소아에서 비강내와 설하점막을 통해 마취전 투약된 Midazolam의 효과 비교

한일병원 마취과

정 해 정 · 유 종 천 · 김 규 삼

= Abstract =

Comparison of Intranasal and Sublingual Midazolam as a Preanesthetic Medication in Pediatric Patients

Hae Jeong Jeong, M.D., Jong Cheon Yu, M.D. and Kyu Sam Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, Hanil Hospital, Seoul, Korea

Background: The perfect preanesthetic medication and its ideal route of administration are still debated. Transmucosal administration of midazolam has been of interest because of the rapid, reliable onset of action, predictable effects and avoidance of injections. Because many medications are well absorbed from the mucosa, we conducted a randomized, prospective, blinded study to compare acceptance and efficacy of intranasal and sublingual administration of midazolam as a preanesthetic medication in children.

Methods: One hundred twenty eight patients aged 0.5-12year were stratified by age: 38 infants and toddlers, 0.5-3yr; 48 preschoolers, 3.1-7yr; and 42 school age, 7.1-12yr. They were randomized to received 0.2 mg/kg of midazolam in the nose or under the tongue. Hemoglobin oxygen saturation by pulse oximetry and sedation score were recorded before drug administration, at 2.5min intervals for 15min, at separation from parents and during induction with enflurane in O₂. Retention time of sublingual drug and duration of crying were recorded.

Results: The incidence of crying at the time of administration of midazolam was greater following intranasal compared with sublingual administration (60% vs 17%, $p < 0.05$). Within age groups, only infants and toddlers showed a significant difference in the incidence of crying between treatment groups. Significant changes in sedation occurred in both groups from 2.5min after administration.

Conclusions: Sublingual midazolam is better accepted than intranasal midazolam as a preanesthetic sedative in children. (Korean J Anesthesiol 1996; 31: 575 ~ 580)

Key Words: Anesthetic techniques: transmucosal. Hypnotics, benzodiazepine: midazolam. Pre-medication.

서 론

소아 환자에서 마취전 투약은 마취과 의사에게 상

당히 어려운 문제이다. 소아 환자는 생소한 병원 환경과 부모로부터 떨어져야 한다는 사실을 알고 있으며, 수술의 필요성을 이해하지 못하며, 대화를 통한 신뢰감 형성에 어려움을 지니고 있다. 두려움을 느낀 소아 환자는 정신적¹⁾, 생리학적^{2,3)} 문제점에 봉착할 수 있다. 소아의 정신적인 반응에 영향을 미

칠 수 있는 요소는 연령, 부모, 인종, 사회 경제적 요건, 질병의 상태나 정도, 과거 입원 경력, 병원 환경 등이 있다⁴⁾. 이러한 소아에서 마취전투약은 근심, 걱정을 감소 시키며 정신적 피해를 줄일 수 있다.

마취전투약으로서 수용성 benzodiazepine 계열인 midazolam(Dormicum[†])은 불안 해소를 위해 근육⁵⁾, 항문^{6,7)}, 경구⁸⁾로 투여 할 수 있다. 그러나 이러한 투여 경로는 근육 주사시 통증이 있으며, 항문이나 경구 투여시 작용 발현 시간이 느리며, 경구 투여시 회복이 늦다는 단점이 있다. 그러나 혈관이 풍부하게 발달한 점막을 통한 약물의 투여는 상기 단점을 피할 수 있고 전신 순환계내로 약물이 직접 빠르게 흡수되어 작용시간이 빠르며, 문맥 순환계를 통해 간에 의한 약물의 대사를 방지 할 수 있다⁹⁾.

이에 저자들은 midazolam을 혈류 공급이 풍부하고 약물 투여가 용이한 비강과 설하 점막을 통하여 소아 환자에게 투여하는 두가지 방법을 사용하여 수술 전 안정과 불안해소 정도, 마취 유도에 미치는 영향과 부작용을 비교 평가 하고자 하였다.

대상 및 방법

1) 연구 대상

한일 병원에 입원하여 정례 수술을 받을 예정인 6개월부터 12세 이하인 소아 환자중 전신상태가 양호한 미국 마취과 학회 전신 상태 분류(ASA physical status) 1 또는 2인 환자 128명을 대상으로 하였다. 환자의 부모에게 실험 방법을 설명하고 동의를 구하였으며 상기도 감염 환자, 정맥로 확보가 어려운 환자, 정맥 마취 유도가 필요한 환자는 연구에서 제외하였다. 대상 환자를 두군으로 나누어 midazolam(5 mg/ml)을 I군(57명)은 비강내로, II군(71명)은 설하 내로 무작위로 투여 하였다. 두 군의 환자는 연령에 따라 영유아(6개월~3세, n=38), 취학전아동(3.1~7세, n=48), 취학아동(7.1~12세, n=42)으로 세분화 하였다.

2) 연구 방법

마취 시작 30분전에 환자를 부모와 함께 회복실로 옮긴후 맥박산소계측기(s-100e pulse oximeter, SiMed, USA)를 장착하고 맥박산소포화도(SpO₂), 심박수, 진정점수[Wilton's sedation score(Table 1)]를 기록 하였

Table 1. Behavior Scoring System

Criterion	Score
Agitated	1
Alert	2
Calm	3
Drowsy	4
Asleep	5

다. 실험 약물을 투여하기전 울음의 유, 무를 기록 하였으며, 약물의 투여와 자료의 측정에 관여하는 연구자는 서로 다르게 하였다. I군의 환자는 회석되지 않은 midazolam 0.2 mg/kg을 주사바늘을 제거한 주사기를 사용하여 한쪽 코의 점막에 빠르게 투여 하였다. II군의 환자는 상절치의 후부에 혀의 끝을 위치 시킨 후 회석되지 않은 midazolam을 혀 아래에 투여한 후 입을 다물고 30초 동안 삼키지 못하게 하였다. 약물 투여 후 울음의 유, 무와 삼키기 전 설하 내 약물 정체 시간을 기록 하였다. 맥박산소계측기 장착하기 전과 후, 약물 투여 직후와 약물 투여 후 15분 동안 2분 30초마다 맥박산소포화도, 심박수, 진정점수를 기록 하였으며, 부모에게 환자를 돌보거나 좋아하는 행동을 취하도록 하였다. 약물 투여 17분 후 부모로부터 환자를 격리한 후 수술실로 이송 하였으며 맥박산소포화도, 심박수, 진정점수를 측정한 후 마스크를 통해 60% 아산화 질소와 산소를 투여 하면서 enflurane의 농도를 점차 증가시켜 흡입마취 유도를 한 후 정맥로를 확보 하였다.

3) 약물의 효과에 대한 환자 상태의 평가

부모로부터 떨어져 마취 유도 전까지 약물의 효과와 안전도를 평가하기 위하여 환자의 상태를 매우 만족, 만족, 불만족 상태로 분류 하였다. 매우만족 상태는 진정점수가 3 이상, 맥박산소포화도가 95% 이상이며 울지 않는 경우, 만족 상태는 진정점수가 2이며 맥박산소포화도가 95% 이상이며 울지않는 경우, 불만족 상태는 진정점수가 1이며, 맥박산소포화도가 95% 미만이며 우는 경우로 하였다.

4) 자료 분석

연구 결과는 진정점수를 제외한 자료는 평균 또는 빈도(%)±표준 편차로 나타내었다. 심박수와 맥박산소포화도는 repeated-measures analysis of variance를 이용하여 분석 하였다. 약물 투여, 맥박산소계측기 장착, 부모로부터 격리시와 마취 유도시 울음의 빈도는 chi-square analysis를 이용 하였다. 맥박산소계측기 장착, 부모로부터 격리나 마취 유도과 같은 스트레스에 의한 환자의 행동 변화의 평가는 Wilcoxon signed rank test를 이용하여 스트레스 받기 직전과 직후의 진정점수를 비교하였다. 실험중 각각의 같은 시점에 있어서 진정점수에 대한 약물 투여 방법의 효과를 비교하기 위하여 Wilcoxon rank sum test를 이용하여 그룹간 분석을 시행하였다. 통계학적 의의는 $p<0.05$ 를 의미하는 것으로 간주하였다.

결 과

두 군간의 연령, 성별, 체중은 유사하였다(Table

Table 2. Characteristics of the Subjects

		Sublingual	Intranasal
Age (yr)	Infants	2.8±0.5	2.2±0.6
	Preschool	5.3±1.0	5.6±1.3
	School	9.8±1.2	10.0±1.2
	Total	6.4±2.9	5.5±3.4
Weight (kg)	Infants	14.2±4.4	12.4±2.2
	Preschool	19.9±4.5	20.6±5.7
	School	34.7±9.1	34.7±8.0
	Total	24.3±10.6	21.3±10.6
Sex(M : F)	Infants	13 : 2	15 : 8
	Preschool	25 : 5	14 : 4
	School	14 : 12	9 : 7
	Total	52 : 19	38 : 19

M: male F: female. Data are shown as mean±S.D.

Fig. 1. Changes in sedation score following intranasal and sublingual midazolam. Y-axis represents the percentage of patients at each sedation score (shown over time on the X-axis). Patients were separated from parents at 17min and anesthesia was induced at 20min. * $p<0.05$ versus before pulse oximetry apply (Wilcoxon signed rank test). † $p<0.05$ versus intranasal (Wilcoxon rank sum test).

2). 마취전 약물 투여에 앞서 두 군간의 환자의 행동, 맥박산소계측기 소식자(pulse oximeter probe)를 장착하기 전, 후의 진정점수와 우는 환자의 빈도는 통계학적으로 차이가 없었다.

비강내와 설하로 midazolam을 각각 투여한 후 진정점수의 변화(Fig. 1)를 보면 맥박산소계측기 장착 전에 비하여 약물 투여후 2분 30초 이후에 두 군 공히 의미 있는 변화를 보였다. 설하로 투여한 군에서는 약물 투여전과 약물 투여직후 진정점수의 별다른 변화를 보이지 않고 있으나 비강내 투여군에서는 약물 투여직후 약물 투여전에 비해 유의한 진정점수의 감소를 보였으며, 특히 비강내 군중 영유아에서만 의미 있는 차이를 보였다. 부모로부터 환자를 격리 시 두 군 공히 영유아에서는 진정점수의 차이를 보이고 있으나 취학전아동과 취학아동에서는 별다른 차이를 보이지 않았다. 각각의 같은 시점에서 진정점수에 대한 약물 투여 방법의 효과를 비교해 보면 두 군간에 약물 투여후 5분까지 의미 있는 차이를 보이고 있으며, 부모로부터 환자를 격리시나 수술장 도착후에는 두 군간에 의미 있는 변화를 보이지 않았다.

맥박산소포화도는 실험중 의미있는 변화가 없었으며 모든 환자에서 95% 이상 유지되었다. 심박수는 맥박산소계측기의 장착, 약물 투여와 부모로부터 환자를 격리시 증가하였다. 부모로부터 환자를 격

리시와 마취 유도전의 우는 빈도는 두 군간에 별다른 차이를 보이지 않았다. 그러나 비강내로 midazolam을 투여한 군은 약물 투여후 30초 이내에 우는 빈도가 60%로서 설하내로 투여한 군의 17%보다 유의하게 높았다. 연령별로 세분한 군에서는 영유아만이 약물 투여후 두 군간의 우는 빈도에서 통계학적인 차이를 보였다(Table 3).

약물의 효과와 안전도를 평가하기 위한 환자의 상태는 비강내와 설하로 투여한 군간에 별다른 차이를 보이지 않았다. 나이에 따라 세분화한 영유아군에서는 비강내와 설하로 midazolam을 투여하여 각각 43%와 33%의 불만족 상태를 보이고 있으나 취학전아동과 취학아동에서는 불만족 상태를 전혀 보이지 않았다(Table 4). 설하로 midazolam을 투여한 군에서

Table 3. Crying in Response to Midazolam Application

Age	Sublingual	Intranasal
Infants	47%(7/15)*	100%(23/23)
Preschool	13%(4/30)	39%(7/18)
School	4%(1/26)	25%(4/16)
Total	17%(12/71)*	60%(34/57)

The incidence of crying at the time of administration of midazolam. * $p < 0.05$ versus intranasal(chi-square test)

Table 4. Overall Efficacy and Safety of Transmucosal Midazolam

Group		Excellent	Satisfactory	Unsatisfactory
Infants	IN	48%(11/23)	9%(2/23)	43%(10/23)
	SL	53%(8/15)	13%(2/15)	33%(5/15)
Preschool	IN	89%(16/18)	11%(2/18)	0%(0/18)
	SL	83%(25/30)	17%(5/30)	0%(0/30)
School	IN	100%(16/16)	0%(0/16)	0%(0/16)
	SL	100%(26/26)	0%(0/26)	0%(0/26)
Total	IN	75%(43/57)	7%(4/57)	18%(10/57)
	SL	83%(59/71)	10%(7/71)	7%(5/71)

Sedation scores at separation from parents as well as SpO₂ at this time were grouped and rated without knowledge of drug treatment group. Each patient's record was rated as the least favorable of the following: 1) excellent (Wilton's sedation score ≥ 3 and SpO₂ $\geq 95\%$), 2) satisfactory (Wilton's sedation score = 2 and SpO₂ $\geq 95\%$), 3) unsatisfactory (Wilton's sedation score = 1 and SpO₂ $< 95\%$). IN ; intranasal, SL ; sublingual

약물을 30초내에 삼키거나 뱉어버린 환자는 영유아에서 67%, 취학전아동에서 10%와 취학아동에서는 한명도 없었다.

고 찰

마취과 의사에 있어서 마취전투약의 중요한 목적 중 하나가 불안감 해소이다. 수술전 기간에 불안감을 감소시키는 방법으로서 정신적으로 안정시키거나 약물을 사용하여 진정시킬 수 있다. 그러나 소아 환자에 있어서는 불안감이 성인에 비해서 크며, 특히 6세 미만의 소아에서는 현재의 상황에 대하여 이해할 능력이 부족하며 단지 부모로부터 떨어져도 두려움과 공포심을 갖는다. 이러한 이유 때문에 소아 환자는 정신적으로 안정시키기 어려우며 약물에 의한 불안감 해소가 중요하다¹⁰⁾.

소아에 있어서 midazolam은 적응증이 입증된 바는 없으나 수술이나 진단 목적을 위하여 두려움과 부모로부터 소아를 격리시킬 때 생기는 불안감을 감소시키기 위하여 여러 종류의 투여 방법이 연구되어 왔다^{5~9,11,12)}. 점막을 통한 약물의 투여는 이상적인 비경구적 투여 방법의 하나로서 초회통과간성제거(first-pass hepatic elimination)를 피할 수 있으며 투과성이 높은 점막의 존재와 혈관이 풍부하여 전신 순환계내로 약물이 직접 빠르게 흡수되어 작용시간이 빠르다는 장점이 있다. 설하로 투여시 약물의 흡수는 점막표면에 인접해서 약물이 정체하는 시간(residence time), 국소 pH(pH=6.2~7.4), 타액유량, 약물 자체와 점막의 생화학적 특성에 의해 이루어진다⁹⁾. 산성 pH에서 midazolam의 수용성 용해도는 타액(pH=6~7)에서 높은 농도를 유지할 수 있다. 비강내로 투여시 약물의 흡수는 온도, 습도, 함께 투여된 약물의 종류, 염증과 비강 점막의 혈류에 영향을 미칠 수 있는 직, 간접적인 기분 상태에 따라 달라진다¹³⁾.

비강내로 midazolam 0.1 mg/kg을 투여시 최고 midazolam 농도(peak midazolam concentration)는 10분에 도달한다고 하였으며¹⁴⁾, 경구 투여는 53분¹⁵⁾, 항문 투여는 16분에서 30분^{6,15)}, 근육 주사후는 30분에서 45분에 도달한다고 하였다¹⁶⁾. Walbergh등¹⁴⁾은 성인에서 midazolam 0.1 mg/kg을 비강내로 투여하여

진정 작용을 나타내는 최소 유효 혈장 농도는 40 ng/ml로서 약물투여후 3분에 도달한다고 하였다.

점막을 통하여 신경 안정제를 투여한 후 약물의 효과는 여러 문헌에 의해 입증되어^{17,18)} 저자들도 비강내와 설하점막을 통하여 midazolam을 투여함으로써 각각의 장, 단점을 비교하고자 하였다. 약물 투여후 진정효과는 두 군에서 공히 2분 30초후에 나타났으며 환자를 부모로부터 격리하여 수술장에 이송한 후까지 유지되었다. 대부분의 환자는 조용하거나 졸리운듯 하였으며 부모로부터 비교적 쉽게 격리할 수 있었다. Midazolam 투여후 과도하게 자거나 수술실에 도착할 때까지 호흡저하나 무호흡을 보이는 환자는 없었다. 맥박산소계측기 소식자의 장착과 같은 통증이 없는 자극에 대하여는 두 군 공히 진정점수나 울음의 빈도에 별 영향을 미치지 않았다.

약물 투여 방법과 관계되는 불쾌감은 우는 빈도로서 예측할 수 있다. 설하로 midazolam을 투여한 군에서 우는 빈도는 17%였으나 비강내로 투여한 군에서는 60%로 훨씬 높았다. 이는 비강내로 투여시 작열감과 자극에 의한 것으로 사료된다. 그러나 설하로 투여시 울지는 않았으나 얼굴을 찡그린 환자가 많은 이유는 midazolam의 쓴맛 때문으로 생각되었다. 이러한 쓴맛을 제거하기 위하여 Feld등⁸⁾은 사과주스를 사용하였으나 효과가 없다고 하였다. 그러나 김성덕등¹⁹⁾은 diazepam과 atropine을 방향제를 섞은 달콤한 시럽제로 만들어 소아 수술 환자에 전투약하여 효과를 보았다고 하였으며, Peterson²⁰⁾은 midazolam을 물과 grape koolaid soft drink(Nutrasweet variety)와 혼합하여 우는 빈도를 현저히 줄일 수 있다고 하였다.

두 군간에 약물 투여 직후부터 5분후까지 진정점수에서 의미있는 차이를 보이고 있는바, 이는 두 군에서 공히 약물 투여전에 비해 안정 효과는 있으나 비강내로 약물을 투여한 후 우는 빈도가 많아 설하로 투여한 군보다 덜 효과적임을 알 수 있었다. 점막을 통하여 midazolam을 투여시 전반적인 안정성과 약물의 효과는 통계학적으로 두 군간에 차이를 보이지 않고 있으나, 불만족도가 비강내군에서는 18%로 설하군의 7%보다 높았다. 두 군 공히 취학전아동과 취학아동에서는 불만족 상태를 전혀 보이지 않고 있으나 영유아군에서는 30~40%의 불만족 상태를 보

였다. 이는 영유아군에서는 약물을 30초내에 삼키거나 뱉어버린 환자가 많아 약물의 효과가 떨어졌음을 알 수 있으며, 향후 영유아군에서 만족도를 높일 수 있는 방법이 연구되어야 할 것으로 사료된다.

결론적으로 소아에서 마취전투약으로 점막을 통하여 midazolam을 투여시 안정성이나 약물의 효과에서 두 군 공히 효과적이라고 할 수 있었다. 그러나 환자의 불쾌감의 척도로서 우는 빈도를 관찰 했을 때 비강내 투여군에서 훨씬 많았으며, 우는 빈도를 줄이기는 쉽지 않을 것으로 생각된다. 이에 반해 설하로 투여시 midazolam의 쓴맛을 제거하여 얼굴을 찡그리는 정도나 우는 빈도를 감소시킬 수 있다고 생각되어 점막을 통한 midazolam의 투여시 설하로 투여하면 더 효과적이라고 할 수 있겠다.

참 고 문 헌

- Freeman A, Bachman L: Pediatric anesthesia: An evaluation of preoperative medication. *Anesth Analg* 1959; 38: 429-37.
- Laycock GJA, McNicol LR: Hypoxaemia during induction of anaesthesia-an audit of children who underwent general anaesthesia for routine elective surgery. *Anaesthesia* 1988; 43: 981-4.
- Rafferty S, Warde D: Oxygen saturation during inhalation induction with halothane and isoflurane in children: Effect of premedication with rectal thiopentone. *Br J Anaesth* 1990; 64: 167-9.
- Gregory GA: Pediatric anesthesia. 3rd ed. New York, Churchill Livingstone. 1994, pp 180-1.
- Vinik HR, Reves JG, Wright D: Premedication with intramuscular midazolam: A prospective randomized double-blind controlled study. *Anesth Analg* 1982; 61: 933-7.
- Saint-Maurice C, Meistelman C, Rey E, Esteve C, De Lauture D, Olive G: The pharmacokinetics of rectal midazolam for premedication in children. *Anesthesiology* 1986; 65: 536-8.
- Spear RM, Yaster M, Berkowitz ID, Maxwell LG, Bender KS, Naclerio R, et al: Preinduction of anesthesia in children with rectally administered midazolam. *Anesthesiology* 1991; 74: 670-4.
- Feld LH, Negus JB, White PF: Oral midazolam preanesthetic medication in pediatric outpatients. *Anesthesiology* 1990; 73: 831-4.
- De Boer AG, De Leede LGJ, Breimer DD: Drug absorption by sublingual and rectal routes. *Br J Anaesth* 1984; 56: 69-82.
- Cote CJ, Ryan JF, Todres ID, Goudsouzian NG: A practice of anesthesia for infants and children. 2nd ed. Mexico, W.B. Saunders company. 1993, pp 135-6.
- Wilton NCT, Leigh J, Rosen DR, Pandit UA: Preanesthetic sedation of preschool children using intranasal midazolam. *Anesthesiology* 1988; 69: 972-5.
- Karl HW, Keifer AT, Rosenberger JL, Larach MG, Ruffle JM: Comparison of the safety and efficacy of intranasal midazolam or sufentanil for preinduction of anesthesia in pediatric patients. *Anesthesiology* 1992; 76: 209-15.
- Cote CJ, Ryan JF, Todres ID, Goudsouzian NG: A practice of anesthesia for infants and children. 2nd ed. Mexico, W.B. Saunders company 1993, pp 87.
- Walbergh EJ, Wills RJ, Echbert J: Plasma concentrations in midazolam in children following intranasal administration. *Anesthesiology* 1991; 74: 233-5.
- Payne K, Mattheyse FJ, Liebenberg D, Dawes T: The pharmacokinetics of midazolam in paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37: 267-72.
- Reinhart K, Dallinger Stiller G, Dennhardt R, Heinemeyer G, Eyrich K: Comparison of midazolam, diazepam and placebo IM as premedication for regional anaesthesia. *Br J Anaesth* 1985; 57: 294-9.
- Henderson JM, Brodsky DA, Fisher DM, Brett CM, Hertzka RE: Preinduction of anesthesia in pediatric patients with nasally administered sufentanil. *Anesthesiology* 1988; 68: 671-5.
- Gale GD, Gallon S, Porter WR: Sublingual lorazepam: A better premedication?. *Br J Anaesth* 1983; 55: 761-5.
- 김성덕, 양혜경, 이국현, 김종덕: 소아에서 경구 마취 전 처치의 효과. *대한마취과학회지* 1987; 20: 728-32.
- Peterson MD: Making oral midazolam palatable for children. *Anesthesiology* 1990; 73: 1053.