



Pharmacotherapy Today

비만(obesity) 약물요법

저자 김수연
 서울아산병원 약제팀
 약학정보원 학술자문위원

개요

비만의 약물치료는 다른 만성 질환과 마찬가지로 비만과 관련된 생활 방식 변화(식사 치료, 운동 치료, 행동 치료)가 같이 이루어지는 것이 중요하다. BMI 25 kg/m² 이상인 환자에서 비약물 치료로 체중 감량에 실패한 경우에 약물 치료를 고려할 수 있다. 현재 국내에서 장기간 사용 가능한 비만 치료제에는 orlistat, phentermine/topiramate, naltrexone/bupropion, liraglutide와 같은 4가지 약물이 있다. 비만 치료제는 환자의 기저질환을 고려하여 선택하며, 약물치료 시작 후 3개월 내에 5% 이상 체중 감량이 없다면 약제를 변경하거나 중단할 것을 고려할 수 있다.

키워드

비만, orlistat, phentermine/topiramate, naltrexone/bupropion, liraglutide

국내 비만 치료 전 평가

성인 비만의 진단 기준은 체질량지수(BMI) 25 kg/m² 이상으로 한다. 복부 비만의 기준은 허리 둘레를 측정하여 성인 남자는 90 cm 이상, 여자는 85 cm 이상이다. 비만은 흔히 단순성 비만으로 알려져 있는 일차성 비만과 유전, 내분비질환, 약제 등으로 유발될 수 있는 이차성 비만으로 분류된다. 비만은 제2형 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증, 관상동맥질환 및 대사증후군의 발생 위험을 높이고 총 사망률, 암

사망률, 심혈관질환 사망률을 높인다. 비만 치료의 결정은 체중 감량과 관련된 이득과 위험에 대해 환자와 충분한 토의를 통해 이루어져야 하며, 환자가 체중 감량에 참여할 준비가 되었는지를 확인하고 치료를 권한다. 치료 전 체중의 5~10%를 6개월 내에 감량하는 것을 체중 감량의 일차 목표로 하도록 권고한다.

표 1. 한국인에서 체질량지수(BMI)와 허리둘레에 따른 동반 질환 위험도

분류*	체질량지수(BMI, kg/m ²)	허리둘레에 따른 동반 질환의 위험도	
		< 90 cm(남자) < 85 cm(여자)	≥ 90 cm(남자) ≥ 85 cm(여자)
저체중	< 18.5	낮음	보통
정상	18.5~22.9	보통	약간 높음
비만 전단계	23~24.9	약간 높음	높음
1단계 비만	25~29.9	높음	매우 높음
2단계 비만	30~34.9	매우 높음	가장 높음
3단계 비만	≥ 35	가장 높음	가장 높음

* 비만 전단계는 과체중 또는 위험 체중으로, 3단계 비만은 고도비만으로 부를 수 있음

[출처. 대한비만학회 비만 진료지침, 2020]

국내 비만 치료

비만의 기본적인 치료방법은 식사 치료, 운동 치료 및 행동 치료이며, 약물 치료는 이들과 함께 시행하는 부가적인 치료방법으로 사용할 것으로 권고된다. 비만 환자의 치료 알고리즘은 다음 (그림 1)과 같다.

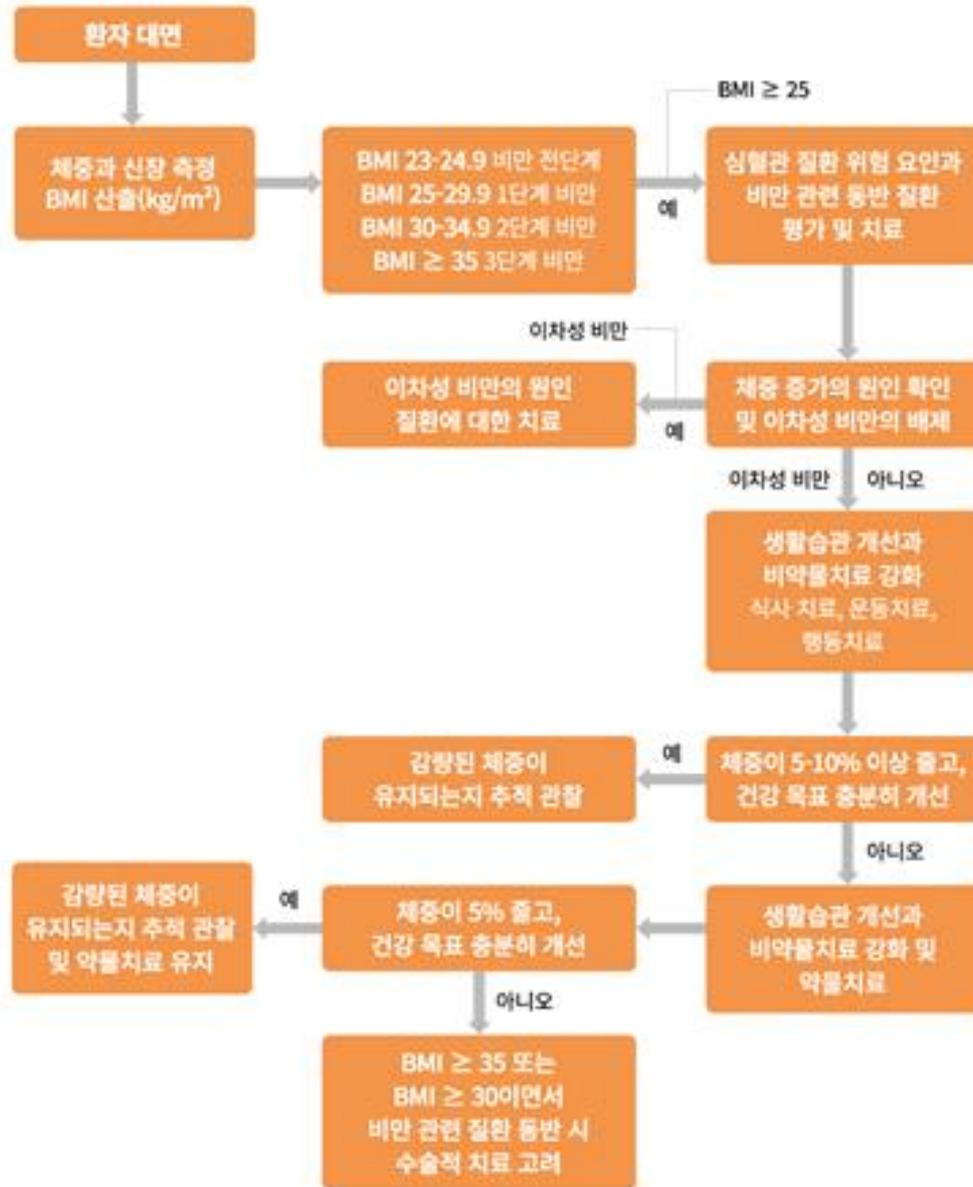


그림 1. 비만 환자의 치료 알고리즘
 [출처. 대한비만학회 비만 진료지침, 2020]

1. 식사 치료

체중 감량을 위해서는 에너지 섭취를 줄여야 하는데, 에너지 제한 정도는 개인의 특성 및 의학적 상태에 따라 개별화할 것을 권고한다. 다양한 식사 방법(저열량식, 저탄수화물식, 저지방식, 고단백식 등)을 선택할 수 있으나, 에너지 섭취를 줄일 수 있고, 영양적으로 적절한 방법을 사용해야 한다. 개인의 특성 및 의학적 상태에 따라 다량 영양소(탄수화물, 지방, 단백질)의 조성을 개별화할 것이 권고된다. 초저열량식은

제한적인 상황에서만 시행해야 하며, 의학적 감시와 더불어 생활습관 개선을 위한 강도 높은 중재를 함께 해야 한다.

2. 운동 치료

운동 치료를 실시하기 전에 현재 운동 참여 여부를 확인하고 건강상태 평가를 시행하여 심혈관, 대사성, 신장 질환의 증상이 있는 경우는 의사 상담 후 운동을 시작할 것은 권한다. 그 외에는 의료적 허가 없이 저~중강도부터 운동을 시작하도록 한다. 체중 감량을 위해서는 주당 150분 이상 또는 주 3~5회 유산소 운동을 실시하는 것이 권고된다. 추가적인 근력운동은 대근육근을 이용하여 주 2~4회 실시할 것을 고려한다. 운동만으로는 체중 감량의 효과가 크지 않으므로 반드시 식사 조절을 병행할 것을 권고한다. 체중 감량 효과상 고강도 운동과 중강도 운동의 유의한 차이는 없고 유산소 운동과 근력 운동이 혼합된 운동이 유산소 운동 단독 또는 근력 운동 단독에 비해 체중 감량에 효과적이므로 체중 감량을 위해서는 유산소 운동과 근력 운동이 혼합된 운동을 고려한다.

3. 행동 치료

체중 감량을 위해 음식 섭취 감소, 활동량 증가 등의 생활습관 개선이 권고된다. 효과적 체중 감량을 위해 훈련된 치료자가 행동 치료를 6개월 이상 시행하며, 감량된 체중의 효과적 유지를 위해 훈련된 치료자가 행동 치료를 1년 이상 시행하는 것이 권고된다. 비만 환자에서 폭식, 폭식 효과 상쇄를 위한 다양한 체중 조절 행동, 자기 평가 시 체중 혹은 체형에 대한 지나친 중시가 관찰될 경우, 섭식장애 이환 여부를 감별하도록 추천된다. 체중 감량을 위한 행동 치료 시, 금연 상담 및 음주 상담 병행이 권고된다. 비만 환자의 폐쇄성 수면무호흡증 치료를 위해 행동 치료를 통한 체중 감량이 이루어져야 한다.

4. 약물 치료

BMI 25 kg/m² 이상인 환자에서 비약물 치료로 체중 감량에 실패한 경우에 약물 치료를 고려한다. BMI 30 kg/m² 이상 또는 27 kg/m² 이상이면서 비만 관련 동반질환(고혈압, 당뇨, 이상지질혈증 등)이 있는 경우, 약물치료 대상이다. 장기간 체중 관리를 위해서는 대규모 임상 연구 결과에 기초하여 사용 승인을 받은 약물 처방이 권고되며, (표 2) 비만 환자의 기저질환을 고려하여 약물을 선택하도록 한다. (표 3) 약물치료 시작 후 3개월 내에 5% 이상 체중 감량이 없다면 약제를 변경하거나 중단할 것을 고려한다.

표 2. 장기간 사용 가능한 비만 치료 약물

성분명 (상품명 예)	FDA 승인년도	용량	작용 기전	체중감소율 (위약대비, 1년)
Orlistat (제니칼®캡슐)	1999	- 1회 120 mg, 1일 3회	Lipase inhibitor	4.0%
Phentermine/ Topiramate (큐시미아®캡슐)	2012	- 시작용량: 1일 3.75 mg/23 mg, 2주 - 권장용량: 1일 7.5 mg/46 mg, 12주 - 증량용량: 1일 11.25 mg/69 mg, 2주 - 최대용량: 1일 15 mg/92 mg, 12주 (3.75 mg/23 mg, 11.25 mg/69 mg : 용량 적정을 위한 용량)	NE-releasing agent/ GABA activation, glutamate inactivation, CA inhibitor	6.6~9.3%
Naltrexone/ bupropion (콘트라브®서방정)	2014	- 매 1주마다 1정씩 증량 (8 mg/90 mg, 1정) · 제 1주: 아침 1정 · 제 2주: 아침 1정, 저녁 1정 · 제 3주: 아침 2정, 저녁 1정 · 제 4주~: 아침 2정, 저녁 2정 - 1일 최대용량: 32 mg/360 mg	Opioid antagonist/ reuptake inhibitor of DA and NE	4.2~5.2%
Liraglutide (삭센다®펜주)	2014	- 매 1주마다 0.6 mg씩 증량 (0.6 mg → 1.2 mg → 1.8 mg → 2.4 mg → 3.0 mg) - 용법: 1일 1회, SC(피하주사)	GLP-1 receptor agonist	5.6%

* 약어: DA=dopamine, NE=norepinephrine, GLP-1=glucagon-like peptide 1, CA=carbonic anhydrase

표 3. 기저 질환에 따른 비만 치료제의 선택

기저 질환	비만 치료제			
	Orlistat	Phentermine/ topiramate	Naltrexone/ bupropion	Liraglutide
제2형 당뇨병	사용 가능			
고혈압	사용 가능	심박수 관찰 -사용 가능	혈압, 심박수 관찰-신중 투여 조절되지 않는 고혈압-금기	심박수 관찰 -사용 가능
심혈관계 질환	CAD	사용 가능	심박수, 심장 리듬 관찰- 신중 투여	
	부정맥			
	CHF	권장되지 않음 (임상데이터 부족)		

신장애	경증(50~79mL/min)	사용 가능	사용 가능		사용 가능
	중등증(30~49mL/min)		최대용량 7.5/46 mg/day	최대용량 8/90 mg, 2회	
	중증(< 30mL/min)	수산염 신병증 주의- 신중 투여	권장되지 않음 (신배설)		체액량 감소 경우-신중 투여
간장애	경증~중등증 (Child-Pugh A, B)	담석 주의 -신중투여	최대용량 7.5/46 mg/day	최대용량 8/90 mg, 1회	담석 주의 -신중투여
	중증 (Child-Pugh C)	권장되지 않음			
복내장		사용 가능	금기	권장되지 않음	사용 가능
췌장염		사용 가능			췌장염 병력 -권장되지 않음

■ 사용 가능, ■ 신중 투여, ■ 권장되지 않거나 금기

* 약어: CAD (coronary artery disease, 관상동맥질환), CHF (congestive heart failure, 울혈성 심부전)

[출처. AACE/ACE guideline, 2016]

장기간 사용 가능한 약물 외에도 phentermine, diethylpropion (amfepramone), phendimetrazine, mazindol 단일제가 체중 감량요법에 보조요법으로 허가되어 있는데, 이들은 안전성 및 의존성의 우려가 있기 때문에 단기간(4주 이내 권장)으로 사용하며, 다른 체중 감량 약물과 병용하지 않는다. 또한, 이 4가지 성분은 오남용 우려로 인해 최근 마약류 취급 제한 조치 대상*으로 지정되어 처방 및 투약 시 주의가 필요하다.

(* 조치 기준: 3개월 초과, 2종 이상 병용, 청소년 어린이 처방/투약)

약물별 정보

체중 감량 요법에 장기간 사용할 수 있는 약물별 상세 정보는 다음과 같다.

1. Orlistat

Orlistat은 위장관 지방분해효소(lipase)를 저해하여 위장관에서 지방의 흡수를 감소시킨다. 하루 3번 120mg orlistat을 복용하면 지방 흡수가 평균적으로 30% 감소되며, 액상형 음식보다 고형 음식의 지방

흡수 저해에 더 효과적이다. 이 약은 임상시험에서 제2형 당뇨병을 동반한 비만 환자에서 체중 감량뿐만 아니라 인슐린 감수성을 개선시키고 혈당을 낮추는 효과가 있었다.

이 약의 주요 위장관계 부작용은 지방변, 복부팽만 및 방귀, 배변 증가, 배변 실금 등이 있으며 치료 중단에 주요한 이유이다. 이러한 증상들은 주로 경미하거나 중등도이며 치료가 길어질수록 빈도가 감소한다. Orlistat과 팽창성 하제인 차전자피(PSYLLIUM MUCILLOID)를 같이 복용하면 위장관계 부작용이 감소할 수 있다. 과도한 체중 감소 시 담석증 위험이 증가할 수 있으며, orlistat으로 인해 요중 수산염(oxalate)이 증가하여 신결석증이 생길 수 있으므로 주의한다.

이 약은 지방을 함유하는 식사와 함께 복용하거나 식사 후 1시간 이내에 복용하며, 식사를 거르거나 지방이 함유되지 않은 식사를 하는 경우 복용하지 않을 수 있다. 이 약은 베타카로틴 및 몇몇 지용성 비타민의 흡수를 감소시킬 수 있으므로 2시간 간격을 두고 종합 비타민 복용이 권장된다.

이 약은 만성 흡수 불량 증후군 및 담즙 정체 환자, 임부 및 수유부에게 금기이다. Levothyroxine 및 cyclosporine과 병용 투여 시, 해당 성분의 혈중 농도가 감소될 수 있으므로 시간 간격을 두고 투여한다. (Levothyroxine: 4시간 간격/ cyclosporine: 3시간 간격)

2. Phentermine+topiramate 복합제

Phentermine은 시상하부에서 노르에피네프린 방출을 증가시켜 식욕을 감소시키고, 교감신경 흥분제로 작용하여 에너지 소비량을 증가시킨다. Topiramate는 기존에 뇌전증 및 편두통 예방에 쓰이는 성분으로 식욕부진 효과가 있어서 음식 섭취를 줄여준다. 이 약은 임상시험에서 체중감소 효과 외에도 혈압, 중성지방, HDL 콜레스테롤에서 개선 효과를 보였으며, 제2형 당뇨병으로의 진행을 감소시켰다.

이 약은 음식 섭취와 상관없이 하루 한 번, 아침에 복용하며 불면증이 생길 수 있으므로 저녁 복용을 피한다. 이 약에는 4가지 용량 제형이 있는데 치료 단계에 따라 용량을 선택한다. 이 약의 부작용에는 감각 이상, 어지러움, 입마름, 변비, 미각 이상, 불면증, 불안 등이 있으며, 이를 완화하기 위해 단계적으로 증량해야 한다. 처음에는 3.75 mg/23 mg로 시작하여 매일 14일간 복용하고, 이후 권장용량인 7.5 mg/46 mg으로 12주간 복용한다. 투여 전 체중 대비 3% 이상 감량하지 못한 경우, 복용을 중단하거나 증량한다. 증량하는 경우, 11.25 mg/69 mg을 매일 14일간 복용하고 이후 15 mg/92 mg 용량을 12주간 복용한다.

다. 투여 전 체중 대비 5% 이상 감량하지 못한 경우 복용을 중단한다. 이 약은 갑자기 중단했을 때 발작 위험성이 있으므로, 적어도 1주일 동안 하루걸러 한 번 복용하여 점차적으로 복용을 중단한다.

이 약은 관상동맥질환 및 조절되지 않는 고혈압 등 심혈관계 질환자에게 금기이나, 관상동맥질환이 없는 잘 조절된 고혈압 환자에서 혈압을 모니터링하면서 사용될 수 있다. 이 약은 갑상선기능 항진증 및 녹내장 환자, 14일 이내 MAO 억제제를 복용한 환자에게 사용하면 안된다. Topiramate는 산증 및 신장결석 위험성을 증가시키므로 이전에 신장결석 병력이 있는 경우 주의한다. 임신 초기 3개월 동안 이 약의 성분인 topiramate에 노출 시, 태아에서 구순구개 파열 위험성이 증가되며, 모유로 배출될 수 있으므로 임부 및 수유부에게 금기이다.

3. Naltrexone+bupropion 복합제

Naltrexone은 오피오이드 수용체 길항제이며, bupropion은 도파민과 노르에프네프린의 재흡수 억제제이다. Naltrexone/bupropion 복합 성분이 체중감소를 유도하는 정확한 신경화학적 효과는 완전히 밝혀지지 않았으나, 음식 섭취를 조절하는 뇌의 영역과 관련된 것으로 보이며, 식욕을 조절하는 시상하부 영역과 보상과 관련된 중뇌 변연계 경로(mesolimbic pathway)가 여기 해당된다. 이 약은 결과적으로 식욕을 억제하고 폭식 행동을 줄인다. 임상시험에서 체중감소 효과를 비롯하여 허리둘레 및 내장 비만, HDL 콜레스테롤, 중성지방 저하에 효과를 보였으며, 당뇨병환자에서 위약 대비 당화혈색소(HbA1c) 감소 효과가 있었다.

이 약은 초기에는 1정을 하루 한 번 복용, 매 1주마다 1정씩 증량하여 2정을 하루 2번 복용한다. (표 2) 이 약은 식사와 함께 복용하도록 권장되지만, 약에 대한 노출이 증가될 수 있으므로 고지방 식이는 피한다.

이 약의 주요한 부작용에는 오심, 구토, 변비, 두통, 어지럼증, 불면증, 구강 건조 등이 있다. 약물 상호작용 때문에 이 약 투여 최소 14일 전에 MAO 억제제를 중단해야 하며, 아편성 약물과 동시 투여하지 않는다. Bupropion은 용량 의존적으로 발작 위험성이 있으므로 발작 병력이 있는 환자, 폭식증 또는 신경성 식욕부진 병력이 있는 환자, 알코올/벤조디아제핀계/바르비탈류/항전간제 등의 약물 복용을 갑자기 중단한 환자에게 사용하지 않으며, 이 약을 복용하는 중에는 알코올 섭취를 최소화해야 한다. 이 약은 혈압 및 심박수를 상승시킬 수 있으므로 조절되지 않는 고혈압 환자에게 금기이며, 자살행동 및 충동 위험을 증

가시킴으로 주의해야 한다. 동물실험에서 생식독성이 보고되었고, 약물이 모유 중으로 이행되기 때문에 임부 및 수유부에게 금기이다.

4. Liraglutide

Liraglutide는 GLP-1(glucagon-like peptide-1) 유사체로 GLP-1 수용체를 활성화시켜서 인슐린 분비 증가/글루카곤 분비 감소/위배출 속도 저하 등을 유발하여 식욕 감소 및 포만감 증가 효과가 있다. 임상시험에서 당뇨병환자에게 쓰였을 때, 당화혈색소(HbA1c)를 낮췄으며 중성지방 및 HDL 콜레스테롤을 개선시켰다.

이 약은 피하주사로 투여하는 펜형 주사제로 하루 1번 식사와 상관없이 매일 같은 시간 투여한다. 이 약은 위장관계 내약성을 개선하기 위해, 1회 0.6 mg에서 시작하여 유지용량 3.0 mg이 될 때까지 1주일 이상 간격을 두고 0.6 mg씩 단계적으로 증량한다. (표 2)

주요한 부작용에는 오심/구토/설사/변비 등 위장관계 장애, 급성 췌장염, 담석증, 심박수 증가 등이 있다. 제2형 당뇨병 환자에서 혈당강하제 및/또는 인슐린과 병용 시 저혈당 위험성이 증가할 수 있으므로 주의해야 한다. 이 약은 동물실험에서 갑상선 수질암(medullary thyroid cancer)이 보고되었기 때문에 갑상선 수질암 가족력이 있거나 다발성내분비선종증(multiple endocrine neoplasia syndrome type2) 환자에게 금기이다. 임부 및 수유부에서 이 약의 사용에 대한 자료가 제한적이므로 사용하지 않는다.

약사 Point

- 비만 치료는 약물치료뿐만 아니라 식사 및 운동 등의 생활 방식의 변화가 중요하므로 이를 환자가 준수할 수 있도록 지도한다.
- 각 비만 치료제는 기저질환에 따라 사용 금기인 경우가 있으므로 환자의 기저질환을 확인하는 것이 중요하다.
- Phentermine/topiramate, naltrexone/bupropion, liraglutide의 경우 내약성 증대를 위해 서서히 증량하기 때문에 환자에게 맞는 용량이 처방되었는지 확인해야 한다.
- Orlistat은 기전상 지방 식이와 같이 복용하는 것이 좋으나 naltrexone/bupropion은 약물 노출이 증가될 수 있으므로 고지방 식이와 병용을 피해야 한다.

참고문헌

1. W. Timothy Garvey, et al. AACE/ACE comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity: 2016:22 (Suppl 3)
2. Beverly G Tchang, et al. Pharmacologic Treatment of Overweight and Obesity in Adults; [Updated 2021 Aug 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279038/>
3. 비만 진료지침 2020 Quick reference guideline, 대한비만학회 진료지침위원회, 2020.
4. Lexicomp online (<https://online.lexi.com>)
5. 식품의약품안전처 허가사항 online (<http://nedrug.mfds.go.kr>)