

Trend Focus

비만 치료 약제의 최신 동향

저자 서다솜
 국립암센터 약제부
 약학정보원 학술자문위원

개요

우리나라의 비만 유병률은 꾸준히 증가하는 추세로, 비만은 만성 질환인 대사증후군 및 심혈관 질환의 발생 위험을 높이고 이에 따른 사망률을 높인다. 그러나 비만에 대해 장기간 사용할 수 있는 약물은 현재 안전상의 문제로 많지 않다. 최근에는 당뇨 치료제로 사용되던 GLP-1 agonist가 매우 효과적인 체중 감량 효과를 보여 비만 치료제로 허가 승인되었고, GLP-1에 더하여 다른 incretin 호르몬의 작용을 함께 이용한 multi agonist가 더욱 강력한 체중 감소 효과를 가져올 수 있을 것으로 기대된다. 이외에 현재까지 밝혀진 식욕 조절의 신경·내분비학적인 기전을 이용하여 비만 치료제가 개발되고 있다. 뇌의 시상하부에서 식욕을 촉진하고 억제하는 두 뉴런과 관련된 수용체를 타겟으로 하거나, 그러한 경로를 자극하는 렙틴, 아밀린, 그렐린 등과 같은 펩타이드의 작용을 이용하는 것이다. 이렇게 개발된 약제 중에는 유전적 결함으로 인해 식욕 억제 작용의 손상으로 비만이 발병한 희귀질환자에 사용되는 약제도 있지만, 많은 약제들이 효과가 불충분하거나 부작용으로 인해 개발이 중단되었다. 앞으로의 비만 신약 개발도 체중 감소 효과뿐만 아니라 안전성의 문제 또한 중요한 변수가 될 것으로 보인다.

키워드

비만, 비만 치료제, 식욕 조절, 체중 감량

서론

비만은 체내에 지방 조직이 과도한 상태를 말하며, 서양의 경우 체질량지수(BMI)가 30 이상이면 비만으로 정의하지만 우리나라에서는 인종의 차이를 고려하여 주로 BMI 25 이상인 경우로 정의한다. 비만은 제2형 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증, 관상동맥질환 및 대사증후군의 발생 위험을 높이고 총 사망률, 암 사망률, 심혈관질환 사망률을 높인다. 비만 유병률은 10년간 증가하는 추세이며 2019년 유병률은 32.5%에 달한다. 서구권에서의 주요 사망 원인인 당뇨, 심혈관질환, 종양과 같은 만성 질환과 비만이 깊게 연관되어 있어 비만 치료제에 대한 요구가 커지고 있다.

비만 치료는 식사치료, 운동치료 및 행동치료와 같은 비약물 치료가 우선이며 체중 감량에 실패한 경우 약물치료를 고려하는데 안전성의 문제로 장기간 사용이 가능한 약물이 많지 않다. 여러 비만 치료 약물이 시판 후 부작용으로 인해 사용이 중단되었는데, 그 예로 phentermine/fenfluramine 복합제(심장판막 부작용), rimonabant(자살 위험), sibutramine(심혈관계 부작용), lorcaserin(암 발생 증가) 등이 있다. 비만에 관련된 신경계와 에너지 대사작용은 매우 복잡하게 연결되어 있고 더 연구가 필요하지만, 현재까지 밝혀진 일부 호르몬과 펩타이드를 타겟으로 하는 여러 약물이 개발되고 있다. (그림 1)

음식 섭취를 조절하는 뇌의 주된 부위는 시상하부 내의 궁상핵(arcuate nucleus) 및 뇌간의 고립핵(nucleus of the solitary tract)이다. 궁상핵에는 음식 섭취와 관련된 두 그룹의 뉴런이 존재한다. 하나는 음식 섭취를 촉진하는 neuropeptide Y (NPY) 및 agouti-related peptide (AgRP)로, Y 수용체를 통해 신호를 전달한다. 다른 하나는 억제 작용을 하는 pro-opiomelanocortin (POMC) 및 cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART)로, melanocortin 3과 4(MC3, MC4) 수용체를 자극한다. 뇌간의 고립핵은 장기와 연결된 미주신경의 신호를 통합하는 곳으로, 위장관에서 전달되는 구심성 미주신경을 통해 빠른 포만감을 발생시켜 식욕을 억제한다.

다음으로 최근 비만 치료에 유효성이 입증되어 임상에 도입되어 사용 중인 약물과 비만 치료에 활용할 수 있는 타겟들에 대해 어떤 연구가 진행되었는지 살펴보고 향후 활용이 기대되는 약물을 소개하고자 한다.

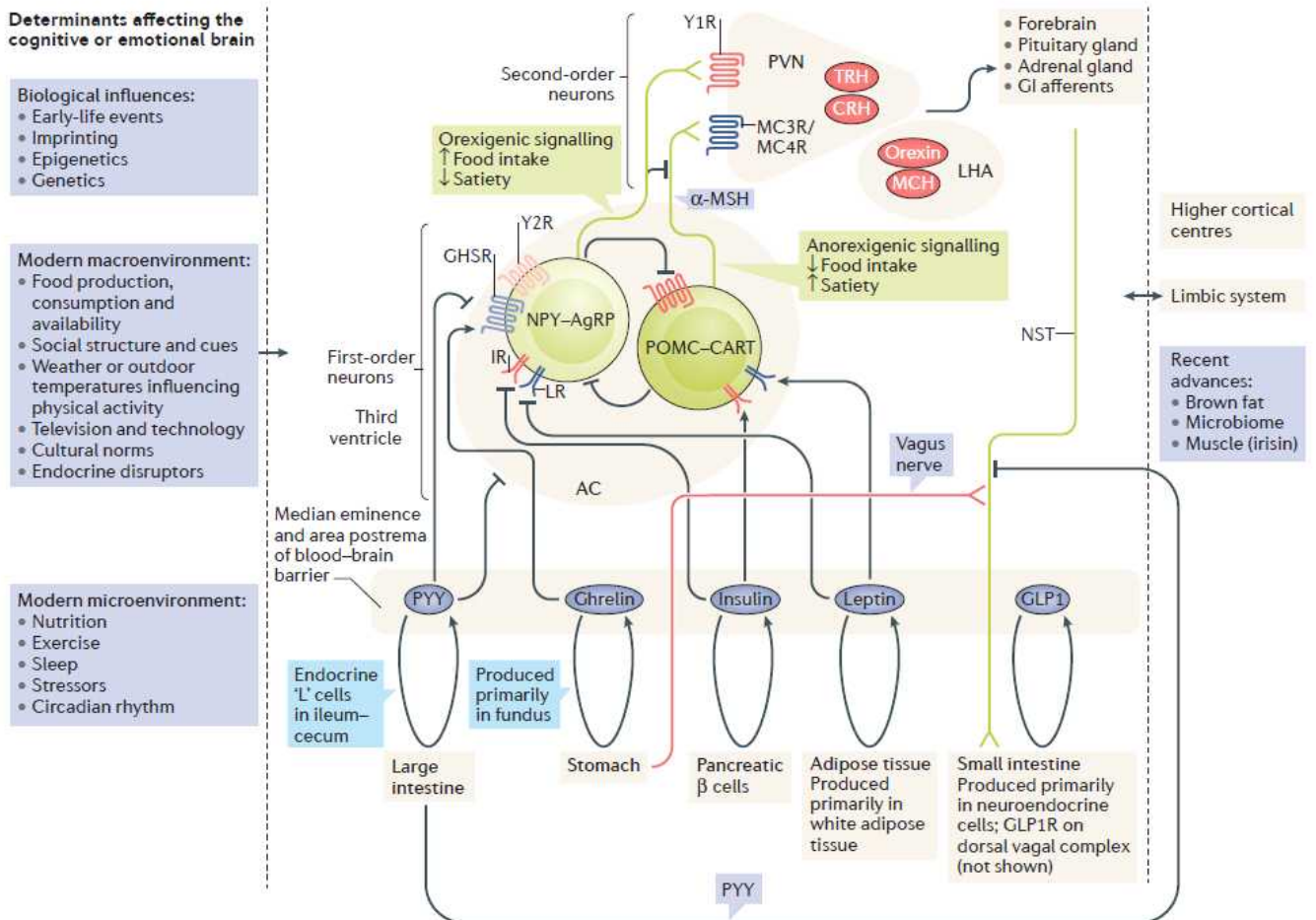


그림 1. 음식 섭취와 포만감과 관계된 신경내분비적 기전 (출처: Nat Rev Endocrinol. 2018 Jan;14(1):12-24.)

GLP-1 agonist

GLP-1 (glucagon-like peptide 1)은 위장에서 분비되는 incretin 호르몬 중 하나로, 경구로 섭취된 당이나 지방에 반응하여 소장의 L세포에서 분비되는 펩타이드 호르몬이다. GLP-1은 췌장에서 인슐린의 분비를 촉진하며 글루카곤의 분비는 억제한다. 정맥으로 공급된 당보다 경구로 섭취한 당에 의해 2~3배 높은 인슐린 분비 효과를 보이는데 이를 incretin effect라 한다. GLP-1 agonist는 췌장에서 인슐린 분비를 촉진하므로 제 2형 당뇨병 치료제로 사용되고, 체중 감소 효과를 보여 비만 치료제로 승인되었다.

GLP-1 수용체는 췌장뿐 아니라 위장관, 신장, 심장 등 다양한 장기에 존재한다. 위장관에서는 위 배출을 지연시키고, 시상하부에서 포만감을 유발한다. 체내에서 분비된 GLP-1은 DDP-4(Dipeptidyl peptidase-4)에 의해 분해되어 혈장 반감기가 1~2분으로 매우 짧다. 따라서 내인성 GLP-1은 BBB를 통과해 뇌에 존재하는 GLP-1 수용체에 작용하기보다 미주신경으로 고립핵을 통해 시상하부에 전달되어 식욕 억제 작용을 나타낸다. 반면 GLP-1 agonist는 DDP-4에 의해 쉽게 분해되지 않아 반감기가 길기 때문에 시상하부 궁상핵의 GLP-1 수용체에 작용하여 포만감을 발생시키며, 식욕을 촉진하는 NPY/AgRP를 억제한다.

1. Liraglutide

Liraglutide는 비만 치료제로 승인된 최초의 GLP-1 agonist로 비만 치료에는 3 mg을 1일 1회 피하 주사한다. 우리나라에는 2017년에 허가되었다. 대표적인 부작용인 구역감이 위 배출 지연 효과로 인해 발생하고, 이는 시간이 지남에 따라 서서히 감소하기 때문에 내약성을 높이기 위해 일주일 간격으로 증량하여 목표량 3 mg에 도달한다. 이외의 흔한 부작용은 설사, 변비, 구토 등의 위장관 부작용이고, 췌장염 위험성도 증가하는 것으로 보고된 바 있으나 유의성이 없다는 결과도 있다.

3상 임상(SCLAE)에서 56주간 투여받은 환자에서 8.4 kg이 감소하여 위약군 2.8 kg 감소 대비 유의미한 차이를 보였고, 한 메타 분석 결과에서도 1년간 투약 시 위약군 대비하여 5.3~5.9 kg의 추가적인 체중 감소 효과가 있었다.

2020년 12월에는 12~17세 비만 청소년의 치료에 FDA로부터 추가 승인되었다. 임상 3a 결과 56주 동안 체중이 5% 이상 감소한 환자 비율은 43%, 체중 10% 이상 감량한 환자 비율은 26.1%로 각각 위약군 18.7%, 8.1% 대비 높은 효과를 보였다.

2. Semaglutide

Semaglutide는 비만 치료제로는 2021년 6월 FDA 승인되어 2.4 mg을 주 1회 피하 주사하는 약물로, 우리나라에는 아직 허가되지 않았다. 강력한 장기 지속형 GLP-1 agonist로 주 1회 투여하는 이점이 있고, 마찬가지로 일주일마다 용량 증량이 필요하다.

Liraglutide는 평균적으로 초기 체중의 5.7~8.0% 정도의 체중 감량을 유도하는 데 비해

semaglutide는 68주간 투약한 4개의 임상시험 결과, 당뇨가 없는 환자를 대상으로 한 3개의 임상시험에서는 15~18%(위약군 대비 10.6-15.8kg 추가 감량)의 놀라운 체중 감소 효과를 보였고, 당뇨를 동반한 환자를 대상으로 한 임상시험에서는 평균 9.6%의 감소 효과를 보여 '비만 치료의 게임 체인저'로 기대된다.

가장 흔한 부작용은 오심, 구토, 설사, 변비와 같은 위장관 부작용이고, 심각한 부작용으로는 담석증과 같은 담낭 질환이 있으며 이는 빠른 체중 감량과 관련이 있는 것으로 보인다.

경구 Semaglutide도 개발되어 제2형 당뇨병에는 2019년 FDA 승인되어 사용되고 있고, 2021년부터 비만 치료에 대해 경구 semaglutide 50 mg을 사용하는 임상 3상 시험이 진행 중이다.

Multi-agonists

1. GLP-1/GIP receptor dual agonist

GIP (Glucose-dependent insulinotropic polypeptide)도 incretin 호르몬의 한 종류로, 음식 섭취 시 소장의 K세포에서 분비되어 인슐린의 분비를 촉진한다. GLP-1과는 반대로 혈당이 낮을 때 글루카곤의 분비도 촉진하기 때문에 약제로써 사용하기에는 이에 대한 우려가 있었다. 그러나 GLP-1 agonist와 함께 사용하는 경우 글루카곤 분비에 대한 효과가 상쇄되기 때문에 GLP-1/GIP receptor dual agonist로 incretin effect를 극대화하려는 전략이 제시되었다.

Tirzepatide는 제2형 당뇨와 비만 치료제로서 연구 중인 GLP-1/GIP receptor dual agonist로 반감기가 약 5일로 주 1회 피하주사한다. 최근 제2형 당뇨병 치료제로서 semaglutide 1 mg과 직접 비교한 SURPASS-2 임상 결과가 발표되었다. 투약 40주 후 체중 감소에 대한 효과는 tirzepatide 5 mg, 10 mg, 15 mg의 세 용량 군 모두 semaglutide보다 우월하였고(-7.6 kg, -9.3 kg, -11.2 kg vs. -5.7 kg), 체중의 5% 이상 감소한 환자가 tirzepatide 군에서 65~80%, semaglutide군에서 54%이었으며, 10% 이상 감소한 환자는 34~57% vs. 24% 이었다. 그러나 이 연구는 당뇨병 환자만을 대상으로 진행하여 비만 치료제로 평가하기 무리가 있고, 비만 치료제로서 72주간 시험하는 SURMOUNT-1 연구가 진행 중이다.

2. GLP-1/Glucagon receptor dual agonist

Oxyntomodulin은 경구 섭취에 반응하여 위장에서 분비되는 호르몬으로 GLP-1 수용체에 작용하여 식욕 억제 작용을 하며, 글루카곤 수용체에도 작용하여 산소 소모와 지질 이화작용, 열 발생 등을 통해 에너지 소모를 높인다. Oxyntomodulin을 하루 3번 4주간 피하주사한 임상시험에서 에너지 소모 증가로 인해 대조군 대비 1.8 kg의 추가적인 체중 감소 효과가 있었으며 몇 가지 임상시험에서는 2.1~3.1 kg의 체중 감소 효과가 확인되었고, 이 기전을 활용한 임상시험이 아직 진행 중이다.

3. GLP-1/GIP/Glucagon receptor triple agonist

GLP-1/GIP/Glucagon receptor triple agonist는 세 기전을 통한 강력한 체중 감소 효과가 기대되어 전임상연구로서 가능성이 확인되었고, 임상 1상 시험이 진행되고 있다.

| SGLT-2 inhibitor

SGLT-2(Sodium-Glucose Co-Transport-2)는 신장에서 포도당을 재흡수하는 운반 단백질로, 사구체에서 여과된 당의 90% 이상을 재흡수한다. SGLT2 inhibitor는 포도당의 재흡수를 감소시켜 여과된 당의 약 50%를 배출하여 혈당을 감소시키므로 당뇨 치료제로 사용되고 있다. 또한, 대규모 임상시험에서 심부전과 만성신장병 위험도 감소하는 것이 확인되어 약물에 따라 해당 적응증으로도 사용된다.

이 계열의 약제는 하루에 60~100g 정도의 포도당(200~300kcal)을 배설하여, 제2형 당뇨병에 대한 3상 임상시험을 분석한 한 메타 분석에서는 평균 2.1~2.7kg의 체중 감소 효과가 있는 것으로 보고하였다. SGLT2 inhibitor 중 비만 치료제로 승인된 약물은 없지만, 비만 환자에서 발생할 수 있는 여러 합병증에 대해 유익한 효과가 있으므로 비만과 동시에 SGLT2 inhibitor의 적응증을 가지고 있는 환자가 이 계열의 약제로 치료를 받을 때 특히 이점이 있을 것으로 예상된다.

| Monoamine reuptake inhibitor

Tesofensine은 시냅스에서 serotonin, noradrenaline, dopamine의 재흡수를 억제하는

monoamine reuptake inhibitor이다. 원래 알츠하이머와 파킨슨병의 치료제로 개발되었으나 효과가 만족스럽지 않았고, 부작용으로 체중 감소가 보고되었다. 비만 치료제로 진행된 2상 임상에서 두 가지 용량으로 6개월간 복용한 결과, 위약군의 2.2 kg 감소 대비 11.3 kg와 12.8 kg의 체중 감소와 음식 섭취 욕구가 감소하는 것을 확인하였다. Tesofensine은 에너지 소비와 지방산의 산화를 증가시켜 체중 감소 효과를 보이는 것으로 생각된다. 또한, 허리둘레와 인슐린 저항성, adiponectin, 지방 프로파일, 혈당 조절에 긍정적인 변화를 가져왔다. 그러나 부작용으로 구갈, 오심, 변비, 불면, 심박수 증가가 보고되었고, 고용량에서 혈압증가가 관찰되어 앞으로 안전성을 증명하는 것이 중요하다.

Stimulation of anorexigenic signals

1. MC4R agonist (melanocortin 4)

MC4R은 시상하부의 실방핵(paraventricular nucleus)에 존재하며, MC4R이 활성화되어 작용하는 신경 회로는 음식을 소비하는 행위를 조절한다. 지방산 축적이 늘어난 지방세포는 포만감을 일으키는 호르몬인 렙틴의 분비를 증가시키는데, 렙틴은 혈액으로 순환하여 시상하부의 신경세포에 있는 렙틴 수용체(LEPR)에 결합한다. LEPR의 신호경로가 활성화되면 POMC (pro-opiomelanocortin) 뉴런을 자극하고, POMC가 분해되어 α -MSH (alpha-melanocyte-stimulating hormone) 분비가 증가한다. α -MSH는 강력한 anorexic neuropeptide로, 다른 뉴런으로 분비되어 MC4R 신호 경로를 활성화하고 이로 인해 포만감이 유발되어 음식 섭취가 감소한다. 따라서 MC4R의 상위 경로인 LEPR 또는 POMC 유전자에 결함이 있으면 포만감을 느끼지 못하고 과도하게 음식을 섭취하게 된다.

Setmelanotide는 MC4R agonist로 MC4R에 선택적으로 결합하여 식욕을 억제하므로 LEPR 또는 POMC 유전자 결함이 있는 희귀한 유전자 질환 비만 환자에서 효과적으로 작용할 수 있다. Setmelanotide는 3상 임상에서 LEPR과 POMC 유전자 결함으로 비만이 유발된 환자에서 1년간 투여하여 체중과 식욕 감소 효과를 확인하였고, POMC, PCSK1(Proprotein convertase subtilisin/Kexin type 1), LEPR 결핍 비만을 앓고 있는 6세 이상 환자에 대해 2020년 FDA 및 2021년 EMA에서 허가되었다. 보고된 부작용으로는 주사부위반응, 오심, 구토, 과색소침착이 있었고 심혈관 부작용과 같은 심각한 부작용은 없었다.

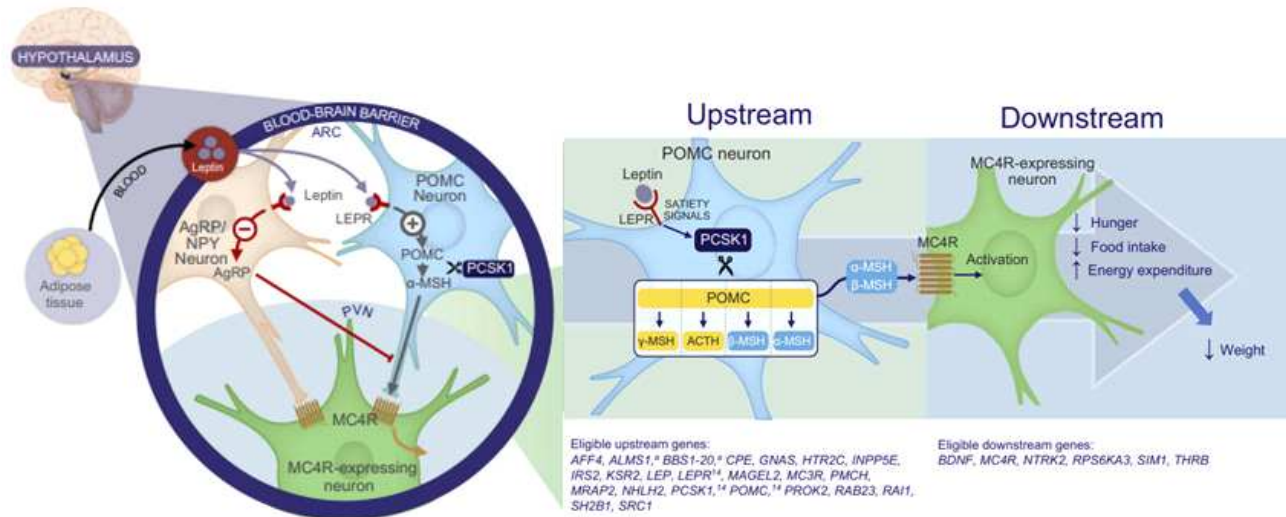


그림 2. MC4R 신호 경로 (출처: Appl Clin Genet. 2019; 12: 87-93.)

2. Leptin analogues

렙틴은 백색지방조직에서 분비되어 시상하부의 POMC 뉴런을 활성화시키고, neuropeptide Y를 억제함으로써 식욕을 억제한다. 과열량 상태이거나 지방조직이 증가하면 렙틴의 분비가 증가하며 반대로 지방조직이 적거나 공복 상태에서 분비가 감소한다.

Metreleptin은 렙틴의 재조합 analogue로, 렙틴과 같은 작용으로 비만 치료에 효과가 기대되었으나 단독요법으로는 실패하였고, amylin mimetic과의 병용요법으로 시도되었으나 상업적 재평가 후 개발이 중단되었다. 그러나 유전자 결함으로 인해 렙틴 결핍이 있거나 지방이상증이 있는 희귀 질환 환자에게 2014년 FDA 및 2018 EMA 허가 승인되어 사용되고 있다.

3. Amylin mimetics

Amylin은 신경내분비계 peptide로 인슐린과 함께 췌장의 β세포에서 분비되며 글루카곤의 분비를 억제한다. 시상하부에서 렙틴과 함께 상승 작용을 통해 열량 섭취를 억제하며 에너지 소비를 증가시키고, 위 배출을 지연시킨다.

Amylin analogue인 pramlintide는 2005년 insulin-treated diabetes에 승인된 약제로, 교감신경흥분제인 sibutramine이나 phentermine과 병용 시, 9.2 kg 감소 효과가 있었지만 상업적인 재평가 후

사용이 중단되었다. 2세대인 davalintide는 효과가 만족스럽지 않아 개발이 중단되었다.

Amylin 수용체의 핵심 단위는 G protein-coupled receptor (GPCR)인 calcitonin 수용체이며, receptor activity-modifying proteins (RAMPs)이라 불리는 세 종류의 accessory protein과 이합체를 형성하는데, 이 RAMPs의 결합에 의해 amylin 수용체의 활성이 증가하게 된다. Amylin 수용체는 amylin 뿐만 아니라 비슷한 구조를 가진 다른 호르몬(calcitonin, calcitonin gene-related peptide, adrenomedullin)과 상호작용을 하여 활성화되며, amylin도 calcitonin 수용체에 작용을 하는 것으로 밝혀졌다.

또한, Calcitonin은 osteoclast에 대한 억제 작용 외에도 인슐린 감수성을 증가시키며, 전임상 연구에서 연어에서 추출한 potent calcitonin은 위 배출을 지연시키고 에너지 대사와 포만감을 증가시켜 체중 감소에 효과가 있음을 확인하였다. 특히 시상하부 POMC 뉴런의 calcitonin 수용체가 없으면 포도당 불내성과 지방 축적이 증가하고, 에너지 대사가 감소하는 것으로 나타났다. 따라서 amylin analogue의 활성을 증가시키기 위해 calcitonin agonist와 병용하는 전략이 제시되었으며, DACRA (dual amylin and calcitonin receptor agonist)가 체중 감소와 간 지방증 치료에 유용한 약제가 될 것으로 기대된다.

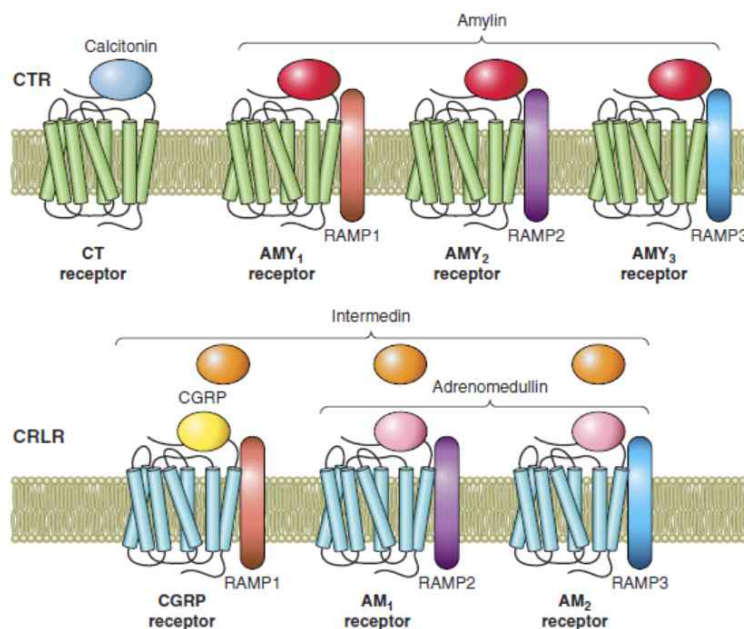


그림 3. Calcitonin family의 리셉터와 리간드 (출처: Physiol Rev. 2019, 99.1: 781-805.)

| Inhibition of orexigenic signals

1. Ghrelin vaccines과 ghrelin antagonist

Ghrelin은 위와 소장에서 분비되는 호르몬으로, NPY 뉴런을 활성화하고, POMC 뉴런을 억제하여 식욕을 촉진한다. 따라서 ghrelin에 대한 vaccination이나 antagonist가 체중 감소 효과가 있을 것으로 생각되었다. 그러나 임상시험에서 유의한 효과를 보이지 못하여 현재 진행 중인 연구는 없다.

2. Neuropeptide Y inhibitors

NPY 뉴런은 POMC 뉴런을 억제하고, 식욕을 증가시키는 펩타이드를 분비하므로 비만의 치료 약제 타겟으로 생각되었다. NPY antagonist 중 MK-0557는 연간 1.1 kg의 추가적인 체중 감소 효과가 있었고, velneperit는 16주에 걸쳐 2.8 kg의 체중 감소 효과만을 보여 개발이 중단되었다. 이 결과로 미루어 볼 때 식욕 억제 기전을 이용하는 것보다 식욕 촉진 기전을 억제하는 방법은 덜 효과적인 것으로 보인다.

3. Cannabinoid type-1 receptor antagonist

대마초의 효과 중 하나는 식욕을 증가시키는 것인데, 체내에서 대마초와 유사한 성분이 있으며 endocannabinoid system (ECS)이 있다는 것이 발견되었다. 이런 성분들을 cannabinoid라고 부르며 밝혀진 수용체는 두 가지로, 하나는 중추에서 식욕, 에너지 대사, 체중과 관련된 역할을 하는 CB1 수용체이고, 다른 하나는 주로 면역세포에서 발견되는 CB2 수용체이다. CB1 antagonist는 중추에 작용하여 식욕을 감소시키고, 말초에서도 대사조절에 관여하여 음식 섭취와 체중 감소 효과가 있는 것으로 여겨진다.

Rimonabant는 첫 번째로 개발된 CB1 antagonist로 4.7 kg의 추가적인 체중 감소 효과를 보여 2006년 유럽에서 승인되어 사용되었지만 심각한 기분 변화와 자살 위험의 증가로 2009년 철회되었다. 이후 약제의 지용성을 낮춤으로써 BBB 통과를 감소시켜 정신과적 부작용을 줄이려는 시도가 있었으나 현재 진행 중인 임상시험은 없고, CB1의 말초 작용에 대한 정확한 기전의 이해가 필요할 것으로 생각된다.

| 결론

비만 환자는 꾸준히 늘어나는 추세이나 현재 장기간 사용할 수 있는 치료제는 많지 않은 실정이다. 비

만과 관련된 대사증후군 및 심혈관질환이 사망률의 주요 원인이 됨에 따라 효과적인 비만 치료제가 요구된다. 최근 당뇨 치료제로 사용되던 GLP-1 agonist가 큰 체중 감량 효과로 비만 치료제로 사용되며 '비만 치료의 게임 체인저'로 기대되고, incretin 호르몬의 dual agonist는 더 큰 임상적인 이익을 가져올 것으로 기대되며 임상시험이 진행 중이다. 이외에도 식욕을 조절하는 펩타이드 호르몬이나 시상하부의 리셉터를 타겟으로 하는 약제가 개발되었으나 효과가 만족스럽지 않거나 부작용으로 개발이 중단된 약제들이 있다. 아직 식욕 조절의 경로가 완전히 밝혀지지 않아 새로운 타겟에 대한 연구도 함께 진행 중으로, 앞으로의 비만 신약도 이전의 비만 치료제와 같이 체중 감소 효과뿐만 아니라 안전성의 문제 또한 중요한 변수가 될 것으로 보인다.

약사 Point

- GLP-1 agonist가 큰 체중 감량 효과를 보이며 '비만 치료의 게임 체인저'로 기대되고, 더 큰 효과가 예상되는 incretin 호르몬 dual agonist인 GLP-1/GIP receptor dual agonist의 임상시험이 진행 중이다.
- 다른 당뇨 치료제인 SGLT2 inhibitor는 비교적 적은 체중 감소 효과로 비만 치료제로 승인되지는 않았지만, 비만과 함께 SGLT2 inhibitor의 적응증을 가진 환자에게 이점이 있을 것으로 생각된다.
- MC4R agonist와 leptin analogue는 각각 유전적 결함을 지닌 환자의 비만 치료제로 승인되었으며, 식욕 조절과 관련된 다양한 타겟에 대해 연구 개발이 이루어지고 있으나 체중 감소 효과뿐만 아니라 부작용의 극복도 중요할 것으로 보인다.

참고문헌

1. 대한비만학회 비만 진료지침 2020
2. 2020 비만 팩트시트, 대한비만학회
3. J Korean Med Assoc. 2019 Nov;62(11):588-597.
4. Nat Rev Endocrinol. 2018 Jan;14(1):12-24.

5. Biomolecules 2021, 11, 1426.
6. N Engl J MEd 2020; 382:2117-2128.
7. N Engl J MEd 2021; 385:503-15.
8. Diabetes Ther 2020; 11:1199-1216.
9. Diabetes Metab J 2020; 44:802-818.
10. The Application of Clinical Genetics 2019:12 87-93.
11. Front. Endocrinol, 2021, 11:617400
12. Physiol Rev 99: 781 - 805, 2019
13. ClinicalTrail.gov (<https://clinicaltrials.gov/>)

본 문서의 내용은 집필자의 개인적인 의견으로 (재)약학정보원의 공식적인 견해와는 무관함을 알려드립니다. 본 문서는 학술적인 목적으로 제작되었으며, 문서 내용의 도용·상업적 이용은 원칙적으로 금지하고 있습니다(마케팅 목적 활용 금지, 내용 변경 금지, 출처 표시).
