수준으로 유도할 수 있으며, 그 수준에 빠르게 도달할 수 있다. 또한 점막하 투여는 점적이 가능하여 치료 계획이나 과정에 맞추어 술자가 진정도와 치료 시간을 조정할 수 있다. 이번 연구에서 그룹 2와 3의 진정효과가 그룹 1보다 유의성 있게 높았던 이유는 환아가 부정적 행동 반응을 보일 때 midazolam을 적절한 시기에 점적 투여하여 환아의 진정깊이를 조절했기 때문이라고 사료된다.

Midazolam의 용량에 따른 1, 2, 3 그룹의 구토반응은 세 그룹에서 모두 유의한 차이를 나타내지 않았다. 구토반응은 총 사례 중 7.9% (38사례)에서 나타났으며 midazolam의 용량 증가와 관련이 없는 것을 알 수 있었다. 실제로 진정 시 구토반응은 chloral hydrate의 높은 용량(60 mg/kg)과 관련이 있다. 아산화질소를 사용하는 경우에 50%이상의 고농도를 흡입 시키거나 한 시간 이상 사용하는 경우, 농도증감을 자주하는 경우 구토를 유발 할 가능성이 커진 다(Malamed, 2003).

Midazolam은 호흡과 심혈관 기능을 최소로 억제 하며, 혈장내 국소마취 농도를 높이는 작용도 없다 (Kupetzky and Houpt, 1993). Meperidine에 비해 짧은 작용시간과 chloral hydrate에는 나타나지 않는 선행성 기억상실의 효과를 보이는 진정제로서의 약물학적 장점을 가진다(Garty, et al 1986). Myers에 따르면 chloral hydrate를 경구복용하고 점막하 midazolam을 추가투여한 2-5세의 환아의 평균 hear rate와 respiratory rate, blood pressure가 정상범위에 있다고 보고하였다. 실제 이번 연구에서도 1, 2, 3군 모두 산소포화도와 맥박수가 모두 정상범위에 있었고 각 그룹 간에 유의할 만한 차이가 없었다. 이로 인해 midazolam의 병용투여로 인한 순환 및 호흡억제의 위험성이 증가하지 않는다는 것을 알 수 있었다 (이영은, 2005).

그러나 점막하 주사법에 따른 부작용과 위험성에 대한 연구는 아직 미흡한 실정이다. Midazolam은 barbiturate나 alcohol같은 약물과 함께 사용시 CNS억제 효과가 증대되어 기도 폐쇄나 저호흡증 등의 부작용이 발생할 위험성이 커질 수 있다. Chloral hydrate의 대사산물로 trichloroethanol이 생성되는데 이는 알코올 유사물질로 chloral hydrate와 midazolam을 병용사용시 호흡억제 유발 가능성이 증가되므로 더욱 주의가 필요하며 blood pressure와 호기말 이산화탄소분압 측정이 추천된다(Myers et al, 2004).

또한 점막하 주사방법은 경구복용과 달리 빠른 흡수를 보이는 만큼 더욱 세밀한 주의를 필요로 한다.

결 론

1. Midazolam 점막하 병용 투여시 진정 성공률이 95%이었다.

2. 진정효과는 midazolam 0.1 mg/kg 용량이 0.2-0.3 mg/kg보다 적었고, 0.1-0.2 mg/kg과 0.2-0.3 mg/kg은 유의한 차이가 없었다.
3. 구토반응은 7.9% (38사례)에서 나타났으며 midazolam 용량 증가와 관련 없었다.
4. 병용 투여에 의한 순환 및 호흡 억제 위험성은 증가하지 않았다.

참 고 문 헌

- 박미경, 김윤희, 정상혁, 백광우: Midazolam을 구강 점막 하로 병용 투여한 진정법의 안정성과 Houpt Scale을 이용한 진정효과에 대한 연구. 대한치과마취과학회지 2006; 6: 103-12.
- 이영은, 박미경, 김윤희, 정상혁, 백광우: 소아 진정 시 구강 점막하로 투여한 Midazolam의 효과에 관한 연구. 대한치과마취과학회지 2005; 5: 101-8.
- 이영은, 박미경, 김소영, 김윤희, 정상혁, 백광우: 점막하 Midazolam의 병용투여 시 BIS분석을 이용한 진정 평가. 대한소아치과학회지 2007; 34: 91-8.
- 유지혜, 김윤희, 정상혁, 백광우: 구강점막 하 주입 Midazolam과 경구 투여한 chloral hydrate의 용량에 따른 산소 포화도 및 생징후 변화에 대한 비교 연구. 대한치과마취과학회지 2006; 6: 89-97.
- American Academy of Pediatric Dentistry: Clinical guideline on the elective use of conscious sedation, deep sedation and general anesthesia in pediatric dental patients. *Pediatr Dent* 2004; 26: 95-203.
- American Dental Association. Council on Dental Education: Guideline for teaching the comprehensive control of pain and anxiety in dentistry. *J Dent Educ* 1989; 53: 305-10.
- Alfonzo-Echeverri E, Troutman KC, George W: Absorption and elimination of midazolam by submucosal and intramuscular routes. *Anesth Prog* 1990; 37: 277-81.
- Avalos-Arenas V, Moyao-García D, Nava-Ocampo AA, Zayas-Carranza RE, Fragoso-Ríos R: Is chloral hydrate/hydroxyzine a good option for paediatric dental outpatient sedation? *Curr Med Res Opin* 1998; 14: 219-26.
- Chowdhury J, Vargas KG: Comparison of chloral hydrate, meperidine, and hydroxyzine to midazolam regimens for oral sedation of pediatric dental patients. *Pediatr Dent* 2005; 27: 191-7.
- Peterson MD: Making oral midazolam palatable for children. *Anesthesiology* 1990; 73: 1053.
- Feld LH, Negus JB, White PF: Oral midazolam preane-

- sthetic medication in pediatric outpatients. *Anesthesiology* 1990; 73: 831-4.
- Folayan MO, Faponle A, Lamikanra A: A review of the pharmacological approach to the management of dental anxiety in children. *Int J Paediatr Dent* 2002; 12: 347-54.
- Griffin JW: Submucosal sedation 5-year pilot study. *Anesth Prog* 2000;47:88.
- Hasty MF, Vann WF Jr, Dilley DC, Anderson JA: Conscious sedation of pediatric dental patients: an investigation of chloral hydrate, hydroxyzine pamoate, and meperidine vs. chloral hydrate and hydroxyzine pamoate. *Pediatr Dent* 1991; 13: 10-9.
- Haupt M: Report of project USAP the use of sedative agents in pediatric dentistry. *Pediatr Dent* 1993; 15: 36-40.
- Kupietzky A: Midazolam: a review of its use for conscious sedation of children. *Pediatr Dent* 1993; 15: 237-41.
- Lam C, Udin RD, Malamed SF, Good DL, Forrest JL: Midazolam premedication in children: a pilot study comparing intramuscular and intranasal administration. *Anesth Prog* 2005; 52: 56-61.
- Moore PA, Mickey EA, Hargreaves JA, Needleman HL: Sedation in pediatric dentistry: a practical assessment procedure. *J Am Dent Assoc* 1984; 109: 564-9.
- Myers GR, Maestrello CL, Mourino AP, Best AM: Effect of submucosal midazolam on behavior and physiologic response when combined with oral chloral hydrate and nitrous oxide sedation. *Pediatr Dent* 2004; 26: 37-43.
- Nathan JE: Management of the refractory young child with chloral hydrate: dosage selection. *ASDC J dent Child* 1987; 54: 22-9.
- Primosch RE, Bender F: Factors associated with administration route when using midazolam for pediatric conscious sedation. *ASDC J Dent Child* 2001; 68: 233-8.
- Shapira J, Kupietzky A, Kadari A, Fuks AB, Holan G: Comparison of oral midazolam with and without hydroxyzine in the sedation of pediatric dental patients. *Pediatr Dent* 2004; 26: 492-6.
- Wilson S: The effects of nitrous oxide on pediatric dental patients sedated with chloral hydrate and hydroxyzine. *Pediatr Dent* 1998; 20: 253-8.