

# 필로카핀 투여 방법에 따른 구강 건조증 환자의 치료 효과에 관한 연구

서울대학교 치과대학 구강내과·진단학 교실

이 선 경·현 기 용·이 승 우

## 목 차

- I. 서 론
- II. 연구 대상 및 방법
- III. 연구 결과
- IV. 고 찰
- V. 결 론
- 참고문헌
- 영문초록

## I. 서 론

타액은 자정 작용 및 보호 작용을 수행하여 구강 조직의 기능을 정상적으로 유지하는데 반드시 필요하며 구강내 질병 발생을 억제시키는데 큰 역할을 하므로 그 성분 및 성질은 매우 중요한 의미를 갖는다.<sup>1,2)</sup> 타액 분비가 잘 안될 경우 치아 우식증이 호발하기 쉬우며<sup>3)</sup>, 구강 점막 감염 및 치주병 유병율도 증가한다.<sup>4,5)</sup> 최근에 구강 건조증을 호소하는 환자가 증가 추세에 있으며 그 원인 및 치료 방법이 여러 가지로 연구되고 있다. 구강 건조증은 여러 수준에서 타액선에 영향을 끼치는 유기적, 기능적인 변화이며 여러 질병 및 생리적 상태와 관련되어 나타난다. 이것은 타액선 종양, 감염, 방사선 조사, 췌그렌 증후군

(Sjögren's syndrome) 등 국소적 또는 전신적 질병 발현으로서의 타액선에 존재하는 병적 소견을 갖는 원발성(일차적) 구강 건조증과 타액선의 병적 소견을 보이지 않으면서 약물 사용으로 인한 부작용, 비타민 결핍증, 빈혈, 당뇨 등으로 인해 나타나는 이차적 구강 건조증으로 나눌 수 있다.<sup>6,7)</sup>

중추 신경계의 타액 분비는 정서적인 면,<sup>8)</sup> 기질적인 질병, 약품등에 영향을 받으며<sup>5)</sup>, 뇌막염, 뇌종양, 신경계 수술, 사고 등에 의해서도 크게 변화를 가져온다. 타액선 자체의 기능은 감염, 방사선 조사, 연령, 췌그렌 증후군(Sjögren's syndrome) 같은 전신 질병이나<sup>9, 15)</sup> 도관 폐쇄, 도관 저형성 및 무형성에 의해 감소된다. 탈수와 같은 전해질 및 체액 균형의 변화, 요붕증, 심장계 질환, 부종 등도 역시 타액 분비를 감소시킬 수 있다. 구강 건조증은 약물 사용으로 인한 부작용으로 가장 흔하게 나타나며, 이러한 약제로는 항콜린성 약물, 항고혈압제, 안정제, 정신과 치료 약물, 항경련성 약물, 항파킨스씨 약물, 항히스타민제 등이 있다.<sup>5,7,16)</sup> 또한 시각적 자극, 음식 냄새와 같은 국소 자극 인자, 타액선 크기, 영양 상태, 성별, 성호르몬, 계절, 시간 등도 타액 분비에 영향을 미친다.

타액 분비 저하로 고통받는 환자들은 구강 작

열감, 궤양, 연하 곤란, 의치 장착시 유지 곤란등을 호소하며 미각 변화 및 설통도 동반한다.<sup>17, 19)</sup> 다른 국소 요인 인자를 제외하고 단순히 치아 우식증과 타액 분비율의 상관 관계를 밝힐 수는 없으나 타액 분비율이 낮을 때 *mutans Streptococci* 와 같은 치아 우식 유발 미생물 수가 증가함을 보여 주었고, 또 낮은 타액 분비율은 구강의 자정 작용 감소, 낮은 타액 pH, 불충분한 치아의 석회화를 가져온다.<sup>5)</sup>

구강 건조증의 치료를 위해서 많은 방법들이 도입되고 연구되었는데 그 예로 수분 섭취의 증가, sorbitol gum 저작,<sup>20, 22)</sup> 레몬향 음료, 인공 타액, 구연산 첨가 양치 용액등을 들 수 있고,<sup>5, 13, 23)</sup> 그외 새로 개발된 타액제재인 Saliment<sup>17)</sup>, 전기 자극법<sup>24)</sup>들도 사용되고 있다. 그러나 이러한 방법들은 일시적이고 그리 효과적이지 못하다고 보고되고 있는 실정이며, 보다 효과적인 방법을 찾기위해 여러 약제들이 도입되어 왔으며, bromhexine<sup>25, 26)</sup>, anethole-trithione, amitriptyline<sup>27, 28)</sup>, haloperidol<sup>29)</sup>, cyclocytidine<sup>30)</sup>, interferon<sup>31)</sup>등을 예로 들 수 있다.

최근들어 부교감 신경계 자극 약물이 이를 치료하는 효과적 방법이라고 보고한 연구들이 많다. 부교감 신경계 자극 약제는 모든 신경계 기능을 자극하여 동공, 기관지, 소화계, 심장계, 생식선계의 변화를 유발하며 눈물 분비 증가, 소화액 분비 증가, 서맥, 이뇨 작용 촉진, 타액선 자극 효과를 나타낸다. 장시간 작용하는 약물의 소량 사용은 타액 분비를 자극시키는데 효과적이며 타액 분비 자극만을 위한 특정 용량이 연구되었다. 이는 다른 부교감 기능의 자극없이 적절한 타액 분비를 가져오는 효과적이고 안정된 방법이 될 수 있다.<sup>6, 7, 25-29, 30, 32)</sup> 그중에서 필로카핀은 유사 다른 약물보다 부작용이 적고 효과적인 약물로 대두되고 있다. 필로카핀은 19세기에 pilocarpus jaborandi라는 남미 식물의 잎에서 추출되었고, 브라질의 물리학자인 Coutinho가 1873년 프랑스에 처음 소개하여 발한 효과로 인하여 열병의 치료제로 사용하였다.<sup>33)</sup> 이것은 3차 아민으로 주로 muscarinic - cholinergic agonist이며, 평활근 및 외분비 조직에 강력한 효과를 갖는다. Rabuteau와 Gubler 등이 이 제제의 타

액선 및 한선 자극 효과를 입증하였고, 19세기말 Blackman은 직접 구강 건조증 환자에게 3-6mg 용량을 사용하여 환자의 주관적 증상 해소에 좋은 효과를 얻었다. 그후 여러 실험에서 볼 때 필로카핀 투여는 누선, 타액선, 위장관 및 호흡계 점막 세포를 자극하였고 정상 타액선 기능을 가진 사람에게는 소량 투여시도 일시적으로 타액 분비율이 크게 증가하였다. 최근의 연구에서 소량의 필로카핀 경구 투여가 환자의 주관적 불편감 감소 및 타액 분비 증가에 효과가 있으며, 안정되고 편한 새로운 치료방법이라고 보고하였다.<sup>4, 33, 42)</sup>

그러나 필로카핀은 위장관 궤양의 병력이 있거나 현재 존재할 경우, 고혈압 환자, 심혈관계 질환, 천식이 있을 경우 사용을 금해야 하며 발한, 복통, 위장 장애, 잦은 배뇨, 오심, 두통, 설사, 누선 분비 증가등의 부작용을 가져올 수 있다. 따라서 본 실험은 보다 효과적이면서 안정되고 간단한 방법인 필로카핀을 첨가한 껌을 구강 건조증 환자에게 사용하여 안정시 전체 타액 분비율, 자극시 이하선 타액 분비율, 타액 pH, 타액 점도도에 미치는 영향을 살펴보고, 이를 첨가물이 없는 인공 수지껌 저작군 및 필로카핀 경구 투여군과 비교하였다. 또한 시간 경과에 따른 주관적 증상의 변화 정도도 비교하였다.

## II. 연구 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

서울 대학교 치과병원 구강 진단과에 구강 건조감을 주소로 내원한 환자에게 병력 채취 및 타액 분비율 검사, salivary scintigraphy(salivary gland scan), sialography를 시행하여 타액선 퇴축, 만성 타액선염, 쉐그렌 증후군(Sjögren's syndrome) 등 객관적으로 구강 건조증이 인정되는 환자를 대상으로 하였으며, 대조군 5명, 필로카핀 껌 저작군 10명, 필로카핀 경구 복용군 5명으로 나누어 실시하였다.(Table 1) 이때 저작의 방법만으로도 타액선 자극 효과를 가져온다고 보고되고 있어 첨가물이 없는 인공 수지껌(gum base) 저작군을 대조군으로 설정하였다.

**Table 1.** Demographic characteristics of the subjects

Group	Number	Male	Female	Mean age
I	5	2	3	49.2
II	10	3	7	57.9
III	5	0	5	51.8

Group I(control) - artificial rubber base (gum base) chewing

Group II - pilocarpine - containing gum (sialogogue) chewing

Group III- pilocarpine oral administration

이들에게 하루 세번 식간에 껌을 20분간 저작하도록 지시하였고, 필로카핀은 매회 5mg capsule 1개를 하루 3회 복용하도록 지시하였다. 이것을 4주간 시행하였으며 치료전, 치료 1주, 2주, 3주, 4주후 안정시 혼합 타액 분비율, 자극시 이하선 타액 분비율, 타액 pH, 타액 점조도를 각각 측정하였다. 측정 24시간전에 껌 저작 및 약물 복용을 중단시켰는데 이것은 약물의 직접 효과로 인한 일시적인 타액 분비율 증가 및 조성 변화를 방지하기 위함이다.

## 2. 안정시 혼합 타액 분비율 측정

타액 채취는 아침 9시에서 11시 사이에 하였다. 검사받으러 내원하기전에 음식을 먹거나 음료를 마시는 것을 허용하지 않았으며 아울러 금연도 지시하였다. 타액 채취전 의자에 앉은 상태에서 5분정도 편안하게 쉬도록 하였다. 1분동안 입안을 물로 헹구도록 하고 시작하기 직전에 입안에 고인 침을 삼키도록 지시하였다. 입술을 다물고 있다가 입안에 고인 타액을 1분에 1-2회 시험관에 빨도록 지시하였고 이를 10분간 채취하여 계산하였다.

## 3. 자극시 이하선 타액 분비율 측정

Modified Lashley's cup을 이하선 개구부 (Stensen's duct orifice)에 syringe 음압을 이용하여 접촉시킨다음 접촉부와 동측으로 첨가물이 없는 인공 수지껌을 저작하도록 지시하여 4분간 분비되는 타액의 양을 측정하여 계산하였다.

## 4. 타액 pH

타액내 pH는 microprocessor-based pH/ion meter DP-880(Dong-Woo Medical Co., Seoul, Korea)을 이용하여 측정하였다. 6mm 반경을 가진 electrode를 입안에 넣어 구내 측정을 하였는데 이는 타액이 공기와 접촉할 때 pH가 급속히 변한다는 점을 감안해서이다. pH-meter가 신속히 안정된 수치의 pH를 계속해내지 못한 점을 보완하여 연구 대상자에게 electrode를 1분 30초 정도 혀밑에 물고있게 한 후에 안정된 수치에 이르렀다고 생각될 때 pH를 기록하였다.

## 5. 타액 점조도

점조도는 model LVT Wells-Brookfield cone-and-plate digital viscometer(Brookfield Engineering Laboratories, Stoughton, MA, U.S.A.)를 이용하여 37° C ± 0.2°C 에서 측정하였다. 0.8-degree cone(model No.cp-40)을 사용하였고 전단율(shear rate)은 11.3에서 450.0 (sec<sup>-1</sup>)까지 6단계로 변화시키면서 측정하였다. 점조도는 가장 낮은 단계의 전단율에서부터 점차로 높은 단계의 전단율로 올라가며 측정하였는데, 이는 타액내 고분자량 물질인 점액 다당류의 파괴(shear degradation)를 최소화시키기 위함이었다. 이때 0.5-1.0ml 정도의 타액을 사용하였으며 centipose(cps) 단위로 기록하였다.

## 6. 점조도 측정을 위한 자극성 혼합 타액 채취

타액 채취는 아침 9시부터 11시 사이에 하였다. 채취전 의자에 똑바로 앉은 자세에서 5분정도 편안하게 쉬도록 한후 타액을 채취하였

다. 타액을 채취하기 직전에 물로 입안을 행구도록 하고 첨가물이 없는 인공 수지 검을 1분에 60-70회 정도의 균일한 속도로 씹게 하였는데 이때 검을 연화시키는 동안에 처음 나오는 타액은 벨거나 삼키도록 하였다. 타액 채취는 뚜껑이 달린 시험관에 하였으며 채취후 즉시 밀봉하였다.

### 7. 설문지를 이용하여 환자의 주관적 증상정도 측정

VAS(Visual Analogue scale)를 이용하여 치료전, 치료 1주, 2주, 3주, 4주 경과시 환자의 주관적 증상(말할 때, 음식을 씹을 때, 음식을 삼킬 때 불편한 정도, 혀, 구강내 또는 목이 화끈거리거나 아픈 정도, 낮이나 밤에 입이 마르는 정도)의 정도를 측정하였다.

### 8. 통계 처리

IBM PC상에서 SAS PC+(Microsoft Corp., U.S.A.)를 이용하여 통계처리 및 분석을 시행하였다. 각 실험군과의 비교, 실험군내의 시간 경과에 따른 효과를 검증하기 위해 student t-test, repeated measure 를 이용한 ANOVA(analysis of variance)를 시행한 후 Tukey's studentized range test로 후처리하였다.

## III. 연구결과

### 1. 안정시 전체 타액 분비율의 변화 (Table 2, Figure 1)

1군(대조군)에 비해 2군, 3군에서 더 큰 증가양상을 보였고, 1군, 2군간에 3, 4주후 유의한 상관 관계( $p<0.05$ ), 1군, 3군간에 4주후, 2군, 3군간에 2주후 유의한 상관 관계( $p<0.1$ )를 보였다.

### 2. 자극시 이하선 타액 분비율의 변화 (Table 3, Figure 2)

세군 모두 증가 양상을 보였으나 1군(대조군)

이 그 정도가 제일 작았고, 2군이 가장 큰 증가를 보였다. 1군, 2군간에 1주후 유의한 상관 관계( $p<0.05$ )를 보였고, 1군, 2군간에 4주후, 2군, 3군간에 1주후 유의한 상관 관계( $p<0.1$ )를 보였다.

### 3. 타액 pH 변화 (Table 4, Figure 3)

세군 모두 증가 양상을 보였고, 각군간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

### 4. 타액 점조도의 변화 (Table 5, Figure 4)

1군(대조군), 2군에서 감소되는 양상을 보였고, 그 감소 정도는 1군(대조군)이 더 컸으며 3군에서 증가와 감소가 반복되는 양상을 보였다. 1군, 2군간에 1, 2주후, 1군, 3군간에 1주후( $p<0.1$ ) 유의한 상관 관계를 보였으나 4주까지 비교시 각군사이의 일관성있는 변화를 관찰할 수는 없었다.

### 5. 설문지를 이용한 주관적 증상 정도의 변화 (Table 6, 7, 8, 9, 10, 11, Figure 5-1, 5-2, 5-3, 5-4, 5-5, 5-6)

시간 경과에 따라 2군, 3군에서 유의하게 감소하였으며, 말할때 아프거나 불편한 증상 정도에서 1군, 2군간에 1주후( $p<0.05$ ), 1군, 3군간에 4주후( $p<0.1$ )에 유의한 상관 관계를 보였고, 음식을 씹을때 아프거나 불편한 증상 정도에서 1군, 2군간에 1주후( $P<0.05$ )에 유의한 상관 관계를, 혀나 구강내 또는 목이 화끈거리거나 아픈 증상 정도에서 1군, 2군간에 2주, 3주 후( $P<0.05$ ), 4주후( $P<0.1$ ), 1군, 3군간에 4주후( $P<0.1$ )에 유의한 상관 관계를, 낮에 입이 마르는 느낌의 증상 정도는 1군, 2군간에 1주후( $p<0.1$ ), 4주후( $p<0.05$ ), 1군, 3군간에 1, 2, 3, 4주후( $p<0.05$ ), 2군, 3군간에 4주후( $p<0.05$ )에 유의한 상관 관계를, 밤에 입이 마르는 느낌의 증상 정도는 1군, 2군간에 1주, 4주후 ( $p<0.05$ ), 2주, 3주후( $p<0.1$ ), 1군, 3군간에 1, 3, 4주후( $p<0.1$ )에 유의한 상관 관계를 보였다.

**Table 2.** 안정시 전체 타액 분비율의 변화 (ml/10min)

Week	0		1		2		3		4		
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
Group			Diff.1		Diff.2		Diff.3		Diff.4		
1(control)	1.42	1.42	1.82	1.45	1.68	1.60	1.02	0.92	1.50	1.38	
			0.40		0.26		-0.40		0.08		
2(pilocarpine gum)	0.88	0.97	1.53	1.46	1.23	1.37	1.61	1.31	1.74	1.27	
			0.65		0.35		0.73		0.86		
3(pilocarpine p.o.)	0.70	0.85	1.84	1.62	2.18	1.88	1.82	1.70	1.96	1.42	
			1.14		1.48		1.12		1.26		
significance between groups(t-test)				N.S.		(2.3)*		(1.2)**		(1.2)**(1.3)*	
p value (ANOVA)				0.5448		0.1250		0.0792		0.0824	

Diff.1 : mean of difference between after 1 week and before treatment

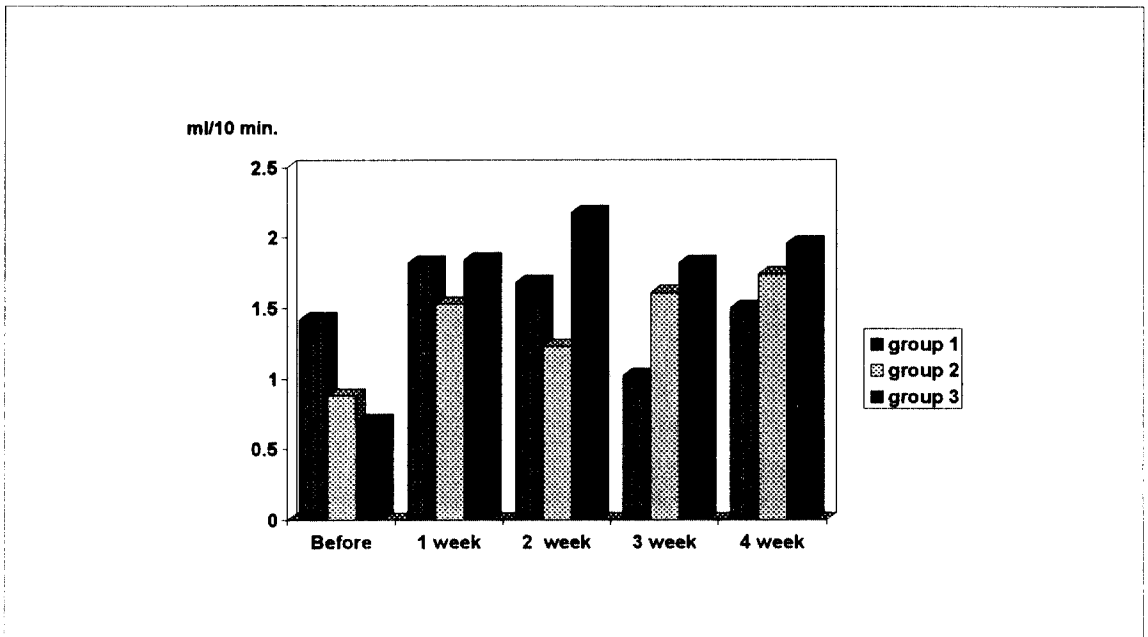
Diff.2 : mean of difference between after 2 weeks and before treatment

Diff.3 : mean of difference between after 3 weeks and before treatment

Diff.4 : mean of difference between after 4 weeks and before treatment

\* denotes a significant difference between groups ( \* : p<0.1, \*\* : p<0.05 )

N.S.: no significance, S.D.: standard deviation

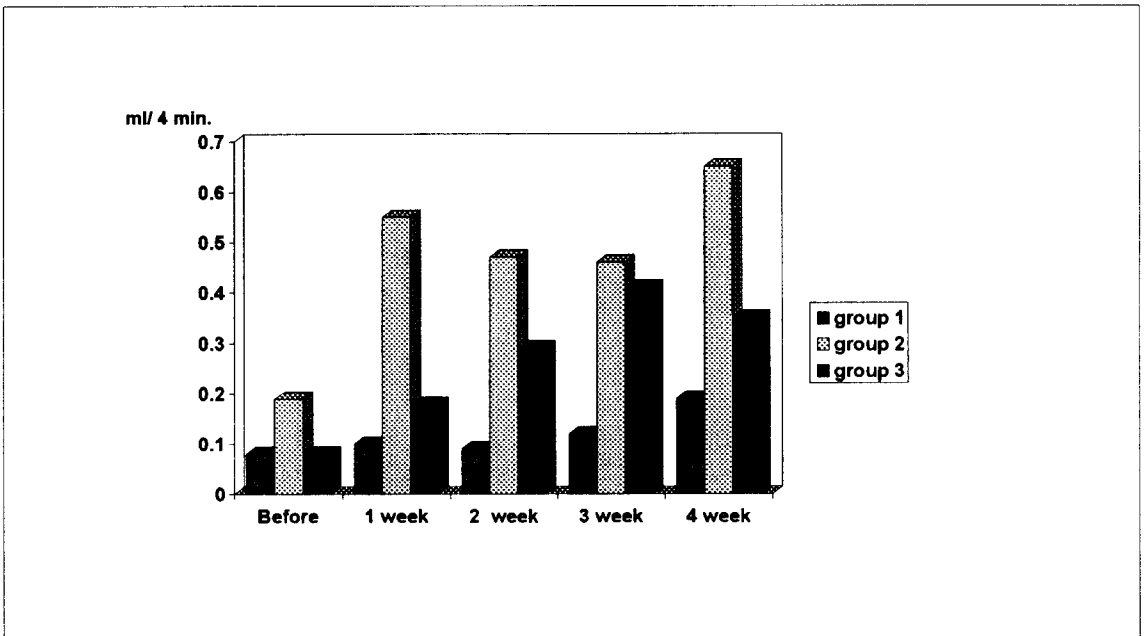


**Fig. 1.** The means of the unstimulated whole salivary flow rate.

**Table 3.** 자극시 이하선 타액 분비율의 변화 (ml/4min)

Group	Week		0		1		2		3		4	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.
			Diff.1		Diff.2		Diff.3		Diff.4			
1(control)	0.08	0.13	0.10	0.07	0.09	0.05	0.12	0.08	0.19	0.17		
			0.02		0.01		0.04		0.11			
2(pilocarpine gum)	0.19	0.20	0.55	0.49	0.47	0.59	0.46	0.51	0.65	0.57		
			0.35		0.27		0.27		0.46			
3(pilocarpine p.o.)	0.08	0.04	0.18	0.15	0.29	0.27	0.41	0.38	0.35	0.21		
			0.10		0.21		0.33		0.27			
significance between groups(t-test)			(1,2)**(2,3)*		N.S.		N.S.		(1,2)*			
p value (ANOVA)			0.1162		0.5736		0.5147		0.2265			

Diff.1 : mean of difference between after 1 week and before treatment  
 Diff.2 : mean of difference between after 2 weeks and before treatment  
 Diff.3 : mean of difference between after 3 weeks and before treatment  
 Diff.4 : mean of difference between after 4 weeks and before treatment  
 \* denotes a significant difference between groups ( \* : p<0.1, \*\* : p<0.05 )  
 N.S.: no significance, S.D.: standard deviation



**Fig. 2.** The means of the stimulated parotid salivary flow rate.

**Table 4.** 타액 pH 변화

Group	Week		0		1		2		3		4	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.
			D1	R1	D2	R2	D3	R3	D4	R4		
1(control)	6.46	0.28	6.68	0.17	6.53	0.16	6.60	0.21	6.71	0.17		
			0.22	1.04	0.08	1.01	0.14	1.02	0.26	1.04		
2(pilocarpine gum)	6.60	0.22	6.65	0.22	6.72	0.27	6.73	0.20	6.83	0.11		
			0.05	1.01	0.12	1.02	0.13	1.02	0.23	1.04		
3(pilocarpine p.o.)	6.54	0.21	6.55	0.25	6.75	0.23	6.76	0.09	6.75	0.16		
			0.01	1.00	0.20	1.03	0.22	1.03	0.21	1.03		
significance between groups(t-test)			N.S.		N.S.		N.S.		N.S.			
p value (ANOVA)			0.3936 0.3740		0.7104 0.1496		0.8297 0.8346		0.9339 0.9284			

D1 : mean of difference between after 1 week and before treatment

D2 : mean of difference between after 2 weeks and before treatment

D3 : mean of difference between after 3 weeks and before treatment

D4 : mean of difference between after 4 weeks and before treatment

R1 : mean of ratio between after 1 week and before treatment

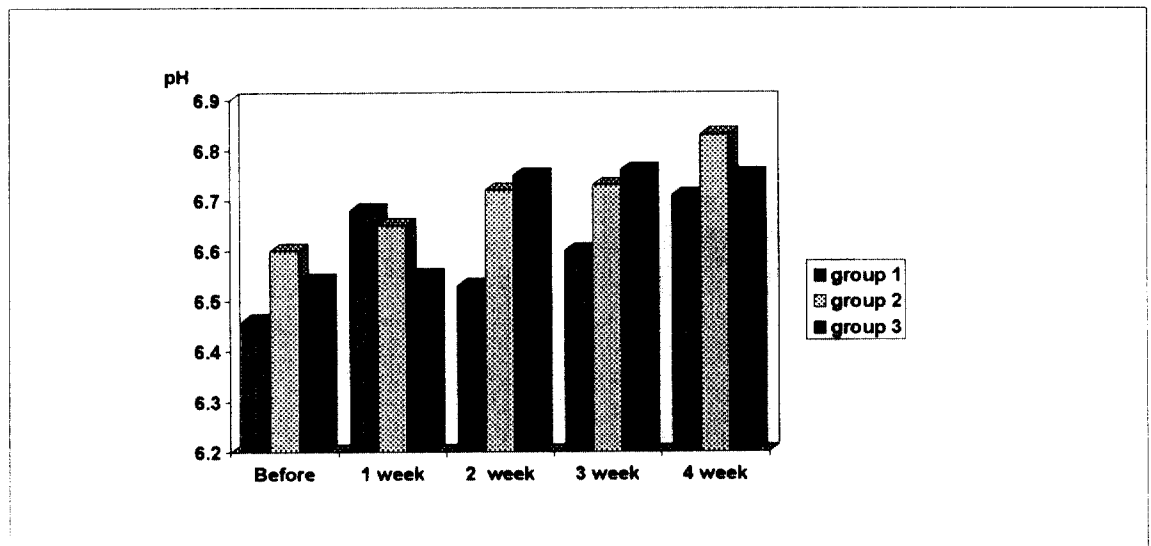
R2 : mean of ratio between after 2 weeks and before treatment

R3 : mean of ratio between after 3 weeks and before treatment

R4 : mean of ratio between after 4 weeks and before treatment

\* denotes a significant difference between groups ( \* : p<0.1, \*\* : p<0.05 )

N.S.: no significance, S.D.: standard deviation



**Fig. 3.** The means of the pH values of resting saliva.

**Table 5.** 전단을 450(sec<sup>-1</sup>)에서의 타액 점조도의 변화 (cps)

Group	Week		0		1		2		3		4	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.
			D1	R1	D2	R2	D3	R3	D4	R4		
1(control)	2.09	1.64	1.51	1.07	1.75	1.99	1.19	0.29	1.52	0.59		
			-0.58	0.77	-0.33	0.78	-0.89	0.77	-0.57	0.94		
2(pilocarpine gum)	1.34	0.41	1.46	0.49	1.31	0.33	1.39	0.40	1.17	0.13		
			0.12	1.09	-0.02	1.01	0.05	1.07	-0.17	0.93		
3(pilocarpine p.o.)	1.54	0.31	1.79	0.71	1.34	0.33	1.51	0.40	2.10	1.30		
			0.26	1.16	-0.19	0.87	-0.02	1.00	0.56	1.41		
significance between groups(t-test)			(1.2)(1.3)*		(1.2)*		N.S.		N.S.			
p value (ANOVA)			0.0241 0.0653		0.2961 0.1055		0.1305 0.2525		0.2159 0.2827			

D1 : mean of difference between after 1 week and before treatment

D2 : mean of difference between after 2 weeks and before treatment

D3 : mean of difference between after 3 weeks and before treatment

D4 : mean of difference between after 4 weeks and before treatment

R1 : mean of ratio between after 1 week and before treatment

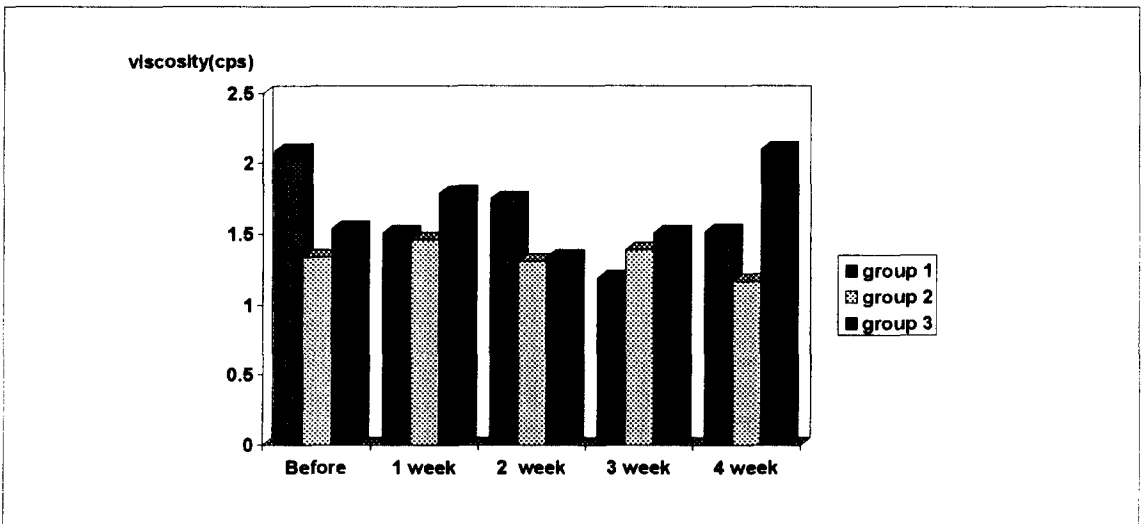
R2 : mean of ratio between after 2 weeks and before treatment

R3 : mean of ratio between after 3 weeks and before treatment

R4 : mean of ratio between after 4 weeks and before treatment

\* denotes a significant difference between groups ( \* : p<0.1, \*\* : p<0.05 )

N.S.: no significance, S.D.: standard deviation



**Fig. 4.** The means of the viscosity values of stimulated whole saliva at a shear rate of 450.0(sec<sup>-1</sup>).



**Table 6.** 말할때 아프거나 불편한 증상 정도의 변화 (VAS)

Group	Week	0	1	2	3	4
		Mean	Mean	Mean	Mean	Mean
			Diff.1	Diff.2	Diff.3	Diff.4
1(control)		2.80	2.80	2.60	2.60	3.00
			0.00	-0.20	-0.20	0.20
2(pilocarpine gum)		3.89	3.44	3.44	3.00	2.44
			-0.44	-0.44	-0.89	-1.44
3(pilocarpine p.o.)		3.83	2.00	1.83	1.67	1.33
			-1.83	-2.00	-2.17	-2.50
significance between groups(t-test)			(1.2)**	N.S.	N.S.	(1.3)*
p value(ANOVA)			0.0589	0.0998	0.1354	0.3549

Diff.1 : mean of difference between after 1 week and before treatment

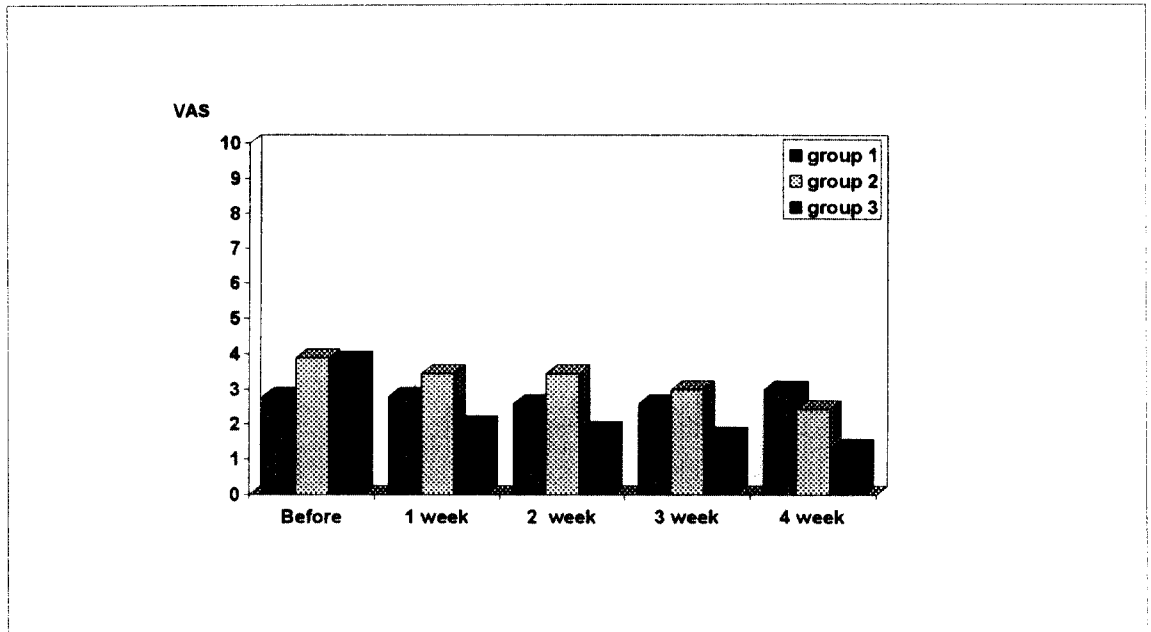
Diff.2 : mean of difference between after 2 weeks and before treatment

Diff.3 : mean of difference between after 3 weeks and before treatment

Diff.4 : mean of difference between after 4 weeks and before treatment

\* denotes a significant difference between groups ( \* : p<0.1, \*\* : p<0.05 )

N.S.: no significance, S.D.: standard deviation



**Fig. 5-1.** The means of the visual analogue scale during speaking.

**Table 7.** 음식을 씹을때 아프거나 불편한 증상 정도의 변화 (VAS)

Group	Week	0	1	2	3	4
	Mean	Mean	Mean	Mean	Mean	Mean
		Diff.1	Diff.2	Diff.3	Diff.4	
1(control)		2.40	2.40	2.20	2.00	1.40
			0.00	-0.20	-0.40	-1.00
2(pilocarpine gum)		2.06	1.67	1.56	1.11	0.89
			-0.39	-0.50	-0.94	-1.17
3(pilocarpine p.o.)		2.34	1.67	1.67	1.34	1.17
			-0.67	-0.67	-1.00	-1.17
significance between groups(t-test)			(1.2)**	N.S.	N.S.	N.S.
p value (ANOVA)			0.5205	0.7569	0.6724	0.9786

Diff.1 : mean of difference between after 1 week and before treatment

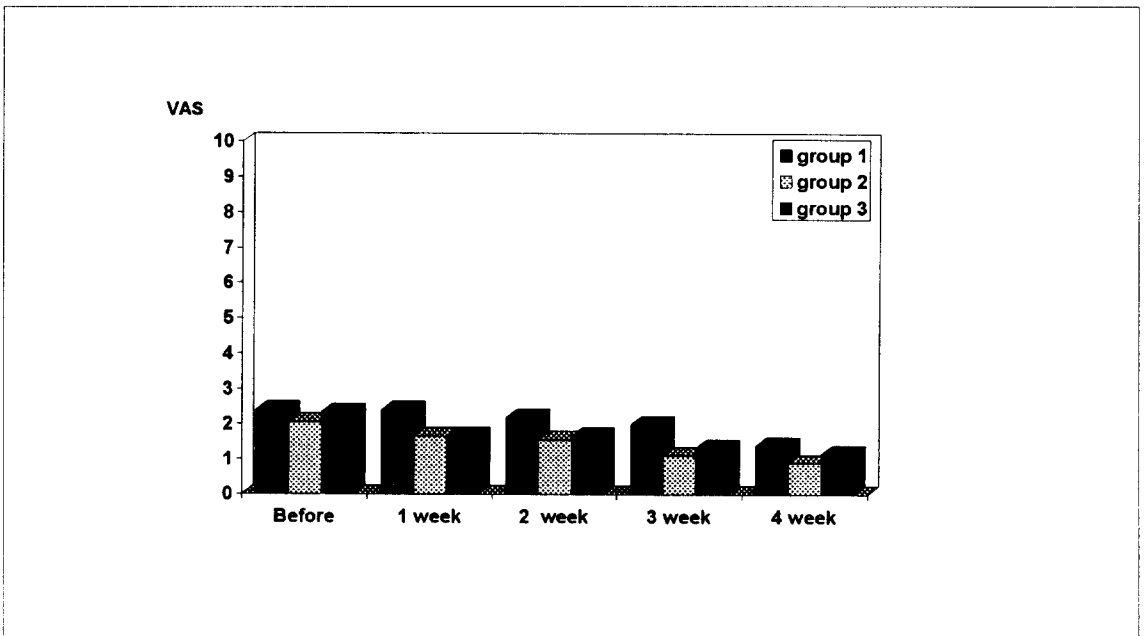
Diff.2 : mean of difference between after 2 weeks and before treatment

Diff.3 : mean of difference between after 3 weeks and before treatment

Diff.4 : mean of difference between after 4 weeks and before treatment

\* denotes a significant difference between groups ( \* : p<0.1, \*\* : p<0.05 )

N.S.: no significance, S.D.: standard deviation



**Fig. 5-2.** The means of the visual analogue scale during chewing.

**Table 8.** 음식을 삼킬때 아프거나 불편한 증상 정도의 변화 (VAS)

Group	Week	0	1	2	3	4
		Mean	Mean	Mean	Mean	Mean
			Diff.1	Diff.2	Diff.3	Diff.4
1(control)		2.60	2.60	2.60	2.60	3.80
			0.00	0.00	0.00	1.20
2(pilocarpine gum)		1.61	1.56	1.56	1.33	1.11
			-0.05	-0.05	-0.28	-0.50
3(pilocarpine p.o.)		2.33	1.00	1.00	0.00	0.00
			-1.33	-1.33	-2.33	-2.33
significance between groups(t-test)			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
p value(ANOVA)			0.3607	0.3480	0.1238	0.1702

Diff.1 : mean of difference between after 1 week and before treatment

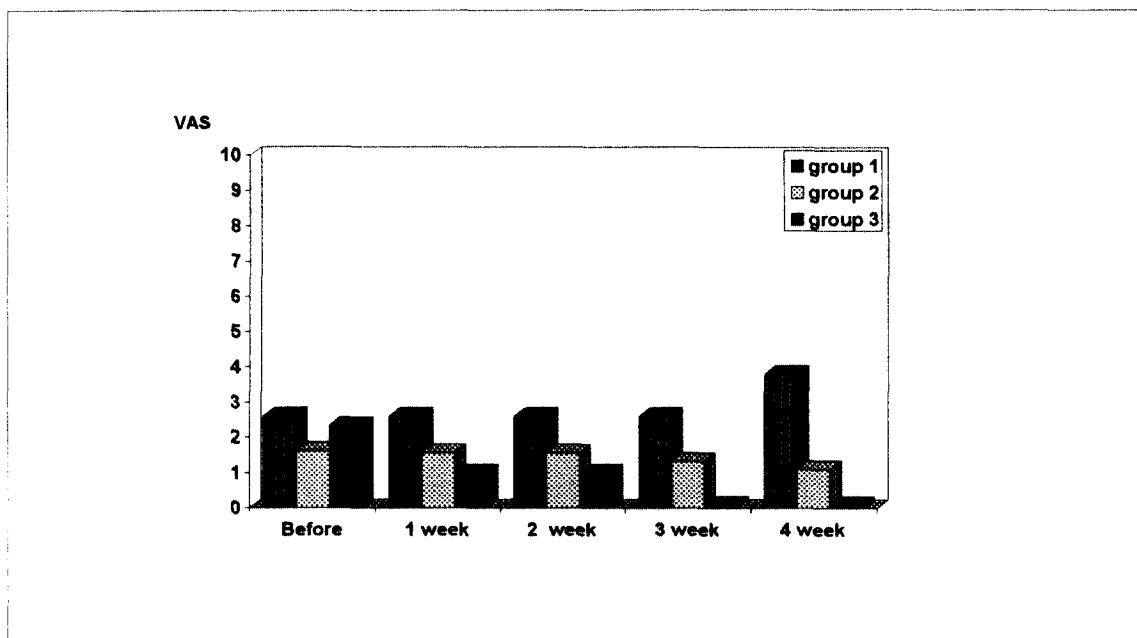
Diff.2 : mean of difference between after 2 weeks and before treatment

Diff.3 : mean of difference between after 3 weeks and before treatment

Diff.4 : mean of difference between after 4 weeks and before treatment

\* denotes a significant difference between groups ( \* :  $p < 0.1$ , \*\* :  $p < 0.05$  )

N.S.: no significance, S.D.: standard deviation



**Fig. 5-3.** The means of the visual analogue scale during swallowing.

**Table 9.** 혀, 구강내 또는 목이 화끈거리거나 아픈 증상 정도의 변화 (VAS)

Group	Week	0	1	2	3	4
		Mean	Mean	Mean	Mean	Mean
			Diff.1	Diff.2	Diff.3	Diff.4
1(control)		2.20	2.20	2.20	2.20	2.40
			0.00	0.00	0.00	0.20
2(pilocarpine gum)		4.11	3.89	3.44	2.89	2.11
			-0.22	-0.67	-1.22	-2.00
3(pilocarpine p.o.)		3.50	3.00	2.50	1.67	0.83
			-0.50	-1.00	-1.83	-2.67
significance between groups(t-test)			N.S.	(1.2)**	(1.2)**	(1.2)(1.3)*
p value (ANOVA)			0.3349	0.2926	0.1415	0.1094

Diff.1 : mean of difference between after 1 week and before treatment

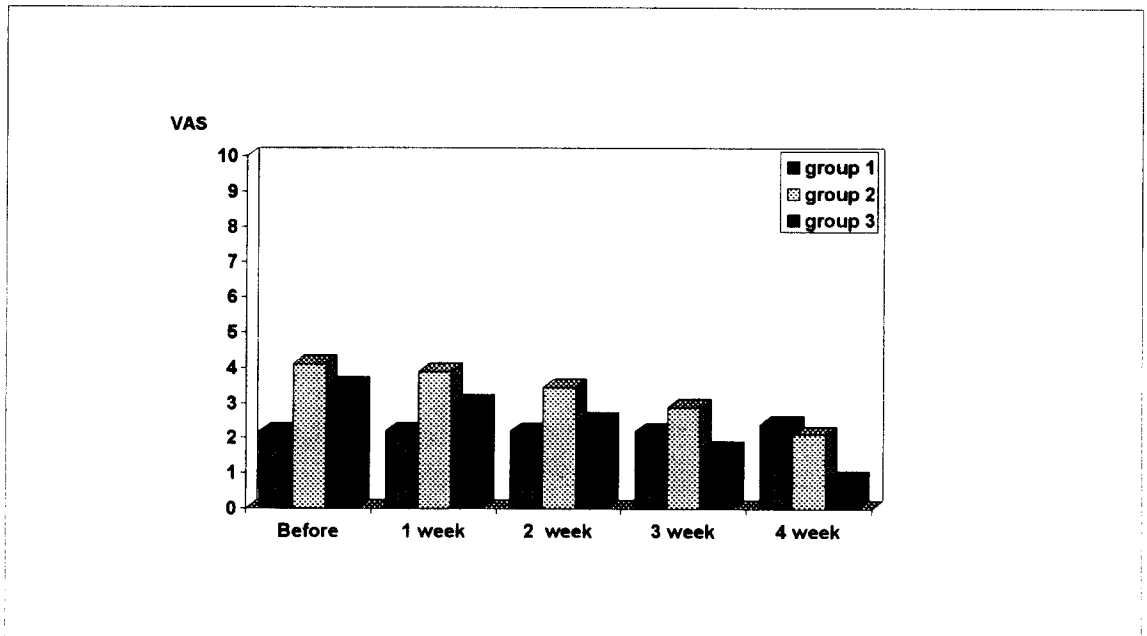
Diff.2 : mean of difference between after 2 weeks and before treatment

Diff.3 : mean of difference between after 3 weeks and before treatment

Diff.4 : mean of difference between after 4 weeks and before treatment

\* denotes a significant difference between groups ( \* : p<0.1, \*\* : p<0.05 )

N.S.: no significance, S.D.: standard deviation



**Fig. 5-4.** The means of the visual analogue scale of sore throat, tongue and oral cavity.

**Table 10.** 낮에 입이 마르는 느낌의 증상 정도의 변화 (VAS)

Group	Week	0	1	2	3	4
		Mean	Mean	Mean	Mean	Mean
			Diff.1	Diff.2	Diff.3	Diff.4
1(control)		4.60	4.80	4.60	4.00	4.60
			0.20	0.00	-0.60	0.00
2(pilocarpine gum)		4.67	3.50	3.50	2.83	2.28
			-1.17	-1.17	-1.83	-2.39
3(pilocarpine p.o.)		5.83	3.92	2.92	2.42	1.42
			-1.91	-2.91	-3.41	-4.41
significance between groups(t-test)			(1.2)*(1.3)**	(1.3)**	(1.3)**	(1.2)(1.3)(2.3)**
p value (ANOVA)			0.1179	0.0549	0.0344	0.0030

Diff.1 : mean of difference between after 1 week and before treatment

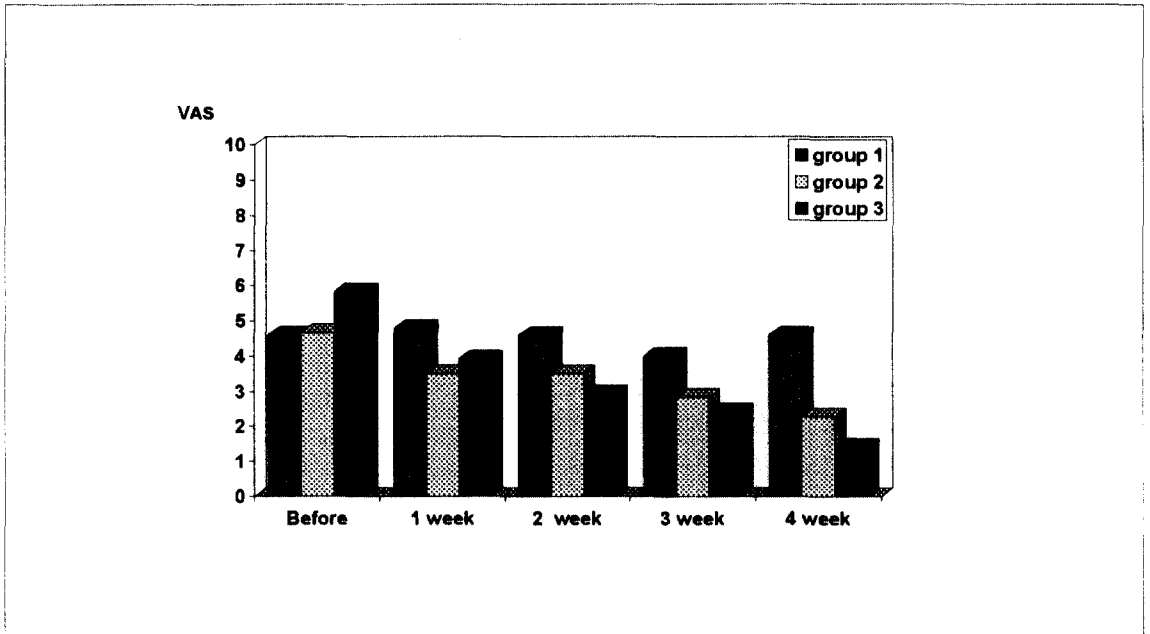
Diff.2 : mean of difference between after 2 weeks and before treatment

Diff.3 : mean of difference between after 3 weeks and before treatment

Diff.4 : mean of difference between after 4 weeks and before treatment

\* denotes a significant difference between groups ( \* :  $p < 0.1$ , \*\* :  $p < 0.05$  )

N.S.: no significance, S.D.: standard deviation



**Fig. 5-5.** The means of the visual analogue scale of oral region dryness during day time.

**Table 11.** 밤에 입이 마르는 느낌의 증상 정도 변화 (VAS)

Group	Week	0	1	2	3	4
		Mean	Mean	Mean	Mean	Mean
			Diff.1	Diff.2	Diff.3	Diff.4
1(control)		5.00	5.00	4.80	4.60	5.00
			0.00	-0.20	-0.40	0.00
2(pilocarpine gum)		5.11	4.56	4.22	3.28	2.67
			-0.55	-0.89	-1.83	-2.44
3(pilocarpine p.o.)		4.50	3.42	3.17	2.50	1.83
			-1.08	-1.33	-2.00	-2.67
significance between groups(t-test)			(1.2)**(1.3)*	(1.2)*	(1.2)(1.3)*	(1.2)**(1.3)*
p value (ANOVA)			0.0831	0.2103	0.1242	0.0630

Diff.1 : mean of difference between after 1 week and before treatment

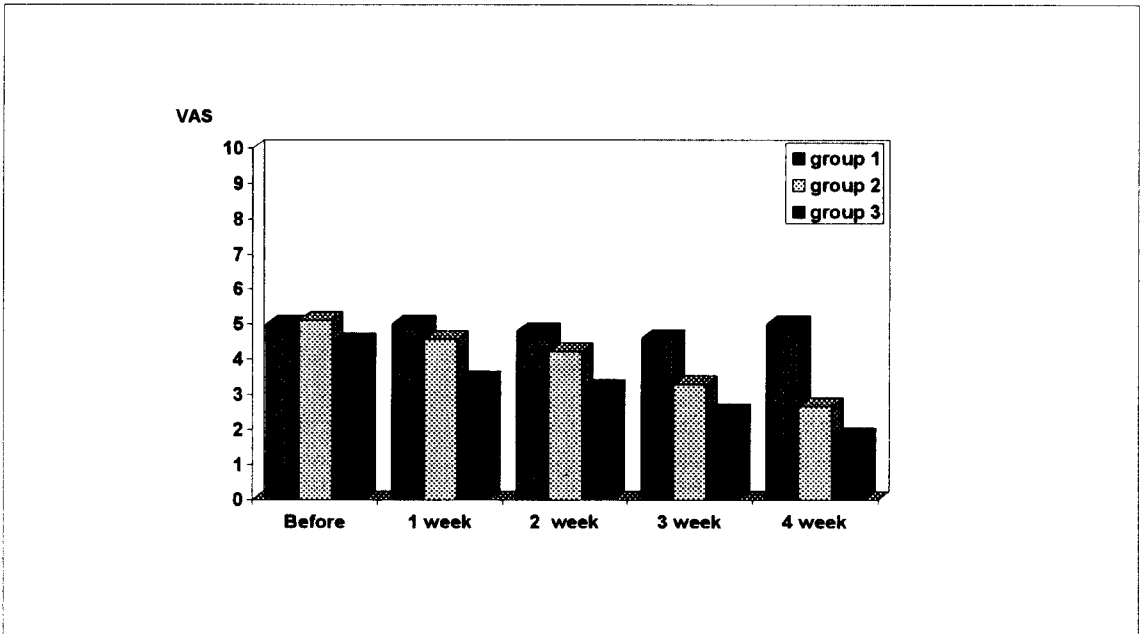
Diff.2 : mean of difference between after 2 weeks and before treatment

Diff.3 : mean of difference between after 3 weeks and before treatment

Diff.4 : mean of difference between after 4 weeks and before treatment

\* denotes a significant difference between groups ( \* : p<0.1, \*\* : p<0.05 )

N.S.: no significance, S.D.: standard deviation



**Fig. 5-6.** The means of the visual analogue scale of oral region dryness during night time.

#### IV. 고 찰

타액은 윤활 작용을 일으킬 뿐 아니라 기계적 청정 작용 및 항균 작용을 통해 구강내 연조직과 경조직을 보호한다.<sup>2,43)</sup> 타액선의 기능 이상은 타액의 양적 변화뿐만 아니라 질적 변화도 동반한다.<sup>33)</sup> 구강 건조증의 원인으로는 여러가지를 들 수 있는데 그중 가장 흔한 것은 약물 사용으로 인한 부작용이며<sup>5)</sup> 그외 쉐그렌 증후군 (Sjögren's syndrome)과 같은 전신 질병, 방사선 조사, 영양 상태, 우울증<sup>8)</sup> 등을 들 수 있다.

타액선의 기능을 객관적으로 평가하는 방법의 한가지로 타액 분비율 측정을 들 수 있으며,<sup>5,44,45)</sup> 이중 가장 일반적으로 사용되는 방법은 전체 타액 분비율 측정법과 이하선 타액 분비율 측정법이다. 주관적 구강 건조감은 안정시 전체 타액 분비율과 가장 밀접한 관련이 있으며 다른 타액선 기능이 저하되어 있더라도 안정시 전체 타액 분비율이 정상 범주에 속할 때는 주관적 구강 건조감 호소가 적다고 최근의 연구에서 보고하고 있다.<sup>5,16)</sup> 또 주타액선중 이하선은 방사선 조사에 가장 민감하며 Chisholm과 Mason은 감소된 자극시 이하선 타액 분비율이 가장 예민하게 타액선 기능 이상을 보여주는 독자적인 자료라고 하였다.<sup>7)</sup> 따라서 객관적인 타액선 기능 평가 방법으로 안정시 전체 타액 분비율과 자극시 이하선 타액 분비율을 측정하였고, 이의 변화에 따라 타액 pH 및 점조도는 어떤 양상을 보이는지 조사하였다. 아울러 객관적인 치료 효과뿐 아니라 시간 변화에 따른 주관적 증상의 치료 효과도 평가하였다.

내조군으로 설정한 5명의 연구 대상 가운데 실험전 2명이 매우 낮은 안정시 전체 타액 분비율을 가진 환자였으며 2명은 낮은 안정시 전체 타액 분비율을 보였고, 1명은 정상 범주의 안정시 전체 타액 분비율을 가졌으나 만성 이하선염을 가진 환자였다. 2군의 연구 대상 10명에 있어서 실험전에 6명이 매우 낮은 안정시 전체 타액 분비율을, 4명이 낮은 안정시 전체 타액 분비율을 보였다. 3군의 5명 연구 대상 가운데 4명이 매우 낮은 안정시 전체 타액 분비율을, 1명이 낮은 안정시 전체 타액 분비율을 보였다. 또 자극시

이하선 타액 분비율은 모든 연구 대상에서 정상군에 비해 유의하게 낮았다.<sup>27,46)</sup> 구강 건조증 환자를 4주간 치료한후 결과를 비교해 볼 때, 타액선의 기능 저하가 인정된 환자를 연구 대상으로 설정하였으나 그 증상의 정도에는 각군 및 각각의 개인간에 차이가 있었고, 이에 따른 증상 및 징후의 개선 정도에 있어서 통계학적 유의성은 없다 하더라도 각군간에 치료 효과를 비교하는데 이 차이가 고려되어야 할 것이다.

탈수 상태, 당뇨병, 이노제 사용, 정신과 약물, 항고혈압제, 항콜린성, 항아드레날린성 약물 복용과 관련하여 노인에서 타액 분비율 감소를 보이고 주관적인 구강 건조감을 경험하는 숫자가 많으며<sup>36,47)</sup> 이러한 약물은 타액 분비를 저하시킬 뿐만 아니라 그 조성도 변화시킨다고 보고하고 있다.<sup>33)</sup> 최근에 이를 치료하고자 여러 약제를 도입하였는데, 그 예로 pilocarpine, anethole-trithione, bethanechol, pyridostigmine 등이 있으며 그 작용 기전에는 약간의 차이가 있다. 현재로서는 필로카핀이 가장 부작용이 적고, 부작용이 있더라도 쉽게 조절될 수 있으며 위장에서 대사되어 분해되는 정도가 작아 적은 용량을 사용할 수 있는 효과적 약물이라고 보고하고 있다.<sup>4,33,42)</sup> 필로카핀은 교감성 신경절 수용체 (sympathetic ganglion receptor)에 작용하여 콜린성 반응을 일으킨다. 이것은 직접 작용하는 콜린성 작용 약물이며 니코틴성 수용체에 대한 작용없이 아세틸콜린의 무스카린성 효과를 갖는다. 평활근, 외분비선, 심장계의 수용체에 대한 아세틸콜린 유사 효과를 보인다. 안과 영역에서 축동제로 녹내장 환자의 안압 감소를 위해 1-4% 정도의 점안액으로 제조하여 사용한다. Smirk는 2mg 용량의 필로카핀 용액 사용을 추천하였고 Prutting, Szabo, Fox et al, Greenspan 등의 연구에서 1-2년까지 장기간 사용시에도 비교적 부작용이 적었고 용량 증가도 그리 크지 않았다고 보고하였다.<sup>33,42)</sup> 필로카핀은 환자의 주관적 증상 감소, 비자극시, 자극시 전체 타액 분비율 및 자극시 이하선 타액 분비율을 증가시켜 구강 건조증 치료에 주관적 객관적 효과가 있음이 여러 연구에서 입증되었다.<sup>4,33,42)</sup>

그러나 필로카핀은 위장관 궤양의 병력이 있

거나 현재 존재할 경우, 고혈압 환자, 심혈관계 질환, 천식이 있을 경우 사용을 금해야 하며 발한, 복통, 위장 장애, 잦은 배뇨, 오심, 두통, 시각 장애, 설사, 누선의 분비 증가 등의 부작용이 보고되고 있으며, 이와 같은 부작용을 줄이기 위해 구강 용액으로 희석, 제조하여 사용하기도 한다.<sup>48)</sup> 따라서 본 실험에서는 약물 부작용을 줄이는 임상적 방법의 하나로 필로카핀 제재 5mg을 함유한 껌을 제작하였고, 그 효과를 첨가물이 없는 인공 수지 껌 저작군을 대조군으로 설정하여 비교하였으며, 타액 분비를 자극하는 약물의 우수한 효과를 검증하고자 하였다. 또한 이 약물의 경구 투여 효과와 서로 비교하여 보다 안정되고 효과적인 방법으로 제안하고자 하였다. 본 실험의 연구 대상자 가운데 필로카핀 경구 투여시 복통, 소화 장애, 경도의 호흡 곤란, 설사, 두통을 호소한 환자들이 각각 1명이 있었으며, 이로 인하여 약물 복용을 중단하였고, 4주까지 사용한 3군의 환자 가운데 1명이 약물 복용후 처음 1일간 눈물 분비가 많아 일상 생활시 불편하다고 한 반면 2군의 10명 환자가운데 이와같은 부작용을 호소한 환자는 4주의 실험 기간동안 없었다. 위의 결과를 고려해 볼 때 필로카핀 함유 껌은 약물 복용시 나타나는 부작용을 줄일 수 있는 효과적 국소 투여 방법으로 생각된다.

치료 4주까지 경과후후 안정시 전체 타액 분비율과 자극시 이하선 타액 분비율의 변화를 비교한 결과, 인공 수지껌 저작군과 필로카핀 제재 함유껌 저작군간에는 통계학적으로 유의한 차이를 가졌다. 이는 타액 분비를 자극하는 필로카핀 제재의 우수한 약물 효과를 입증하는 결과이다. 또 필로카핀 껌과 필로카핀 경구 복용군간에는 유의할 만한 차이를 발견할 수 없었는데 이는 아마도 필로카핀 껌 저작 방법은 저작하도록 지시한 20분동안의 저작에 의한 직접적 자극 효과, 부타액선내로의 확산에 의한 약리 효과, 껌 저작을 통해 유리된 필로카핀의 전신 투여 효과에 의한 약물 고유의 타액선을 자극하는 약리 작용이 합쳐진 것으로 생각된다. 비록 부타액선의 타액 분비는 전체 타액 분비율의 10% 이하를 차지하지만, 타액내 면역 글로불린의 분비에 많은 기여를 하고, 안정시 전체 타액 분비율에 더 영향을

끼친다. 따라서 구강 건조증의 증상 감소가 안정시 전체 타액 분비율의 증가와 밀접한 관련이 있음을 고려할 때 필로카핀 껌의 부타액선내로의 국소 투여 효과는 임상적 측면에서 의의가 있다고 할 수 있겠다. 즉 필로카핀 제재 함유껌은 약물 고유의 효과뿐만 아니라 저작의 직접적인 자극 및 확산에 의한 부타액선 내로의 약물 국소 투여 효과로 타액 분비를 증가시킬 수 있다.

실험군 환자들 모두 정상인과 비교해 볼 때 실험전에 유의하게 낮은 타액 pH를 가지고 있었다.<sup>49)</sup> 세균 모두 시간 경과에 따라 타액 pH가 증가하였는데, 이는 타액 분비율이 증가함에 따라 타액 pH가 증가된다는 보고<sup>50,51)</sup>와 일치한다 할 수 있다. 그러나 각군간의 유의한 상관 관계는 없었으며 이는 타액 pH는 개인 차이가 심하며 그 변동량이 큰데, 이를 반영하는 결과<sup>52)</sup>로 생각할 수 있다.

타액의 점도는 전단율 450(sec<sup>-1</sup>)에서의 점도로 비교하였는데 1군, 2군에서 시간 경과에 따라 감소하는 양상을 보였고, 감소 정도는 1군이 약간 컸으며, 3군에서 1주후 증가 양상을, 2주, 3주 후에 감소하다가 4주후에 증가 양상을 보였으나 각군간의 유의한 상관 관계 및 일관성 있는 결과를 얻을 수 없었다. 필로카핀은 타액 분비율을 증가시킬 뿐만 아니라 타액 단백질 분비도 자극한다는 보고<sup>33)</sup>를 고려해 볼 때 약물에 의한 타액의 성분 변화도 고려해 보아야 할 것이다. 타액의 수분 함량뿐 아니라 각종 단백질도 증가할 경우 타액 점도도는 반드시 타액 분비율 증가에 따라 감소되지는 않을 것이며, 타액 조성 변화로 인하여 증가하는 결과를 가져올 수도 있다. 한편 유동학적 관점에서 타액의 점도를 측정할 다른 문헌<sup>53)</sup>에서와 같이 측정 도구가 발휘할 수 있는 최대의 전단율에서 점도를 측정할 경우, 구강내에서 나타나는 생리적 전단율이 연하시 60(sec<sup>-1</sup>), 말할 때 160(sec<sup>-1</sup>) 정도라는 보고를 고려해 보아야 할 것이다.<sup>51,52)</sup>

다른 문헌에서 필로카핀 약물 복용후 15분부터 타액 분비가 증가하였고 약물의 임상적 반응이 4시간까지 지속되었으며 환자에 있어 복용후 6-10시간까지 증상 감소가 있다고 보고하였다. 따라서 하루 3-4회 사용을 권하고 있으며,<sup>33,42)</sup>



본 연구에서도 필로카핀 5mg 첨가 껌을 한개씩 하루 3회 저작시켰고, 필로카핀 5mg capsule 한개씩 하루 3회 복용하도록 하였다. 증상 정도에 따라 사용 용량을 증감할 수 있으나 통상적으로 하루에 3-4회 저작이나 복용을 행하는 것이 바람직하리라 생각된다.

필로카핀 제재 함유껌을 저작한 2군의 환자에서 필로카핀 경구 복용군에 비해 더 빠른 시간내에 타액 분비가 증가됨을 보였는데 이는 저작에 의한 직접적인 자극 효과와 부타액선내로의 확산에 의한 국소 투여 효과에 기인한 결과이다. 빠른 시간내에 증상의 호전을 위해서는 필로카핀 껌 저작 방법과 같은 국소 투여 방법이 임상적으로 더 효과적이라 할 수 있겠다.

환자의 주관적 증상의 감소 효과를 비교해 보면 필로카핀 함유 껌이나 필로카핀 경구 복용은 혀, 구강내 또는 목이 화끈거리거나 아픈 정도, 낮과 밤에 입이 마르는 느낌의 증상 정도를 해결하는데 매우 효과적이었다. 이는 단순히 껌을 씹는 방법보다 이 두가지 방법이 유의하게 효과적인 방법임을 입증해 주고 있다.

필로카핀 껌을 저작하거나 필로카핀 약물을 복용하여도 4주까지 별로 반응을 보이지 않은 경우도 있었는데 물론 앞으로 보다 장기간의 연구가 행해져야 결론지을 수 있으리라 생각되지만 이는 타액선의 기능 저하가 인정되더라도 약물의 약리 작용에 반응할 의분비선 세포가 존재할 경우에 효과가 있으며,<sup>33)</sup> 구조적으로 심한 타액선 위축 및 퇴축이 인정되는 경우에는 이 제재의 사용에도 반응하지 않을 것이다. 따라서 정확한 진단하에 선택적으로 약물 사용을 고려해야 할 것이다.

본 연구 결과를 토대로 볼 때 필로카핀 제재 함유 껌은 약물 부작용을 최소화하면서도 국소적 약리 작용으로 보다 빠른 시간내에 증상의 호전을 가져올 수 있는 매우 효과적인 방법이며, 임상적 측면에서 구강 건조증 환자에게 간편하게 사용할 수 있을 것으로 사료된다. 그러나 현재 국내에서는 필로카핀 제재에 대한 연구가 부진한 실정이며 앞으로 보다 많은 사람을 대상으로 보다 장기간의 연구와 타액의 구성 성분 및 물리적 성질에 대한 다각적인 연구가 필요하리

라 사료된다.

## V. 결 론

본 실험은 주관적으로 구강 건조감을 호소하고 객관적으로 타액선 기능 저하가 인정된 환자를 대상으로 하여 필로카핀 제재 함유껌의 구강 건조증에 대한 치료 효과를 알아보고자 시행되었다. 구강 건조증 환자 20명을 대상으로 인공수지껌 저작군(대조군) 5명, 필로카핀 껌 저작군 10명, 필로카핀 경구 복용군 5명으로 나누어 4주간 시행하였으며, 치료전, 치료 1, 2, 3, 4주후의 안정시 전체 타액 분비율, 자극시 이하선 타액 분비율, 타액 pH, 타액 점조도를 측정하였고, VAS를 이용한 6개 항목의 설문지를 작성하여 시간 경과에 따른 주관적 증상의 변화 정도를 비교해 본 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 필로카핀 껌 저작군, 필로카핀 경구 복용군에서 시간 경과에 따라 대조군에 비해 안정시 전체 타액 분비율이 유의하게 증가하였고, 필로카핀 껌 저작군과 필로카핀 경구 복용군간에는 유의한 차이를 관찰할 수 없었다.
2. 필로카핀 껌 저작군에서 대조군에 비해 시간 경과에 따라 자극시 이하선 타액 분비율이 유의하게 증가하였으나, 필로카핀 껌 저작군과 필로카핀 경구 복용군간에는 유의한 차이를 관찰할 수 없었다.
3. 대조군, 필로카핀 껌 저작군, 필로카핀 경구 복용군 모두에서 시간 경과에 따라 타액 pH가 증가하였으며 각군간에 유의한 차이는 없었다.
4. 대조군, 필로카핀 껌 저작군에서 타액 점조도가 감소되는 양상을 보였고, 필로카핀 경구 복용군에서 증가와 감소가 반복되는 양상을 보였으나 모든군에서 일관성있는 변화를 관찰할 수는 없었다.
5. 필로카핀 껌 저작군, 필로카핀 경구 복용군에서 시간 경과에 따라 주관적 증상의 정도(말할 때, 음식을 씹을 때, 음식을 삼킬 때 아프거나 불편한 정도, 혀, 구강내 또는 목이 화끈거리거나 아픈 정도, 낮이나 밤에 입이 마르

는 느낌 정도)가 대조군에 비해 유의하게 감소하였으나, 필로카핀 껌 저작군과 필로카핀 경구 복용군간에는 유의한 차이를 관찰할 수 없었다.

## 참 고 문 헌

1. Mandel, I.D. : The role of saliva in maintaining oral homeostasis. J. Am. Dent. Assoc. 119 : 298-304, 1989.
2. Mandel, I.D. : The functions of saliva. J. Dent. Res. 66 (Spec Iss) : 623-627, 1987.
3. Dreizen, S., Brown, I.R., Daly, T.E., and Drane, J.B.: Prevention of xerostomia : Related dental caries in irradiated cancer patients. J. Dent. Res. 56 : 99-104, 1977.
4. Fox, P.C., van der Ven, P.F., Baum, B.J., and Mandel, I.D.: Pilocarpine for the treatment of xerostomia associated with salivary gland dysfunction. Oral Surg. 61(3) : 243-248, 1986.
5. Jorma, O.T. : Human saliva : clinical chemistry and Microbiology. Florida : CRC Pres.,1989, pp.26-73.
6. Spielman, A., Ben, A. H., Gutman, D., Szargel, R., and Deutch, E. : Xerostomia : Diagnosis and treatment. Oral Surg. 51(2) : 144-147, 1981.
7. Navazesh, M. and Ship, I. I. : Xerostomia : Diagnosis and treatment. Am. J. Otolaryngol. 4 : 283-292, 1983.
8. Mathew, R.J., Weinman, M., and Claghorn, J.L.: Xerostomia and sialorrhea in depression. Am. J. Psychiatr. 136 : 1476, 1979.
9. Klestov, A.C., Webb, J., Latt, D., Schiller, G., McNamara, K., Young, D.Y., Hobbes, J., and Fetherston, J.: Treatment of xerostomia : A double-blind trial in 108 patients with Sjögren's syndrome. Oral Surg. 51(6) : 594-599, 1981.
10. Fox, P.C., Weiffenbach, J.M., van der Ven, P.F., Baum, B.J., and Sories, B.C. : Xerostomia : evaluation of a symptom with increasing significance. J.A.D.A. 110 : 519-525, 1985.
11. Ben, A. H., Spielman, A., Szargel, R., Gutman, D., Scharf, J., Nahir, M., and Scharf, Y.: Sialochemistry for diagnosis of Sjögren's syndrome in xerostomic patients. Oral Surg. 52(5) : 487-490, 1981.
12. Manthorpe, R., Frost, L. K., Isager, H., and Prause, J.U. : Sjögren's syndrome. Allergy, 36 : 139-153, 1981.
13. Barker, B.F., Moffitt, M.W., and Johnson, J.K.: Sjögren's syndrome : Diagnosis and dental treatment. J. Prothet. Dent. 39(5) : 536-538, 1978.
14. Kathleen, D.V. : Biology of the salivary glands. London: CRC Pres, 1993, pp. 201-227.
15. Leo, M.S., Antony, V., and Albert, U. :Xerostomia part II : Relationship to nonoral symptoms, drug, and diseases. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 68 : 419-427, 1989.
16. Osterberg, T., Landahl, S., and Hedegard, B.: Salivary flow, salivary pH, and buffering capacity in 70 yr old men and women. J. Oral. Rehab. 11 : 157, 1984.
17. Donatsky, O., Johnson, T., Holmstrup, P., and Bertrau, U. :Effect of Saliment on parotid salivary gland secretion and on xerostomia caused by Sjögren's syndrome, Scand. J. Dent. Res. : 157-162, 1982.
18. Karlsson, G. : The relative change in saliva secretion in relation to the exposed area of the salivary gland after radiotherapy of head and neck region. Swed. Dent. J. 11 : 189-194, 1987.
19. Mira, J.G., Wescott, W.B., Starcke, E.N., and Shannon, I.L. : Some factors influencing salivary function when treating with radiotherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 7 : 535-541, 1987.
20. Mark, E.J. : Responses of interproximal plaque pH to snack foods and effect of chewing sorbitol-containing gum. J.A.D.A. 113 :262-266, 1986.
21. Jensen, M.E.: Human plaque pH responses to meals and the effects of chewing gum. Brit. Dent. J. 167 : 204-208, 1989.
22. Leach, S.A.: Remineralization of artificial caries-like lesions in human enamel in situ by chewing sorbitol gum. J. Dent. Res. 68 (6) : 1064-1068, 1989.
23. Epstein, J.B., Decoteau, W.E., and Wilkinson, A. : Effects of Sialor in treatment of Xerostomia in Sjögren's syndrome. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 56(5) : 495-499, 1983.
24. Weiss, W.J., Brenman, H.S., Katz, P., and Bennett, J.A. : Use of an electronic stimulator for the treatment of dry mouth. J. Oral. Maxillofac. Surg. 44(11) : 845-850, 1986.

25. Tapper-Jones, L. M., Aldred, M. J., Cadogan, S. J., Walker, D. M., Dolby, A. E., Hopkins, R., Nuki, G., and Beck, L. : Sjögren's syndrome treated with bromhexine : A reassessment. *Br. Med. J.* 1 : 1356, 1980.
26. Frost, L. K., Isager, H., and Manthorpe, R. : Sjögren's syndrome treated with bromhexine : A randomized clinical study. *Br. Med. J.* 1 : 1579-1581, 1978.
27. Glenert, U. : Effects of chronic anethole trithione and amitriptyline treatment on rat parotid gland signalling. *Eur. J. Pharmacol.* 226 : 43-52, 1992.
28. Glenert, U. : Acute effects of a possible sialogogue, anethole trithione in rat parotid glands. *Eur. J. Pharmacol.* 208 : 287-295, 1991.
29. Rascovsky, S., Jerusalinsky, D., Medina, J. H., and Tumulasci, O. R. : Increase of muscarinic cholinergic receptors in the rat submandibular glands after parasympathectomy and repeated administration of haloperidol. *Gen. Pharmac.* 20(6) : 759-761, 1989.
30. Schneyer, C. A., Galbraith, W.M., and Mellett, L.B. : Unexpected  $\beta$  adrenergic effects of the antitumor agent, cyclocytidine on rat salivary glands. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 148 : 1206-1211, 1975.
31. Shiozawa, S., Morimoto, I., Tanaka, Y., and Shiozawa, K. : A preliminary study on the interferon- $\alpha$  treatment for xerostomia of Sjögren's syndrome. *Br. J. Rheumatol.* 32(1) : 52-54, 1993.
32. Okina, A., Abe, K., Inuzuka, H., Yano, T., Okina, T., Nakashima, T., and Nishiura, T. : The effects of m-octopamine on salivary flow rates and protein secretion by rat submandibular glands. *Comp. Biochem. Physiol. C.* 103(3) : 469-476, 1992.
33. Martin, M., and Ferguson, B.S. : Pilocarpine and other cholinergic drugs in the managements of salivary gland dysfunction. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 75 : 186-191, 1993.
34. Greenspan, D. and Daniels, T. E. : The use of Pilocarpine in post-radiation xerostomia. *J. Dent. Res.* 58 : 420 IADR Abst. #1319, 1979.
35. Valdez, I.H., Wolff, A., Atkinson, J.C., Macynski, A.A., and Fox, P.C. : Use of pilocarpine during head and neck radiation therapy to reduce xerostomia and salivary dysfunction. *Cancer.* 71(5) : 1848-51, 1993.
36. Fox, P.C., Atkinson, J.C., Macynski, A.A., and Baum, B.J. et al : Pilocarpine treatment of salivary gland hypofunction and dry mouth. *Arch. Intern. Med.* 151 : 1149-1152, 1991.
37. Fox, P.C., van der Ven, P.F., and Baum, B.J. : Treatment of salivary gland hypofunction with sustained-release pilocarpine-HCl. *J. Dent. Res.* 65 : 23, 1986.
38. Charles, L., Lara, L.A., Robert, J.L., and Leonard, C.L. : Drug information handbook. Lexi Comp. Inc., 1993, pp.726-727.
39. Korea Pharmacopoeia: 의약품 각조 제 1부:염산 필로카핀. 대한 약전 제 5 개정: 대한 보건공정서 협회, 1987. pp.455-456.
40. Ainley, W. and James, E.F. : A comprehensive source of information on drugs and medicines in current use throughout the world. 27 ed. London : The Pharmaceutical Pres., 1977, pp.999-1000.
41. Anon : Pilocarpine for dry mouth. *Am Pharm. NS* 25 : 23, 1985.
42. Greenspan, D. and Daniels, T.E. : Effectiveness of pilocarpine in postradiation xerostomia. *Cancer.* 59 : 1123-1125, 1987.
43. James, W.L. : Salivary content of patients with subjective symptoms resembling galvanic pain. *Oral Surg.* 58 : 387-393, 1984.
44. Tyenda, C.A., Ship, J.A., Fox, P.C., and Baum, B.J. : Evaluation of submandibular salivary flow rate in different age groups. *J. Dent. Res.* 67 : 1225-1228, 1988.
45. Shem, R.J., Fox, P.C., Cain, J.L., and Li, S.H. : A method for measuring the flow of saliva from the minor salivary gland. *J. Dent. Res.* 69 : 1146-49, 1990.
46. Heft, M. W. and Baum, B.J. : Unstimulated and stimulated parotid salivary flow rate in individuals of different ages. *J. Dent. Res.* 63: 1182-1185, 1984.
47. Baric, J.M. and Handleman, S.L. : Salivary flow, mouth dryness and hyposalivary drug use in institutionalized elderly. *J. Dent. Res.* 65 : 231, 1986.
48. Ferguson, M.M., Hayes, P., Highton, J., Jones, D.S., MacFadyen, E.E., and Palmer, D.G. : Pilocarpine oral solution. *Br. Dent. J.* : 170-251, 1991.
49. Kho, H.S. and Lee, S.W. : A study on the rheological property of saliva. *J. Korean Acad. Oral*

- Med. 15: 9-25, 1990.
50. Parvinen, T. and Larmas, M. : The relation of stimulated salivary flow rate and pH to Lactobacillus and Yeast concentration in saliva. J. Dent. Res. 60(12) : 1929 - 1935, 1981.
51. 손진우: 타액의 수소이온 농도, 점도, 세균 및 면역 글로불린 A에 관한 연구. 치의학 석사학위 논문, 1993.
52. Lee, S.W., Kim, Y.J., Kho, H.S., Chung, J.W., and Kim, H.K.: A study on the influence of fermented milk on oral ecology. J. Korean Acad. Oral Med. 18(1): 83-96, 1993.
53. Levine, M.J., Aguirre, A., Hatton, M.N., and Tabak, L.A. : Artificial saliva : Present and future. J. Dent. Res. 66(spec Iss) : 693-698, 1987.

## ABSTRACT

# COMPARATIVE STUDY ON THE EFFECTIVENESS OF PILOCARPINE IN XEROSTOMIA ACCORDING TO THE METHOD OF ADMINISTRATION

**Sun-Kyung Lee**, D.D.S., **Ki-Yong Hyun**, D.D.S., M.S.D., Ph.D.,  
**Sung-Woo Lee**, D.D.S., M.S.D., Ph.D.

*Department of Oral Medicine and Oral Diagnosis, College of Dentistry, Seoul National University*

The purposes of this study were to investigate the effect of pilocarpine-containing chewing gum for the treatment of xerostomia and to compare the effect of pilocarpine-containing chewing gum with that of pilocarpine oral administration. The 20 subjective and objective xerostomic patients were included in this study and divided into 3 groups. Five subjects were included in gum base chewing group, 10 in pilocarpine-containing gum chewing, and 5 in pilocarpine oral administration. The author measured unstimulated whole salivary flow rate, stimulated parotid salivary flow rate, pH of resting whole saliva, viscosity of stimulated whole saliva, and subjective symptoms and discomforts using VAS(visual analogue scale) at the beginning of the experiment. And the author investigated the changes of these factors at 1, 2, 3, and 4 weeks after.

The obtained results were as follows:

1. There were significant increases in the unstimulated whole salivary flow rate in pilocarpine-containing gum chewing and pilocarpine oral administration groups. But there was no significant difference between pilocarpine-containing gum chewing and pilocarpine oral administration groups.
2. There was a significant increase in the stimulated parotid salivary flow rate in pilocarpine-containing gum chewing group. But there was no significant difference between pilocarpine-containing gum chewing and pilocarpine oral administration groups.
3. The change of salivary pH showed the increasing pattern in all groups. But there was no significant difference among groups.
4. There were no significant changes in the values of salivary viscosity in all groups through the experimental period.
5. There were significant decreases of VAS(visual analogue scale) in the degree of subjective symptoms and discomforts in pilocarpine-containing gum chewing and pilocarpine oral administration groups. But there was no significant difference between pilocarpine-containing gum chewing and pilocarpine oral administration groups.