

응급실에서 Ketamine을 이용한 소아 진정시 Midazolam 병용의 효과

연세대학교 의과대학 응급의학교실

이진희 · 유제성 · 조영순 · 윤유상 · 박준석 · 이한식 · 조광현

The Clinical Effects of Adjunctive Midazolam During Ketamine Procedural Sedation in Pediatric Emergency Patients

Jin Hee Lee, M.D., Je Sung You, M.D., Young Soon Cho, M.D., Yoo Sang Yoon, M.D., Jun Seok Park, M.D., Hahn Shick Lee, M.D., Kwang Hyun Cho, M.D.

Purpose: Despite widespread use of adjunctive benzodiazepines during ketamine sedation, their efficacy in children has never been studied in Korea. We compared the clinical characteristics and the side effects of as well as the physician's satisfaction with, ketamine sedation in pediatric patients undergoing procedures involving ketamine with adjunctive midazolam.

Methods: The study was a prospective, randomized, clinical evaluation of the effect of adjunctive midazolam during ketamine sedation. We enrolled 60 children aged 8 months to 8 years. Subjects received either intramuscular ketamine (3 mg/kg) with atropine (0.01 mg/kg) (KA) or intramuscular midazolam (0.05 mg/kg) with ketamine and atropine (KMA). For the two groups, we evaluated the induction time, the recovery time, the sedation efficacy, the adverse effects, and the treating physicians' satisfaction.

Results: Forty-two (42) subjects received KMA, and 18 received KA. Potentially confounding variables were similar between the two groups, and the induction times and the recovery times were equivalent. The addition of midazolam led to better sedation efficacy (KA=18.8% versus KMA=55.0%), more treating physician satisfaction (KA=35.4% versus KMA=69.2%), and a decreased incidence of recovery agitation (KA=27.8% versus KMA=4.7%).

ery agitation (KA=27.8% versus KMA=4.7%).

Conclusion: The incidence of emergence phenomena and satisfaction was affected by the addition of midazolam. The addition of midazolam during ketamine sedation is efficacious and safe with high physician satisfaction for sedation of pediatric patients in the Emergency Department.

Key Words: Ketamine, Midazolam, Pediatric sedation

Department of Emergency Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

응급실에 오는 소아는 어른과는 달리 막연하게 두려워 한다. 따라서 소아에 대한 진단 또는 치료 목적의 술기가 만족스럽게 이루어지기 위해서 진정은 매우 중요하다. 응급실에서 흔히 요구되는 진정의 정도는 기관삽관 없이 기도를 유지할 수 있고, 환아가 쉽게 깨지는 못하는 정도이다. Ketamine은 해리성 진정제로서 기도 반사와 자발호흡을 유지하면서 강력한 진통, 진정, 망각 효과가 있어¹⁾, 응급실에서 소아진정을 위해 비교적 안전하게 사용할 수 있는 약물로 알려져 있다²⁻⁴⁾.

Ketamine은 성인에서 악몽, 환각, 감각 이상 등의 발현현상(emergence phenomenon)을 일으키므로 그 부작용을 줄이기 위해 midazolam을 함께 사용한다⁵⁾. 이를 근거로 소아에서도 ketamine과 함께 midazolam을 사용하여왔다⁶⁻⁷⁾. 그러나 소아의 경우, 회복 시 나타나는 흥분(recovery agitation)등의 발현현상 발생빈도에 영향을 미치지 않는다는 보고도 있어 midazolam의 사용에 의문이 제기되고 있다^{8,9)}. 국내에서도 응급실에서 소아의 진정을 위해 ketamine을 사용하고 있고 그 안정성에 대한 연구보고가 있었으나, ketamine과 midazolam 병용 효과에 대해서는 보고된 바가 없어 본 연구를 시행하였다.

책임저자: 조 광 현

서울특별시 강남구 도곡동 146-92

연세외대 영동세브란스병원 응급의학과

Tel: 02) 3497-3030, Fax: 02) 3462-0713

E-mail: guskhan@yumc.yonsei.ac.kr

접수일: 2004년 10월 11일, 1차 교정일: 2004년 10월 21일

게재승인일: 2004년 11월 13일

대상과 방법

2004년 6월부터 2004년 9월까지 3개월간 전향적으로 영동 세브란스 병원 응급진료센터에 온 소아 중 치료를 위해 진정이 필요한 15세 이하의 소아를 대상으로 하였다. Ketamine의 금기인 3개월 미만의 유아, 최근 2주 이내 상기도 감염, 기도의 문제, 활동성 폐질환, 녹내장이나 안구 외상, 후두를 자극하는 시술, 두개강내 병변이 의심되는 경우는 연구대상에서 제외하였다.

Atropine은 과다한 분비물이 생기는 것을 막기 위해 같이 사용하였고, ketamine, atropine투여군(이하 KA)과 ketamine, midazolam, atropine투여군(이하 KMA)을 흡수날은 KMA, 짝수날은 KA로 무작위로 선택하였다. 투약은 연구에 참여하지 않은 간호사가 하였으며, 환자가 진정된 후에 시술자가 환자를 대면하게 하여 midazolam 사용 여부는 시술자가 모르게 하였다. 또한 시술자 외의 연구자가 이미 만들어진 프로토콜에 ketamine의 투여와 관련하여 발생한 합병증, 진정정도, 진정이 시작되기까지의 소요시간, 진정 후 퇴원까지 걸린 시간, 시술자의 만족도 등을 기록하게 하였다. Ketamine은 3 mg/kg, atropine은 0.01 mg/kg (minimal 0.1 mg, maximal 0.5 mg)을 같이 근주하였고, midazolam은 0.05 mg/kg (maximal 2 mg)을 근주하였다. 진정이 잘 되지 않아 처치에 어려움이 있는 경우는 ketamine 3 mg/kg, atropine 0.01 mg/kg, midazolam 0.05 mg/kg을 추가로 근주하였다. 진정의 정도는 Ramsay 척도를 사용하였고, 목표하는 진정의 척도는 Ramsay 척도 5 이상으로 하였다. 환자는 응급진료센터 내에 별도로 마련되어 있는 처치실에서 응급의학과 전공의가 pulse oxymeter를 이용하여 지속적으로 관찰하였다. 산소 포화도 감소는 기준으로부터 5%이상 감소나 pulse oxymeter 측정에서 90%이하로 정하였다. 처치는 응급의학과 전공의 및 타과 전공의에 의해 시행되었다. 그리고 후두 경련, 무호흡 등의 합병증들이 발생하였을 경우

신속한 응급처치를 하기 위하여 산소, 마스크, 기관 삽관 튜브 및 흡인기를 환자 옆에 준비한 다음 시술을 하였다. 시술자의 만족도를 매우만족, 만족, 불만족의 3단계로 나누어 기록하였다.

수집한 자료는 SPSS 12.0 통계 패키지를 이용해, χ^2 - test 와 Mann-Whitney Test로 분석하였다.

결 과

본 연구기간 내에 시술 전 진정효과를 목적으로 ketamine을 투여한 환자의 수는 63명 이었으며 이 중 3명 (4.8%)은 프로토콜이 채워지지 않아 연구에 포함되지 않았다. KA군은 18명이었고, KMA군은 42명이었다. 남녀의 비는 KA군은 2:1, KMA군은 1.6:1이었고, 평균연령은 KA군은 37.8±23.6개월, KMA군은 26.2±11.8개월이었으며 평균체중은 KA군은 14.9±4.5 kg, KMA군은 12.9±2.3 kg이었다. Ketamine을 투여한 이유로는 60명 모두 열상의 봉합을 위한 경우였고, 상처 부위로는 KA군에서는 안면부가 16례(88.9%), 상, 하지 2례(11.1%), KMA군에서는 안면부가 38례(90.5%), 상, 하지 4례(9.5%)로 두 군 모두 안면부가 제일 많았다. 두 군 간에 남녀의 비, 체중, 연령, 상처 부위의 통계적 차이는 없었다(Table 1).

투약 후 진정이 시작되기까지 KA군은 평균 28.4±26.8분, KMA군은 평균 28.6±31.8분 걸렸다. 의식이 회복되어 퇴원 가능하기까지 KA군은 평균 70.8±30.5분, KMA군은 평균 83.4±44.3분 걸렸다. 두 군 간에 진정과 퇴원까지 걸린 시간은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 2).

진정의 정도를 측정한 Ramsay 척도의 결과는 KA군은 1(31.3%)과 4(31.3%)가 제일 많았고, KMA군에서는 5(42.5%)가 제일 많았다(Table 2). Ramsay scale이 4 이하인 경우와 5 이상인 경우를 나누어 비교해 보면 KA군은 4 이하인 경우가 13례(81.3%), 5 이상인 경우가 3례(18.8%)였고, KMA군에서는 4 이하인 경우가 18례

Table 1. General patient characteristics

	KA* (N=18)	KMA† (N=42)	p-value
Gender, No. (%)	18	42	0.726
male	12 (66.7%)	26 (61.9%)	
female	6 (33.3%)	16 (38.1%)	
Age (months)	37.8 (±23.6)	26.2 (±11.8)	0.093
Weight (kg)	14.9 (±4.5)	12.9 (±2.3)	0.145
Site of injury, No. (%)	18	42	0.852
face	16 (88.9%)	38 (90.5%)	
extremity	2 (11.1%)	4 (9.5%)	

*KA: Ketamine-atropine

†KMA: Ketamine-midazolam-atropine

(45.0%), 5 이상인 경우가 22례(55.0%)로 KMA군이 진정에 더 효과적이었다($p=0.014$). 4례는 Ramsay 척도를 기입하지 않아 분석에서 제외되었다.

타액 과다분비, 무호흡, 후두경련, 산소포화도의 감소 등의 합병증은 발생하지 않았고, 구역과 구토가 4례, 회복시 흥분이 7례, 피부 발진 1례 등이 발생하였다. 한 환자에게 회복 시 흥분과, 구토의 두 가지 부작용이 함께 발생한 경우가 1례 있었다(Table 3). 상기 합병증들은 일반적인 처치를 하며 관찰 가능하였고, 이후 증상이 회복되어 퇴원하였다. 발현현상이라 할 수 있는 회복 시 흥분은 KA군에서

27.8%(5/18), KMA군에서 4.8%(2/42)로 KA군에서 더 많은 비율로 발생하였다. 전체적으로 합병증이 발생한 경우를 보면 KA군(6례, 33.3%)에서 KMA군(5례, 11.9%)에 비해 더 많은 합병증이 발생하였다($p=0.049$)(Table 2).

진정 효과가 충분하지 않아 ketamine을 추가로 투여한 경우는 전체 6명으로 KA군에서 4명(22.2%), KMA군에서 2명(4.8%)으로 KA군에서 유의하게 추가 투여가 많았다($p=0.039$).

Ketamine 투여 후 환자의 처치는 응급의학과 전공의 및 타과 전공의들이 담당하였고, KA군에서는 35.3%, KMA

Table 2. Comparison of the induction time, total sedation time, Ramsay scale, satisfaction, number of added medication, and adverse effects

	KA (N=18)	KMA (N=42)	<i>p</i> -value
Time sedation (min)			
induction time*	28.4 (±26.8)	28.6 (±31.8)	0.877
total sedation time [†]	70.8 (±30.5)	83.4 (±44.3)	0.479
Ramsay scale, No. (%)	16	40	0.004
1	5 (31.3%)	4 (10.0%)	
2	2 (12.5%)	2 (5.0%)	
3	1 (6.3%)	0 (0.0%)	
4	5 (31.3%)	12 (30.0%)	
5	3 (18.8%)	17 (42.5%)	
6	0 (0.0%)	5 (12.5%)	
Physician satisfaction, No. (%)	17	39	0.014
very satisfied	0 (0.0%)	12 (30.8%)	
satisfied	6 (35.3%)	15 (38.5%)	
unsatisfied	11 (64.7%)	12 (30.8%)	
Add medication, No. (%)	4	2	0.039
Adverse effect, patient No. (%)	18	42	0.049
None	12 (66.7%)	37 (88.1%)	
Occurrence	6 (33.3%)	5 (11.9%)	

*Induction time: Begining of medication administration until sedation

[†]Total sedation time: Begining of medication administration until time ready for discharge

Table 3. Occurrence of adverse effects (event number)

	KA, No. (%)	KMA, No. (%)
Apnea	0	0
Laryngospasm	0	0
Oxygen desaturation	0	0
Nausea/vomiting	1 (5.5%)	3 (7.0%)
Hallucination	0	0
Agitation	5 (27.8%)	2 (4.7%)
Salivation	0	0
Others		
skin rash	0	1 (2.3%)
None	12 (66.7%)	37 (86.0%)
Total	18 (100.0%)	43 (100.0%)

군에서는 69.2%에서 만족과 매우만족의 긍정적인 반응을 보였으며 통계적으로 유의하게 차이가 있었다($p=0.018$). 시술과별 만족도의 차이는 없었다($p=0.301$). 4례는 만족도를 기입하지 않아 분석에서 제외되었다.

고 찰

‘Conscious sedation’이란 용어는 1985년부터 사용되기 시작한 것으로 최근에는 그 의미가 애매하고, 혼동을 일으킨다고 하여 사용이 지양되고 있다. 1998년 이 용어를 대신하는 말로 ‘procedural sedation and analgesia (PSA)’를 사용하자는 의견이 제기되었다¹⁰⁾.

응급실에서 소아를 치료할 때, 진정제를 사용하는 목적은 안전하게, 통증과 불편함을 줄이며, 치료에 대한 부정적인 심리반응을 최소화하고, 과도한 움직임은 막아 치료하기에 용이하도록 하며, 안전하게 진정 전 상태로 되돌릴 수 있게 하기 위한 것이다¹¹⁾. 응급실은 수술실처럼 진정된 환아를 완전히 감시하기 어렵고 시간적인 제약이 있기 때문에 수술실 이외의 장소에서 안전하게 사용할 수 있는 진정제를 찾기 위한 노력이 지속되어 왔다^{2,12-15)}.

이 중 ketamine은 안전성이 높을 뿐 아니라 투여하기 용이하여 현재 많이 사용되고 있다¹⁶⁾.

Ketamine의 부작용으로는 일시적인 산소포화도의 감소, 무호흡, 후두경련, 안면홍조, 분비물의 증가, 구토, 불수의적 운동 등과 발현현상이라 부르는 회복 시 흥분 및 환각, 악몽, 이상 감각 등이 있다¹⁶⁾. 소아에서는 분비물의 증가가 기도에 문제를 일으킬 수 있기 때문에 이를 예방하기 위해 atropine의 동시 투여가 권장되고 있으며 본 연구에서도 적용하였다²⁾. 이 중 심각한 호흡기계 부작용인 일시적인 산소포화도의 감소, 후두경련이나 무호흡은 보고된 바에 의하면 1.4%~4.5%정도의 빈도로 발생하였다고 하나,^{2,8)} 본 연구에서는 한례도 발생하지 않았다. KA군에서 응급 현상이라 할 수 있는 회복 시 흥분이 KMA군에 비해 많이 발생하였으며 구역, 구토는 KMA군에서 좀 더 많은 비율(6.9%)로 발생하였고, KMA군에서만 피부 발진이 1례 생겼다. 그러나 전체적으로 볼 때는 KA군에서 부작용이 더 많은 비율로 발생한 것을 볼 수 있다($p=0.049$). Ketamine은 심박수, 혈압, 심박출량을 상승시킨다고 알려져 있으나 소아에서 위험할 정도의 저혈압이나, 고혈압, 빈맥 등은 보고된 적이 없어 본 연구에서는 혈압을 연속적으로 측정하지는 않았다⁷⁾.

Ketamine은 근주와 정주가 모두 가능한 약으로 PSA에 사용되는 적정용량에 대해서는 논의가 활발히 진행 중이다. 정주의 경우 1~1.5 mg/kg을, 근주의 경우 3~5 mg/kg이 권장되고 있으며, 4~5 mg/kg이 가장 적절한 용량이라는 보고가 있었다¹⁷⁾. 본 연구에서는 midazolam을 함께 병

용하였으므로 ketamine의 용량을 3 mg/kg로 하였다. 진정 정도는 Ramsay 척도로 측정하였는데, 치료적 시술을 하기에 적당하다고 할 수 있는 5 이상으로 보였고, 5 이상으로 진정이 된 경우는 25례(44.6%)로, Green 등¹⁷⁾이 4~5 mg/kg의 용량으로 93~100%의 적절하게 진정시켰다고 하였던 것과 비교해 보면 훨씬 낮은 비율이며, 본 연구에서 사용한 ketamine의 용량이 적어서 생긴 결과로 생각된다. 또한 본 연구에서 진정유도시간이 더 길게 나타난 것은 환아가 진정이 잘 안된 경우, 추가 투여 여부를 결정하기까지의 시간이 반영되었기 때문이다. 그러나 KA군과 KMA군을 비교해 보면 역시 KMA군에서 더 진정이 잘 되었던 것으로 나타났다($p=0.014$).

Midazolam사용 여부에 따른 전체 진정 시간의 차이는 KA군이 71분, KMA군이 83분으로 Wathen 등⁸⁾이 보고한 결과(78분, 75분)와 비슷하였다. 만족도가 전체 58.9%에서만 긍정적인 반응을 보인 것은 Wathen 등⁸⁾이 보고한 98.3%, 95.0%에 비해 현저히 낮은 수치로 이것 역시 본 연구에서 사용한 ketamine의 용량이 적어 적절한 진정이 되지 않은 것에서 기인하는 것으로 생각된다.

성인에서는 발현현상을 감소시키기 위해 midazolam이 효과가 있는 것으로 알려져 있어 소아에서도 사용되어 왔으나 최근 발표된 연구들에 의하면 소아에서는 midazolam이 ketamine의 발현현상의 발생빈도에 큰 영향을 주지 않는 다며 불필요하다고 주장하고 있다^{8,9)}. 그러나 이 같은 연구 결과는 발현현상에만 중점을 둔 것이었으며 midazolam이 ketamine의 효과적인 진정을 도와줄 수 있다는 면을 간과한 것이다.

본 연구 결과에 의하면 KA군과 KMA군에서 발현현상의 발생 빈도에서도 차이를 보일 뿐 아니라, KA군에서 환아의 움직임이 과도하여 시술자의 만족도가 현저하게 떨어지고 ketamine의 추가 근주가 필요한 경우가 많았다. 이러한 만족도가 치료한 과의 특성에 따라 차이가 없었다. 또한 두 군 간에 진정까지 걸리는 시간과 환아가 깨서 퇴원 가능할 때까지의 시간에는 통계적으로 유의한 차이가 없어 midazolam의 투여가 재원시간에 영향을 주지 않는 것으로 나타났다. 따라서 midazolam을 주지 않고 ketamine만 주는 것보다 ketamine을 이용한 소아 진정 시 midazolam 병용의 효과는 긍정적이라고 생각된다.

본 연구의 한계점으로는 유사한 연구들에 비해 부작용의 발생이 충분히 나타나기에 증례의 수가 적었다는 것과, midazolam을 사용한 군과 사용하지 않은 군 간에 증례의 수 차이가 많이 난다는 것이며, 환아의 시술 전 흥분상태가 시술 후 응급현상에 영향을 줄 가능성이 있는데도 불구하고 시술 전 상태에 대한 분석이 없었다는 것이다.

추후 연구에서 ketamine의 용량에 따라 환아의 시술 전, 후 상태와 적절한 진정을 위한 ketamine의 용량 및 보호자들의 만족도를 함께 분석한 연구가 필요하리라 생각된다.

결 론

Ketamine, midazolam, atropine은 ketamine, atropine보다 응급실에서 소아진정을 위해 사용하기에 안전하며, 부작용이 적고, 효과적인 진정을 도와주며, 시술자의 만족도를 높일 수 있다.

참고문헌

- Green SM, Krauss B. The semantics of ketamine. *Ann Emerg Med* 2000;36:480-2.
- Green SM, Rothrock SG, Lynch EL, Ho M, Harris T, Hestdalen R, et al. Intramuscular ketamine for pediatric sedation in the emergency department: safety profile in 1022 cases. *Ann Emerg Med* 1998;31:688-97.
- Priestley SJ, Taylor J, McAdam CM, Francis P. Ketamine sedation for children in the emergency department. *Emerg Med (Fremantle)*. 2001;13:82-90.
- Dachs RJ, Innes GM. Intravenous ketamine sedation of pediatric patients in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1997;29:146-50.
- Chudnofsky CR, Weber JE, Stoyanoff PJ, Colone PD, Wilkerson MD, Hallinen DL, et al. A combination of midazolam and ketamine for procedural sedation and analgesia in adult emergency department patients. *Acad Emerg Med* 2000;7:228-35.
- Kennedy RM, Porter FL, Miller JP, Jaffe DM. Comparison of fentanyl/midazolam with ketamine/midazolam for pediatric orthopedic emergencies. *Pediatrics* 1998;102:956-63.
- Parker RI, Mahan RA, Giugliano D, Parker MM. Efficacy and safety of intravenous midazolam and ketamine as sedation for therapeutic and diagnostic procedures in children. *Pediatrics* 1997;99:427-31.
- Wathen JE, Roback MG, Mackenzie T, Bothner JP. Does midazolam alter the clinical effects of intravenous ketamine sedation in children? a double-blind, randomized, controlled, emergency department trial. *Ann Emerg Med* 2000;36:579-88.
- Sherwin TS, Green SM, Khan A, Chapman DS, Dannenberg B. Does adjunctive midazolam reduce recovery agitation after ketamine sedation for pediatric procedures? a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Emerg Med* 2000;35:229-38.
- Jagoda AS, Campbell M, Karas S, Mariani PJ, Shepherd SM, Cantrill SV, et al. Clinical policy for procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1998;31:663-77.
- Ruddle T. Sedation: an overview. *Pediatr Nurs* 2003;15:38-41.
- Choi SC, Yoon SK, Kim GW, Jung YS, Pai KS, Cho JP. The efficacy and safety of rectal thiopental sodium for sedation of children in the emergency department. *J Korean Soc Emerg Med* 2003;14:387-94.
- Seo JP, Park JS, Hwang TS, Jang SJ, Kim SH. Ketamine use for pediatric sedation in emergency room. *J Korean Soc Emerg Med* 2000;11:339-44.
- Stokland E, Andreasson S, Jacobsson B, Jodal U, Ljung B. Sedation with midazolam for voiding cystourethrography in children: a randomised double-blind study. *Pediatr Radiol* 2003;33:247-9.
- Rothermel LK. Newer pharmacologic agents for procedural sedation of children in the emergency department- etomidate and propofol. *Curr Opin Pediatr* 2003;15:200-3.
- Ng KC, Ang SY. Sedation with ketamine for pediatric procedures in the emergency department-a review of 500 cases. *Singapore Med J* 2002;43:300-4.
- Green SM, Hummel CB, Wittlake WA, Rothrock SG, Hopkins GA, Garrett W. What is the optimal dose of intramuscular ketamine for pediatric sedation? *Acad Emerg Med* 1999;6:21-6.