대한마취과학회지 2004; 46: 298～301
Korean J Anesthesiol Vol. 46, No. 3, March, 2004

□ 임상연구 □

본태성 다한증 환자에서 Glycopyrrolate의 경구 투여 효과

연세대학교 의과대학 마취통증의학교실

김원옥 · 윤덕미 · 길혜금 · 김정일 · 최병인

Effect of Oral Glycopyrrolate in Essential Hyperhidrosis

Won Oak Kim, M.D., **Duck Me Yoon,** M.D., **Hae Keum Kil,** M.D., **Jung Il Kim,** M.D., and **Byung Inn Choi,** M.D.
Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Essential hyperhidrosis is a pathologic condition caused by excessive secretion of the eccrine sweat glands. This is an embarrassing condition, which severely reduces the quality of life and may result in psychological disturbance. Our purpose was to determine the therapeutic efficacy of oral glycopyrrolate in term of its strength, safety, and side effects.

Methods: Oral glycopyrrolate was given to 104 patients, 53 men and 51 women with a mean age of 24 years. Patients controlled the dosage of glycopyrrolate for a week. Attention was focused on patient satisfaction, onset time, duration, degree of reducing perspiration and side effects.

Results: Ninety eight of 104 patients (94%) were satisfied with their improved condition. The most common maximum dose/day was 2 mg. The overall mean onset time was 2.3 hours and the duration of the effect was 7.4 hours. Dry mouth occurred in 40 patients. Sixty eight of patients (65%) experienced reduced excessive sweating caused by oral glycopyrrolate.

Conclusions: The administration of oral glycopyrrolate is a safe and effective method of treating essential hyperhidrosis, and appears to be an acceptable therapeutic option in any form of hyperhidrosis. **(Korean J Anesthesiol 2004; 46: 298～301)**

Key Words: hyperhidrosis, glycopyrrolate.

서 론

다한증이란 생리적으로 필요 이상으로 땀이 많이 분비되어 많은 환자들이 일상생활에 지장을 초래하는 질환으로 본태성인 경우가 대부분을 차지한다. 그러나 경우에 따라서는 저체온, 갈색세포종, 당뇨병, 갑상선기능항진증, 두부손상, 약물중독 등과 연관되어 이차적으로 나타나기도 한다. 이차적인 다한증은 대부분 전신적으로 땀분비가 증가하지만, 본태성다한증은 정확한 원인 질병이 없는 상태에서 특정한 부위에 땀이 나는 경우로 주로 얼굴, 겨드랑이, 손바닥, 몸통 그리고 발바닥 등에 국한되어 나타나는 과다한 발한을 특징으로 한다. 그렇지만 개인에 따라서는 땀이 과다하게 나는 부위가 중첩되기도 하고 때로는 전신적으로 나타나기도 한다. 일반적으로 열, 운동 그리고 정서적 자극에 의해 그 증상이 유발되고 심화된다.[1] 본태성다한증의 증상은 아직 확실히 알지는 못하나, 현재까지는 교감신경계의 과민 반응에 의한 것으로 생각하고 있다. 본태성다한증은 흔히 유아기나 학동기에 시작되며 뚜렷한 원인이 발견되지 않고 있지만, 유전적인 성향이 있다고 한다.[2]

지금까지 다양한 치료법들이 본 질환에 사용되고 있는데, aluminum chloride와 glycopyrrolate의 국소도포법, 전기이온영동법, 약물투여법, 알코올에 의한 교감신경차단법, 정신치료법(최면,[3] 생체되먹이기와 인지행동요법), 교감신경절제술을 포함하여 최근에는 교감신경클립법과 보툴리눔 독소의 병변내 주입법까지 다양한 대처법이 활용되고 있다.[4] 환자마다 증상의 정도가 다르고 또한 각각의 치료방법은 모두 장단점을 가지고 있는데, 가장 발한억제 효과가 좋은 수술방법의 경우는 보상성다한증을 고려하지 않을 수 없다. 그러므로 일차적으로 시행해야 할 치료법은 간편하고 안전하며 경제적이고 부작용이 적으면서 우수한 임상 효과를 기대할 수 있는 치료법이어야 할 것이다. 이러한 관점에서 약물투여법은 좋은 대안의 하나가 될 수 있다. 특히 수술 후에 나타나는 보상성다한증, 전신적다한증, 몸통다한증, 수술을 두려워하는 다한증 환자들에서 약물에 의하여 발한억제 효과

논문접수일 : 2003년 7월 18일
책임저자 : 김원옥, 서울시 서대문구 신촌동 134번지
연세대학교 의과대학 마취통증의학교실, 우편번호: 120-752
Tel: 361-5853, Fax: 312-7185
E-mail: wokim@yumc.yonsei.ac.kr

가 좋고 부작용이 적다면 적절한 치료수단이 될 수 있을 것이다.

다한증의 경구 투여제로는 진정제, 항콜린제 등을 이용하고 있는데, 진정제는 정서적 긴장에 의해 발생하는 다한증의 치료에 도움을 줄 수 있지만 수면효과 때문에 자주 사용하기가 어렵다. 반면에 항콜린제는 직접적으로 땀샘에 분포하는 신경에 작용하여 발한억제 효과를 나타내는 것이다. 항콜린제에는 여러 가지 약물이 있지만 뇌-혈관장벽을 통과하지 않는 glycopyrrolate가 외국에서는 일차 선택 약으로 임상에서 널리 애용되고 있다. 경구용 glycopyrroate는 위궤양 보조치료제로 사용하지만 발한억제 작용도 우수하여 임상적으로 주목을 받고 있는데 아직 다한증에서 발한억제 효과에 대한 임상적 연구가 부족한 실정이다. 이에 저자들은 다한증 환자들에서 경구투여 glycopyrrolate의 임상적 효용성을 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

2002년 11월부터 2003년 3월까지 다한증을 호소한 104명의 환자를 대상으로 경구 투여용 glycopyrrolate (명문제약)를 복용하도록 하였다. 약물 복용 전에 약물의 약효, 부작용과 주의사항에 대하여 충분히 설명을 하였으며, 자원복용에 대한 서명을 받았다. 그리고 일반적인 신체상태에 대한 문의를 하고 병력, 가족력을 확인하였다. 특히 갑상선질환과 천식, 배뇨장애, 안과질환 여부, 심장부정맥에 대하여 세심한 진찰과 문진을 하였으며, 필요에 따라서는 심전도 검사, 혈당, 간기능 및 갑상선기능검사를 하였다. 그리고 다한증의 유발요인과 수술 여부를 확인하고 만족도와 보상성 정도와 부위를 알아보았으며, 다한증의 심한 정도를 물어 보았다.

약물의 복용은 기본적으로 하루에 아침 식전에 1 mg을 복용하도록 하고, 만족하지 못하는 경우에 1.5 mg으로 증량하도록 하였다. 그래도 만족하지 못하는 경우는 두번에 걸쳐 아침, 점심에 각각 1 mg을 복용하도록 하면서 개인에 따른 시행착오를 거쳐 증량하도록 하였다. 그렇게 하여 하루 최대 6 mg 이내로 복용하도록 하였다. 일주일을 기준으로 효과를 판정하였는데 하루 최대 총 투여량을 조사하고 복용 후 만족도를 표시하도록 하였다. 그리고 복용 후 다한증의 정도를 문의하였고, 부작용과 복용 지속에 대한 의사 여부도 조사하였다.

결 과

104명 환자(남자 53명, 여자 51명)의 평균연령은 24.9세이었고, 다한증이 발생된 시기는 6세에서 23세로 평균 10.6세이었다. 2명에서 갑상선검사 결과에 약간의 이상이 있었지만 갑상선기능의 변화가 있는 질환은 아니었다. 가족력이 있는 경우는 42명이었고, 다한증을 유발하는 주요요인으로 긴장 및 감정변화로 유발되는 경우가 가장 많은 96명이었으며 더운 환경이 83명, 그 외는 음식 섭취 때문이었다. 그렇지만 대부분에서 유발요인이 한 가지만 있는 것이 아니고 복합적이었으며, 땀의 발생도 유발요인이 없더라도 수시로 발생하는 경우도 있었다. 교감신경절제 수술을 한 경우는 22명이었는데 수술에 대한 만족도는 만족이 2명, 14명이 대체로 만족, 6명이 불만족이었다. 수술 후 보상성다한증의 발생이 있었던 경우는 20명으로, 그 부위는 몸통이 5명으로 가장 많았고, 그 외에 미각다한증이 2명, 미각다한증과 몸통이 4명, 미각다한증과 하지가 6명, 몸통과 하지가 1명, 미각다한증과 몸통 그리고 하지가 2명으로 나타났다.

땀이 나는 부위에 따라 손과 발다한증이 52명이었고, 손, 발 그리고 겨드랑이다한증이 29명, 얼굴다한증이 5명, 얼굴과 몸통이 2명, 손다한증 1명, 얼굴, 손과 발다한증 4명, 얼굴, 손, 몸통 그리고 발다한증 1명, 손, 발, 겨드랑이와 엉덩이다한증 1명, 얼굴, 손, 겨드랑이다한증 1명, 얼굴, 손 그리고 발다한증 5명, 손, 발, 겨드랑이 그리고 엉덩이다한증 1명, 얼굴과 발다한증 2명이었다. 다한증의 정도는 25명은 다한증이 괴롭기는 하지만 생활하는데 약간 불편한 정도이고, 55명은 다한증으로 힘들기는 하지만 참을만한 정도, 20명은 다한증 때문에 아주 힘들다고 하였으며, 4명은 견디기 힘들 정도로 참을 수가 없으며 어떤 방법이든 찾아야 할 정도라고 하였다.

약물 복용 후 환자의 만족도는 만족이 28명(27%), 대체로 만족이 70명(67%)으로 양호한 결과를 보였으며, 불만족한 경우도 2명(2%)있었고, 그 외 의견보류가 4명(4%) 있었다. 1일 최대 약물 총 투여용량은 2 mg이 41명(39%)으로 가장 많았고, 최고 6 mg까지 복용한 예가 1명 있었다(Table 1). 약효 발현 시간은 30분에서 4시간으로 평균 2.3시간이었으며, 약효 지속 시간은 2시간에서 24시간으로 평균 7.4시간이었다(Table 2). 부작용으로는 입마름이 가장 많아 40명

Table 1. Dosage of Oral Glycopyrrolate

Total dosage/day (1 mg tablet)	Number of patients (n = 84)
1	13
1.5	1
2	41
3	17
4	10
5	1
6	1

Table 2. Onset Time and Duration of Oral Glycopyrrolate

	Range (h)	Mean (h)
Onset time	0.5-4	2.3
Duration	2-24	7.4

Table 3. Side Effects of Oral Glycopyrrolate

Side effects	Number of patients
None	58
Dry mouth	40
Blurring vision	3
Constipation	2
Palpitation	1
Increased ocular pressure	1
Weakness	2
Headache	2
Dizziness	2
Drowsiness	5
Others	1

(38%)에서 발생하였고, 그 외 졸림증 5명 및 시야흐림이 3명 등이 있었다(Table 3). 복용 후 다한증 정도가 복용 전과 별로 차이가 없다는 경우는 없었고, 36명(35%)이 약간 줄었다고 했으며, 42명(40%)은 좀 많이 줄어들었다고 했고, 22명(21%)은 확실하게 많이 줄어들었으며, 4명(4%)은 확실하게 많이 줄어들어 거의 나지 않는 정도였다. 그러나 약물복용에 의해 전혀 땀이 나지 않는 경우는 없었다. 복용 지속여부에 대한 질문에 대하여 1명은 부작용 때문에 중단하겠다고 했으며, 64명(62%)은 필요하면 가끔 먹을 수 있다고 했으며, 39명(38%)은 계속 복용하겠다고 응답하였다.

고 찰

본태성다한증은 인구의 0.6-1.0%의 유병률을 보이며, 아시아 지역에서는 이 보다 높게 나타나서 경미한 증상까지 포함하면 10%라고 말하기도 한다. 본태성다한증은 땀이 많이 분비되어 생활이 불편하다는 것을 제외하고는 신체적으로 정상적이다. 그러나 WHO의 건강에 대한 정의에 의하면 분명히 질환이라고 할 수 있다. 실제 일상생활에 있어서 다한증의 증상은 실로 다양하여 심한 경우에는 생활의 불편을 포함한 심리적, 사회적 위축 및 직업적 장애에 이르기까지 삶의 질을 저하시키는 영향을 미치고 있다. 그렇지만 다한증이 생명에 지장을 초래하지는 않는다는 점에서 의학계에서 별다른 주목을 받지 못하였다.

이에 따라 치료법도 여러 가지가 있지만 모두 한계를 가지고 있으며 각기 장단점으로 치료방법을 선택하는데 어려움이 있다. 이 중에서 발한억제 효과가 뛰어난 교감신경 수술은 내시경의 발달로 최소한의 침습을 하면서 탁월한 결과를 보이고 있다. 그렇지만 소수의 환자들에게서 보상성(반사성)다한증은 돌이킬 수 없는 심각한 부작용으로 남게 된다. 근래에는 Lin과 Telaranta의[5] 분류에 의한 수술로 이러한 부작용은 대폭 줄어들게 되었지만 아직도 풀어야 할 과제로 남아있다. 근래에 다한증에 대한 의학적 관심과 진전에도 불구하고 여전히 많은 환자들은 수술과 보상성다한증에 대한 두려움을 가지고 있으며 보다 간편한 치료를 우선적으로 원하고 있다.

이에 따라 최근에는 Botox®까지 등장하여 손과 겨드랑이 다한증에 유효함을 보여주고 있지만 비싼 가격과 효과기간의 문제로 많이 활용되지 못하고 있다. 이에 비하여 간단하면서 쉽게 활용할 수 있는 간단한 치료의 대안으로 aluminum chloride (Drysol®)와 전기이온영동법이 있는데 부분적(손, 발 및 겨드랑이)으로만 유효하고 개인에 따라 효과가 없는 경우도 종종 있다. 반면에 전신적으로 작용하는 항콜린제는 일차적으로 glycopyrrolate와 Propantheline Bromide (Pro-Banthine®)가 선호되며, 이차적으로 oxybutynin (Ditropan®)를 고려 할 수 있다. Glycopyrrolate는 마취분야에서 정맥 처치제로 흔히 사용하고 있었으나, 경구투여제는 외국에서 20-30년부터 다한증에 활용하고 있다.[6]

이에 따라 저자들이 glycopyrrolate 경구 약제의 임상적 효용성을 검토하고자 다한증의 부위에 제한을 두지 않고 조사를 하였다. 대상 환자들은 대부분 교감신경 활동이 활발한 젊은 연령층(평균 나이 24.9세)으로 대부분 초등학교시절부터 불편함을 자각하기 시작하고 있었다. 42명(40%)에서 가족력이 있는 것으로 보아 유전적인 성향이 있음을 반증해주고 있었으며, 이는 구체적으로 Ro 등이[2] 손다한증에서 65% (49명 중 32명)에서 성(sex)과 상관없이 유전적으로 어떤 인자가 후손에게로 전달되는 것임을 밝히고 있는 것과 일치되는 것을 암시하고 있었다.

부위별로 보면 손과 발의 다한증이 50%로 가장 많았지만 전신으로 땀이 나는 경우도 있었으며, 이들은 흔히 땀이 나기 전에 뜨거운 느낌(flushing)을 경험하고 있었다. 그리고 긴장, 감정변화, 더운 환경과 음식섭취와 같은 요인 외에도 때로는 수시로 땀이 나기 때문에 일상생활에서 불편함을 호소하고 있었다. 80명(77%)은 불편해도 참을 만한 정도이지만 24명은 참기 힘들 정도라고 했다. 이들 환자 중에서 22명(21%)는 교감신경 수술을 했으나 보상성다한증 때문 참기 어렵다고 했으며 달리 대처 수단이 없기에 견디기 힘들다고 했다.

Glycopyrrolate 경구투여 후에 만족도는 98명(94%)에서 만족감을 표시했고, 68명(65%)에서 땀이 확실하게 줄어들었다고 했다. 그리고 대부분의 환자들이 복용을 계속할 의사를 보였다. 이러한 결과는 본 연구를 시행한 시기가 겨울철이고, 수술과 aluminum chloride (Drysol®) 외에는 달리 대안이 없는 국내환경에서 대체수단으로 만족감을 표시한 것으로 생각한다. 약효발현 시간은 평균적으로 2-3시간이었고, 지속시간은 7.4시간이었지만 개인적인 편차가 상당히 있는 것으로 보아 용량조절을 통한 개인적인 적응이 중요할 것으로 보였다. 그러므로 개인에 따른 발현시간과 지속시간의 자각은 약물의 경구 투여 후에 스스로 발한억제 시작시간과 다한증의 정도를 예측이 가능하게 해 줄 수 있을 것으로 생각된다.

부작용 또한 개인에 따라 많은 편차를 보이고 있었는데 가장 흔한 것은 입마름이 38%에서 나타났다. 이는 침의 분비를 유도하는 음식(예, 오렌지 쥬스)이나 껌을 씹는 것으로 대처하면 어느 정도 감소시킬 수 있었다. 그 외 두통, 목소리 변조, 시야흐림 등이 있었지만 반복 투여로 좋아지기도 했다. 그러나 졸림증이 있으면 정밀조작을 해야 하는 경우나 운전 시에 주의가 필요하다. 특히 주의해할 것은 glycopyrrolate 경구 투여 후에 격심한 운동(예, 축구, 농구, 스카시)을 하거나, 상당히 더운 환경(예, 온천, 불가마, 찜질방, 더운 작업장)에 노출되면 땀의 분비 억제로 체온발산이 되지 않아 일사병과 같은 증상을 유발할 수 있음을 알려주어야 한다. 또한 천식, 부정맥, 갑상선기능항진증, 배뇨곤란, 안압상승 환자, 임신, 소아, 등에서 조심스럽게 투여하거나 사용을 제한해야하는 한계점이 있기도 하다.

다한증의 치료에 있어서 개인에 따라 치료방법에 대한 선호도와 만족도가 다르겠지만 우선적으로 간단하고 부작용이 적은 치료부터 시작해 할 것이다. 그러므로 aluminum chloride (Drysol®), 전기이온영동법, 경구약물(glycopyrrolate)을 일차적으로 시도하고, 만족도가 떨어지면 이차적인 경구약물(oxybutynin) 투여를 하거나 Botox®를 고려해 볼 수 있을 것이다. 그리고 알코올에 의한 신경차단이나 수술은 여러 가지 시도 후에 만족하지 못하는 경우에 마지막 선택으로 남겨두는 것이 좋을 것으로 생각한다. Glycopyrrolate의 경구투여는 간편하고 편리한 장점이 있지만 필요할 때 마다 복용해야 하는 번거로움이 있기 때문에 임상적 편리성을 위하여 서방정이나 패치와 같은 형태의 투여수단의 개선은 앞으로 연구와 개발이 필요한 부분이다.

본 연구는 비교군이 있는 무작위 연구가 아니었으며 또한 겨울철에 시행한 한계를 가지고 있는 임상결과이다. 그러나 다한증 환자들은 겨울철에도 갑자기 더운 환경 속(예, 지하철이나 버스 속)에 들어가면 땀을 많이 흘리게 되고, 땀의 증발로 쉽게 추위를 느끼게 된다. 그러므로 겨울에도 땀 때문에 어려움을 겪고 있는 다한증 환자들에게 경구 투여 약물의 평가를 하는 것도 제한적으로 의미가 있다고 할 수 있었다.

결론적으로 glycopyrrolate를 104명의 본태성다한증 환자들에게 일주일 동안 경구 투여하여 임상에서 안전하고 간편하게 사용할 수 있음을 확인할 수 있었고 또한 만족할 만한 수준의 양호한 다한 억제효과가 있는 것을 알 수 있었다. 개개인이 용량조절을 통하여 부작용을 최소화하고 약물효과를 극대화할 수 있는 투약 범위 속에서 적절하게 사용한다면 보상성다한증을 포함한 모든 다한증에 대하여 일차적으로 대응할 수 있는 유효한 방법의 하나가 될 수 있을 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Hurley HJ, Shelly WB: Axillary hyperhidrosis: clinical features and local surgical management. Br J Dermatol 1997; 78: 127-40.
2. Ro KM, Cantor RM, lange KL, Ahn SS: Palmar hyperhidrosis: evidence of genetic transmission. J Vasc Surg 2002; 35: 382-6.
3. Shenefelt PD: Hypnosis in dermatology. Arch Dermatol 2000; 136: 393-9.
4. Hashmonai M, Kopelman D, Assalia A: The treatment of primary palmar hyperhidrosis: a review. Surg Today 2000; 30: 211-8.
5. Lin CC, Telaranta T: Lin-Telaranta classification: the importance of different indications in sympathetic surgery. Ann Chir Gynaecol 2001; 90: 161-6.
6. Klaber M, Catterall M: Treating hyperhidrosis. Anticholinergic drugs were not mentioned. Br Med J 2000; 16: 321: 703.