

What's hot?

비만 약물 치료의 최신 지견

¹강동성심병원 내분비내과, ²한림대학교성심병원 내분비내과

김민경¹ · 김철식²

Recent Advances in Anti-Obesity Agents

Min Kyung Kim¹ and Chul Sik Kim²

¹Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Kangdong Sacred Heart Hospital, Seoul;

²Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, Anyang, Korea

Obesity is a chronic disorder that is a significant risk factor for diabetes, cardiovascular diseases, malignancy, and other chronic diseases. Lifestyle modifications form the basis of most treatments for obesity, but it has become clear that such modifications alone are not enough for many obese patients. When a behavioral approach is insufficient, pharmacological treatment may be recommended. In recent years, the US Food and Drug Administration (FDA) has withdrawn several therapeutic options for obesity due to their side effects, but has approved four novel anti-obesity agents. Until recently, orlistat was the only drug approved for the management of long-term obesity, but the US FDA approved the novel anti-obesity drugs lorcaserin and phentermine/topiramate in 2012, and naltrexone/bupropion and liraglutide in 2014. The present review discusses the different pharmacotherapeutic options for the treatment of obesity. (Korean J Med 2018;93:501-508)

Keywords: Obesity; Anti-obesity agents

서 론

비만은 제2형 당뇨병, 고혈압, 심장병, 뇌졸중 등을 유발할 수 있고 조기 사망과 밀접한 관련이 있으며[1] 골관절염, 수면무호흡증, 담석증, 지방간 그리고 일부 암과의 연관성이

보고되고 있다. 비만하면 대사적 이상이 잘 초래되고 그로 인한 합병증이 동반될 위험이 높다는 것을 의미한다. 식습관의 변화와 신체 활동량의 부족으로 비만한 환자는 점차 증가하여 1997년 세계보건기구에서는 비만을 전 세계적으로 매우 중요한 보건 문제로 규정하였다[2]. 우리나라의 경우 2016년

Received: 2018. 10. 4

Revised: 2018. 10. 22

Accepted: 2018. 10. 23

Correspondence to Chul Sik Kim, M.D., Ph.D.

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, 22 Gwanpyeong-ro 170beon-gil, Dongan-gu, Anyang 14068, Korea

Tel: +82-31-380-3700, Fax: +82-31-386-2269, E-mail: ironeat@gmail.com

Copyright © 2018 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

국민건강영양조사에 따르면 체질량지수(body mass index, BMI) 25 kg/m² 이상의 비만 유병률은 남자 42.3%, 여자 26.4%로 1998년 조사 당시의 남자 26.2%, 여자 25.1%와 비교하였을 때 꾸준히 증가하고 있다. 우리나라는 최근 들어 비만 인구가 급격하게 증가되고 있으며, 비만으로 인하여 발생 가능한 보건학적 및 사회경제적 문제들이 더욱 커지고 있다[2-4].

비만의 치료 방법으로는 식사 요법, 운동 요법, 행동 요법 등의 생활습관 교정 방법과 약물 치료, 수술적 치료 등이 있다. 비만의 발병 요인이 다양하고 개인의 생활양식과 목표하는 체중 감량 정도에 따라 치료 방식 또한 다양하지만 기본적으로 생활습관 교정이 우선되어야 안전한 체중 감소와 체중 유지가 가능하다. 하지만 생활습관을 교정하는 일이 쉽지 않고, 식사 요법, 운동 요법만으로 체중을 감량하는 데는 한계가 있다. 또한 비만의 정도가 심하거나 비만에 관련된 질환의 위험이 높은 경우에는 약물 요법, 수술 요법 등의 적극적인 치료가 필요하다[5,6].

체중을 5-10% 감소시키면 심혈관계 위험요소 및 당뇨병 발생의 위험을 감소시킬 수 있어 체중 감소의 일반적인 원칙으로 10% 정도의 체중 감소를 비만 치료의 목표로 권유하고 있다. 식사 요법, 운동 요법 등의 비약물 요법에도 불구하고 3-6개월 뒤에 기존 체중의 10%가 감소되지 않으면 약물 치료를 고려해 볼 수 있다. 약물 치료는 약물에만 의존하였을 때 아닌 식사 조절, 운동 요법 등의 생활습관 교정을 함께 시행할 때 최대한의 효과를 거둘 수 있다[7].

체중이 줄어들면 기초대사량이 감소하므로 감량된 체중을 유지하기 위해서는 지속적으로 에너지 섭취량을 줄이거나 에너지 소모량을 늘리는 방식의 생활을 유지해야 한다. 또한 체중이 감량되면 그에 대한 생리적 반응으로 식욕이 상승하게 되고 근육의 에너지 효율이 올라가서 추가적인 체중 감량이나 감량된 체중 유지가 어려워지게 된다[8,9]. 체중을 감량하는 것도 어렵지만 실제로는 감량된 체중을 유지하는 것이 더 어려워 지속적으로 치료를 하여도 6개월 정도가 지나면 더 이상의 체중 감량이 없거나 오히려 다시 증가할 수 있다[10]. 비만 치료제를 사용한 체중 감량에도 약제를 중단하였을 때 빠른 체중의 재증가가 발생할 수 있어 단기간 약물에 의한 체중 감소는 바람직하지 않다.

그동안 많은 비만 치료제가 개발되어 왔으나 약물의 효과가 부족하거나 심각한 부작용으로 인하여 장기간 사용이 인정된 약물은 별로 많지 않다. 체중 감량을 위한 항정신병약

물, 이노제 등의 남용이 문제가 되어왔고, 교감신경흥분제인 phentermine과 세로토닌계 약물인 fenfluramine의 복합제가 체중 감량 효과는 뛰어났으나 심장판막에 부작용을 일으키게 되어 1997년 사용이 금지된 바가 있다[11]. 또한 cannabinoid-1 수용체 길항제인 rimonabant는 자살 충동의 부작용으로 시판이 취소되었으며, 여러 비만 치료제로 개발된 약들이 부작용 및 비만 치료 효과 부족으로 인하여 개발이 중단되거나 사용이 중단되었다. 비교적 안전한 약제로 알려졌던 sibutramine도 심혈관질환 고위험군에서 사용하는 경우 심혈관계 부작용이 높아지는 것으로 나타나 2010년에 사용이 중지되어 현재는 사용이 불가능하다[12].

미국국립보건원에서는 BMI가 30 kg/m² 이상인 경우, 혹은 27 kg/m² 이상이면 심혈관계 질환 고위험군(고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증)이나 수면무호흡증이 동반된 경우 약물 요법을 시도할 것을 권고하고 있다. 아시아-태평양 비만 치료 지침에서 BMI가 25 kg/m² 이상인 경우, 혹은 23 kg/m² 이상이면 위와 같은 심혈관계 고위험인 경우 약물 치료를 고려할 것을 제안하였고, 대한비만학회는 BMI 25 kg/m² 이상인 환자에서 비약물 치료로 체중 감량에 실패한 경우 약물 처방을 고려할 것을 권고한다[13].

본 론

현재 국내에서 장기간 사용 허가를 받은 비만 치료제로는 orlistat, lorcaserin (Belviq[®]; Arena Pharmaceuticals, San Diego, CA, USA), naltrexone-bupropion 병합제(Contrave[®]; Nalpropion Pharmaceuticals, La Jolla, CA, USA), liraglutide (Saxenda[®]; Novo Nordisk, Plainsboro, NJ, USA)가 있다. 국내에서는 사용되고 있지 않지만 2012년에 미국에서 phentermine/topiramate 병합제(Qsymia[®]; Vivus, Campbell, CA, USA)가 미국식품의약국에서 승인을 받아 비만 치료에 사용되고 있다. 현재까지 국내에서 사용 가능한 미국식품의약국 승인 비만 치료제는 표 1과 같다. 여기서는 국내에서 현재 장기간 사용 허가를 받은 약물을 중심으로 고찰하고자 한다.

Orlistat

Orlistat는 말초에 작용하는 비만 치료제로서 2001년 출시되어 지금까지 안전성이 입증된 약제이다. Orlistat는 위와 소장의 점막에서 리파아제(lipase)를 억제하여 중성지방이 지방산으로 분해되어 장관 내로 흡수되는 것을 차단함으로써 체

Table 1. US FDA-approved anti-obesity medications in Korea and DEA schedules

Generic name	DEA schedule	Approved use	Dosage
Orlistat	None	Long-term	120 mg tid
Diethylpropion	IV	Short-term	25 mg tid
Phentermine	IV	Short-term	15-37.5 mg qd
Mazindol	IV	Short-term	1 mg qd-tid
Phendimetrazine	III	Short-term	35 mg bid-tid
Lorcaserin	IV	Long-term	10 mg qd
Naltrexone/bupropion	None	Long-term	32 mg/360 mg
Liraglutide	None	Long-term	0.6-3.0 mg/day

FDA, Food and Drug Administration; DEA, Drug Enforcement Agency; tid, three times a day; qd, once a day; bid, twice a day.

중 감량 효과를 나타낸다[7,14]. Orlistat는 장관내 중성지방의 흡수를 약 30% 정도 억제하여 지방 제한 식사보다 더 많은 체중 감량 효과가 나타나며 여러 가지 대사 상태를 개선하는데 도움이 된다[15,16].

Orlistat를 이용한 장기간 연구인 xenical in the prevention of diabetes in obese subjects 연구에 따르면 1년간 복용하였을 때 기저체중 대비 체중 감소율이 위약군에 비하여 약 5% 높은 비율을 보였고(11% 감소 vs. 6% 감소) 4년간 복용하였을 때에도 위약군에 비하여 유의한 체중 감소가 유지되었다(6.9% 감소 vs. 4.1% 감소). 또한 4년간 복용하였을 때 내당능 장애에서 당뇨병으로의 진행 또한 37% 감소하였다[17]. 30개 위약대조 연구를 메타분석한 결과에서도 orlistat를 1년 이상 복용하였을 때 위약군에 비하여 5% 이상 체중 감량 효과를 보인 비율은 21%, 10% 이상의 체중 감량 효과를 보인 비율은 12% 더 많았으며, 인슐린저항성의 개선, 혈당 감소 및 저밀도지단백 콜레스테롤 감소 및 수축기혈압 감소, 이완 기혈압 감소의 효과를 보였다[18].

Orlistat의 복용에 따른 부작용은 전신적인 부작용은 없고 대개 장관 내에 국한된다. 2년간의 복용 중에 대상자의 20% 이상에서 호소한 부작용으로는 대변실금, 찝끔 지방변(oily spotting), 지방변(fatty stool)이 있으며, 치료 중단율은 치료군 8.8%, 위약군 5.0%로 알려지고 있다[19].

Lorcaserin (Belviq®)

Lorcaserin은 식욕 조절 중추인 시상하부에 존재하는 세로토닌수용체 5-hydroxytryptamine (5-HT)_{2C} 수용체에 선택적으로 작용하는 약물로 꾀아편흑색소부신결절자극호르몬(proopiomelanocortin, POMC) 뉴런 시스템을 활성화시켜서

식욕을 억제하고 체중 감소를 일으키는 세로토닌성 약물이 다[20]. 미국식품의약국에서 2012년 장기 처방 가능한 비만 치료제로 승인하였고 우리나라 식품의약품안전처에서는 2015년 승인하였다. 예전에도 이러한 수용체에 작용하는 약제(fenfluramine, dexfenfluramine)가 있었다. 우수한 체중 감소 효과가 있었지만 5-HT_{2B} 수용체에도 작용하는 비선택적 약제로서 심장판막 질환 발생과의 관련성 때문에 시장에서 사라지게 되었다[21].

2010년에 발표된 Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management (BLOOM) 연구는 3,182명의 비만 혹은 과체중을 가진 사람을 대상으로 52주 동안 생활습관 교정과 함께 lorcaserin 10 mg 및 위약을 투여하여 lorcaserin의 체중 감량 효과를 조사한 이중맹검 대조군 연구이다. 이 연구에서 lorcaserin 투여군은 5.8 kg, 위약 투여군은 2.2 kg의 체중 감소를 보였다[22]. BMI 30 kg/m² 이상의 비만증 환자 또는 BMI가 27 kg/m² 이상이면서 고위험군인 환자를 포함한 대규모의 Behavioral Modification and Lorcaserin Second Study for Obesity Management 연구에서는 대상 환자들은 식사 요법과 운동 요법에 추가하여 lorcaserin 10 mg 하루 2회, 10 mg 하루 1회 그리고 위약군, 3군으로 무작위 배정하여 1년간 비교한 연구 결과, 5% 이상의 체중 감소를 보인 환자들의 비율은 각각 47.2%, 40.2%, 25%로 lorcaserin군에서 위약군보다 의미 있게 높았다($p < 0.001$). 또한 10% 이상 체중 감소를 보인 환자의 비율도 각각 22.6%, 17.4%, 9.7%로 lorcaserin군에서 위약군보다 유의하게 높았다[23]. 한편 604명의 비만한 제2형 당뇨병 환자만을 대상으로 1년간 lorcaserin 10 mg을 하루 1회, 혹은 2회 투여한 BLOOM in Diabetes Mellitus (DM) 연구에서는 5% 이상의 체중 감량에 성공한 환

자의 비율이 각각 44.7%, 37.5%로 위약군 16.1%에 비하여 유의하게 높았으며 혈당의 개선 효과도 관찰되었다[24].

2018년 12,000명의 동맥경화성 심혈관질환 또는 복수의 심혈관 위험인자를 가진 비만(BMI 30 kg/m² 이상) 또는 과체중(27 kg/m² 이상)인 환자들 대상으로 lorcaserin의 효과와 심혈관 안정성에 대한 Cardiovascular and Metabolic Effects of Lorcaserin in Overweight and Obese Patients-Thrombolysis in Myocardial Infarction 61 연구 결과가 발표되었다. 대상자들을 lorcaserin 10 mg 1일 2회 투여군과 위약군으로 무작위로 배정하여 3.3년간 추적한 결과 시험 시작 1년 후까지 5% 이상의 체중 감소가 있었던 비율은 lorcaserin군이 위약군에 비하여 높았으며(38.7% vs. 17.4%) 혈압과 심박수, 지질 수치, 혈당 수치 등의 심혈관 대사인자의 개선 효과도 위약군에 비하여 lorcaserin군이 우수하였다. 3.3년의 추적 기간 동안 주요 심혈관질환(major adverse cardiovascular events, MACE; 심혈관 사망, 비치명 심근경색, 비치명 뇌졸중)의 연간 발생률은 위약군에서 2.1%, lorcaserin군에서 2.0%로 비슷하였고, MACE, 불안정 협심증에 의한 입원, 심부전, 혈행재건술의 연간 발생률은 위약군에서 4.2%, lorcaserin군에서 4.1%로 유의한 차이가 없었다[25]. 미국식품의약국의 lorcaserin 사용 적응증은 BMI 30 kg/m² 이상이거나, BMI 27 kg/m² 이상이면서 고혈압, 제2형 당뇨병, 이상지질혈증과 같은 비만 관련 대사 이상이 있는 경우이다.

Naltrexone-bupropion 병합제(Contrave[®])

Naltrexone-bupropion은 두 가지 다른 기전의 약제가 복합된 것으로 naltrexone은 마약 중독 및 알코올 중독 치료제이며 bupropion은 항우울제이며 금연 치료에도 쓰이는 약물이다. Bupropion은 dopamine과 norepinephrine의 재흡수를 억제하는 항우울제로서 시상하부 POMC 뉴런에서의 작용을 통하여 음식 섭취량을 감소시키고, 에너지 소비를 증가시켜 체중 감소를 유도한다. 하지만 POMC는 내인성 opioid에 의하여 자가 억제되어 bupropion의 식욕 억제 효과가 떨어지는데, opioid 길항제인 naltrexone과 병합하여 bupropion에 의한 POMC 활성화를 증가시켜 식욕 억제 효과를 강화시킬 수 있다[26]. 2014년 9월 미국식품의약국에서 6개월 이상의 장기 사용이 가능한 비만 치료제로 승인하였고 우리나라 식품의약품안전처는 2016년 5월에 승인하였다.

비만한 환자를 대상으로 56주 동안 진행이 되었던 Contrave Obesity Research-I (COR-I) 연구에서 naltrexone/bupropion

32 mg/360 mg 투여군에서는 6.1%의 체중 감소를 보였으며 naltrexone/bupropion 16 mg/360 mg 투여군에서는 5.0%의 체중 감소를 보여 위약군(1.3%)에 비하여 유의한 개선을 보였다. 또한 체중 5% 이상 감량에 성공한 비율은 naltrexone/bupropion 32 mg/360 mg 투여군에서 48%, naltrexone/bupropion 16 mg/360 mg 투여군에서는 39%로 위약군(17%)에 비하여 유의하게 높게 나타났다[27]. 1,496명의 BMI 30 kg/m² 이상의 비만증 환자 또는 BMI가 27 kg/m² 이상이면서 고위험군인 환자를 대상으로 진행된 COR-II 연구에서도 naltrexone/bupropion 32 mg/360 mg 복합제는 위약군에 비하여 유의한 체중 감량률을 보였고 (-6.4% vs. -1.2%), 5% 이상 체중 감량 성공률 또한 위약군에 비하여 유의하게 높았으며(50.5% vs. 17.1%) 또한 심혈관 대사 지표가 유의하게 개선되는 효과가 나타났다[28]. 그 외에 모든 COR 임상연구에서 지질 및 인슐린 저항성 개선 효과를 보였다[27-30]. 또한 위약군과 비교하여 복합제 복용군에서 식욕 감소, 체중 감량 효과만이 아니라 배부른 상태에서도 음식을 섭취하는 식탐을 감소시키는 효과가 있음이 관찰되었다[27].

부작용으로는 오심, 구토, 변비, 두통, 현기증, 불면증, 설사 및 자살 위험성의 증가 가능성이 있다. 오심과 구토는 주된 부작용으로 보고되고 있으며, 이러한 부작용을 예방하려면 서서히 약제 용량을 증가하는 것이 추천된다. 금기증으로는 발작, 섭식장애, 마약성 진통제 사용, monoamine oxidase (MAO) 억제제 사용, 조절되지 않는 고혈압 등이 있다. 18세 미만에 대해서는 효과 및 안정성에 대한 자료가 없고, 심혈관질환의 이환율과 사망률에 대한 영향은 아직 입증되지 않은 상태이다.

Liraglutide (Saxenda[®])

Liraglutide는 glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 수용체에 작용하는 약물로 이미 제2형 당뇨병 치료제로 쓰이고 있다. GLP-1은 식욕을 생리적으로 조절하는 인자로, 포만감을 높이고 음식 섭취를 감소시킨다. Liraglutide는 시상하부 내의 arcuate nucleus의 GLP-1 receptors에 결합하여 직접적으로 POMC/cocaine- and amphetamine-regulated transcript 뉴런을 활성화시킨다. 이는 포만감을 촉진시키며 동시에 공복감을 유발하는 NPY/AgRP 뉴런을 억제시키는 작용도 함께 한다. 결과적으로 liraglutide는 식욕 억제를 통하여 음식 섭취를 감소시켜 체중 감소 효과를 보이게 된다.

Liraglutide (Saxenda[®])는 2014년 12월에 미국식품의약국으로부터 체중 감량을 위한 처방이 승인되었으며 2018년 3월

국내에서 출시가 되었다. 당뇨병으로 치료제로 개발된 liraglutide (Victoza[®])는 1.2 mg, 1.8 mg 제형인데 반하여, 비만 치료 목적으로 사용되는 Saxenda[®]는 liraglutide 3 mg 주사 제형으로 1일 1회 피하지방으로 투여한다. 시작 용량은 하루 1회 0.6 mg이며, 1주일 마다 0.6 mg씩 증량하여 환자에게 가장 적절한 용량을 사용하며 하루 최대 용량은 3.0 mg이다.

Liraglutide 3.0 mg의 비만 치료제 허가 임상인 Satiety and Clinical Adiposity-Liraglutide (SCALE) 연구는 당뇨병이 없는 과체중 또는 비만인 환자, 진단계 당뇨병, 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증 또는 심각한 폐쇄성수면무호흡증상 등의 동반 질환을 가진 과체중, 비만 환자를 대상으로 진행한 총 4개의 임상으로 구성되었다[31-34]. 2015년 발표된 SCALE Obesity and Prediabetes 연구는 당뇨병이 없으면서 BMI가 30 kg/m² 이상의 비만증 환자 또는 BMI가 27 kg/m² 이상이면서 고혈압 또는 이상지질혈증이 동반된 3,731명의 환자를 대상으로 56주간 진행된 이중맹검 연구이다[31]. Liraglutide 투여군은 평균 8.4 kg의 체중 감소가 관찰되어 위약군(2.8 kg 감량)에 비하여 유의한 효과를 보였으며, 체중을 5% 이상 감량한 비율도 liraglutide 투여군이 더 우월하였으며(63.2% vs. 27.1%), 10% 이상 감량한 비율도 liraglutide 투여군이 33.1%, 위약군이 10.6%로 의미 있게 우월한 체중 감량 효과가 나타난 것으로 보고되었다[31].

Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results 연구는 1.8 mg의 liraglutide로 당뇨병 환자에서 심혈관 영향에 대하여 평가한 연구이다[35]. 9,340명의 당뇨병 환자를 대상으로 liraglutide군과 위약군으로 임의 배정하여 심혈관질환이나 심근경색, 뇌경색으로 인한 첫 번째 사망이 일어나는 시간을 분석하였다. 평균 3.8년의 추적 기간 동안 심혈관질환, 심근경색, 뇌경색에 의한 사망은 liraglutide군에서 유의하게 적었고(13% vs. 14.9%) 심혈관질환에 의한 사망도 liraglutide군에서 유의하게 적었다(4.7% vs. 6.0%) [35].

주요 부작용으로는 오심이 있으며 이는 0.6 mg 투약 이후 첫 3.0 mg을 투약하는 시점인 4주 후에 최대치로 보고 있으며 이후 점차 감소되는 것으로 보고되고 있다. 그 외 부작용으로는 설사, 변비, 식욕저하가 흔하고, 췌장염의 위험성도 제기되고 있다. 또한 맥박이 상승할 수 있어 지속적으로 나타나는 경우 약물 중단이 필요할 수도 있다. 한편 미국식품의약국은 Saxenda[®]를 16주 동안 투여하였는데도 체중이 4% 이상 줄지 않으면 약물 투여를 중단하도록 권고하였다.

Phentermine/topiramate (Qsymia[®])

Qsymia[®]는 기존의 단기 식욕 억제제인 phentermine과 신경 치료제인 topiramate 지속형 복합제이다. 2012년 미국식품의약국에서 승인된 Qsymia[®]는 현재 국내에 들어와 있지는 않지만 구성 약물인 phentermine과 topiramate는 각각 국내에서도 사용 가능하다. Phentermine은 시상하부에서 epinephrine 분비를 증가시켜 식욕을 억제하는 약으로 비만 치료의 단기 사용으로 허가된 약이고, topiramate는 간질 치료 및 편두통의 예방에 사용되는 약물이나 정확한 기전은 밝혀지지 않았지만 포만감 증가, 에너지 소비량 증가, 열량 섭취 감소, 미각 이상을 일으켜 체중 감소 효과가 있는 것으로 알려져 있다.

과체중 및 비만 환자를 대상으로 한 CONQUER 연구는 2,487명의 BMI 27-45 kg/m²이면서 2개 이상의 대사성 질환(고혈압, 이상지질혈증, 당뇨병 또는 당뇨병전단계, 비만)을 가지고 있는 환자들을 2 : 1 : 2의 비율로 위약군, 일일 1회의 phentermine (7.5 mg)/topiramate (46.0 mg), phentermine (15.0 mg)/topiramate (92.0 mg)로 무작위 배정하여 진행하였다. 56주의 연구 종료 시점에서 위약군에 비하여 복합제 복용군에서 더 큰 체중 감량 효과가 나타났고(-1.4 kg vs. -8.1 kg vs. -10.2 kg), 5% 이상의 체중 감량을 이룬 환자의 비율도 위약군에 비하여 복합제 복용군에서 유의하게 높았으며(21% vs. 62% vs. 70%) 이는 10% 이상의 체중 감량을 이룬 환자의 비율에서도 같은 결과를 보였다(7% vs. 37% vs. 48%) [36]. BMI 35 kg/m² 이상의 고도 비만 환자에서 56주 동안 위약, phentermine 3.75 mg/topiramate 23.0 mg, phentermine 15.0 mg/topiramate 92.0 mg으로 무작위 배정한 controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial 연구에서 기저체중 대비 체중 감량률은 위약군 1.6%, 저용량군 5.1%, 고용량군 10.9%로 복합제 사용군에서 유의하게 높았다. 5% 이상의 체중 감량을 보인 비율도 위약군에 비하여 복합제 사용군에서 높게 나타났으며(17.3% vs. 44.9% vs. 66.7%) 위약군에 비하여 허리둘레, 혈압, 혈당 수치, 중성지방, 지질 수치 등에서 개선 효과가 나타났다[37].

Phentermine/topiramate 복합제는 지금까지 살펴본 약제들 중에 가장 강력한 체중 감량 효과가 보이는 반면(Fig. 1) 부작용 발생 비율이 상대적으로 높게 나타난다. 흔한 부작용으로는 입마름, 감각이상, 변비, 불면 등이 있다. 미국식품의약국에서는 12주 사용 후 최소 3%의 체중이 감소되지 않으면 사용을 중단하거나 약제의 용량을 증량하도록 권고하였고, 용량 증가 후 12주 후에도 최소 5%의 체중 감소가 없으면 점차

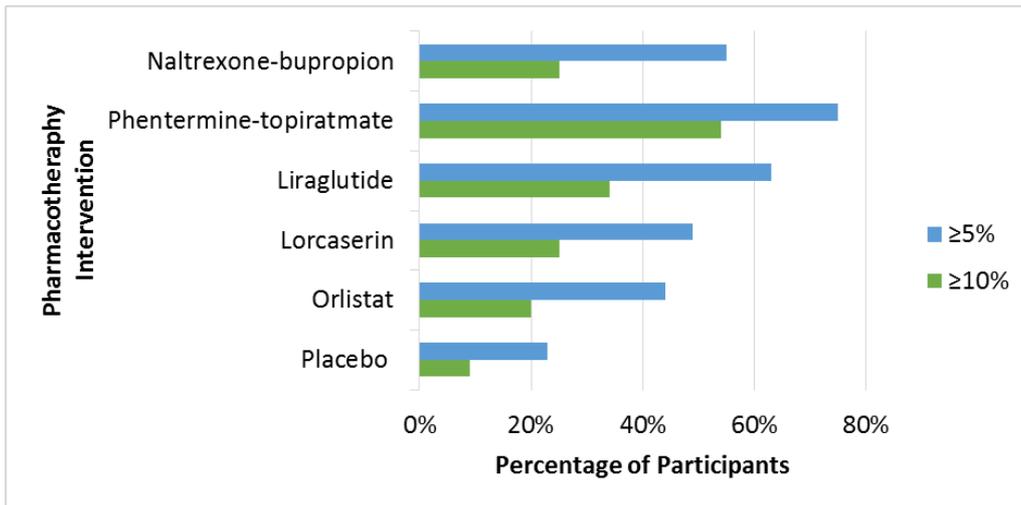


Figure 1. Weight loss at 1 year with pharmacotherapy combined with low-to-moderate intensity lifestyle counseling [41]. The median percentages of participants who had a weight loss of at least 5% or 10%, with each of five medications approved for long-term weight management and placebo, are shown.

적으로 약제를 중단하도록 권고하였다.

미래의 약물들

최근까지도 비만을 치료하기 위한 약제 개발은 지속되고 있으며 현재 2상, 3상 시험 단계에 있는 약제 몇 가지를 소개 하겠다. Tesofensine은 serotonin, nonadrenaline, dopamine의 재 흡수를 억제하는 약물로서 비만 치료제로 개발되어 임상시험 중이다. 2008년 발표된 무작위 이중맹검 2상 임상시험에서 203명의 비만 환자들을 대상으로 tesofensine 0.25 mg, 0.5 mg, 1.0 mg 복용군과 위약군으로 나누어 24주간 관찰한 결과 위 약군과 비교하여 tesofensine 복용군에서 더 많은 체중 감량을 보였다(-4.5% vs. -9.2% vs. -10.6% vs. 2.0%) [38].

Semaglutide는 GLP-1 수용체에 작용하는 약물로 2017년 미국식품의약국에서 당뇨병 치료제로 승인되었고 주사제와 경구용 약제 두 가지로 사용이 가능하다. 2018년 발표된 무작위 이중맹검 2상 임상시험에서 BMI 30 kg/m² 이상인 957 명의 비만 환자를 대상으로 semaglutide 주사군(0.05 mg, 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg)과 liraglutide 주사군(0.6 mg으로 시작하여 3 mg까지 증량) 그리고 위약군으로 나누어 52주 뒤에 비교 분석하였다. 모든 용량의 semaglutide 주사군은 위 약군과 비교하여 의미 있게 우월한 체중 감량 효과를 보였고 0.2 mg 이상의 semaglutide 주사군은 liraglutide 주사군과 비교 하였을 때 체중 감량 효과가 더 우월한 결과를 보였다[39]. 대표적인 부작용은 다른 GLP-1 수용체 약물과 마찬가지로

소화불량과 오심으로 알려져 있다.

Setmelanotide는 식욕 조절에 관여하는 시상하부의 방실핵 (paraventricular nucleus)과 외측 시상하부에서 melatonin 4 (MC4) 수용체에 선택적으로 결합하여 활성화를 시키면서 식욕 조절을 하는 약물이다[40]. Setmelanotide는 식욕을 감소시키는 것 외에도 에너지 소비를 증가시키는 것으로 알려져 있지만 아직 대규모 임상시험이 진행되지 않아 추후 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

결론

비만은 여러 당뇨병, 고혈압, 심혈관질환과 같은 대사성 질환뿐만 아니라 자궁내막암, 유방암, 전립선암, 대장암과 같은 암 발생과도 관계가 있다. 비만은 전 세계적으로 증가하고 있으며 비만 치료의 목적은 단순히 체중 감량에만 있는 것이 아니라 비만과 관련된 질환의 발생을 예방하는 것에도 있다. 비만의 기본적인 치료는 식사 요법과 운동 요법 등의 생활습관 교정이지만 기존의 생활 요법으로 충분한 체중 감소 효과를 보기 어려워 적절한 비만 약물 치료가 필요하다. 이상적인 비만 치료 약제는 부작용은 적으며 체중 감량 효과가 좋고 또한 체중 감량을 장기간 유지할 수 있는 것이지만 현재 안전하고 효과적인 비만 치료 약제가 많지 않기 때문에 새로운 비만 치료제의 개발에 대한 요구가 크다. 미국식품의약국에서 장기적으로 사용 가능한 비만 치료제로 orlistat,

lorcaserin, phentermine/topiramate, naltrexone/bupropion, liraglutide를 승인하였으며, 이 약제들에 대해서 살펴보았다. 이러한 새로운 비만 약제들은 체중 감량뿐만 아니라 대사성 질환의 관리에도 도움이 되는 것으로 보고되었으나 장기간 사용하는 경우 미치게 될 심혈관계에 대한 효과 및 안전성에 대해서는 추가적인 결과를 필요로 하겠다.

중심 단어: 비만; 비만 약제

REFERENCES

1. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005;366:1197-1209.
2. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: World Health Organization, 2000.
3. Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, et al. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. *Obes Facts* 2008;1:106-116.
4. James WP. The epidemiology of obesity: the size of the problem. *J Intern Med* 2008;263:336-352.
5. Hensrud DD. Pharmacotherapy for obesity. *Med Clin North Am* 2000;84:463-476.
6. Kim MK, Lee WY, Kang JH, et al. 2014 clinical practice guidelines for overweight and obesity in Korea. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2014;29:405-409.
7. Vetter ML, Faulconbridge LF, Webb VL, Wadden TA. Behavioral and pharmacologic therapies for obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6:578-588.
8. Rosenbaum M, Goldsmith R, Bloomfield D, et al. Low-dose leptin reverses skeletal muscle, autonomic, and neuroendocrine adaptations to maintenance of reduced weight. *J Clin Invest* 2005;115:3579-3586.
9. Goldsmith R, Joannisse DR, Gallagher D, et al. Effects of experimental weight perturbation on skeletal muscle work efficiency, fuel utilization, and biochemistry in human subjects. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010;298:R79-R88.
10. Soleymani T, Daniel S, Garvey WT. Weight maintenance: challenges, tools and strategies for primary care physicians. *Obes Rev* 2016;17:81-93.
11. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997;337:581-588.
12. James WP, Caterson ID, Coutinho W, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med* 2010;363:905-917.
13. Committee of treatment guideline of Korean Society for the Study of Obesity. Guideline of treatment of obesity 2018. 6th ed. Seoul: Cheong Woon, 2018.
14. Bray GA, Ryan DH. Medical therapy for the patient with obesity. *Circulation* 2012;125:1695-1703.
15. McNeely W, Benfield P. Orlistat. *Drugs* 1998;56:241-249; discussion 250.
16. Drew BS, Dixon AF, Dixon JB. Obesity management: update on orlistat. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3:817-821.
17. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom 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.
18. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007;335:1194-1199.
19. Hauptman J, Lucas C, Boldrin MN, Collins H, Segal KR. Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings. *Arch Fam Med* 2000;9:160-167.
20. Thomsen WJ, Grottick AJ, Menzaghi F, et al. Lorcaserin, a novel selective human 5-hydroxytryptamine_{2C} agonist: in vitro and in vivo pharmacological characterization. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;325:577-587.
21. Weissman NJ, Tighe JF Jr, Gottdiener JS, Gwynne JT. An assessment of heart-valve abnormalities in obese patients taking dexfenfluramine, sustained-release dexfenfluramine, or placebo. Sustained-release dexfenfluramine study group. *N Engl J Med* 1998;339:725-732.
22. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 2010;363:245-256.
23. Fidler MC, Sanchez M, Raether B, et al. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3067-3077.
24. O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, et al. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:1426-1436.
25. Bohula EA, Wiviott SD, McGuire DK, et al. Cardiovascular safety of lorcaserin in overweight or obese patients. *N Engl J Med* 2018;379:1107-1117.
26. Caixàs A, Albert L, Capel I, Rigla M. Naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release for the management of obesity: review of the data to date. *Drug Des Devel Ther* 2014;8:1419-1427.
27. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:595-605.
28. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, et al. A randomized, phase

- 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)* 2013;21:935-943.
29. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19:110-120.
30. Smith SR, Fujioka K, Gupta AK, et al. Combination therapy with naltrexone and bupropion for obesity reduces total and visceral adiposity. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:863-866.
31. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015;373:11-22.
32. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:687-699.
33. Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:1443-1451.
34. Blackman A, Foster GD, Zammit G, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE sleep apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond)* 2016;40:1310-1319.
35. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-322.
36. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:1341-1352.
37. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:330-342.
38. Astrup A, Madsbad S, Breum L, Jensen TJ, Kroustrup JP, Larsen TM. Effect of tesofensine on bodyweight loss, body composition, and quality of life in obese patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1906-1913.
39. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet* 2018;392:637-649.
40. Kim GW, Lin JE, Blomain ES, Waldman SA. Antiobesity pharmacotherapy: new drugs and emerging targets. *Clin Pharmacol Ther* 2014;95:53-66.
41. Khera R, Murad MH, Chandar AK, et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;315:2424-2434.