

비만의 약물 요법

김 경 곤* | 가천의과학대학교 의학전문대학원 가정의학교실

Pharmacotherapy for obesity

Kyoung Kon Kim, MD*

Department of Family Medicine, Gachon University of Medicine and Science, Incheon, Korea

*Corresponding author: Kyoung Kon Kim, E-mail: zaduplum@gilhospital.com

Received February 7, 2011 · Accepted February 21, 2011

Due to its serious comorbidities and high prevalence, obesity is one of the heaviest burdens for public health. Although diet, exercise and behavioral modification are the first-line treatment for obesity, their outcomes are not satisfactory. The goal of this article is to review currently available anti-obesity drugs so that physicians may apply the principle of pharmacologic treatment for obesity to obese patients in the real clinical situation. Orlistat, phentermine, diethylpropion, mazindol, and phendimetrazine have been approved as anti-obesity drugs by Korea food and drug administration and administered to patients in Korea. Besides, several non-approved drugs, including fluoxetine, bupropion, topiramate and zonisamide, are being used for weight reduction. Among these drugs, orlistat has been studied most and is the only approved drug for long-term weight management. On the other hand, the rest of the approved drugs lack the evidence of safety issues on the long-term administration. Considering that the non-approved drugs have only a small body of clinical trial results for their efficacy and safety as anti-obesity drugs, it is not appropriate to use them as a first-line therapy in obesity. Because several new medicines and combination therapies are under investigations, more drug therapy options seem to be available in this field in coming years. Although the properly executed pharmacologic treatment is a good option for weight reduction, physicians should recognize that diet, exercise, and behavioral modification are essential to all obese patient and that pharmacologic treatment has several limitations until now.

Keywords: Obesity; Drug therapy; Orlistat

서 론

비만으로 인해 발생하는 심각한 합병증과 비만의 매우 높은 유병률 때문에 비만이 공중보건에 미치는 부담은 매우 크다. 비만은 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증, 골관절염, 심혈관 질환, 일부 암의 위험을 높인다. 동시에 체질량지수

25 kg/m² 이상을 비만의 기준으로 할 때, 한국에서도 그 유병률이 30%를 상회하는 매우 흔한 질환이다.

비만의 공중보건학적 중요성은 높지만, 비만의 예방이나 치료가 쉽지 않다. 대부분의 비만 환자가 충분히 덜 먹고 충분히 많이 움직인다면 자신의 비만을 해결하고 적정 체중 상태를 유지할 수 있을 것이다. 하지만 이를 실천하는 것은 쉽

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

지 않다는 것을 경험적으로 알 수 있다. 과거에는 인간이 섭취할 음식이 충분하지 않았고, 음식을 얻기 위해서 많은 활동량이 필요했다. 그래서 인간은 생존을 위해 최소한의 에너지를 섭취하고도 최대의 효율로 생명현상을 유지하도록 진화되었을 것이다. 하지만 그러한 환경을 통해 자연선택된 인간의 대사적, 유전적 특성이, 쉽게 음식을 구할 수 있는 환경으로 급속하게 변한 지금에 와서는 비만 경향을 유발하는 원인이 된다.

유전적으로 비만 경향을 가지고 태어났을 대부분의 비만인 중에서 배고플 때 안 먹고 참을 수 있으며, 맛있게 느껴지는 에너지 밀도가 높은 음식이 많은데 굳이 에너지 밀도가 낮은 음식만을 선택해서 먹을 수 있는 사람이 얼마나 되겠는가? 신체 활동량을 적게 해도 일상 생활을 영위할 수 있는데 규칙적으로 일부러 충분한 활동량을 유지하려 하는 사람이 다수가 될 것인가? 정상 체중인에서도 이러한 것들이 쉽지 않은데, 비만인이라면 그 생리적 특성이 정상 체중인과 다를 것임은 자명하며, 에너지 섭취의 욕구가 강하고 활동량이 적은 생활 방식을 선호할 것임은 쉽게 예측할 수 있기 때문에 더욱 그러하다. 이제까지의 많은 연구 결과들을 살펴보면 섭취량을 제한하는 방법(식사 요법)이나 신체활동량을 늘리는 방법(운동 요법)과 같은 능동적 방법에 의한 표준적 치료 방법으로만 비만을 해결하는 것은 충분치 않다. 비만인의 생리와 생화학 자체에 영향을 줄 수 있는 약물 요법이나 수술적 요법과 같은 수동적 방법이 필요한 것은 이 때문이다.

19세기 말 비만환자에게 갑상선 추출물을 투여한 것이 현대적인 비만 약물 요법의 시작으로 간주한다면 비만 약물 요법은 100년 이상의 역사를 가졌으며, 그 기간 동안 다양한 약물들이 비만 치료를 위해 사용되었다. 하지만 그 역사에 비해 현재 우리가 비만 치료에 사용할 수 있는 약물은 많지 않으며, 그 중에서 2011년 초 현재 유효성과 안전성 측면에서 비만 치료에 장기간 사용할 수 있는 약물은 올리스타트(orlistat) 한 가지뿐이다. 올리스타트의 임상연구 결과에 따르면 획기적인 정도는 아니어도 위약만 투여한 경우에 비해 분명히 추가적인 체중 감량 효과 및 기타 부가적인 대사관련 개선 효과가 있다. 위약군에도 통상적으로 식사 요법과 운

동 요법이 시행된다는 것을 감안하면, 약물 요법이 식사 요법 및 운동 요법과 함께 시행되었을 때, 식사 요법 및 운동 요법에 추가적인 효과가 있는 것은 분명하다.

약물 요법의 적응증

체중 감량을 통한 이득과 약물 사용을 통한 손실을 감안할 때, 비만의 약물 요법으로 체중 감량을 원하는 사람들에게 무제한적으로 사용하는 것은 바람직하지 않다. 비만 치료의 의학적 목표는 단순한 체중 감량이 아니라 체중 감량을 통한 합병증의 개선 혹은 그의 예방이다. 따라서 가능한 한 체중 감량을 통해 합병증 개선이나 예방이 기대되는 사람들을 대상으로 비만 치료를 시행해야 하며 약물 요법은 더더욱 그러하다.

비만 치료에서 맨 처음 시도되는 치료 방법은 식사, 운동, 행동 요법과 같은 비약물적 요법이다. 식사, 운동, 행동 요법으로 3-6개월간 시도해 보았으나 충분한 체중 감량(원래 체중의 10% 이하 또는 1주에 0.5 kg의 체중 감량)이 없을 경우 약물 요법을 고려하는데, 서양인의 경우 체질량지수가 30 kg/m^2 이상인 경우, 혹은 27 kg/m^2 이상이면서 심혈관계 합병증(고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증)이나 수면 무호흡증이 동반된 경우에 시도하도록 하는 것이 일반적인 비만 치료 지침이다. 우리나라 사람을 포함한 아시아인에서는 체질량지수가 25 kg/m^2 이상인 경우, 혹은 23 kg/m^2 이상이면서 위와 같은 합병증이 동반된 경우에 치료를 고려한다. 현재 대한비만학회에서도 아시아-태평양 비만 치료 지침과 마찬가지로 비만에서 약물 치료를 고려하도록 권고하고 있다. 소아(특히 12세 미만), 임신부, 수유부, 뇌졸중, 심근경색증, 중증 간 장애, 신장 장애, 정신적 질환을 가지고 있는 경우에는 비만 치료제를 사용하지 않는다. 비만 환자에서 약물 요법을 시행하게 되는 통상적인 과정은 Figure 1과 같다.

흡수 억제제 올리스타트

올리스타트는 1999년 미국 Food and Drug Administration (FDA) 승인을 받았으며, 2007년에는 저용량 제제

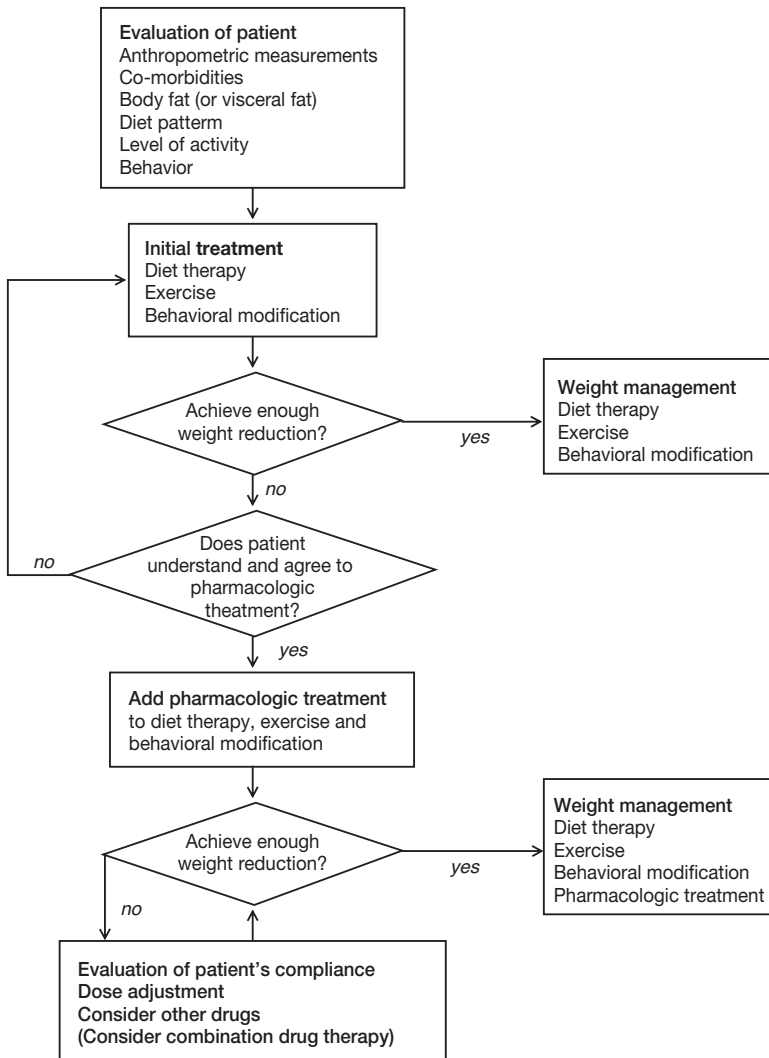


Figure 1. Flow of pharmacologic treatment for obesity.

가 over-the-counter drug으로도 승인을 받았다. 국내에서도 120 mg과 60 mg 두 가지 제형이 모두 판매되고 있다.

1. 작용 기전

Tetrahydrolipstatin이라는 이름으로 개발된 올리스타트는 triacylglycerol 및 인지질의 가수분해를 촉매하는 역할을 지닌 lipoprotein lipase (LPL)의 기능을 저해하는데, LPL의 한 종류인 pancreatic lipase와 공유결합을 함으로써

pancreatic lipase의 기능을 억제하여 결과적으로 경구로 섭취한 지질의 체내 흡수를 떨어뜨려서 체중 감량 효과를 나타낸다[1]. 올리스타트와 pancreatic lipase 사이에 형성된 공유결합은 가수분해 될 수 있으며, pancreatic lipase는 매 식사 때마다 새로 분비되기 때문에 올리스타트의 약리작용은 가역적이다.

섭취된 올리스타트는 극히 일부가 체내로 흡수되어 소변으로 배설되지만, 대부분은 대사과정을 거치지 않고 대변으로 배설되기 때문에 전신적인 약리 작용은 거의 없다[2]. 올리스타트는 섭취한 식사의 소화관 흡수에 영향을 주어서 약리작용을 나타내기 때문에 올리스타트의 약효 발현과 음식의 위 배출, 췌장의 lipase 분비, 담낭 수축 등 사이에 상호 작용이 있을 것이다. 그래서 음식 섭취에 상대적인 약제 복용 시점에 따라 약효의 차이도 있을 것으로 예상할 수 있으나, 실제 이에 대한 실험결과에 따르면 사람에게 80 mg의 올리스타트를 투여하는 경우 식사와 함께 복용하나 식후 1시간에 복용하나 약효의 차이는 없으며 식후 2시간에 복용한 경우에도 약효의 심각한 저하는 없다[3]. 올리스타트의 체중감량효과는

하루 400 mg 이하에서는 용량 의존적으로 나타난다.

2. 체중 감량 성적

1년 이상의 위약 대조군 연구 결과들의 메타 분석 결과에 의하면, 올리스타트는 위약에 비해 2.9 kg (2.9%)의 추가적인 체중 감량을 유도한다[4]. 5% 이상 반응군(54% vs. 33%)과 10% 이상 반응군(26% vs. 14%) 빈도 역시 올리스타트 투여군이 위약군에 비해 유의하게 높다[4].

3. 체중 이외의 다른 사항에 대한 영향

1년 이상의 위약 대조군 연구 결과들의 메타 분석 결과에 의하면, 올리스타트를 이용한 치료를 통하여 수축기 및 이완기 혈압을 낮출 수 있고, 총 콜레스테롤과 저밀도 지단백을 낮출 수 있으며, 당뇨병 환자에서 혈당을 개선시킬 수 있다. 하지만 고밀도 지단백도 낮추는 영향을 보이며 중성지방에 대해서는 뚜렷한 변화가 나타나지 않는다[4]. 4년 간의 올리스타트 투여를 통해 제2형 당뇨병 발생 여부를 추적 관찰한 xenical in the prevention of diabetes in obese subjects 연구 결과에 의하면, 내당능 장애(impaired glucose tolerance) 환자에게 올리스타트를 장기간 투여했을 때 제2형 당뇨병의 발생을 줄일 수 있다[5].

4. 안전성

올리스타트는 앞서 언급한 대로 체내에 흡수되는 양이 매우 적기 때문에 심각한 부작용은 매우 드물 것으로 예상되지만, 환자가 부작용에 의해 약물 복용을 중단하는 빈도는 드물지 않다. 1년 이상 진행된 위약 대조군 연구 결과를 종합하여 분석한 결과에 의하면 부작용 때문에 중도 탈락한 증례가 올리스타트는 위약에 비해 유의하게 많았다(7.7% vs. 4.7%) [6]. 올리스타트의 위약 대조군 연구에서 부작용으로 인해 탈락한 사람들의 40%가 위장관계 부작용 때문에 탈락하였다. 소아에서는 비만 약물 요법이 추천되지 않으나, 올리스타트의 경우 미국에서 실시한 12-16세 대상자에 대한 연구 결과를 통해서 국내에서도 12세 이상의 비만 환자에 대한 치료 적응증을 얻어 사용할 수 있다.

올리스타트는 지질 흡수 감소 작용과 관련하여 몇 가지 약물과 상호작용을 할 가능성이 있지만, 건강한 성인을 대상으로 한 임상 연구에서는 대부분 다른 약제의 작용에 영향을 주지 않는다는 결과를 보여주었다[7-13]. 그러나 이들 임상 연구들은 비교적 소규모이며 실제 임상 환경과 달리 건강한 자원자를 대상으로 시행하였기 때문에 이들 결과를 이해할 때 주의할 필요가 있다. 올리스타트는 비타민 K의 흡수를 방해하며 이에 따라 와파린의 항응고 작용을 항진시킬 가능성이 있으며, 지질친화성이 높은 amiodarone의 흡수율을 감소시킬 가능성도 있다[14]. 올리스타트의 투여와 관련된 이

상 현상에 대한 일부 증례 보고도 있다. 이들에 의하면 올리스타트를 투여하고 나서 급성 췌장염을 일으키는 경우도 있으며, 올리스타트 투여 후 발생한 급성 수산염(oxalate) 신증(nephropathy)에 의한 secondary tubular necrosis가 발생하기도 한다[15,16].

5. 실제 용법

투여 대상자를 선정함에 있어서 환자의 평소 영양섭취상태를 파악하는 것이 중요하다. 지방 섭취량이 많은 사람에서 더 많은 효과가 나타날 것은 자명하다. 올리스타트의 체중감량효과는 용량 의존적이기 때문에 충분한 용량을 지속적으로 투여하는 것이 바람직하다. 120 mg 하루 세 번 경구 투여가 통상적으로 권장되는 방법이다. 하지만 환자가 하루 두 번의 식사만 한다면 120 mg 하루 두 번 투여하는 방법을 고려할 수 있을 것이다. 그러나 지방 함유량이 많은 음식을 먹는 경우에만 선택적으로 약제를 복용하는 방법은 이득이 미미할 것이다. 최적의 효과를 나타내는 섭취 시간은 불분명하지만 식사 시간과 너무 동떨어져 복용하는 것은 효과를 낮출 가능성이 있으므로, 식사 직후에서 식사 후 1시간 이내 정도가 적절한 섭취 시간일 것이다. 기립변과 그에 따른 대변 실금 및 장 불편감은 올리스타트를 복용하는 환자들이 흔히 겪는 불편함이다. 약제의 효현에 따라 흔히 발생함을 환자에게 투여 전에 충분히 알려줄 필요가 있다. 올리스타트는 현재 장기간 사용을 통한 체중 유지에 대한 관련 기관의 허가를 가지고 있는 유일한 약제이다. 비만에 따른 합병증 개선과 지속적인 체중 조절을 위해서는 장기간 투약이 바람직하다.

식욕 억제제

1. Phentermine

Phentermine은 중추신경계에서 norepinephrine의 분비를 촉진함으로써 식욕을 억제하는 것으로 알려져 있다. Kim 등[17]의 위약 대조군 연구결과에서는 비만 동반 질환이 없는 체질량지수 25 kg/m^2 이상인 사람을 대상으로 phentermine을 투여한 결과 체중, 허리둘레, 지질 개선 효과를 보고하였으며, 위약에 비해 두드러진 이상반응은 입마

Table 1. Commonly used drugs for weight reduction and their usual doses

Drug	Initial dose	Usual dose	Comments
Approved for weight reduction			
Orlistat	120 mg t.i.d.	120 mg t.i.d.	Only approved drug for long-term weight management
Phentermine	15-30 mg q.d. (as phentermine)	30 mg q.d. (as phentermine)	Diffusion controlled release preparation is available, but its clinical superiority has not been determined
Diethylpropion	12.5 mg b.i.d. or t.i.d	25 mg. t.i.d.	Monoamine oxidase inhibitor, which should be closely monitored for hypertensive crisis
Mazindol	0.5 mg b.i.d. or 1 mg q.d.	1 mg t.i.d.	
Phendimetrazine	17.5 mg b.i.d. or t.i.d	35 mg b.i.d. or t.i.d	Should not exceed 210 mg/day
Not approved for weight reduction			
Fluoxetine	10-20 mg q.d.	60 mg/day for bulimia nervosa	Anti-depressants (selective serotonin reuptake inhibitor)
Bupropion	100 mg b.i.d. or 150 mg of SR formulation q.d.	300 mg/day	Anti-depressants; should not exceed 400 mg (SR)/day
Toipiramate	25 mg q.d.	The effective lowest dose	Anti-convulsants; should not exceed 400 mg/day
Zonisamide	≤100 mg/day, as divided dose	The effective lowest dose	Anti-convulsant; no enough clinical trials; should not exceed 400 mg/day

t.i.d., three times a day; q.d., daily; b.i.d., twice a day; SR, sustained-release.

름이 55%, 불면이 35%에서 나타났다고 보고하였다. 국내에서 판매되고 있는 phentermine 중에는 diffusion controlled release (DCR) 제형이 있다. Kang 등[18]의 위약 대조군 연구 결과에서 phentermine DCR 제제가 위약에 비해 뚜렷한 체중 감량 효과가 있음을 보고하였다.

보통 phentermine 30 mg (phentermine HCl로 37.5 mg)을 1일 1회 투여하는데, 초기 시작은 통상 용량의 절반 정도로 시작할 수 있다. 불면을 유발할 수 있으므로 오전에 복용하도록 하는 것이 통상적이다. 서로 다른 제형을 사용함에 따른 임상적 차이는 아직 알려진 바 없다. Phentermine의 경우 지속적인 투여와 간헐적 투여의 체중 감량 정도가 크게 차이 나지 않기 때문에 간헐적 투여를 통해서 투여량을 줄이는 것을 고려할 수 있다.

2. Diethylpropion

Diethylpropion은 암페타민에서 볼 수 있는 phenylethylamine ring을 가지고 있는 식욕억제제로서, 중추 신경계에서의 교감신경 유사 작용을 통해 식욕억제 효과를 나타낸다. Diethylpropion은 승인 받은 지 50년이 넘는 아주 오래된 비만약제이며, 1983년 이래 이를 이용한 임상연구 결

과가 발표되지 않았었다. 하지만 최근 diethylpropion을 1년 간 투여한 소규모 임상 연구 결과가 발표되었는데, 이 연구에서는 6개월 투여 후 9.8% (위약 3.2%)의 체중 감량을 보였고 12개월 투여 후에는 10.6%의 체중 감량 효과를 보였다[19]. 입마름과 수면 장애가 가장 흔하게 나타나는 부작용이었지만 우울이나 불안은 위약군과 차이가 없었다.

3. Mazindol

Mazindol은 중추신경계에서 monoamine oxidase를 억제함에 따라 norepinephrine의 재흡수를 막음으로써 식욕 억제 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다. Mazindol 제제를 이용한 국내 임상 연구는 없으며, 외국에서도 최근에는 연구 결과가 보고된 바 없다. 통상 용량은 1회 1 mg씩 식사 1시간 전 하루 3회 투여로 되어 있는데, 사람마다 적절한 하루 총 용량이 1 mg에서 3 mg 사이에 제각기 다르기 때문에 1회 0.5 mg씩 하루 2회부터 시작해서 용량을 조절해 나가는 것이 바람직하다. Mazindol은 amphetamine과 유사한 구조를 하고 있기 때문에 amphetamine 투여 시 발생할 수 있는 폐고혈압의 위험이 있으며, 실제로 이에 대한 증례 보고가 있으므로 장기간 투여는 안전하지 않으며 사용 후 상당

기간 주의 깊은 관찰이 필요하다[20]. Mazindol이 monoamine oxidase 억제제이다보니 병용 금기 약제도 많으며 tyramine 함유 음식을 피해야 하는 등 사용에 불편한 점이 많은 약제이다. 또한 다른 monoamine oxidase 억제제와의 병용 투여는 위험할 수 있다.

4. Phendimetrazine

Phendimetrazine 제제를 이용한 최근의 위약 대조군 연구는 발표된 것이 없다. Phendimetrazine은 다른 식욕 억제제에 비해 의존성이 발생할 가능성이 다소 높다. 보통 phendimetrazine 35 mg을 1일 2-3회 식사 1시간 전에 투여한다. 1회 17.5 mg 정도가 적절한 경우도 있다.

미허가 약제

체중 감량이나 유지에 대한 사용 허가를 받지 못하였지만 체중 감량 효과가 보고된 약제에 fluoxetine, bupropion, topiramate, zonisamide가 있다. Fluoxetine은 선택적 세로토닌 재흡수 억제제로서 우울증 치료에 주로 사용되는 약제이다. Fluoxetine의 우울증에 사용하는 통상 초회 용량이 1일 20 mg인데 비해, bulimia nervosa에서의 사용 용량은 1일 60 mg이며, 체중 감량에 대해 시행한 fluoxetine의 용량이 보통 1일 60 mg이다. 치료 성적이 타 식욕 억제제들에 비해 우월하지 않으며 비용 면의 장점도 없기 때문에, bulimia nervosa나 기분 장애를 동반한 비만환자 외에서 일반적으로 사용하기는 어렵다. 불면증을 유발할 수 있기 때문에 보통 아침에 투여한다.

Bupropion 역시 우울증 치료에 주로 사용되는 항우울제로서 중추신경계에서 norpinephrin과 dopamine의 재흡수를 억제한다. Bupropion은 체중 감량에 관해 1일 300 mg과 400 mg을 투여한 장기간 임상 연구 결과가 보고된 바 있는데, 비교적 만족스러운 체중 감량 효과를 보였으며 부작용은 위약에 비해 두드러지지 않은 결과를 보였다[21]. Bupropion의 잘 알려진 주요한 부작용이 간질 발작의 위험을 높이는 것인데, 고용량을 사용하지 않는 경우 간질 발작이 다른 항 우울제에 비해 두드러지게 흔한 부작용은 아니

다. 간질 발작을 포함한 이 약제의 부작용 발현을 줄이기 위해서는 저용량으로 시작하여 환자의 반응을 봐가면서 느린 속도로 점진적으로 증량해야 한다. 초기 시작 용량은 일반형 제제의 경우 1회 100 mg씩 하루 두 번 투여하고, 서방형 제제의 경우는 1회 150 mg씩 하루 한 번 투여한다. 하루 1회 투여할 경우에는 수면 장애의 발생을 막기 위해 보통 아침에 투여한다. 일반형 제제는 1회 투여량이 150 mg을 넘지 않도록 하며 서방형 제제는 300 mg을 넘지 않도록 한다.

Topiramate와 zonisamide는 모두 항간질 약제로 개발되어 사용되던 약제들로서 복합적인 기전에 의해 항간질 효과를 나타낸다. 이 두 약제는 간질 치료 경험을 통해 체중을 감량시키는 효과가 있다는 것을 알게 되었다. 이 두 약제가 체중 감량을 나타내는 기전은 아직 확실치 않다. 중추신경계에 작용하여 식욕을 억제하기도 하면서, 지질 형성 기전에 작용하는 세포질 carbonic anhydrase 및 미토콘드리아 carbonic anhydrase를 억제하는 효과도 있다. Zonisamide는 serotonin과 dopamine의 농도를 올려서 식욕에 영향을 주는 효과도 있다.

Topiramate는 비만인에서의 체중 감량 효과에 대한 장기간 임상 연구 결과들이 있는데, 이들 연구에서 위약에 비해 뚜렷한 체중 감량을 보였으며, 용량 의존적인 체중 감량을 보이긴 하였지만, 중추신경계와 말초신경계에 대한 다양한 부작용 발현을 보였다[22,23]. Zonisamide는 비만인에서의 체중 감량 효과에 대한 임상 연구로는 소규모 단기간 연구 결과만 발표되어 있다. 위약에 비해 뚜렷한 체중 감량 효과를 보였으며, 피로와 크레아티닌 상승의 이상 반응 외 다른 부작용은 없었다.

Topiramate의 중추신경계와 말초신경계에 대한 부작용으로는 주로 이상감각, 집중곤란, 우울감, 기억 장애 등이 나타났다. 부작용 발현을 적게 하기 위해서는 저용량(하루 25 mg, 저녁 투여)부터 체중 감량 효과가 나타나는 최소 용량까지 단계적으로 증량해 나가면서 적절한 용량을 찾아야 한다. Zonisamide는 비만 임상 연구에서 부작용 발현이 두드러지지 않았지만[24], 이를 위한 충분한 임상 연구결과가 없다는 점을 감안해야 하며, 알려진 부작용으로 자살충동, 각종 과민 반응, 급성 신부전, 간기능 저하, 체온 상승 등이 있

다. Zonisamide 역시 저용량(하루 100 mg 이하 분할 투여)부터 서서히 증량해 효과를 나타내는 최소 용량까지 단계적으로 증량해 나간다.

미허가 약제는 여러 가지 이유로 인해 아직까지 체중 감량 목적으로의 사용에 대한 허가를 받지 못한 약제이다. 장기간 사용의 목적으로 사용되는 체중 감량 약물의 허가 조건으로서, 미국 FDA에서는 1년 이상의 이중 맹검 연구 결과를 요구하며, 12개월동안 위약에 비해 5% 이상의 유의한 초과 체중 감량 효과를 기준으로 삼는다. 또 1년 동안 1,500명 이상의 임상 연구 완료자의 데이터를 요구하며 까다롭게 안전성에 관한 데이터를 검토한다. 유럽의 Committee for Proprietary Medicinal Products에서도 미국 FDA와 같은 맥락의 기준을 내세우고 있다. 5%의 초과 체중 감량이 대단한 것이 아니라고 생각할 수 있지만, 비만 약물의 체중 감량 효과를 위한 임상 연구에서는 식사 조절과 운동에 관련된 교육을 기본적으로 하면서 시행하는 것이기 때문에 위약군도 어느 정도 체중 감량이 된다. 따라서 체중 감량용 약물이 FDA에서 장기간의 체중 감량 효과에 대해 검증을 받았다는 것은 그 약물에 식사 조절과 운동만으로 빠지는 체중 감량 효과를 넘어서 약물만의 확실한 체중 감량이 있다는 의미이며 장기간 투약에 따른 안전성도 믿을만 하다는 뜻이다. 따라서 미허가 약제들을 임상에서 사용하고자 할 때에는 아직까지는 이들의 확실한 유효성과 안전성에 대한 증거가 부족함을 고려해야 한다. 이상에서 언급된 약제들의 통상적인 투여방법은 Table 1과 같다.

최근 시장에서 퇴출된 식욕 억제제 sibutramine과 rimonabant

Sibutramine은 세로토닌과 norepinephrine의 재흡수 억제 효과를 통해 식욕을 억제시키는 약물로서 관련 기관으로부터 장기간 사용에 대한 승인을 획득한 제제였으나, 심혈관 질환의 위험을 높일 수 있다는 이유로 2010년에 우리나라를 포함하여 미국, EU 등 여러 나라의 시장에서 철수된 약제이다. Sibutramine의 효과와 관련된 유명한 연구인 Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance

연구는 sibutramine을 하루에 10 mg, 15 mg, 20 mg씩 한번 투여하면서 약물의 효과를 위약과 비교한 장기간 연구이다[25]. 24개월 간 초기 체중의 5% 이상 체중감량을 유지한 비율은 약물 투여군에서 77%에 달했다.

Sibutramine은 혈압을 다소 상승시키고 맥박수를 증가시키는 효과가 있기 때문에 심혈관 질환의 위험도가 높은 사람에게 투여하기는 부담스러운 약물로 여겨져 왔다. 이 문제에 관련된 연구로는 sibutramine cardiovascular outcomes trial 있는데, 관상동맥 질환의 과거력을 가진 사람과 제 2형 당뇨병 환자를 포함하여 심혈관 질환 위험도가 높은 사람들을 대상으로 sibutramine 10 mg을 투여하여 심혈관 질환 발생에 대해 살펴보는 연구이다[26]. 이 연구결과에 따르면 심혈관 질환 위험도가 높은 사람에서 sibutramine이 위약에 비해 심혈관 질환 발병을 다소 높인다는 결과를 보여주었으며 이 때문에 sibutramine 제제는 2010년에 판매 중단되었다.

Cannabinoid receptor CB1에 작용하는 rimonabant는 다수의 대규모 임상 연구 결과를 통해 체중 감량 효과 및 동반 심혈관 질환 위험 요소의 개선 효과를 보인 바 있다. 하지만 rimonabant는 위약에 비해 사소한 부작용과 중요한 부작용 모두 빈번하게 발생하였으며 중도 탈락자 역시 뚜렷하게 많았다. 구역, 구토, 어지러움이 흔히 발생한 부작용이었으며 주요 부작용으로 자살 충동과 기분 장애가 대두되었다. 유럽에서는 한때 rimonabant가 널리 쓰였으나, FDA에서는 주로 정신적 문제에 관한 안전성 이슈로 인해 승인 받지 못하였고, 2008년에 제조사가 시장에서 모두 철수하기로 결정하였다.

약물 병합 요법

비록 대부분의 만성 질환들은 약제의 병합 요법으로 치료하지만 비만은 아직까지 예외다. 이에 대한 가장 주요한 원인은 병합 요법의 안전성에 관한 우려이다. 비만 약물 요법에서 가장 유명한 복합 약물 요법을 들라면 fenfluramine과 phentermine의 병용 요법(Fen-phen)일 것이다. 이 요법은 탁월한 체중 감량 효과를 보였지만 심장 판막 질환 및 폐고혈압이라는 심각한 부작용을 야기시킴에 따라 임상에서

널리 사용된 지 얼마 되지 않아 사용 금지되었다. 이러한 과거의 역사 때문에 비만 약물 요법에서 약물의 병용 요법, 특히 식욕 억제제끼리의 병용 요법은 충분한 근거가 없는 시점에서는 금지시 되고 있다. 이제까지 수행된 병합 요법에 대한 연구는 드물다. 이 중 몇 가지 병합 요법을 살펴보도록 하겠다.

유럽에서 많이 사용되고 우리나라에서도 종종 사용되는 병용 요법으로 카페인과 ephedrine의 병용 요법이 있다. 카페인 200 mg과 ephedrine 20 mg을 하루에 세 번 투여하는 요법은 정도의 체중 감량 효과가 있었다. 우리나라에서 통상적으로 판매되는 카페인과 ephedrine의 복합제형은 이보다는 함유 용량이 낮다.

Qnexa라는 이름으로 개발중인 topiramate와 phentermine의 병합 요법 제제가 있다(topiramate 100 mg+phentermine 15 mg). 이 병합 요법 제제는 topiramate, phentermine 단독요법보다 더 좋은 효과를 보였으며 탈락율이 높지도 않았다. 나타난 부작용으로는 입마름, 입맛 변화, 감각이상, 불면 등이 있었다[27].

Bupropion은 norepinephrine과 dopamine의 활성을 올림으로써 식욕을 억제하는 효과가 있는 것으로 추정되고, naltrexone과 같은 opioid peptide는 음식 섭취에서 음식 자체의 쾌락적인 측면을 조절하는 것 같으며, zonisamide는 serotonin과 dopamine의 농도를 올려서 식욕에 영향을 준다. 이러한 배경 하에 bupropion과 naltrexone의 병합 투여(Contrave) 및 bupropion과 zonisamide의 병합 투여(Empatic)가 임상 시험 중에 있다. Bupropion sustained-release (SR)+naltrexone SR의 phase II 시험에서 48주 투여 시 단독 요법에 비해 병합 요법의 체중 감량 효과가 더 뛰어났지만, 소화기계 및 중추신경계의 부작용 빈도는 높았다(미출판). Zonisamide와 bupropion의 병용 요법 역시 소규모 연구 결과에서 단독 요법에 비해 우월한 효과를 보였다. Phase II 시험에서도 마찬가지로 결과를 보였다(미출판). 장기적으로 볼 때 만성 질환인 비만 역시 다른 만성 질환의 약물 요법과 마찬가지로, 저용량 단일 약제 투여부터 투여 용량 증량 및 병합 요법의 방향으로 치료가 진행될 것으로 예상할 수 있지만, 아직 병합 요법에 대한 충분한 근거가 없다는 것이 현재의 한계이다.

비만 약물 요법 시 고려해야 할 문제점

비만 약물 요법 시행 시 비만 약물의 부작용 측면에서 세 가지 사항을 고려해야 하는데 이들은 의존성 발생, 심혈관 질환의 위험, 그리고 자살 충동 및 기분 장애이다. 미국의 약물 관리법(Controlled Substances Act)에는 약물의 남용 가능성, 의학적 사용 여부, 안전성을 기준으로 약물을 drug enforcement agency (DEA) schedule I, II, III, IV, V로 분류하며, schedule I은 남용가능성이 높고 치료 용도가 없으며 안전성이 확립되지 않은 약물이고, schedule V로 갈수록 남용가능성이 낮고 치료 용도로 널리 쓰이며 비교적 안전한 약물이다. 체중 감량에 사용되는 약물들의 DEA schedule은, amphetamine과 methamphetamine은 DEA II, phendimetrazine은 DEA III, diethylpropion, mazindol, phentermine은 DEA IV로 분류되고 있다. DEA schedule에 따르면 phendimetrazine은 장기간 사용 시 diethylpropion, mazindol, phentermine에 비해 의존과 남용의 위험이 높다. 그러나 이들 약제의 의존성 발현에 관한 충분한 임상 연구 결과가 없는 상태이다. 이들 약제를 사용할 때 의존성 발생에 대한 세심한 관찰이 필요하다.

식욕 억제제들 중 가장 안전한 약물이라고 생각해 왔던 sibutramine의 경우 심혈관 질환의 위험을 높일 가능성으로 인해 판매 중단된 상태이다. 체중 감량에 사용되는 다수의 약제들이 교감신경 효현제의 특성을 가지고 있으며, 이 때문에 이들 약제 역시 심혈관 질환의 위험을 높일 가능성이 있으나, sibutramine을 제외한 다른 약제들은 이에 관한 데이터가 확보되지 않은 상태이다. 심혈관 질환의 위험도가 높은 비만 환자들에서 체중 감량이 더 절실히 필요하기는 하지만 이들에게 관련 약물의 투여는 역설적으로 심혈관 질환 발생을 높일 수도 있다는 것을 염두에 두어야 한다.

Rimonabant가 시장에서 철수하게 된 가장 주요한 요인은 자살 충동과 기분 장애였다. 앞서 언급한 여러 약제 중 일부는 자살 충동이나 기분 장애 발생의 가능성이 있는 약제들이다. 비만 약물 요법 시에 환자의 자살 충동이나 기분 장애 발생 여부에 대해서도 항상 경계하여야 한다.

약물 요법의 효과 측면에 고려할 사항에 대해 정리해 보면

다음과 같다. 첫째, 비만 약물 요법은 아직까지는 체중감량의 보조적 수단일 뿐이다. 앞으로 부작용이 적으면서도 비만을 유발하는 병태생리의 단계를 효과적으로 조절할 수 있는 더 뛰어난 약물이 개발되기 전까지는 식사 요법과 운동 요법, 혹은 행동 요법이 함께 시행되는 것이 감량된 체중의 장기간 유지에 유리할 것이다. 둘째, 적합한 대상자들에게 적합한 약물 치료법을 개발할 필요가 있다. 쓸데없는 부작용 발생을 막기 위해서 치료를 통한 건강상 이득이 없는 대상자에게 체중 감량을 위한 약물을 투여하지 말아야 한다. 셋째, 약물 병합 요법에 대한 보다 깊은 연구 결과가 필요하다. 최근 몇몇 약물 병합 요법들이 미국 FDA의 심사 중에 있거나 그 결과가 발표된 바 있다. 그 연구 결과들이 충분하다고 할 수 없겠지만, 그 정도의 객관적인 증거조차 없는 병합 요법을 남발하는 것은 치료의 위험도를 높이게 될 것이다. 감량된 체중의 장기간 유지에 유리할 것이다. 넷째, 간헐적 약물 투여도 효과적인가라는 질문에 대해서는 일부 약제의 경우 임상 실험 결과에 따르면 효과적이다.

그간 새로운 약제가 개발될 때마다 치료의 묘약으로 각광을 받았으나 아직까지 단 하나의 약물이 비만을 해결할 수 있는 약물은 없었다. 전반적으로 비만의 정도를 파악하고 이에 따른 위험성을 측정, 파악하고, 전통적 치료 방법에 따른 식사, 운동, 행동 수정의 원칙을 유지하면서, 약물 치료는 이에 대한 부가적인 방법으로 이용해야 한다. 약 12주 전후의 식사, 운동 및 행동 요법에도 반응이 없거나 합병증, 위험요인이 동반되면, 약물 치료를 병행하면서 5-10% 정도의 감량을 원칙으로 접근 한다. 환자의 내장지방의 양과 이를 잘 반영하는 허리둘레 역시 비만 치료의 기준점으로 주의를 기울일 가치가 있다. 대한비만학회의 복부비만에 대한 허리둘레 기준점은 현재 남자 90 cm, 여자 85 cm이다. 현재 사용할 수 있는 비만 치료를 위한 약물의 종류는 많지 않지만 본고에서 언급하지 않은 몇 가지 약물이 개발 중에 있으며, 병합 요법에 관한 임상 연구도 진행되고 있기 때문에, 머지 않아 좀 더 다양한 추가 약제들이 개발될 것이다.

결 론

약물 치료의 적응증은 체질량지수 25 kg/m² 이상인 경우

혹은 23 kg/m² 이상이면서 비만으로 인한 합병증이 동반된 경우이다. 체중 감량을 위해 사용 허가를 획득한 약제로는 올리스타트, phentermine, diethylpropion, mazindol, phendimetrazine이 있고, 비만 치료에 대해 허가를 받지 못했지만 체중 감량에 사용되는 약제로 fluoxetine, bupropion, topiramate, zonisamide 등이 있다. 비만은 지속적인 치료 혹은 관리가 필요한 만성질환이지만 이들 약제 중 현재 장기간 사용에 대한 안전성이 확보된 것은 올리스타트 하나뿐이다.

핵심용어: 비만; 약물 요법; 올리스타트

REFERENCES

1. Lookene A, Skottova N, Olivecrona G. Interactions of lipoprotein lipase with the active-site inhibitor tetrahydrolipstatin (Orlistat). *Eur J Biochem* 1994;222:395-403.
2. Zhi J, Melia AT, Eggers H, Joly R, Patel IH. Review of limited systemic absorption of orlistat, a lipase inhibitor, in healthy human volunteers. *J Clin Pharmacol* 1995;35:1103-1108.
3. Hartmann D, Hussain Y, Guzelhan C, Odink J. Effect on dietary fat absorption of orlistat, administered at different times relative to meal intake. *Br J Clin Pharmacol* 1993;36:266-270.
4. Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, Hilton L, Suttrop M, Solomon V, Shekelle PG, Morton SC. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005;142:532-546.
5. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155-161.
6. Johansson K, Neovius K, DeSantis SM, Rössner S, Neovius M. Discontinuation due to adverse events in randomized trials of orlistat, sibutramine and rimonabant: a meta-analysis. *Obes Rev* 2009;10:564-575.
7. Weber C, Tam YK, Schmidtke-Schrezenmeier G, Jonkmann JH, van Brummelen P. Effect of the lipase inhibitor orlistat on the pharmacokinetics of four different antihypertensive drugs in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;51:87-90.
8. Melia AT, Mulligan TE, Zhi J. Lack of effect of orlistat on the bioavailability of a single dose of nifedipine extended-release tablets (Procardia XL) in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1996;36:352-355.
9. Hartmann D, Guzelhan C, Zuiderwijk PB, Odink J. Lack of in-

- teraction between orlistat and oral contraceptives. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;50:421-424.
10. Zhi J, Melia AT, Guercioli R, Koss-Twardy SG, Passe SM, Rakhit A, Sadowski JA. The effect of orlistat on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1996;36:659-666.
 11. Melia AT, Mulligan TE, Zhi J. The effect of orlistat on the pharmacokinetics of phenytoin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1996;36:654-658.
 12. Zhi J, Melia AT, Koss-Twardy SG, Min B, Guercioli R, Freundlich NL, Milla G, Patel IH. The influence of orlistat on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1995;35:521-525.
 13. Melia AT, Zhi J, Koss-Twardy SG, Min BH, Smith BL, Freundlich NL, Arora S, Passe SM. The influence of reduced dietary fat absorption induced by orlistat on the pharmacokinetics of digoxin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1995;35:840-843.
 14. Zhi J, Moore R, Kanitra L, Mulligan TE. Effects of orlistat, a lipase inhibitor, on the pharmacokinetics of three highly lipophilic drugs (amiodarone, fluoxetine, and simvastatin) in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2003;43:428-435.
 15. Ahmad FA, Mahmud S. Acute pancreatitis following orlistat therapy: report of two cases. *JOP* 2010;11:61-63.
 16. Karamadokis L, Shivashankar GH, Ludeman L, Williams AJ. An unusual complication of treatment with orlistat. *Clin Nephrol* 2009;71:430-432.
 17. Kim KK, Cho HJ, Kang HC, Youn BB, Lee KR. Effects on weight reduction and safety of short-term phentermine administration in Korean obese people. *Yonsei Med J* 2006;47:614-625.
 18. Kang JG, Park CY, Kang JH, Park YW, Park SW. Randomized controlled trial to investigate the effects of a newly developed formulation of phentermine diffuse-controlled release for obesity. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:876-882.
 19. Cercato C, Roizenblatt VA, Leança CC, Segal A, Lopes Filho AP, Mancini MC, Halpern A. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of diethylpropion in the treatment of obese subjects. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:857-865.
 20. Hagiwara M, Tsuchida A, Hyakkoku M, Nishizato K, Asai T, Nozawa Y, Tsuchihashi K, Shimamoto K. Delayed onset of pulmonary hypertension associated with an appetite suppressant, mazindol: a case report. *Jpn Circ J* 2000;64:218-221.
 21. Anderson JW, Greenway FL, Fujioka K, Gadde KM, McKenney J, O'Neil PM. Bupropion SR enhances weight loss: a 48-week double-blind, placebo-controlled trial. *Obes Res* 2002;10:633-641.
 22. Bray GA, Hollander P, Klein S, Kushner R, Levy B, Fitchet M, Perry BH. A 6-month randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial of topiramate for weight loss in obesity. *Obes Res* 2003;11:722-733.
 23. Wilding J, Van Gaal L, Rissanen A, Vercruysse F, Fitchet M; OBES-002 Study Group. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1399-1410.
 24. Gadde KM, Franciscy DM, Wagner HR 2nd, Krishnan KR. Zonisamide for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:1820-1825.
 25. James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rössner S, Saris WH, Van Gaal LF. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. Lancet* 2000;356:2119-2125.
 26. James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, Torp-Pedersen C, Sharma AM, Shepherd GM, Rode RA, Renz CL; SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med* 2010;363:905-917.
 27. VIVUS announces positive results from two phase 3 studies: obese patients on qnexa achieve average weight loss up to 14.7% and significant improvements in co-morbidities [Internet]. Mountain View (CA): VIVUS; 2009 [cited 2011 Feb 1]. Available from: <http://ir.vivus.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=407933>.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 시판되고 있는 비만 약물의 효과와 부작용, 그리고 적응증에 대해 현재까지 발표된 학문적 근거와 임상 연구결과들을 상세히 설명해 주고 있다. 최근 들어 비만약물의 안전성에 대한 연구결과들이 제시되고 있고 특히 국내 판매 1위를 차지하고 있던 시부트라민이 시장에서 사라지면서 비만의 약물 치료는 많은 의료인들에게 고민거리가 되었다. 이러한 점에서 이 논문은 현재 상황에서 쓸 수 있는 여러 약물을 소개하고 사용 가능한 대안을 제시하기 때문에 비만 진료에 실질적인 도움이 될 수 있겠다.

[정리:편집위원회]