



彰基藥訊

CCH Pharmacy Newsletter

發行人：簡素玉 主編：彰化基督教醫院藥學部 總編：施雅分

88

程

國內
郵資已付

彰化郵局許可號
彰化字第878號
雜誌

『無法投遞時請退回』

本期要目

- 2017年藥品警訊(Q1)..... 陳蕙如藥師
淺談原發性局部多汗症之全身性藥物治療..... 葉怡柔藥師
淺談藥品誘導的高血糖..... 林水木藥師

臨床藥學

淺談原發性局部多汗症之全身性藥物治療 (Systemic therapy for primary focal hyperhidrosis)

■葉怡柔藥師 撰寫 ■施雅分藥師 審閱

一、前言：

流汗是一種正常的生理功能，若因過多汗水分泌，動不動就汗如雨下，滿頭大汗，不僅影響日常生活品質，更易導致人際關係的困擾，如：害怕與人握手、怕弄髒紙張等。多汗症(hyperhidrosis, HH)分為原發性與續發性，原發性多汗症(primary hyperhidrosis)的病人多在兒童或青春期時即開始發生，其汗腺在組織與功能上皆正常，但會受到高溫、熱與情緒影響而加劇出汗情形，且多發生於局部，一般多為此類型。續發性多汗症(secondary hyperhidrosis)則是因本身所罹患疾病或服用藥物造成，且多為全身性多汗。

在臨床上原發性局部多汗症(primary focal hyperhidrosis)是相當常見的症狀，於歐美的統計報告中其盛行率約為1-3%，族群中女性多於男性，且與遺傳具關聯性。好發部位主要為腋下、手掌與足底，甚至也會發生在顏面、腹股溝與乳房下區等部位。另外，多汗症亦常伴隨黴菌感染、足蹠蠹蝕症、病毒疣的發生，更會因持續性流汗影響治療效果¹。本文主要探討原發性局部多汗症之全身性藥物治療。

二、診斷²：

原發性局部多汗症診斷標準為：1.過度流汗情形至少持續6個月以上，或發生於較多部位，如：腋下、手掌、足底或顏面等。2.無任何導致續發性多汗症之原因(如：藥物、內分泌疾病、神經疾病等)。3.符合下列條件至少兩項以上：(1)雙側性相對稱，(2)夜間停止出汗，(3)一週至少發生一次，(4)在25歲前即發病，(5)有家族病史，(6)對日常活動造成影響。

三、治療方法：

臨床上以手術進行內視鏡胸腺交感神經切除術(Endoscopic thoracic sympathectomy, ETS)來治療多汗症，成功率高且效果好，但有50-80%的病人發生不可逆的代償性出汗，因此接受度日漸降低³。非手術的治療方法因而備受矚目，且各有其優缺點

與副作用(見表一)⁴。局部治療包括：含氯化鋁(15-20%)之外用止汗劑、肉毒桿菌局部注射、離子導入、微波熱能等，使用止汗劑被視為第一線療法，但其效果因多汗嚴重程度而有局限，當上述療法無效或是耐受性不佳時，全身性療法(systemic therapy)即是較佳的選擇。2007年加拿大多汗症諮詢委員會(Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee)，亦建議可依病人發生部位進行階梯式療法，提供個別化的治療方針(見表二)⁵。

四、全身性治療之藥物個論：

全身性治療一般被視為輔助治療，不過當病人的多汗症發生於顏面、腹股溝等部位，或為全身性的出汗，局部治療則無法有效改善。其中亦有多汗症乃因藥物引起，就考量病情無法降低劑量或停藥時，如：精神科用藥，更顯全身性治療之重要性。主要藥物包括：抗膽鹼藥物、clonidine、 β -blockers、Benzodiazepines等，能有效改善原發性局部多汗症，因可能造成之副作用而影響其臨床使用³。

1.抗膽鹼藥物

汗腺主要受交感節後神經元支配，神經傳導物質為乙醯膽鹼(Acetylcholine, ACh)，抗膽鹼藥物主要機轉則是競爭抑制ACh與muscarinic接受器結合，因此使用抗膽鹼藥物治療多汗症被視為合理之選擇。最常用於治療原發性局部多汗症之口服抗膽鹼藥物為oxybutynin及glycopyrrolate，⁶⁻⁸glycopyrrolate使用雖較為普遍，然而oxybutynin有較多隨機試驗證實其療效^{9,10}。

(1) Oxybutynin

一小型隨機對照試驗，結果顯示oxybutynin組相較於安慰組，能顯著改善手掌、腋下(73.9%：27.3%， $P<0.05$)及足底之多汗症狀(91.7%：13.4%， $P<0.05$)，50位受試者服用oxybutynin每日10mg六週後，生活品質方面有顯著的改善($P<0.001$)，oxybutynin組發生中、重度口乾之副作用，顯著高於安慰組(34.8%：9.1%， $P=0.038$)，服用低劑量5mg則無顯著差異⁹。另一隨機試驗

，62位成年受試者中有83%為全身性多汗症，口服oxybutynin之起始劑量為每日2.5mg，第一週漸增至維持劑量每日7.5mg，六週後以多汗症疾病嚴重程度量表(Hyperhidrosis Disease Severity Score, HDSS)改善程度是否大於1 point以上，評估其治療效果，結果顯著優於安慰組(60%：27%， $P<0.01$)，而在改善生活品質方面，皮膚學生活品質指數(Dermatology Life Quality Index, DLQI)兩組亦有顯著差異(6.9：2.3， $P<0.01$)，顯示oxybutynin能有效改善病人生活品質，且無嚴重不良反應發生，使用低劑量每日7.5mg，導致口乾之副作用的比率雖顯著高於安慰組(43%：11%， $P<0.01$)，但程度則多屬輕微¹⁰。相關試驗oxybutynin使用劑量為每日5至10mg，最高可至每日20mg，建議仍需依其耐受情況由低劑量漸增調整³。結果多顯示oxybutynin對於局部甚至是全身性多汗症皆有顯著療效，並能提高病人生活品質。

(2) Glycopyrrolate

一回溯性案例報告45位原發性多汗症的病人(部位包括：腋下、掌部、顱面或全身性)，11位病人只使用此單一藥物治療，另外34位則合併局部治療，結果顯示67%病人症狀有改善⁸。另一回溯性研究，31位平均15歲之多汗症兒童，以glycopyrrolate單一藥物治療或合併外用氯化鋁止汗劑，此研究用於兒童之每日劑量平均為2mg，結果顯示71%有明顯改善¹¹。一小型試驗，30位平均 14.8 ± 2.9 歲兒童使用glycopyrrolate治療多汗症，劑量平均為每日2mg，範圍由1至6mg，結果90%症狀有改善，不過亦有接近30%發生副作用，如：口乾、乾眼、視力模糊等，僅有一位兒童因發生心悸而停藥。由於glycopyrrolate屬四級胺，不同於三級胺(如：atropine、scopolamine)，無法穿透血腦障壁，也可能因而較少造成中樞系統之副作用，低劑量亦較不會影響心跳，美國食品藥物管理署核准用於兒童多涎症，尚未核准用於多汗症。Glycopyrrolate成人劑量為每日1-4mg，分一至兩次服用，少數因病情需漸增調整至每日8mg³。

(3)使用注意事項：

口服抗膽鹼藥物約一週即可發揮最大效用，為維持其療效需持續服用，可依個別病人需要調整劑量。最常見副作用則是因抑制唾液腺而造成之口乾，其他包括：視力模糊、頭痛、尿滯留等，發生率則與劑量成正比。一般病人多能耐受oxybutynin及glycopyrrolate之副作用，無嚴重案例報告，但若同時與具有抗膽鹼作用之藥物併用，如：抗精神病用藥(phenothiazine類)、帕金森氏症藥物與三環

抗憂鬱藥等，則會加劇其副作用。抗膽鹼藥物之禁忌症為青光眼、尿路阻塞、胃腸道阻塞、麻痺性腸阻塞、嚴重潰瘍性結腸炎與重症肌無力等³。

2. Clonidine

Clonidine為 $\alpha 2$ -adrenergic agonist，臨床用於治療高血壓與焦慮、恐慌症，使交感神經輸出(outflow)下降，應用於多汗症治療。相關案例報告顯示clonidine能改善多汗症與更年期婦女之熱潮紅情形，用於熱潮紅只需低劑量，其劑量範圍每日二次0.025至0.1mg。一回溯性研究，13位病人使用clonidine治療多汗症，劑量為每日二次0.1mg，結果顯示症狀有改善占46%(6/13)，23%則無明顯療效(3/13)，而有31%發生低血壓(4/13)。常見副作用包括：口乾、頭暈、便秘與鎮靜等。醫師處方前需詳細了解病人的病史與血壓值，評估是否有造成低血壓之風險，建議劑量採漸增方式調整至每日二次服用0.1mg，亦可與其他藥物合併治療，相關案例顯示有效改善顱面型及熱潮紅相關的多汗症狀，對於多重因素造成之全身性多汗亦有效，唯僅有少數案例報告，證據較為不足，仍須審慎評估使用⁶。

3. β -blockers

多汗症常為整天持續性的發生，但也有病人尤其在有壓力狀態下，因情緒緊張而發生多汗情形，如：會議、演說、學校考試，反而影響表現。由於propranolol可改善焦慮與恐慌症，對於因情緒壓力造成多汗之病人，可選擇propranolol用於輔助治療。由於服用後1至1.5小時可達最高血中濃度，因此可在有需要的前1小時服用，為避免造成低血壓及心跳過慢，可由起始劑量每日5mg，漸增調整至每日劑量10至20mg，建議仍需監測是否有低血壓、姿態性低血壓與憂鬱等情形³。

4. Benzodiazepine

BZD藥物於少數案例報告認為可使用於因社交焦慮、表現焦慮引起之多汗症，diazepam之建議劑量為每日5至20mg，由於相關文獻不足，且使用此類藥物有造成習慣性及依賴性之疑慮，必須審慎評估，所以仍建議以propranolol做為改善因焦慮而多汗之首選³。

5. 其他口服藥物

至於下列藥品用於多汗症，因僅有少數案例，所以建議在其他治療無效後，再審慎評估使用。

(1) Diltiazem：案例報告中，病人為兩個有遺傳性染色體異常之家庭，使用diltiazem治療多汗症，劑量範圍為30-60mg/day，分四次服用，結果顯示diltiazem能改善其手掌多汗情形，應與鈣離子之刺激汗腺分泌作用有關¹²。

(2)Indomethacin：一位61歲女性病人，其全身性多汗為全日(lifelong)型，於近4-6個月有加劇之情形，但無其他疾病造成之相關診斷，在使用indomethacin每日三次25mg治療關節炎疼痛時，發現其多汗症狀有明顯改善，停藥後多汗情形則回復，因此判斷其改善情形與indomethacin有關聯，但近期仍無相關案例報告加以證實其療效³。

五、討論：

相關試驗顯示，在全身性治療中以oxybutynin為首選藥物，而glycopyrrolate則次之，其他藥物則建議依其特性運用，如：propranolol用於焦慮型出汗、clonidine用於熱潮紅等，皆需依個別病人做適當的調整劑量。而oxybutynin除了有效改善病人症狀與生活品質外，還具價格便宜、容易監測、無局部刺激之優點，甚至對於因手術造成之代償性出汗也有相當療效。缺點則是尚未被美國食品藥物管理署核

准用於多汗症，與造成較高比率的口乾副作用，因此仍需較大型隨機對照試驗，進一步長期追蹤以證實其療效與安全性¹²。

六、建議與結論：

全身性治療在所有不同類型的多汗症治療皆扮演著重要的角色，藥師應提供病人適當的藥物衛教諮詢，說明其藥物之用途、副作用及注意事項等，使了解若當前治療效果不佳時，是否有其他治療方式提供選擇，亦是治療成功的關鍵。現況治療多屬治標而無法治本，但因無汗症(anhidrosis)也非病人所期望，評估藥物可能造成之副作用與藥物交互作用並加以監測，才能發揮臨床效益符合病人對治療的期待。

表一：非手術治療多汗症之優缺點

治療 (非手術)	適應症	優點	缺點
Antiperspirants 外用止汗劑 (含氯化鋁)	<ul style="list-style-type: none"> ● 第一線用於腋下手掌與腳掌多汗症。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 對於輕微之多汗症有效。 ● 給藥容易 ● 無疼痛感 	<ul style="list-style-type: none"> ● 對於中、重度多汗症效果不佳。 ● 作用時間短 ● 皮膚刺激性
Oral medications 口服藥物	<ul style="list-style-type: none"> ● 第一線用於輕微、嚴重之顱面多汗症。 ● 第二線用於嚴重的手掌、足底之多汗症。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 對多部位、大範圍之多汗症有效 ● 給藥容易 ● 無疼痛感 	<ul style="list-style-type: none"> ● 發生口乾副作用比率較高。
Iontophoresis 離子導入	<ul style="list-style-type: none"> ● 與外用止汗劑合併用於第一線治療嚴重手掌、足底之多汗症。 ● 第二線用於輕微手掌、足底之多汗症。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 對於輕微之多汗症有效。 ● 有較少的副作用 	<ul style="list-style-type: none"> ● 耗時 ● 步驟麻煩 ● 作用時間短
Botulinum toxin A 肉毒桿菌(BTX-A)	<ul style="list-style-type: none"> ● 可選擇第一線用於嚴重之腋下、手掌足底及顱面之多汗症。 ● 輕微之腋下、手掌足底及顱面之多汗症的第二線治療。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 對於輕微、嚴重之多汗症有效 ● 給藥間隔較久(8-12個月) 	<ul style="list-style-type: none"> ● 注射部位疼痛 ● 具肌肉無力之副作用 ● 價格昂貴



表二：原發性局部多汗症階梯式療法

部位	Step 1	Step 2	Step 3	Step 4	Step 5
腋下	外用止汗劑 (含15-20%氯化鋁)	注射肉毒桿菌 (BTX-A)	口服抗膽鹼藥物	腋下汗腺抽吸術	內視鏡交感神經 切除術
手掌		● 離子導入 ● 口服抗膽鹼藥物	注射肉毒桿菌 (BTX-A)	口服抗膽鹼藥物	內視鏡交感神經 切除術
足底		● 離子導入 ● 口服抗膽鹼藥物	注射肉毒桿菌 (BTX-A)	口服抗膽鹼藥物	
顱面		口服抗膽鹼藥物	注射肉毒桿菌 (BTX-A)	交感神經切除術	
多部位 (兩個以上)及範圍較大	口服抗膽鹼藥物	依主要多汗症部位進行階梯式療法			

參考文獻

1. Walling HW. Primary hyperhidrosis increases the risk of cutaneous infection: a case-control study of 387 patients. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61:242.
2. Brown AL, Gordon J, Hill S. Hyperhidrosis: review of recent advances and new therapeutic options for primary hyperhidrosis. *Curr Opin Pediatr*. 2014; 26(4): 460-5.
3. Glaser DA. Oral medications. *Dermatol Clin* 2014; 32:527.
4. Schieman C, Gelfand G J, Grondin S C. Hyperhidrosis: Clinical Presentation, Evaluation and Management. *Expert Rev. Dermatol*. 2010; 5(1):31-44.
5. Solish N, Bertucci V, Dansereau A et al. A comprehensive approach to the recognition, diagnosis, and severity-based treatment of focal hyperhidrosis: recommendations of the Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee. *Dermatol Surg* 2007; 33:908-923.
6. Tupker RA, Harmsze AM, Deneer VH. Oxybutynin therapy for generalized hyperhidrosis. *Arch Dermatol* 2006; 142:1065.
7. Bajaj V, Langtry JA. Use of oral glycopyrronium bromide in hyperhidrosis. *Br J Dermatol* 2007; 157:118.
8. Walling HW. Systemic therapy for primary hyperhidrosis: a retrospective study of 59 patients treated with glycopyrrolate or clonidine. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66:387.
9. Wolosker N, de Campos JR, Kauffman P, Puech-Leão P. A randomized placebo-controlled trial of oxybutynin for the initial treatment of palmar and axillary hyperhidrosis. *J Vasc Surg* 2012; 55:1696.
10. Schollhammer M, Brenaut E, Menard-Andivot N, et al. Oxybutynin as a treatment for generalized hyperhidrosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2015; 173:1163.
11. Paller AS, Shah PR, Silverio AM, et al. Oral glycopyrrolate as second-line treatment for primary pediatric hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67:918.
12. del Boz J. Tratamiento sistémico de la hiperhidrosis. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2015; 106:271-277.