



2012 대한임상건강증진학회 춘계 통합학술대회 / 연수강좌

# 일차진료 비만 약물의 새로운 근거

인제의대 일산백병원  
가정의학과  
윤영숙

현재 사용 허가된 단기 비만 약물로는 펜터민(phentermine), 펜디메트라진(phendimetrazine), 디에틸프로피온(diethylpropion), 마진돌(mazindol) 등이 있고, 2010년 장기 약물 치료제로 10년 이상 사용되었던 시부트라민이 철수되면서 현재 장기 사용이 허가된 비만 약물은 올리스탯(Orlistat) 밖에 없는 실정이다.

비만 치료에서 약물치료는 운동, 식사조절, 행동수정 요법의 보조적인 치료 수단이지만 체질량지수가  $25\text{kg/m}^2$  이상이거나 과체중이면서 합병증을 가진 경우에는 일차적인 치료로 고려되어 질 수 있다. 일차 진료에서 흔히 만나게 되는 비만 환자들은 지속적으로 증가하고 있고 치료에 대한 기대치는 매우 높지만 체중조절이 하루아침에 해결되는 문제가 아닌 이상 장기적인 관점에서 치료를 지속해야 함에도 약물치료는 약의 종류가 다양하지 않을 뿐만 아니라 사용할 수 있는 기간도 짧아 사용에 어려움이 있다. 이에 본 강좌에서는 허가된 장, 단기 비만 치료제 뿐만 아니라 현재 비만치료제로는 허가전이지만 현재 사용되고 있는 약물들의 복합제의 임상 결과들을 통하여 이들의 임상에서 적용 가능성 여부를 알아보겠다.

## I. 허가된 비만 치료 약물들

### 1. 노르아드레날린계 약물

노르아드레날린 재흡수를 억제하여 신경화학 물질이 장기간 신경세포 접합부 후막에 작용하도록 유지함으로써 아드레날린성 자극을 증강시켜 식욕을 억제하는 노르아드레날린계 약물로는 암페타민 유사체로서  $\beta$ -phenethylamine 구조를 포함하고 있는 phendimetrazine, diethylpropion, phenylpropanolamine, phentermine과 삼환계 식욕억제제로 Mazindol이 있다. 펜터민은 1959년 미국FDA의 승인을 받은 이 후 50년 이상 사용되고 있는데 펜터민의 체중 효과에 대한 연구들은 대부분 2000년 이전에 시행되었으며 6개의 연구를 메타 분석하였을 때<sup>1)</sup> 펜터민 15~30mg을 2~24주 사용하였을 때 위약과 비교하여 약 3.6kg(0.6~6.0kg)의 체중이 더 많이 감소하였다. 펜터민의 부작용으로는 두통, 불면, 입마름, 신경과민, 예민, 심계항진, 빈맥, 혈압 상승 등이 있는데 최근에는 특허받은 신제조 공법으로 서방정을 사용함으로써 부작용을 현저하게 감소시킬 수 있었다. 한국인에서 펜터민 서방 캡슐을 사용한 12주간 위약대조군 연구<sup>2)</sup>가 있었는데 비만 동반 질환이 없는 체질량지수  $25\text{kg/m}^2$  이상인 사람을 총 74명을

대상으로 펜터민 펜터민 서방 캡슐 30mg을 투여하였을 때 펜터민 치료군에서 체중( $-8.1 \pm 3.9$  vs  $-1.7 \pm 2.9$ kg,  $p < 0.001$ ), 허리둘레( $-7.2 \pm 0.5$  vs  $-2.1 \pm 0.6$ cm,  $p < 0.001$ )가 유의하게 더 많이 감소하였으며 뚜렷한 지질 개선 효과를 보고하였으며, 위약에 비해 두드러진 이상반응은 입마름이 55%, 불면이 35%에서 나타났다고 보고하였다. 펜터민 이외의 다른 노르아드레날린계 약물들에 대한 체중감량 연구들도 비슷한 정도의 결과를 보여주고 있다.<sup>1)</sup> 1965년~1983년에 시행된 디에틸프로피온의 체중 감량 효과에 대한 9개의 무작위 연구들의 메타분석에서 6~52주간 위약군과 비교하여 약 3.00 kg( $-1.6 - 11.5$  kg)의 체중이 더 감소하였으며 마진돌을 2~20주 사용한 22개의 연구를 메타분석하였을 때 위약군과 비교하여 2.7 kg( $-0.10 - 7.3$  kg)의 체중이 더 감소하였다. 이들은 내성과 의존성으로 인한 남용 가능성 때문에 대부분 12주 이내의 단기간 사용 가능한 비만치료제로 승인을 받았다. 이 중 펜터민과 디에틸프로피온은 dopaminergic system에 대한 작용이 덜하여 남용의 위험이 상대적으로 적고 Drug Enforcement Agency 4등급에 해당된다.

## 2. 지방흡수 억제제 올리스탯 (Orlistat)

올리스탯(Orlistat)은 비가역적 위, 췌장 카르복실에스터 리파제의 억제제로 섭취한 중성지방의 가수 분해를 감소시켜 대변으로 배설 시킨다. 120mg을 하루 세 번 복용하였을 때 음식 중 지방의 30%를 억제하여 하루 150~200kcal의 에너지섭취 감소효과를 나타낸다. 부작용은 주로 지방 흡수 장애와 관련하여 묽은 변, 설박 변, 방귀, 지방 설사, 변실금 등이 나타날 수 있고 지용성 비타민 흡수에 영향을 줄 수 있으므로 섭취시간을 달리하도록 하면 된다. 올리스탯 120mg 하루 세 번 투여하여 체중 감량을 조사 한 29개의 무작위 대조군 연구를 분석한 결과 위약군과 비교하여 6개월 후 2.6kg( $1.7 - 3.5$ ), 12개월 후 2.9kg( $2.3 - 3.5$ kg) 더 많은 체중 감소를 보였고 위약군에 비해 5% 이상 체중이 감소된 비율은 21%, 10%이상 감량된 비율은 12% 더 많았다.<sup>3)</sup> 올리스탯은 간과 신장으로 배설되지 않아 다른 약물과 상호작용이 거의 없고 체중 감소뿐만 아니라 이상지질혈증의 개선과 당뇨병 예방에 효과적이면서 혈압에 미치는 영향이 거의 없는 장점을 가지고 있다.

## II. 현재 임상중인 약물들과 이를 이용한 비만 약물 치료의 가능성

### 1. 큐넥사 (Qnexa; Phentermine/Topiramate 복합제)

큐넥사는 펜터민(phentermine)과 간질 및 편두통 약물로 승인된 토피라메이트(topiramate)의 저용량 복합제이다. 펜터민은 약물의 의존성으로 단기 처방 약물로 사용이 가능하고 토피라메이트는 체중 감소연구에서 체중은 효과적으로 감소되었으나 높은 정신신경계 부작용이 나타났다. 200명의 비만환자를 대상으로 한 24주간의 연구에서 topiramate+phentermine(100mg/15mg)투여는 평균 11.4 kg의 체중 감소를 보여 각각의 단독투여( $-6.6$  kg,  $-5.5$  kg)나 대조군 ( $-2.2$  kg)에 비해 우월한 효과를 입증하였다. 56주간 체질량지수 27-45 kg/m<sup>2</sup>의 비만 환자 2487명을 대상으로 위약, 펜터민/토피라메이트 7.5/ 46.0 mg, 15/92 mg을 56주간 복용한 CONQUER 연구<sup>4)</sup>에서 체중이 연구 시작과 비교하여 각각  $-1.2\%$ ( $-1.4$ kg),  $-7.8\%$ ( $-8.1$  kg)  $-9.8\%$ ( $-10.2$  kg) 감소되어 용량비례의 체중 감량 효과를 나타냈으며 (Fig. 1) 혈압, 혈당, 지질수치, 인슐린 등 대사 지표의 유의한 개선 효과를 보였다. 가장 흔한 부작용은 감각 이상(paresthesia), 구역, 입마름, 변비, 어지럼증과 불면증, 불안, 과민증, 집중력 저하 등으로 용량 비례하여 증가하는 양상을 보였다.

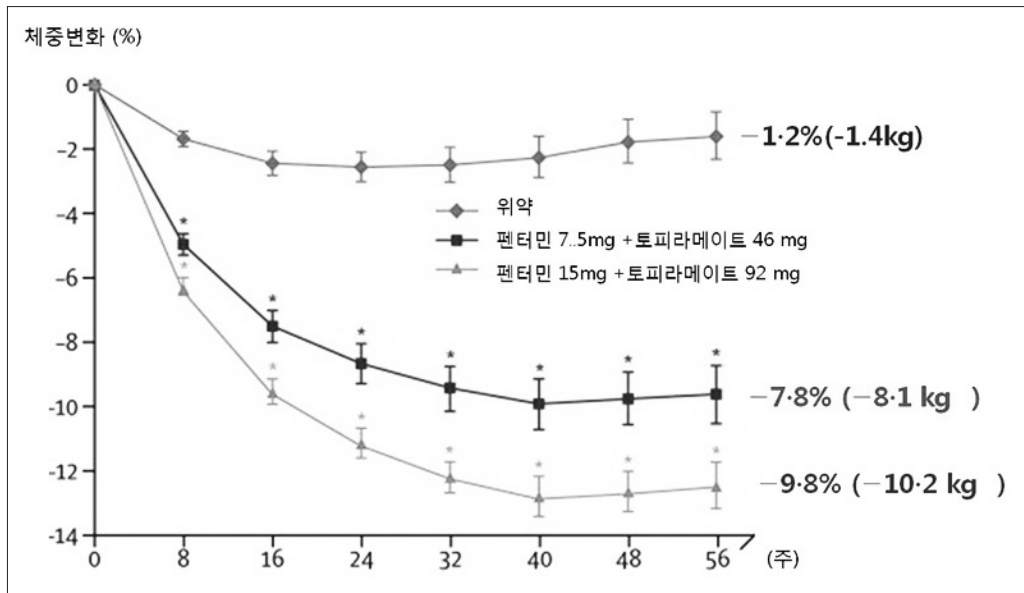


Fig. 1. 큐넥사 56주간 치료 후 체중변화

이 환자들을 108주간 추적 관찰하였을 때<sup>5)</sup> 2년째에도 유의한 체중 감소(위약; -1.8%, 펜터민+토피라메이트 7.5/46; -9.3%, 15/92; -10.5%)를 유지하였고 심혈관계 및 대사 지표의 개선이 있었으며 부작용은 첫 1년과 비교하였을 때 오히려 감소하였다. 그러나, 큐넥사는 미국 식품의약품 안전청의 승인 심사에서 심장 위험, 임신부에 대한 안전성 우려(동물실험에서 선천적 결손(birth defect) 위험)를 이유로 승인이 반려되었는데 관련 안전성 평가 자료를 보충해 재심사가 진행중이다.

## 2. 엠파틱 (Empatic ; 부프로피온 /조니사미드 복합제)

오렉시겐 사의 엠파틱(Empatic)은 간질치료제인 조니사미드(zonisamide SR)와 금연보조제인 부프로피온(bupropion SR)의 복합제이다. 부프로피온은 노르에피네프린과 도파민재흡수를 차단하고 조니사미드는 뇌에서 세로토닌과 도파민의 수치를 증가시켜 식욕을 억제하고 탄산탈수효소억제제로 미각에 영향을 미친다. 체질량지수 30kg/m<sup>2</sup> 이상을 대상으로 부프로피온의 체중감량을 살펴본 Anderson 등<sup>6)</sup>의 연구에서 6개월간 부프로피온 서방정을 1일 300 혹은 400mg을 복용하였을 때 위약군과 비교하여 체중이 각각 2.2%, 5.1% 유의하게 더 감소하였다. 메타 분석 연구<sup>3)</sup>에서도 부프로피온 복용군이 위약군과 비교하여 체중이 2.8kg 유의하게 더 감소함을 보여주었다. 부프로피온의 부작용은 두통, 입안건조, 구역이 있고 주요한 부작용은 간질발작이 있다.

조니사미드는 무작위대조군 임상 연구<sup>7)</sup>에서 조니사미드를 1일 100~600mg을 32주간 투여하였을 때 위약군(1.5kg)과 비교하여 6배 많은 9.2 kg의 체중감소를 보였다. 조니사미드의 부작용으로는 수면과다, 피로, 인지장애, 우울감 등이 생길 수 있다. 이러한 두 가지 약물의 병합은 체중 감소 효과 증대 뿐 아니라 조니사미드의 부작용을 부프로피온의 불면이나 항우울 작용을 이용하여 줄이면서 부프로피온의 중요한 부작용인 간질발작을 예방할 수 있다는 점에서 그 장점이 있다.

오렉시겐 사의 엠파틱(조니사미드 100~400mg /부프로피온 100~200mg)과 조니사미드의 12주간 체중감량효과를

비교한 임상시험<sup>8)</sup>에서 엠파틱 치료군에서 7.9kg, 조니사미드군에서 2.9 kg의 체중이 감소하여 유의한 차이를 보였다. (Fig. 2) 이러한 결과를 바탕으로 임상 3상이 진행되고 있으며 앞으로의 결과를 기대해볼 만하다.

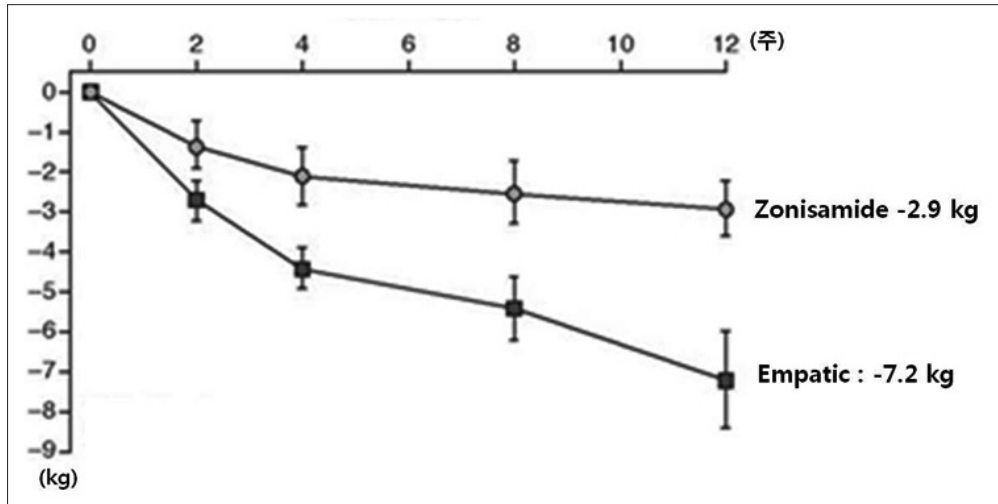


Fig. 2. 12주간 엠파틱과 조니사미드의 체중감량효과 비교<sup>8)</sup>

### 3. 베타히스틴 (Betahistine)

베타히스틴은 1960년대에 메니에르병에 의한 어지러움증에 허가를 받고 현재 사용되고 있는 약으로 이 약을 복용한 환자에서 체중 감소가 발견되어 비만치료제로 허가를 받기 위하여 임상 2상 연구가 진행 중이다. 베타히스틴의 체중 감소 기전은 히스타민 제 1수용체는 활성화시키면서 히스타민 제 3수용체는 차단(H1 receptor agonist and H3 receptor antagonist)함으로써 음식섭취를 감소시키고 포만감을 증가시켜 체중을 줄이는 것으로 생각된다.<sup>9)</sup> 281명의 비만 환자를 대상으로 한 2상 연구<sup>10)</sup>에서 베타히스틴 16, 32, 48mg을 12주간 사용하였을 때 위약과 비교하여 유의한 체중 감소를 보이지는 않았지만 베타히스틴 48mg을 복용한 50세 이하 여성에서 위약군(-1.7±2.9 kg)과 비교하여 유의한 체중 감소(-4.2±3.9 kg)를 나타내었고 부작용은 없었다. 이 결과를 토대로 18~50세의 체질량지수 30~40kg/m<sup>2</sup> 비만 여성을 대상으로 위약, 베타히스틴 48mg, 96mg의 체중 감소 효과를 비교하는 무작위 임상시험이 진행되었고 아직 결과는 나오지 않은 상태이다.(ClinicalTrials.gov NCT00748436) 그러나 최근 릴리사와 공동으로 시행된 olanzapine을 복용한 환자에서의 베타히스틴의 체중 증가 예방 연구(NCT00428168)에서는 유의한 결과를 얻지 못하여 향후 진행 상황에 대한 추이를 지켜볼 필요가 있다.

### 4. Liraglutide injection

노보 노르디스크 제약회사의 리라글루티드는 당뇨병 치료제로 허가를 받고 시판되고 있는 glucagon-like peptide-1(GLP-1) 작용제로 13시간의 긴 반감기를 가지고 있는 피하주사용제이다. 리라글루티드는 gastric emptying을 지연시키고 식사섭취를 감소시키고 식욕 조절에 관여하여 체중을 감소시킨다. 비만 남녀 550명을 대상으로 올리스타트(120mg, 하루 세 번), 리라글루티드(1.2~ 3.0mg 피하주사), 위약을 각각 6개월 복용한 후 체중 감량 효과를 본 연구<sup>11)</sup>에서 리라글루티드 군에서 평균 9.1 kg의 체중이 감소되어 올리스타트 군의 5.5kg에 비하여 2배



이상 감소되었으며 리라글루티드 3.0 mg을 투여한 그룹의 28%가 체중이 10% 이상 줄어 올리스타트 그룹의 9.8%에 비해 3배나 많았다. 리라글루티드를 투여한 군에서 대사증후군과 당뇨병 전단계의 비율도 유의하게 감소하였다. 리라글루티드의 부작용으로 오심, 구토, 설사, 변비 등이 흔히 나타나며 최근 미국 식약청이 당뇨병 치료 환자에서 췌장염의 위험을 높이고 동물연구에서 갑상선암의 위험을 증가시킨다고 경고하여 이에 대한 장기간의 추적 관찰이 진행 중이다. 현재 노보사는 약 5천 명의 비만 남녀를 대상으로 대규모 임상시험을 진행 중이며 2013년 완료될 예정이다.

## 5. Contrave

콘트라베(Contrave, 오렉시젠사)는 마약과 알코올 중독 치료제인 날트렉손(naltrexone)과 우울증과 금연에 승인된 부프로피온(bupropion)의 복합제이다. 날트렉손은 아편유사제 수용체 길항제(opioid receptor antagonist)로 preopiomelanocortin (POMC) 뉴론에서  $\alpha$ -MSH 분비를 증가시켜 멜라노코르틴 4 수용체(Melanocortin-4 receptor)를 활성화시킴으로써 식욕을 감소시키고 음식 섭취를 줄이며<sup>12)</sup> 부프로피온은 노르에피네프린과 도파민 재흡수를 차단하여 뇌에서 세로토닌과 도파민의 수치를 증가시켜 식욕을 억제한다. 793명의 비만환자를 대상으로 한 56주간의 연구<sup>13)</sup>에서 콘트라베(naltrexone SR 32 mg + bupropionSR 360 mg) 치료군은 평균 9.3%의 체중감소를 보여 대조군의 5.1%에 비해 유의한 결과를 보였다. 수축기/이완기 혈압, 맥박, 공복 혈당, 저밀도 지단백 콜레스테롤, C-반응성 단백질은 위약과 비교하여 유의한 변화는 없었으나 중성지방이 유의하게 감소하였고 고밀도 지단백 콜레스테롤 유의하게 증가하였다. 특히 음식에 대한 갈망(craving)을 감소시키는 효과가 있어 기대가 된다. 흔한 부작용은 오심, 두통, 변비, 어지럼증, 불면, 불안 등이었으며 기분이나 우울감의 발생은 위약과 비교하여 차이를 보이지 않았다. 또 다른 임상 3상 연구에서 1,742명 비만 환자를 대상으로 위약, naltrexone SR 16mg + bupropionSR 360mg, naltrexone SR 32mg + bupropionSR 360mg을 56주간 투여하였을 때<sup>14)</sup> 각각 -1.3%, -5.0%, -6.1%의 체중 감소를 보였다. 콘트라베는 2011년 2월 미국 식약청은 콘트라베 임상 연구가 노인이나 심혈관계 질환자가 많이 포함되지 않아 심혈관계 안전성에 대한 연구를 추가할 것을 이유로 승인을 반려했는데 2011년 말 임상시험이 재개되기는 했지만 전도는 여전히 불투명한 상황이다.

## REFERENCE

1. Haddock CK, Poston WS, Dill PL, Foreyt JP, Ericsson M: Pharmacotherapy for obesity: a quantitative analysis of four decades of published randomized clinical trials. International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity 2002, 26:262-273.
2. 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, obesity & metabolism 2010, 12:876-882.
3. 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. Annals of internal medicine 2005, 142:532-546.
4. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwiens ML, Day WW: 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.



5. Garvey WT, Ryan DH, Look M, Gadde KM, Allison DB, Peterson CA, Schwiers M, Day WW, Bowden CH: Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *The American journal of clinical nutrition* 2011.
6. 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. *Obesity research* 2002, 10:633-641.
7. Gadde KM, Franciscy DM, Wagner HR, 2nd, Krishnan KR: Zonisamide for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2003, 289:1820-1825.
8. Gadde KM, Yonish GM, Foust MS, Wagner HR: Combination therapy of zonisamide and bupropion for weight reduction in obese women: a preliminary, randomized, open-label study. *The Journal of clinical psychiatry* 2007, 68:1226-1229.
9. Ali AH, Yanoff LB, Stern EA, Akomeah A, Courville A, Kozlosky M, Brady SM, Calis KA, Reynolds JC, Crocker MK, et al: Acute effects of betahistine hydrochloride on food intake and appetite in obese women: a randomized, placebo-controlled trial. *The American journal of clinical nutrition* 2010, 92:1290-1297.
10. Barak N, Greenway FL, Fujioka K, Aronne LJ, Kushner RF: Effect of histaminergic manipulation on weight in obese adults: a randomized placebo controlled trial. *International journal of obesity* 2008, 32:1559-1565.
11. Astrup A, Rossner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, Madsen J, Rasmussen MF, Lean ME: Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009, 374:1606-1616.
12. Ornellas T, Chavez B: Naltrexone SR/Bupropion SR (Contrave): A New Approach to Weight Loss in Obese Adults. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management* 2011, 36:255-262.
13. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, Hill JO, Klein S, O'Neil PM, Perri MG, Pi-Sunyer FX, Rock CL, Erickson JS, et al: Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity* 2011, 19:110-120.
14. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, Kim DD, Dunayevich E: Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010, 376:595-605.