

# 비만의 치료

## 약물요법

저자 **송영천**

삼육대학교 약학과 교수  
약학정보원 학술자문위원

### 개요

2013년 미국 의학협회(AMA, American Medical Association)에서는 비만을 의학적인 치료를 필요로 하는 질병으로 선언하였다. 비록 미국 의학협회가 처음 결정한 사항은 아니었지만 이는 상당히 큰 미디어의 주목을 받았다. 이 선언의 목적 중 하나는 비만 및 과체중 환자의 사정과 관리에 관한 조치를 취하도록 하는 것이었다. 비만을 치료하기 위하여 생활습관의 증재, 약물요법, 비만 수술(bariatric surgery)의 치료를 제공하는 편익에 대한 충분한 근거가 있지만 조사 결과, 소수의 임상 전문가들만이 이러한 치료를 제공하는 것으로 나타났다. 그 이유로는 행위나 생활습관 상담에 관한 불충분한 수련, 비만 치료약물의 안전성에 대한 과잉 고려와 비만 수술의 적응증과 성과에 대한 이해부족 등을 들 수 있다. 또한 비만의 역설이기는 하나 대사적으로 건강한 비만과 같이 모든 환자를 BMI(Body Mass Index)만으로 평가하여 치료를 필요로 하는 비만으로 간주할 수는 없기 때문이다.

### 키워드

비만, 과체중, Phentermine, Orlistat, Lorcaserin, PHEN/TPM ER

## 1. 비만치료를 위한 의학적 개념의 사용

비만을 만성질환으로 고려하는 것은 체중관리에 대해 단계적으로 치료 강화를 시도하는 개념을 골격으로 하도록 해야 한다. 비만을 치료하기 위해서는 우선적으로 환자의 생활습관을 증재하며, 이러한 방법만으로 체중 및 건강 목표에 도달할 수 없고 약물요법 적응증에 해당되는 경우에는 부가적인 약물요법을 고려해야 한다. 세 번째 단계로 수술적 치료를 고려할 수 있는데, 이는 아주 심각한 비만으로 적응증이 해당되는 환자들에게 적용할 수 있다. 이와 같이 비만치료를 의학적 개념을 사용함으로써 편익과 위험에 따라 치료의 강도를 단계적으로 증가시키는 것이 비만치료의 효과를 증대시킬 것으로 기대된다.

## 2. 비만치료 지침

체중 감소 프로그램 대상자가 아니거나(심각한 정신질환이 있는 환자) 체중 감소를 원치 않는 과체중 또는 비만인 환자들은 더 이상 체중 증가를 피하기 위해 상담을 받아야 한다. 또한 임신 시점에 과체중이거나 비만인 여성은 임신 기간 중 총 체중이 많이 증가하지 않도록 주의하여야 한다.

## (1) 치료 목표

- ① 체중 증가를 예방한다.
- ② 체중을 감소시킨다. 초기 목표는 6개월의 권고 기간 동안 기저체중 대비 10% 체중을 감량하도록 한다.
- ③ 장기간 저체중을 유지한다.

## (2) 비약물요법

- ① 총 칼로리 뿐만 아니라 지방 감소를 포함하는 개별로 계획된 식이를 섭취한다.
- ② 신체 활동을 증가시킨다. 신체 활동은 중간 정도의 강도로 매일 30분을 목표로 하여 점차 증가시켜야 한다.
- ③ 체중 감소에 대하여 개개인의 장벽을 극복할 수 있도록 도와주는 행위요법을 시행한다.

## (3) 약물요법

고혈압, 당뇨병, 지질 이상과 같은 다른 위험요소를 가지고 있고, 6개월 동안의 비약물요법으로 체중이 감소되지 않았거나 혹은 체중감소 상태를 유지하지 못하는 경우에 약물요법을 실시한다. 또한 환자 BMI 수치가  $30\text{kg/m}^2$  이상 또는 다른 위험인자가 있는  $27\text{kg/m}^2$  이상인 환자들은 식이요법과 신체운동, 행위요법과 함께 약물요법을 병행하여 시작하도록 한다.

## (4) 수술

BMI 수치가  $40\text{kg/m}^2$  이상 또는 비만 관련 질환을 동반하면서  $35\text{kg/m}^2$  이상인 임상적으로 심각한 비만 환자가 다른 치료 방법에 실패한 경우에는 체중감소 수술을 고려해 볼 수 있다. 수술 후에는 생애이로 감시(lifelong surveillance)가 필수적이다.

## 3. 비약물요법

비만 치료의 기본은 환자가 보다 건강한 식이요법과 신체활동을 통해 순 에너지를 소실시킬 수 있도록 환자를 도와주는 것이다. 초기 목표는 치료초기 6개월간에 걸쳐 5~10%의 체중감소가 될 수 있도록 하는 것이다. 칼로리 감소가 체중 감소를 하는데 가장 중요한 요소인 반면, 신체활동의 증가 혹은 유지는 감소된 체중을 유지하는데 특히 중요하다.

체중 감소는 총 칼로리 섭취 감소에 주로 의존하는 것이지 탄수화물과 지방, 단백질의 식이 비율에 의존하는 것이 아니다. 거대 영양소(예 : 탄수화물과 지방, 단백질 비율)는 궁극적으로 환자의 미각 선호와 조리방법, 문화에 의해 결정된다. 또한 식이 처방은 환자의 대사 profile이나 위험요소에 따라 다양하다. 환자의 기저 질환 역시 식이 조성을 추천하는데 있어서 중요한 요소이다.

식사 대용제는 제한된 칼로리 내에서 맛과 영양을 가지고 음식과 스낵을 대체할 수 있도록 고안된 것이다. 식사 대체전략은 환자들이 체중 감소가 입증된 시판 체중 감량 프로그램 중에서 선택하면 된다.

칼로리 섭취에 추가적으로 칼로리 소비 또한 권장 받아야 한다. 신체활동과 운동에는 차이가 있다. 신체활동은 일상생활의 걷기, 계단 오르기, 정원 가꾸기 등과 같이 에너지 소비를 증가하는 특정 신체 움직임으로 구성되는 반면, 운동은 체력을 개선시키거나 유지시키도록 계획화된 구조적, 반복적인 신체의 움직임이다.

체중 감소 상담은 치료의 요소로서 모든 측면을 촉진시켜야 한다. 생활습관 개선이 심폐능력과 체중 감소를 개선하는데 구조화된 운동 프로그램만큼 효과적이라는 연구결과도 있었다. 생활습관 개선의 가장 유용한 목표 달성 전략은 자가-모니터링이다. 환자들은 자신의 음식섭취, 신체운동, 체중 등을 치료 기간 동안 추적해야 한다. 칼로리와 다른 영양 목표와 관련된 식이 섭취의 실시간 자료를 포함하는 추적의 편익은 식이의 반성과 계획을 가능하게 하고, 자제할 수 있게 하며, 치료 제공자들과 정보를 공유할 수 있게 한다. 마지막으로 생활 습관 개선은 비만과 심혈관 질환 환자들에 대한 포괄적인 시도의 한 요소로 인식되는 것이 중요하다. 재발성심혈관 질환의 2차적인 예방에 관한 혈당, 혈압, 지질 수치의 조절과 동시에 복용중인 약물관리를 적절하게 한다.

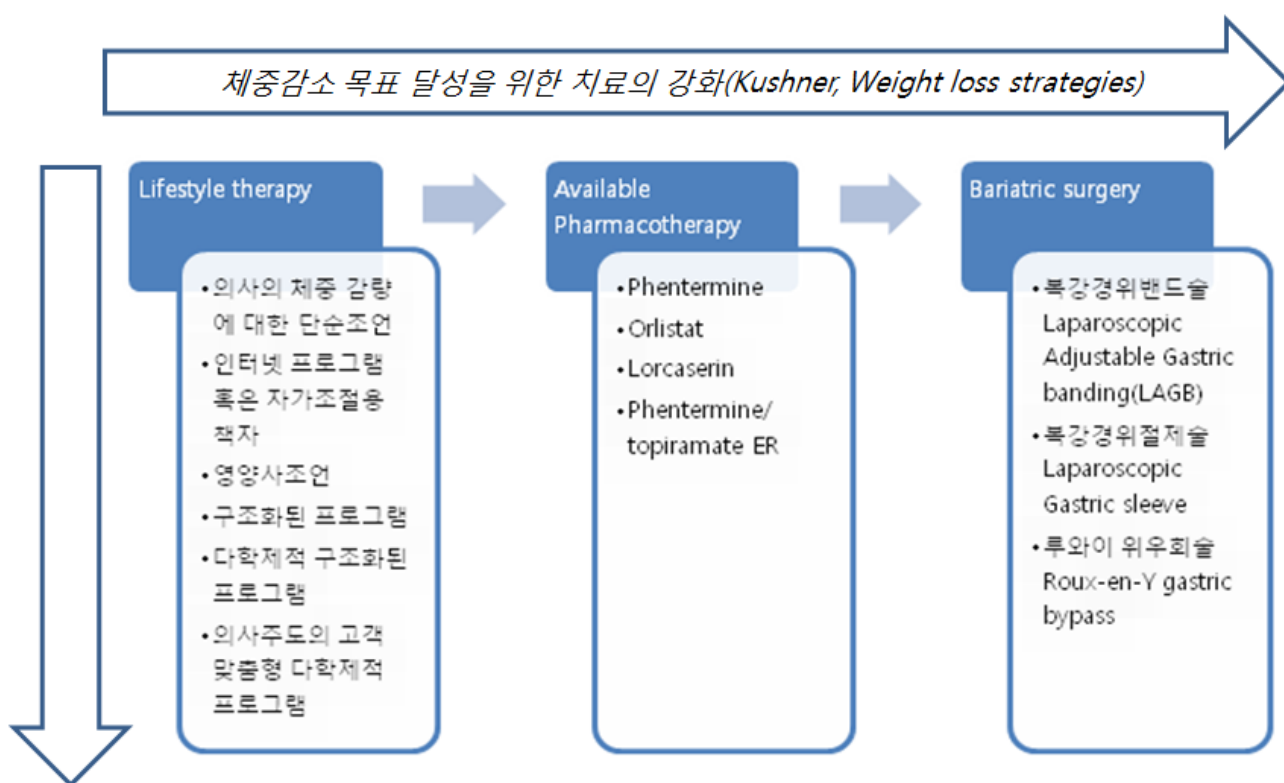


Fig 1. 체중관리에 관한 치료의 3단계 강화 전략

(Ref. Kushner RF. Weight loss strategies for Treatment of Obesity. Progress in Cardiovascular Diseases (2013))

#### 4. 약물요법

FDA의 최근 지침에 따르면 약물요법은 BMI 수치가 30kg/m<sup>2</sup> 이상 또는 다른 위험인자(고혈압, 당뇨병 등)가 있는 27kg/m<sup>2</sup>이상인 환자에게 승인되었다. 체중 감소를 촉진하는 약물을 사용하는 타당성에도 불구하고

비만인 사람들의 3% 미만에서만 처방약을 사용하고 있다. 이와 같이 처방률이 낮은 이유는 비만 치료약물의 안전성에 대한 과도한 우려와 교육의 부재 및 사용 가능한 약물 종류의 부족, 비만에 관한 왜곡된 태도 때문인데, 특히 안전성에 관해서는 몇 가지 비만 치료약물들이 시장에서 퇴출된 사례가 보고된 바 있다[FDA에서 1997년 fenfluramine, dexfenfluramine, 2000년 phenylpropanolamine(PPA), 2010년 sibutramine, 유럽 의약품평가 위원회에서 2009년 rimonabant]. 그러나 2012년에는 FDA에서 긍정적인 편익대 위험비를 보인 2개의 새로운 약물이 비만환자들을 위한 약물치료학적 대안으로 승인되었다.

비만 치료약물은 크게 식욕억제제(appetite suppressant 또는 anorexiant)와 지질분해효소 저해제로 구분할 수 있다. 이 중 식욕억제제는 중추신경계 시상하부에 있는 monoamine 수용체 시스템을 목표로 한다.

## (1) 2012년 이전에 승인된 약물

### 가. 식욕억제제

#### ① Noradrenergic agents

Noradrenaline 재흡수를 억제하여 장기간 작용을 유지함으로써 adrenaline 작용을 증강시킨다. 1930년대 amphetamine이 처음 식욕억제제로 소개되었으나 탐닉성과 희열감(euphoria)의 부작용이 있었다. 이후 Amphetamine의 beta-phenylethylamine 구조의 측쇄 변경을 통해 모핵의 식욕억제 효과는 남기고 흥분과 탐닉 효과는 감소시킨 약물들이 등장하였으며, 시장에 출시된 비만 치료용 중추신경작용 adrenergic 약제는 다음 화합물들이 가장 보편적으로 사용되어 오고 있다.

- Phentermine (Adipex<sup>®</sup>)
- Benzphetamine
- Phendimetrazine (Furing<sup>®</sup>)
- Diethylpropion,
- Mazindol (Mazanor<sup>®</sup>, Sanorex<sup>®</sup>)
- Phenylpropanolamine

이들 약물들은 미국 마약수사국(DEA, Drug Enforcement Agency)에 의해 규제약물로 지정되었다. 식욕억제제들 가운데 phentermine이 가장 일반적으로 처방되는 약물이다. 2002년 비만 조절을 위해 사용된 phentermine의 효능에 관한 연구에서는 6개의 무작위 대조군 연구리뷰를 통해 환자들이 2~24주의 치료 기간 동안 위약과 비교하여 0.6~6kg의 부가적인 체중 감량을 보인다는 것이 확인되었다. 또한 Munro 등의 연구에 의하면 36주간 간헐적이거나 지속적인 phentermine 활성약물을 투여한 군에서 평균적으로 초기 체중에 비해 20.5% 감소한 것으로 나타나, 6%의 감소를 보인 위약군에 비하여 효과적인 것으로 입증되었다. Amphetamine 유도 식욕억제제의 가장 일반적인 부작용은 불안, 불면, 구갈, 변비, 혈압 상승, 심박수 증가이다.

#### ② Serotonergic agents

Serotonin 분비를 증가시키거나 재흡수를 억제하거나 또는 이 두 가지 작용을 함께 나타내기도 한다. 과거에 비만 치료 목적으로 개발된 제제는 부작용으로 사용이 중지되었으며, fluoxetine과 같은

약물은 비만증보다는 항우울제로 개발되었으나 부작용으로 식욕억제와 체중감소가 있어 비만 치료 약물로 사용되기도 한다.

- Dexfenfluramine (중단)
- Fenfluramine (중단)
- Fluoxetine (Prozac<sup>®</sup>)

### ③ Noradrenergic & Serotonergic agent

신경 접합부에서 분비된 norepinephrine과 serotonin의 재흡수를 억제하며 dopamine 재흡수도 일부 억제하는 기능이 있어 시상하부에서 이들 농도를 증가시킴으로써 식욕을 억제하여 포만감을 증가시킨다. 대표적인 약물로는 sibutramine(Reductil<sup>®</sup>, Meridia<sup>®</sup>)이 있으나, 1만여 명을 대상으로 실시한 ‘SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial)’ 임상연구 결과 체중감량 효과에 비해 심장마비, 뇌졸중, 사망위험을 일으킬 비율(약 16%)이 위약그룹 보다 높은 것으로 보고되어 2010년 FDA에서 퇴출시켰다.

#### 나. 지질분해효소 저해제

Orlistat는 1999년 FDA에서 비만관리를 위해 지질분해효소 저해제(lipase inhibitor)로 승인된 첫 번째 약물로서 칼로리 저감 식이와 함께 사용할 때 체중 감소 상태를 유지할 수 있다. 이 약물은 안전성 profile에 기초하여 2007년 미국에서 처방 용량의 절반이 OTC로 승인되었다.

이 약물은 곰팡이인 *Streptomyces toxytricini*에 의해 만들어진 지질분해효소 저해제인 천연 lipostatin의 합성 수소화 유도체이다. 중성지방과 유사한 구조를 가지고 있어 장내에서 carboxylester lipase와 phospholipase A<sub>2</sub>의 강력하고 느린 가역적 저해제로 작용한다.

Orlistat는 위장관으로부터 흡수가 매우 적으며(1%>), 주로 변으로 배설된다. 이 약물은 식이 지방이 장내에서 흡수될 수 있는 유리지방산과 monoacylglycerol 형태로 가수 분해되는 것을 방해하여 지방의 소화와 흡수를 저해한다.

Orlistat에 관한 다기관 무작위 위약대조 이중맹검 연구결과를 살펴보면, orlistat를 복용하고 1~2년이 경과한 이후 위약군에 비해 평균체중이 2.7~3.19kg 정도 더 크게 감소한 것으로 확인되었다. Orlistat군과 위약군을 비교하였을 때, 체중이 5% 이상 감소한 경우는 각각 55% vs. 33%였고, 10% 이상 감소한 경우는 각각 34% vs. 16%로 나타났다.

Orlistat는 위장관에서 최소한으로 흡수되기 때문에 전신 부작용은 거의 없다. 기름기를 동반한 방귀, 설박성 대변, 지방변, 배변 증가 등의 위장관 관련 부작용은 orlistat 복용 환자의 10%에서 보고되었다. 이러한 부작용은 일반적으로 초기에 경험하고 식이 지방 조절로 사라지게 되며, 임상 연구에서도 피험자가 탈락할 정도의 다른 심각한 부작용 보고는 없었다.

Orlistat는 지방 배설에 따른 지용성 비타민의 흡수를 억제할 수 있으므로 종합 비타민제와는 2시

간 이상의 간격을 두고 복용한다. 또한 비타민 K 흡수를 방해하여 warfarin의 항응고 작용을 항진시킬 수 있으며, 지질 친화성이 높은 amiodarone의 흡수를 감소시킬 수 있다. 이외 다른 약물들과의 약물상호작용은 비교적 적은 편이다.

## (2) 2012년 승인된 약물

2012년 FDA에 의해 다음의 2가지 약물이 비만증에 승인되었다.

### ① Lorcaserin

Lorcaserin은 선택적 5-HT<sub>2C</sub> 수용체 길항체로서 5-HT<sub>2A</sub>에 비해서는 15배, 5-HT<sub>2B</sub>에 비해서는 100배 선택적으로 작용한다. 이전에 출시되었다 퇴출된 두 약제(fenfluramine, dexfenfluramine)에서 보였던 약물 유발성 심장 valve 장애는 심장 valve 간질 세포의 5-HT<sub>2B</sub> 수용체 활성화에 의한 것인데, lorcaserin은 상대적으로 이들 수용체에 대한 선택성이 작기 때문에 안전성에 있어서 중요한 의미가 있다. Lorcaserin은 POMC(Pro-opiomelanocortin) 시스템을 통해 식욕억제 경로를 활성화하여 섭식을 감소시키는 것으로 생각되며, 부작용으로는 두통, 현기증, 오심 등이 나타날 수 있다.

### ② Phentermine-Topiramate extended release(PHEN/TPM ER)

본 약물은 Qnexa<sup>®</sup> 또는 Qsymia<sup>®</sup>라는 이름으로 시판된 제품으로 catecholamine 방출제인 phentermine(15mg)과 항경련제인 topiramate(100mg)의 복합제이다. Topiramate는 최근에 항경련제와 편두통 예방요법제로 FDA에서 승인받았으며, Topamax<sup>®</sup>라는 이름으로 판매되고 있다. 체중감소는 경련 환자를 대상으로 한 임상연구에서 이 약물의 의도 하지 않았던 부작용으로 확인되었던 사항이다. 체중 감소 기전은 확실치 않으나, GABA 수용체 변화와 carbonic anhydrase의 억제, 섭식을 감소시키는 glutamate의 길항 작용에 의한 것으로 추정된다.

Topiramate는 비만 환자를 대상으로 한 이중맹검 위약대조 임상연구에서 유의한 체중 감소가 증명되었다. 하지만 이러한 효과에도 불구하고 비만치료 약물로서의 추가적인 개발은 인지손상과 지각이상 등의 부작용으로 인해 중단되었다. 그러나 PHEN/TPM ER은 복합 제형으로 낮은 용량을 사용함으로써 단독 약물보다 효과는 우수하면서 두 약물의 부작용을 감소시킬 수 있도록 개발되었다.

가장 빈번한 부작용은 지각이상, 구갈, 변비, 미각장애, 불면증이며, topiramate로 인해 선천성 구순열(cleft lip)이 발생할 수 있기 때문에 임신부 또는 임신 가능 여성에게는 사용시 주의를 요한다.

Table 1. 체중 감소 효과가 있다고 알려진 약물들

Drug	Initial dose	Usual dose	Comments
<b>체중 감소로 승인된 약물</b>			
Orlistat	120mg tid	120mg tid	장기 체중 관리용으로 승인된 유일한 약제이다.
Phentermine	15~30mg qd	30mg qd	
Diethylpropion	12.5mg bid, tid	25mg tid	
Mazindol	0.5mg bid /1mg qd	1mg tid	Monoamine oxidase inhibitor. Hypertensive crisis를 모니터 해야 한

Drug	Initial dose	Usual dose	Comments
Phendimetrazine	17.5mg bid, tid	35mg bid, tid	다. 210mg/d를 초과하지 않는다.
<b>2012년 승인된 약물</b>			
Lorcaserin	10mg bid	10mg bid	12주까지의 반응을 평가하여 5%≤ 체중 감량이 없을 시 약물 복용을 중단한다.
PHEN/TPM ER	3.75 mg/23 mg qd 14days	12주까지 7.5mg/46mg qd로 증량한 후, 3%의 체중 감소가 없을 경우에는 중단 혹은 15mg/92mg까지 증량한다. 이 용량에서 5%≤ 체중 감소가 없을 경우에는 약물 복용을 중단한다.	
<b>체중 감소로 승인되지 않은 약물</b>			
Fluoxetine	10~20mg qd	60mg/d(bulimia nervosa)	항우울제
Bupropion	100mg bid/ 150mg SR qd	300mg/d	항우울제
Topiramate	25mg qd		항경련제
Zonisamide	100mg/d 이하		항경련제



## 5. 결론

비만은 주로 고객 맞춤형 치료가 필요한 질병이다. 즉, 전형적으로 개별 환자들이 가장 편안하고, 환자들의 경제상황에 적합하며, 타당해야 한다. 또한 본고의 주 관심사인 비만의 약물요법에 있어서 고려해야 할 사항은 역시 그 약물들이 가지는 다양한 부작용이다. 비만 치료약물의 주요 부작용은 약물 중독과 자살충동, 기분 장애, 심장질환 위험 증가이다. 따라서 식욕억제제의 경우는 미국에서는 규제약물로 관리하고 있는 것이 있으며, phendimetrazine은 DEA class III, diethylpropion, mazindol, phentermine 은 DEA class IV로 분류 된다. class III의 약물은 상대적으로 중독 및 의존성이 높은 위험한 약물로 취급되고 있다. 또한 최근까지 사용되던 sibutramine(Reductil<sup>®</sup>)과 remonabant(Acomplia<sup>®</sup>)가 자살충동, 우울증, 심혈관 문제 등으로 퇴출되었고, 시판되고 있는 약물들도 잠재적 위험성을 가지고 있다. 그러나 이러한 이유들로 인하여 안전성을 지나치게 우려하여 약물이 주는 편익을 감소시키고 있는 것도 사실이다. 또한 비만치료에 있어서 중요한 점은 약물 사용만으로는 비만과 관련된 문제를 모두 해결할 수 있는 것이 아니라는 것이다. 식이요법, 운동, 행동 수정과 같은 생활 형태의 변화가 우선이며 동반질환과 약물 사용상 편익과 부작용을 고려한 약물 선택이 필요하다는 점을 고려해야 하겠다.

**약사 Point**

1. 비만치료 약물로 승인된 약물은 phentermine, orlistat, lorcaserin, PHEN/TPM ER 등이 있다.
2. 비만치료 약물 중 장기적으로 사용이 승인된 약제로는 orlistat가 있다.
3. 가장 최근에 FDA 사용 승인이 된 비만치료 약물로는 lorcaserin, phentermine/topiramate ER이 있다.

**■ 참고문헌 ■**

1. Robert F.Kushner Weight loss strategies for treatment of obesity. Progress in cardiovascular Disease <http://dx.do.org/10.1016/j.pcad.2013.09.005>
2. Kyoung Kon Kim Pharmacotherapy for obesity J.Kor.Med.Assoc 2011 April;54(4);409-418
3. Lexicomp Online DB [http://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat\\_f/4667311](http://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat_f/4667311)
4. Elaine W. Obesity: A Focus on Pharmacotherapy JNP 2013 June;9(6);387-395
5. 이용화 비만치료제 개발동향 기술뉴스브리프 KISTI
6. Francheska Colon-Gonzalez et. al Obesity pharmacotherapy: What is next? Molecular Aspect of Medicine <http://dx.do.org/10.1016/j.mam.2012.10.005>

