

# 치과치료를 위한 정주진정법에 사용되는 미다졸람에 대한 역설적 반응 -증례 보고 및 문헌고찰-

한양대학교 의과대학 치과학교실 구강악안면외과, \*치과교정과

전재윤 · 정세화 · 이병하 · 임재중\* · 황경균 · 심광섭 · 박창주

## Abstract

### Paradoxical Reaction to Midazolam Used in Intravenous Sedation for Dental Treatment -Report of a Case and Review of the Literature-

Jae-Yun Jeon, D.D.S., Se-Hwa Jung, D.D.S., Byung-Ha Lee, D.D.S., Jae-Jung Im\*, D.D.S.,  
Kyung-Gyun Hwang, D.D.S., Ph.D., Kwang-Sup Shim, D.D.S., Ph.D., and Chang-Joo Park, D.D.S., Ph.D.

Division of Oral and Maxillofacial Surgery, \*Division of Orthodontics, Department of Dentistry,  
College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

Midazolam, one of the most common benzodiazepine derivatives, is widely used in intravenous sedation for dental treatment without severe complications. However, paradoxical reactions to midazolam, including patient's unanticipated restlessness, agitation, hostility, and rage, have been frequently reported since the introduction of benzodiazepine. During outpatient intravenous sedation using midazolam for dental treatment, we experienced a paradoxical reaction to midazolam in a 28-year-old female patient. With a thorough review of the literature, the management of this complication and its various etiologies were discussed. (JKDSA 2009; 9: 104~107)

**Key Words:** Behavior and behavioral mechanisms; Benzodiazepine; Flumazenil; Midazolam

## 서 론

미다졸람은 벤조다이아제핀 계열의 진정제로 1976년 Fryer와 Walsler에 의해 처음 합성된 이래 의료영역에서 널리 사용되고 있다. 최근 치과치료를 위한 진정법이 보편화되면서 미다졸람에 대한 관심과 사용도 증가하고 있는 추세이다. 미다졸람은 안정적

인 수용성 구조로 수면유도 효과 있으며 항경련 효과, 근육이완 그리고 다른 벤조다이아제핀 계열의 약물과 같은 기억상실(amnesia) 효과가 있다. 기존의 벤조다이아제핀 계열의 다이아제팜보다 효능은 1.5-2배 정도 높으며 효과발현이 빠르고, 선행적(ante-grade) 기억상실 효과가 우수하다. 회복도 빨라 졸음이 덜하며 혈관 자극이 적어 혈전 정맥염이 생길 가능성이 낮아 최근 상당 부분 다이아제팜을 대체한 것으로 보인다(Arcanqeli et al, 2005). 미다졸람은 다른 벤조다이아제핀 계의 약물과는 달리 특징적으로 fused imidazole ring을 포함하고 있고 이는 미다졸람의 특징인 염기성, 안정성, 빠른 대사작용에 상당 부분 기여한다. 그리고 미다졸람은 혈장단백질

책임저자 : 박창주, 서울시 성동구 행당동 17번지  
한양대학교 의과대학 421호 치과학교실 구강악  
안면외과  
우편번호: 133-731  
Tel: +82-2-2290-8646, Fax: +82-2-2290-8673  
E-mail: fastchang@hanyang.ac.kr

에 잘 결합하며 대사는 간에서의 소포체 산화(hepatic microsomal oxidation)에 의한 수화 과정이 주를 이룬다. 주요 대사 산물은 1-hydroxymehtylmidazolam이며 소변으로 배출된다(Midtling, 1987).

벤조다이아제핀, 그 중 특히 미다졸람의 부작용에 대한 보고는 매우 적다. 그러나 미다졸람의 격정과 불안 감소라는 본래 작용과 달리 예상치 못한 불안감, 공격성, 적대감과 분노 등 역설적(paradoxical)인 반응도 지금까지 상당수 보고되었다(Ingram and Timbury, 1960; Litchfield, 1980; Rodrigo, 1991; Pena and Krauss, 1993; Fulton and Mullen, 2000; Weinbroum et al, 2001; Robin and Trieger, 2002). 본 교실에서는 치과치료를 위한 외래 최소/중간진정법 중 정주된 미다졸람에 대한 환자의 역설적인 반응을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

## 증 례

2009년에 45 kg, 28세의 여성 환자로 의학적 병력에는 특별한 사항은 없었다. 하악 좌측 제3대구치의 발거 및 결손된 하악 좌측 제2대구치 부위에 임프란트 식립이 예정되어 있었으며 치과기구에 의한 진동을 매우 꺼려서 진정법을 예정하였다. 진료 당일 보호자 없이 내원하였으며 치과치료에 긴장을 했는지 주변 사람들에게 과도하게 여러 사항들을 질문하였다. 환자의 오른팔에 정맥로를 확보하고 500 ml 하트만용액을 연결하고 환자감시를 시작하였다. 미다졸람(Dormicum, Hoffman-La Roche) 투약 전에 혈압은 135/95 mmHg이었고 맥박수는 110회/분이었다. 환자와 이야기를 나누며 3 mg의 미다졸람을 2분에 걸쳐 서서히 정주하였다. 임상적 최종 정후(clinical endpoint)를 얻기 위하여 2분의 환자 관찰 후 다시 2 mg의 미다졸람을 2분에 걸쳐 서서히 정주하여 환자가 편안함을 느끼며 말이 서서히 느려지고 윗눈꺼풀이 감기는 베릴 증후를 확인하였다. 환자의 불안과 공포는 많이 감소된 것으로 보였고 별다른 문제 없이 국소마취를 시행하였다. 국소마취 후 술식을 진행하기 위하여 환자에게 입을 벌리도록 지시하고 개구기를 물렸다. 접막질개 후 제3대구치의 발거를 위하여 고속의 핸드피스 사용하기 시작하자 환자는 마구 고개를 움직이며 치료에 불응하였다. 별다른 말은 하지 않았지만 지속

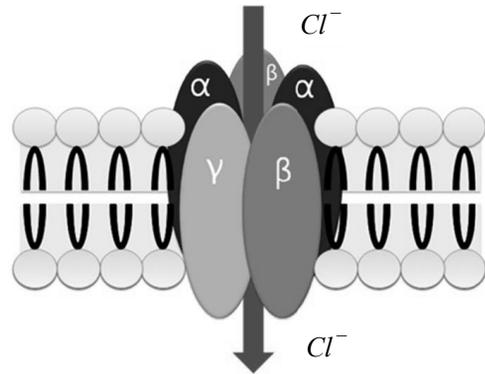
적으로 고속의 핸드피스 사용 시에는 치과치료가 불가능할 정도의 고개와 손, 그리고 상반신의 움직임 보였다. 일단 치과치료를 중단하고 환자를 관찰하자 환자는 곧 울기 시작하며 통제 불가능한 움직임이 나타났으며 활력징후는 혈압 148/100 mmHg, 그리고 맥박수는 123회/분으로 측정되었다. 구두 명령에 반응하지 않아 일단 플루마제닐(Annexate, Hoffman-La Roche) 0.2 mg을 5분 간격으로 두 번 정주하였다. 처음 미다졸람 정주 30분 후, 그리고 플루마제닐 정주 5분 후 환자는 안정되기 시작하였고 의료진의 구두명령에도 의도적으로 반응하였다. 환자는 그 동안의 일에 대한 기억은 없었으며 일단 모든 치과치료를 중단하고 환자를 회복시켰다. 2주 후 환자의 치과치료는 진신마취 하에 완료하였다.

## 고 찰

벤조다이아제핀 계열은 비교적 안전한 약물로 간주되며 1955년 합성된 chlordiazepoxide으로 시작되었다. Chlordiazepoxide의 경구투여 후 공격적인 행동에 대해 Ingram과 Timbury (1960)이 처음 보고하였다. Litchfield (1980)는 치과시술에 있어 다이아제팜의 정주 후 발생한 두 건의 부작용에 대해 보고하였는데 그는 약 16,000건의 시술을 통하여 약 29%의 환자가 말이 많아지고 울며, 경우에 따라 억제능력이 소실되고 흥분상태가 나타나는 등의 미약한 부작용을 보였다고 하였다. 발생률은 과용량인 경우와 3세에서 19세까지의 젊은 환자에서 더 높았다. Pena와 Krauss (1999)는 소아 응급처치를 위해 사용한 1,180건 중 7건에서 부작용이 나타났으며 이는 모두 미다졸람을 정주한 경우였음을 보고하였다. 이러한 합병증들은 이전에는 단지 보조적인 처치나 불특정한 길항제의 사용으로 처치되었으나 그 효과는 예측불가능한 단점이 있었다(Khan, 1997; Knaack Steinegger, 1997). 1990년대 초반 벤조다이아제핀 계의 특정 길항제인 플루마제닐이 이러한 부작용을 처치하기 위해 사용되기 시작하였으며 최근에도 가장 좋은 방법으로 제시된다(Rodrigo, 1991; Weinbroum et al, 2001; Robin and Trieger, 2002). 미다졸람의 역설적인 반응의 발생률은 약 10.2-29%까지 다양하게 나타나며 연령대는 주로 소아나 노인에서 주로 발생하는 것으로 보고되었다(Litchfield,

**Table 1.** Distribution and Location of  $\gamma$ -aminobutyric Acid (GABA)-A Receptor

Isoform (subtype)	Loci
$\alpha 1$	cortical areas and thalamus olfactory bulb, neocortex, hippocampal formation, cerebellum
$\alpha 2$	limbic system central nucleus of amygdala
$\alpha 3$	reticular activation system
$\alpha 5$	limbic system
$\alpha 6$	cerebellar granule cell
$\beta 3$	most brain areas
$\delta$	cerebellum and thalamus



**Fig. 1.** Configuration of  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA)-A receptor.

1980; Weinbroum et al, 2008).

부작용에 대한 처치는 체계적으로 진행해야 하는데 일단 모든 술식을 중지하고 환자를 안심시켜야 한다. 환자가 만약 공격적이고 흥분되어 있고 억제하지 못하면 미다졸람의 역설적 반응을 고려해야 하며 저산소증을 피하기 위하여 지속적으로 산소를 투여해야 한다. 플루마제닐의 투여 시 초기 용량으로 0.1-0.2 mg을 정주하기도 하고(Robin and Trieger, 2002), 0.3-0.4 mg을 정주하기도 한다(Weinbroum et al, 2008). 필요 시 환자의 반응을 관찰하며 3분 후에 같은 양을 정주하며 최대 1 mg이 추천된다. 일반적으로 플루마제닐의 효과 발현은 1-3분 후에 나타나고 최대 정점은 6분 정도 후에 나타난다(Robin and Trieger, 2002). 보고되지 않았지만 재진정과 다른 부작용이 일어날 수 있기에 지속적인 환자감시가 필요하다.

미다졸람의 역설적 반응을 투여된 미다졸람의 양이나 시술 시 투여된 국소마취제의 양, 통증, 추위, 그리고 환자의 성격(personality)과 연관시켜 설명하려 하지만 아직 확실한 것은 없어 보인다(Weinbroum et al, 2008). 오히려 분자생물학적 기전이 보다 이러한 미다졸람의 역설적 반응을 설명하는데 도움을 줄 것으로 사료된다. 이전에는 벤조디아제핀의 중추콜린성 효과(central cholinergic effect)에 기반하여 부작용을 치료하기 위하여 피조스티그민(physostigmine)을 사용하기도 하였으나(Van der Bijl and Roelofse, 1991), 최근에는 피조스티그민이 부분

적인 길항작용만을 가지며 서맥, 오심과 구토 등을 유발하여 더 이상 사용하지 않는다.

최근에는 Biggio와 Costa (1983)가 발견한  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) 수용체와 관련된 설명이 가장 유력하다. 벤조디아제핀 계의 진정제도 이에 작용하며 수용체를 활성화 시킬 경우 진정에서 과활성(hyperactivity) 범위의 다양한 반응이 유도되기 때문이다. Benson 등(1998)은 동물실험에서 유전자 재조합 기법을 이용하여 GABA 수용체의 소단위(subunit) 구성과 각 작용을 보고하였다. 그 중 GABA-A 수용체를 구성하는 18개의 소단위가 포유류에서 존재하며(Whiting et al, 1999), 주요 소단위가 존재하는 위치는 Table 1과 같다. 미다졸람과 같은 벤조디아제핀은 GABA-A 수용체 소단위 중  $\alpha$ -1,  $\alpha$ -2,  $\alpha$ -3 그리고  $\alpha$ -5에 비슷한 친화력으로 결합하며 이러한 GABA 수용체의 소단위들 중 한 개의 단독 돌연변이(single mutation)도 벤조디아제핀의 반응에 큰 영향을 미친다(Mohler and Okada, 1977). 포유류와 비슷한 약리작용을 갖는 GABA-A 수용체를 만들기 위해서는 다양한 소단위 중 적어도 하나의  $\alpha$ , 하나의  $\beta$ , 그리고 하나의  $\gamma$  소단위가 요구된다(Fig. 1). 그 중  $\alpha$  소단위의 연구에 초점이 맞춰져 있으며, 이는 벤조디아제핀이 여기에 주로 결합하기 때문이고  $\alpha$  소단위들이  $\beta$ 와  $\gamma$  소단위들과 결합하여 다양한 약력학적인 반응을 나타내기 때문이다(McKernan et al, 1991). 예를 들어  $\alpha$ -2 소단위를 가진 수용체는 항불안 효과(anxiolysis)가 있는 반면  $\alpha$ -1 소단위는 진정(sedation), 항경련작용(anticonvul-

sion) 그리고 선행성 기억상실 작용을 나타낸다 (Rudolph et al, 1999; Low et al, 2000). 이러한 GABA-A 수용체의  $\alpha$  소단위 또는  $\beta$ 와  $\gamma$  소단위와의 결합구성이 미다졸람의 역설적인 반응을 설명할 수 있는 가장 중요한 열쇠이지만 아직 정확하게 밝혀지지는 않았다.

전반적으로 벤즈디아제핀의 약동학은 지용성, 대사 안정성, 수용체 친화력, 농도, 이질성(heterogeneity), 점유율, 길항제, 조절, 뇌의 어떤 영역에서의 수용체 분포형과 수용체 병리학 등의 많고 다른 요인들에 의해 중재된다(Robin and Trieger, 2002). 미다졸람의 역설적 반응에 대한 정확한 원인과 치료를 위해서 분자생물학적으로 이러한 수용체 구성에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

### 참 고 문 헌

Arcangeli A, Antonelli M, Mignani V, Sandroni C: Sedation in PACU: the role of benzodiazepines. *Curr Drug Targets* 2005; 6: 745-8.

Benson JA, Karin L, Keist R, Mohler H, Rudolph U: Pharmacology of the recombinant gamma-aminobutyric acid receptors rendered diazepam-insensitive by point-mutated alpha-subunits. *FEBS Lett* 1998; 431: 400-4.

Biggio G, Costa E: Benzodiazepine recognition site ligands: biochemistry and pharmacology. In: *Advances in Biochemical Psychopharmacology*. New York, Raven Press. 1983, pp 1-260.

Fulton SA, Mullen KD: Completion of upper endoscopic procedures despite paradoxical reaction to midazolam: a role for flumazenil? *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 809-11.

Ingram IM, Timbury GD: Side effects of Librium. *Lancet* 1960; 2: 766-75.

Khan LC, Lustik SJ: Treatment of a paradoxical reaction to midazolam with haloperidol. *Anesth Analg* 1997; 85: 213-5.

Knaack-Steinegger R, Schou J: Therapy of paradoxical

reactions to midazolam in regional anesthesia. *Anaesthesist* 1987; 36: 143-6.

Litchfield NB: Complications of intravenous diazepam--adverse psychological reactions.(An assessment of 16,000 cases). *Anesth Prog* 1980; 28: 175-83.

Low K, Crestani F, Keist R: Molecular and neuronal substrate for the selective attenuation of anxiety. *Science* 2000; 290: 131-4.

McKernan RM, Cox P, Gillard NP, Whiting P: Differential expression of GABA-A receptor alpha-subunits in rat brain during development. *FEBS* 1991; 286: 44-6.

Midtling JI: Midazolam: a new drug for intravenous sedation. *Anesth Prog* 1987; 34: 87-9.

Mohler H, Okada T: Benzodiazepine receptor: demonstration in the central nervous system. *Science* 1977; 198: 849-51.

Peñ BM, Krauss B: Adverse events of procedural sedation and analgesia in a pediatric emergency department. *Ann Emerg Med* 1999; 34: 483-91.

Robin C, Trieger N: Paradoxical reactions to benzodiazepines in intravenous sedation: a report of 2 cases and review of the literature. *Anesth Prog* 2002; 49: 128-32.

Rodrigo CR: Flumazenil reverses paradoxical reaction with midazolam. *Anesth Prog* 1991; 38: 65-8.

Rudolph U, Crestani F, Benke D: Benzodiazepines actions mediated by specific gamma-aminobutyric acid receptor subtypes. *Nature* 1999; 401: 796-800.

Van der Bijl P, Roelofse JA: Disinhibitory reactions to benzodiazepines: a review. *J Oral Maxillofac Surg* 1991; 49: 519-23.

Weinbroum AA, Szold O, Ogorek D, Flaishon R: The midazolam-induced paradox phenomenon is reversible by flumazenil. *Epidemiology, patient characteristics and review of the literature. Eur J Anaesthesiol* 2001; 18: 789-97.

Whiting PJ, Bonnert TP, McKernan RM: Molecular and functional diversity of the expanding GABA-A receptor gene family. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 868: 645-53.