

[중식심포지움]

새롭게 등장하는 비만치료제

박 용 우

성균관의대 강북삼성병원 비만체형관리 클리닉

서 론

비만은 에너지 밸런스 조절기능의 이상으로 지방조직이 과다하게 축적되어 각종 질병의 이환율과 사망률을 높이는 만성 질환이다. 일단 지방조직이 축적되면서 체중과 체지방이 새롭게 셋팅(setting)되면 신경내분비계의 복잡한 반응기전을 통해 체중은 쉽게 내려가지 않는다.¹⁾ 체중 조절을 위해 음식 섭취량을 제한하면 신체는 즉시 섭취욕구를 증가시키고 에너지소모를 감소시키는 반작용(counterregulatory mechanisms)으로 앞으로 닥칠지 모르는 기아상태에 대비한다. 체중감량에 실패하거나 요요현상이 생기는 것은 환자가 게으르거나 의지가 약해서가 아니라 의도적인 체중감량 자체가 체내 생리적인 강력한 저항으로 인해 성공하기 어렵기 때문이다. 따라서 체중감량을 유도하고 감량체중을 유지하기 위해 적절한 약물을 사용하는 것은 치료 성공율을 높이는데 크게 도움이 된다.

여기에서는 현재 사용 중인(혹은 곧 사용 예정인) 비만치료제 및 비만치료에 보조적으로 사용해 볼 수 있는 약물들을 소개하고, 앞으로 비만치료 약물로 개발 가능한 표적 물질들에 대해서도 언급해 보기로 한다.

현재 사용 중이거나 곧 사용 예정인 비만치료제

비만치료에서 약물사용은 해마다 크게 늘고 있다. 미국의 경우 2001년 비만치료제의 매출은 2년 전에 비해 약 50% 이상 증가하여 7억달러를 넘어섰다(표 1).

Table 1. Expenditures for Weight Loss Drugs

Antiobesity medication	Sales (\$million)		
	1999	2000	2001
Orlistat	153	295	243
Sibutramine	127	116	166
Phentermine	52	69	120
All antiobesity medications	467.6	662.9	705.8

(출처: LaRosa J. Bariatrician 2002;17:25-52)

1893년 갑상선호르몬 제제를 비만치료 약물로 처음 사용한 이래 비만치료제는 안전성이나 효능 면에서 부정적인 인식이 많았다. 첫째, 식욕억제제로 초기에 사용했던 amphetamine (dextroamphetamine)은 빈맥, 혈압상승 등의 부작용 보다 약물남용 위험이 높아 미국 FDA에서 비만치료 약물로 승인받지 못했는데, 이에 따라 같은 β -phenethylamine 계열의 다른 sympathomimetic agents도 비슷한 중독성이 있을 것이라는 오해를 받게 되었다. Sympathomimetic agents에 속하는 phentermine, benzphetamine, phendimetrazine, mazindol, diethylpropion과 같은 약물들은 약물남용의 위험은 적지만 심혈관 부작용 가능성과 장기간의 연구결과가 부족하다는 이유 때문에 12주 이내의 단기간 사용으로만 승인 받았음에도²⁾, 중독이나 남용 가능성 때문이라고 생각하는 사람들이 있다. Fenfluramine과 phentermine의 병합요법인 이른바 "fen/phen"이 심장판막 이상이라는 심각한 부작용으로 시장에서 수거된 것도 불안감을 가중시키는 요인이 되었다.³⁾

두번째, 약물 사용기간 중 체중감소를 보여도 약을 끊으면 다시 체중이 증가하기 때문에 약물이 별 효과가 없다고 생각하는 사람들이 있다. 하지만 비만도 고혈압이나 고지혈증과 마찬가지로 '완치'가 아니라 질병 경과를 늦추고 합병증을 예

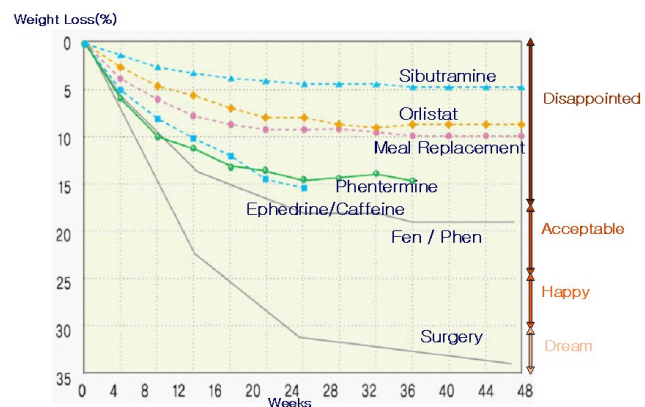


Figure 2. Relation of plateaued weight during treatment for obesity and participant expectations in a weight loss program (from Bray GA, 2001)

방하기 위해 ‘조절’하는 만성질환으로 이해해야 한다. 향후 비만의 유전적 결함을 해결하는 표적약물이 등장하고 서로 다른 기전의 다양한 식욕억제제가 개발될 때까지는 지금까지 나와 있는 약물을 적절히 사용할 수 밖에 없다.

마지막으로 약물을 사용해도 지속적으로 체중 감량이 일어나는 것이 아니라 어느 수준에 이르러서는 정체되어 평행상태를 유지하므로 환자의 기대수준을 충족하기 어렵기 때문에 약물치료에 대해 회의적이라는 사람들이 있다. 대부분의 비만환자들은 초기체중의 15% 미만의 체중감량에 대해서 불만스러워 하지만 위장절제술을 제외하고는 어떤 약물치료도 환자의 이런 수준조차 맞춰주지 못한다(그림 1).⁴⁾

하지만 초기체중의 5~10%만 감량해도 인슐린저항성이 개선되고 관상동맥질환 등 비만관련 질병의 발생을 및 사망률이 유의하게 낮아진다는 최근의 연구 결과에 따라 약물을 적극적으로 사용해서라도 체중감량을 해야 한다는 주장이 설득력을 얻고 있다.⁵⁻⁷⁾

현재 나와있는 약물은 음식섭취를 줄이게 하거나 영양소 흡수를 방해하거나 에너지소모를 증가시켜 지속적으로 에너지 밸런스를 (-)로 유지하게 함으로써 체중감량을 유발한다.

식욕억제제로 분류되는 sympathomimetic agents는 뇌에서 noradrenalin 분비를 자극하거나(phentermine, benzphetamine, phendimetrazine, diethylpropion), 뉴론으로의 재흡수를 저해하여(mazindol), 증가된 noradrenaline 이 시상하부 내 β -adrenergic receptor 를 자극함으로써 식욕 억제를 유발한다.

이 가운데 국내에 먼저 소개된 phendimetrazine은 동물실험 결과 식욕억제 효과가 크면서 이 그룹의 다른 약물보다 심혈관계 부작용은 상대적으로 적은 것으로 알려져 있다.⁸⁾ 하지만 장기간의 연구 결과가 없고, 3주 이상 처방할 경우 약제 내성이 나타나 효과가 떨어진다.

2004년부터 국내에서 사용이 가능해진 phentermine은 amphetamine 과 마찬가지로 β -phenethylamine계열 약물이지만 amphetamine과 달리 dopamine 분비나 재흡수에 영향을 주지않아 약물 남용 위험은 거의 없다. 현재까지 임상에서 가장 많이 사용되어온 약제로, 36주간 시행된 무작위 대조군 연구에서 저열량식과 함께 phentermine 일일 30 mg을 지속적 혹은 간헐적으로(4주 복용 후 4주 중단) 투여했을 때, 위약군(-5.9% 감소)에 비해 지속적 투여군(-15% 감소), 간헐적 투여군(-16% 감소) 모두 유의한 체중감량을 보였다.⁹⁾ 체중 감량효과는 약물투여기간 동안 지속되었고 약제 내성(tolerance)는 나타나지 않았다. 부작용으로는 불면, 구갈, 무력감, 변비, 빈맥 등이 있다. 조절되지 않는 고혈압, 관상동맥질환, 뇌혈관질환 환자 및 MAO 억제제(monoamine oxidase inhibitor) 복용 환자에게는 금기이다.

Sympathomimetic agent이면서 FDA에서 비만치료제로 승인을 받지는 않았으나 식욕억제 효과를 보였던 phenylpropanolamine (PPA)은 뇌중풍, 특히 성인 여성에서 출혈성 뇌중풍 위험을 증가시킨다는 이유로 2000년 미국 OTC 시장에서 사라졌고 우리나라 역시 2004년에 시장에서 퇴출되었다.

Sibutramine도 β -phenethylamine계열 약물로 noradrenaline 과 serotonin (5-HT) 재흡수를 차단하여 포만감을 증대시키고 약간의 열발생 효과를 통해 체중감량을 유발한다.¹⁰⁾ 처음 6개월 동안 체중감량이 일어나서 적어도 2년동안 감량체중이 유지된다.¹¹⁻¹²⁾ 혈중 HDL콜레스테롤을 증가시키고 중성지방 수치를 떨어뜨리는 등 심혈관질환 위험요인을 개선시키는 효과 뿐 아니라¹³⁾, 당뇨병 환자의 혈당조절을 개선시키는 효과도 있다.¹⁴⁻¹⁵⁾ 하지만 혈압과 맥박을 높일 수 있어 조절되지 않는 고혈압, 관상동맥질환, 유허성심부전, 뇌혈관질환 등이 있는 환자에게는 금기이다.¹⁶⁾ 다른 sympathomimetic agents와 달리 장기간에 걸친 전향적 임상연구 결과가 많아 FDA에 의해 장기적인 사용이 가능한 비만치료 약물로 승인받았다.¹⁷⁾ 부작용으로는 구갈, 변비, 불면 등이 있으며 혈압을 평균 수축기 4mmHg/확장기 2~4 mmHg 정도 올리고 맥박을 분당 약 4회 정도 높인다. 조절되지 않는 고혈압이나 심장질환에는 금기이며, MAO 억제제나 SSRI 계열 항우울제와 병용하지 않는다.

Orlistat은 위장관의 lipase 억제제로 식이지방의 흡수를 저해하여 체중감량을 일으키는 비만치료제이다. 적어도 2년동안 감량된 체중을 유지해주는 효과가 있고¹⁸⁾, 체중감량과 무관하게 혈중지질농도를 개선시키며¹⁹⁻²⁰⁾, 당뇨병 유무에 관계없이 당대사를 개선시키고²¹⁻²³⁾, 혈압을 낮춘다.²³⁾ 잦은 방귀, 기름변, 변실금, 복통 등이 예상가능한 부작용이며 지방섭취량이 많을수록 자주 나타난다. 이론적으로는 지용성비타민 (A, D, E, K) 흡수를 저해하여 장기간 사용시 비타민 결핍이 생길 수 있으나 드물다.

제3상 임상시험을 완료하고 비만 및 대사증후군 치료제로 FDA 승인을 기다리고 있는 rimonabant는 식욕조절에 관여하는 cannabinoid (CB1) receptor antagonist이다. Cannabis sativa (대마초)는 수천년동안 사용되어오면서 음식섭취욕구를 유발하는 물질로 잘 알려져 있다. 이 약물의 개발은 대마초 흡연자들에게서 식욕이 증가하는 것(대마초 흡연 후 공복감이 생기는 “munchies”)을 관찰하는 데에서 시작되었다. Cannabinoids는 뇌에 있는 CB1 cannabinoid receptor에 작용하여 식욕을 촉진한다. CB1 receptor knockout mice의 경우 음식섭취를 제한하게 한 후의 반응에서 식욕과향진을 보이지 않았다. CB1

antagonist인 SR141716를 정상 실험쥐에 투여한 결과 음식섭취가 감소하였으나 CB1 receptor knockout mice는 특별한 반응을 보이지 않았다. SR141716은 감량 체중과 지방이 유지되는 효과를 보일 뿐 아니라 혈중 렙틴, 인슐린, 유리지방산을 낮추고 인슐린 저항성을 개선시켰다. 체중감량 정도가 똑같이 식사량만을 제한한 군보다 더 크게 나타나 식욕억제 효과 뿐 아니라 대사율을 높이는 효과도 있는 것으로 생각된다. 제2형 당뇨병 환자들을 포함한 6000명 이상을 대상으로 시행한 Rimonabant 제 III상 시험에서 의미있는 체중감량을 보였고²⁴⁾, 혈중 중성지방, HDL콜레스테롤을 개선시켰으며 대사증후군 진단기준에 해당하는 환자의 이환율을 감소시켰다.²⁵⁾

중추신경계에 작용하는 약물 중 미국 FDA에서 비만치료제로 승인을 얻지는 못했지만 체중감량 효과가 있다고 알려진 약물로 fluoxetine, bupropion, topiramate, zonisamide 등이 있다.

Fluoxetine은 SSRI계 약물로 신경 말단에서 선택적으로 serotonin 재흡수를 차단하여 작용을 나타내며, 1주일에 0.5kg 체중 감량을 보이고 최대 효과는 12~20주에 나타난다. Fluoxetine 60mg을 8주간 복용하였을 때 약 4kg의 체중감소를 보였다.²⁶⁾ 또다른 fluoxetine다기관 임상연구에서는 1년 후 체중감량효과를 보이지 않았다.²⁷⁾ 두 연구 모두 최대감량효과는 사용한지 20주째 있었으며, 20주가 지나자 체중은 다시 늘었다. 부작용으로는 두통, 메스꺼움, 입마름, 무력감, 불면 등이 있다.

Bupropion은 norepinephrine과 dopamine의 흡수를 저해하여 우울증 치료 및 금연치료의 보조 효과를 나타낸다. 임상시험에서 우울증 유무에 관계없이 체중감량 효과를 보였지만 개개인에 따른 차이가 크다.²⁸⁻²⁹⁾

Topiramate는 당뇨병 치료제로 개발되었던 약물로 동물실험에서 당부하 및 인슐린 감수성 개선 효과를 보였다. 하지만 임상적으로 체중감량과 무관하게 혈당을 낮추는 효과가 있다는 것이 입증되지 않았다. 현재 FDA에는 간질치료제로 되어 있으며 2004년 편두통 치료효능이 추가되었다. Topiramate는 신경세포내 소듐 채널과 칼슘 채널을 조절하고, GABA-coupled ion channel flux를 증가시키며, glutamate receptor를 차단시킨다. Topiramate는 폭식증 치료에 효과를 보였으며³⁰⁾, 동물실험에서 에너지 소모를 증가시켰다.³¹⁾ 하지만 사람에서 에너지 소모를 증가시키는 지는 확인되지 않았다. 6개월간의 임상시험 결과 체중감량 효과는 있었지만 21%(대조군은 11%)가 부작용 때문에 중도 탈락했다.³²⁾ 1년 이상의 장기적 연구 결과 topiramate는 투약기간동안 지속적으로 체중과 복부 내장지방량을 감소시켰다.³³⁾ 가장 흔한 부작용으로는 일시적인 감각이상(손끝 혹은 발끝 저림 등), 인지기능 장애(cognitive dysfunction)가 있으며 이는 topiramate가 carbonic anhydrase를 약하게 억

제하는 작용을 보이기 때문으로 생각하고 있다. 현재 체중감량 효과는 그대로 유지하면서 부작용 발생을 더 줄여주는 oros제제(controlled-release formulation)가 개발 중에 있다.

Zonisamide 역시 간질치료제로 체중감량 효과가 있다. Zonisamide는 serotonergic & dopaminergic activity를 가지고 있으면서 신경세포내 소듐 및 칼슘 채널을 차단한다. 60명(92%가 여성)을 대상으로 16주간 시행한 임상시험에서 zonisamide는 부작용이 거의 없이 대조군(-1.0%)에 비해 유의한(-6.0%) 체중감량 효과를 나타냈다.³⁴⁾

5-HT 재흡수 차단 및 분비 촉진의 두가지 작용을 동시에 가진 fenfluramine 및 dexfenfluramine은 식욕억제 목적으로 사용되어오다가 말초(심장) 5-HT 2b receptor를 자극하여 심장판막 이상을 초래하는 것으로 알려져 시장에서 퇴출되었고, 현재 시상하부에서는 포만감 증대 작용을 하면서 말초 조직(심장)에는 독성을 보이지 않는 “선택적” 5-HT 2c receptor agonist가 개발 중에 있다. 그밖에 또다른 noradrenaline 재흡수 차단제인 GW320659는 우울증 치료제로 시작하여 현재 비만치료제 및 attention deficit hyperactivity disorder(ADHD) 치료제 가능성에 대해 임상 연구 중이다.³⁵⁾

현재까지 에너지 소모를 촉진하여 체중감량 효과를 보이는 비만치료제는 나와있지 않다. 열생성(thermogenesis)을 높여 에너지 소비를 증가시키는 약물로 현재까지 가장 많이 연구된 것은 caffeine과 ephedrine 병용요법으로 각각 FDA 승인은 받았으나 비만 치료 목적으로는 인정받지 못했다. Ephedrine은 동물실험에서 강력한 열생성 효과와 식욕억제로 체중감량 효과가 있는 것으로 보고되어 있으며, 사람에서도 열생성을 자극하는 효과가 있다. Caffeine은 adenosine receptor와 phosphodiesterase를 억제하는 xanthine계 약물로, 동물실험에서 ephedrine과 병용 투여했을 때 ephedrine 단독 투여보다 체중감량 효과가 더 두드러졌다. Ephedrine에 caffeine을 병합 투여한 지금까지의 무작위 대조군 임상시험에 의하면 두 약제 병합요법이 위약군이나 단독 요법에 비해 체중감량 효과가 더 큰 것으로 되어있다. 하지만 ephedrine과 관련된 부작용 예도 적지않게 보고되어 있다. FDA에 보고된 ephedra(마황) 관련 부작용 140 예를 정리한 자료에 의하면 혈압 상승, 심계항진, 빈맥, 뇌졸중, 간질 등이 보고되었고, 10 예의 사망과 13 예의 영구적 손상도 있었다.³⁶⁾ Ephedrine/caffeine 병합요법의 임상시험에서도 진전, 심계항진, 불면, 어지럼증 등이 위약군보다 높았다.

최근 복부비만과 이로 인한 대사증후군이 비만치료의 새로

운 이슈가 되고 있다. 비만으로 인해 leptin 저항성이 생기면 혈중 leptin 농도가 증가하는 것과 마찬가지로 비만으로 인슐린 저항성이 생기면 고인슐린혈증이 나타난다.

Acarbose 는 당대사를 개선시키는 당뇨병 치료제이다. 비만 환자의 체중조절 후 체중 유지에는 뚜렷한 효과를 보이지 않았지만 일부 임상시험에서 체중감량에 도움이 되었다는 보고가 있다.³⁷⁾

Metformin 역시 당대사 개선제이지만 인슐린 저항성을 가진 환자에게 투여하였을 때 혈중 인슐린 수치를 낮추는 효과가 있으며, 체중감량 효과도 보인다.³⁸⁾ 혈중 인슐린 수치 상승은 체중 증가, 특히 복부비만과 연관성이 높다.³⁹⁾ 또한 지방조직은 근육이나 간에서 인슐린 감수성이 떨어져 있는 환경에서도 상대적으로 인슐린 감수성이 높으므로 혈중 인슐린 수치가 높으면 지방축적이 촉진되고 이는 인슐린 저항성을 악화시키는 악순환이 계속된다. 따라서 인슐린 감수성을 높이고 혈중 인슐린 수치를 낮추는 치료는 제2형 당뇨병이나 인슐린저항성(혹은 대사증후군)을 가진 비만 환자에게 유용하게 적용해볼 수 있는 치료전략이다.

Peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) 역시 체중변화에 영향을 준다. PPAR는 지방과 당대사에 관여하는 nuclear receptor이다. 간에서 발견된 PPAR receptors 는 지질 대사 개선제(fibrate)의 표적이 되었고, 지방조직에서 발견된 PPAR receptors는 제2형 당뇨병 치료제 (thiazolidinediones, TZD) 의 표적이 되었다.⁴⁰⁾ PPAR는 섬유아세포로부터 지방세포의 분화와 증식을 촉진시킨다. 또한 PPAR가 활성화되면 인슐린 저항성이 감소한다. 인슐린-sensitizing drugs인 TZD를 투여하면 체중이 약간 증가한다. PPAR 자극으로 인한 지방세포의 분화는 지방조직 기능장애(dysfunctional adipose tissue; adiposopathy)를 개선시킨다. Adiposopathy가 있으면 유리지방산 배출이 증가하면서 근육, 간, 췌장 β 세포에 영향을 주어 인슐린저항성, β 세포 기능저하 등의 'lipotoxic' effects를 보일 뿐 아니라, 여러가지 cytokines 분비를 통해 내당능장애, 대사증후군, 제2형 당뇨병을 일으키는 원인이 된다. PPAR agonist를 투여하면 이러한 상태를 개선시킬 수 있다.⁴¹⁾

비만치료 약물로 개발 가능한 표적 물질

1. Leptin/인슐린/CNS Pathway에 작용하는 물질

Leptin 은 지방세포에서 생성되는 호르몬으로 blood-brain barrier (BBB) 를 통과하여 시상하부에 작용한다. 혈중 렙틴 농도는 체내 저장된 지방량과 비례한다.

혈중 leptin/인슐린 농도가 높아도 중추신경계(특히 시상하부) 내에서 leptin/인슐린 활성이 감소하면 칼로리 밸런스가 (+)로 되면서 체중증가가 나타나는데 이는 1) 중추신경계 내 NPY/AgRP 증가, POMC /CART 감소, 그밖에 MSH 감소, MC4 receptor 자극 감소 등 신경내분비계의 변화로 인해 음식섭취욕구가 증가하면서 에너지소모율이 떨어지고, 2) 지방, 근육, 간에 작용하는 교감신경계의 활성 감소로 에너지 소모가 감소하며, 3) 여러가지 호르몬 분비의 변화로 인한 것이다.

비만 환자에게 leptin 이나 leptin analogue 를 고용량으로 말초에 주입했을 때 체중감량을 보였다는 연구가 있는가 하면 그렇지 않았다는 연구 결과도 있다.⁴²⁻⁴³⁾ 그럼에도 불구하고 이전에 연구에 사용했던 leptin 보다 작용시간이 길어진 pegylated leptin 등 leptin analogues 나 agonists 가 더 효과적이라는 이유로 아직도 많은 연구가 진행되고 있다.⁴⁴⁾ 하지만 단순히 혈중 leptin 농도를 증가시킨다고 leptin에 대한 저항성이 개선되는 것은 아니다. Leptin 저항성을 줄이려면 leptin의 BBB 통과가 원활해야 한다. Leptin의 BBB 통과를 증가시키거나 뇌에서 leptin receptor 작용을 증가시키는 것이 현재 개발 중인 비만치료제의 중요한 과제이다.

Leptin과 유사한 효과를 보이는 것으로 ciliary neurotrophic factor (CNTF)가 있다. CNTF는 ciliary ganglion과 spinal cord에서 운동신경계를 위한 영양 요인으로 처음 알려졌다. Axokine (Regeneron Pharmaceuticals, Tarrytown, NY)은 CNTF의 2세대 물질로 leptin 저항성을 보이는 동물에서 시상하부의 CNTF receptor를 통해 leptin과 유사한 작용을 나타낸다. 투약을 중단해도 폭식/과식이 재발하지 않고 지속적으로 체중 감소가 일어나는 것으로 보아 시상하부의 기준점(set-point)을 낮추는 것으로 생각된다. Axokine은 초기 임상연구에서 유의한 체중감량 효과를 보였으며⁴⁵⁾ 대규모 제3상 임상연구에서도 주사부위 피부반응, 오심, 기침 같은 가벼운 부작용 이외에 심각한 이상은 관찰되지 않았다. Axokine의 체중감량 효과는 Axokine 항체의 출현으로 제한적이긴 하지만 1467명 중 30% 이상에서 항체가 형성되지 않았으며 체중감량 정도는 기존의 다른 약제와 차이가 없었다.⁴⁶⁾ 문제는 사람에게 장기간 투여했을 때 중추신경계에 어떤 변화를 보이는 지가 분명하지 않다는 데 있다. 사람의 Axokine 은 현재 어떤 환자에게 이 약물의 체중감량 효과를 가장 잘 볼 수 있는지 연구 중이며 제2형 당뇨병 환자 등 특정 환자군에서의 효과도 연구 중에 있다.⁴⁷⁾

NPY는 현재까지 발견된 가장 강력한 음식섭취 촉진인자로 ob/ob mouse에서 NPY를 제거하였을 때 비만증이 상당

부분 개선되는 것으로 보아 NPY는 렙틴의 작용을 매개하는 인자로 생각해왔으며, 실제 렙틴은 NPY 생성을 억제함으로써 음식섭취를 감소시킨다. NPY receptor 는 6개 subtype이 있으며 (Y1, Y2, Y3, Y4, Y5, Y6), NPY의 구조는 장에서 생성되는 peptide YY(PYY)와 췌장에서 생성되는 pancreatic polypeptide와 structural homology 를 보인다. NPY- Y1 및 Y2 receptors 둘 다 음식섭취에 관여하며 향후 개발될 비만치료제의 표적이다⁴⁸⁾, 동물실험에서 NPY를 뇌실로 주입하면 강력한 음식섭취를 유발하고 NPY수용체에 대한 antagonist 를 주입하면 음식섭취가 감소된다.^{48,49)} 새로운 NPY antagonists 인 MK0557이 현재 임상시험 중이다.

뇌에서 AgRP 는 melanocortin (MC) receptors (특히 MC4 receptors)에 길항작용을 보인다. MC4 receptors 가 자극을 받으면 음식섭취욕구가 억제된다. 실제로 고도비만 환자의 0.5~5.8%가 MC4 receptor 돌연변이로 인해 MC4 활성이 일어나지 않으며 현재까지 사람의 비만과 관련된 유전자 결합의 가장 흔한 원인으로 생각되고 있다.⁵⁰⁾ AgRP 는 α -melanocyte-stimulating hormone (MSH)의 MC4 receptors에 대한 작용을 저해하여 체중 증가를 일으킨다. 많은 학자들이 MC4 수용체와 상호작용하는 물질을 규명하여 비만약제로 개발하려는 연구를 진행중이며 AgRP도 비만치료제의 표적 가운데 하나이다.

α -MSH는 시상하부의 POMC를 통해 만들어진다. POMC가 결핍된 동물은 α -MSH를 합성하지 못해 비만해진다. 특히 궁상핵(ARC)에 존재하는 POMC 신경세포에는 고농도의 렙틴 수용체가 존재하며, ob/ob mouse와 db/db mouse에서 POMC mRNA가 현저히 감소되고 렙틴 투여시 POMC 발현이 증가되는 것으로 보아 POMC는 렙틴의 중요한 매개인으로 생각된다. 즉 체중이 감소하면 렙틴 농도가 저하되어 POMC 합성이 저하되고 따라서 식욕이 증가하게 된다. 따라서 POMC promoters, MSH analogues, MC4 receptor agonists 역시 향후 비만치료제의 표적이다.

Adiponectin 은 지방세포에서 분비되는 호르몬으로 지방산 산화 및 에너지 방출에 관여하며, 인슐린 감수성을 개선시키고, 혈관내피 염증반응을 개선하여 동맥경화예방효과를 보인다. 비만 및 제2형 당뇨병 환자에서 혈중 adiponectin 수치가 감소되어 있다. Adiponectin 역시 비만치료제의 표적인데 adiponectin 활성을 높여 체중 조절, 당대사 및 혈중지질농도 개선, 동맥경화 예방 등의 효과를 기대해볼 수 있다.⁵¹⁾

Leptin이 뇌에서 칼로리 밸런스 조절에 아주 중요한 역할을 하고 있지만 인슐린 역시 체지방 항상성에 영향을 주는

중요한 호르몬이다.⁵²⁾ 뇌에서 Leptin과 인슐린 농도가 증가하면 음식섭취욕구가 감소하고 에너지 소모가 증가한다. 인슐린은 JAK/STAT3을 통한 leptin의 signal transduction을 조절한다. 따라서 leptin과 마찬가지로 뇌에서 인슐린의 작용도 섭취욕구조절, 자율신경계 활성화, 호르몬 분비 등에 영향을 미친다.

2. GI Pathways 에 작용하는 물질

CCK는 식이지방의 자극에 의해 상부위장관에서 분비되어 담낭수축, 위장관 운동 등을 조절한다. CCK receptor agonist 는 위배출(gastric emptying)을 억제하고 vagal afferent signals 을 통해 뇌에서 포만감을 증가시킨다. Leptin과 인슐린이 장기 조절신호라 한다면 CCK와 ghrelin은 음식과 관련된 단기 조절신호라 할 수 있다. 금식시 시상하부에서 CCK 합성이 감소하고 CCK를 중추신경계로 주입시키면 음식섭취가 억제되는 것으로 보아 CCK는 말초와 중추신경계에 모두 작용하는 것으로 보인다.⁵³⁾

가장 최근에 발견된 펩티드 호르몬인 ghrelin은 주로 위에서 생성되며 뇌하수체에서 growth hormone secretagogue receptor를 촉진하는 작용이 있어 ghrelin이란 명칭이 붙여졌다. 하루동안 혈중 ghrelin농도를 측정해보면 공복감과 함께 증가하며 음식섭취와 동시에 감소하기 시작한다. Ghrelin 분비는 음식섭취욕구를 자극한다. 저열량식이나 단식 후 '섭취욕구'가 생기게 하는 데에 ghrelin이 일부 관여한다. 실제 위 절제술 후 체중감량 효과에서 혈중 ghrelin 수치의 두드러진 감소도 한 몫을 차지하는 것으로 생각하고 있다. 따라서 ghrelin antagonist를 투여하면 인위적인 섭취량 감소로 인한 식욕 증가를 억제하거나 적어도 둔감하게 만들 수 있을 것으로 보여 비만치료의 보조요법으로 표적이 되고 있다.⁵⁴⁻⁵⁵⁾

GLP-1은 주로 소장말단과 대장에서 생성되는 펩티드호르몬으로 위배출을 늦추고, glucagons 분비를 억제하며, 혈당으로 유발되는 인슐린 분비를 자극함으로써 인슐린 감수성을 증가시키고 췌장의 β 세포 인슐린 분비능 장애를 예방하거나 늦춰주며, 포만감을 증대시킨다. 따라서 GLP-1 은 비만치료제 및 당뇨치료제로 유용하게 사용할 수 있다. 현재 GLP-1 analogue로 extendin-4 (exenatide), liraglutide 등이 있다. 효소인 dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) 는 GLP-1을 빠르게 비활성화시키므로, DPP IV 저해제는 GLP-1 농도를 높일 수 있다. 현재 비만한 당뇨병 환자들을 대상으로 연구 중에 있다.⁵⁶⁻⁵⁷⁾

PYY 는 음식섭취 후에 장세포에서 분비되는 호르몬으로 시상하부에 포만감 신호를 전달 한다. 사람에게 PYY를 식전

에 투여하면 식사 후에 음식섭취량이 줄어드는데, 이는 아마도 식후 간식섭취(postprandial snack)와 마찬가지로 포만감을 주기 때문으로 보여진다. 이 호르몬에 의한 포만감은 약 12시간까지 지속된다. 비만치료제로의 개발 가능성이 연구 중에 있다.⁵⁸⁾

Amylin은 섭취 영양소나 다른 인슐린분비 자극에 의해 췌장에서 분비되는 펩티드로 비만치료제 혹은 당뇨치료제로 개발 가능성이 있는 neuroendocrine hormone이다. Amylin analogue인 Pramlintide를 제2형 당뇨병 환자에게 피하 주사하면 혈당 개선 및 체중감량 효과를 보인다.⁵⁹⁻⁶⁰⁾

3. 안정시대사율(Resting Metabolic Rate)을 높이는 물질

지방세포에 있는 β_3 receptor에 선택적으로 작용하는 β -Adrenergic agonists는 지방세포내 미토콘드리아에서 열발생을 증가시켜 이론적으로는 RMR을 증가시키고 체내지방을 감소시킨다.⁶¹⁾ 하지만 초기 임상연구에서 제시했던 "선택적" β_3 receptor agonists는 다른 β receptors 역시 자극하여 빈맥 등 심혈관계 부작용이 있었다. 현재 심혈관계 부작용 없이 지방세포 내 지방산 산화에만 선택적으로 작용하는 선택적 약물 개발이 진행 중이다.

열발생을 증가시키는 uncoupling protein (UCP)의 homologues도 현재 개발 중에 있다. 갈색지방세포(BAT)에서 발견되는 UCP-1은 출생 직후 외부 환경변화에 따른 열조절 기능을 담당하지만 BAT가 성장과 함께 퇴화하므로 별다른 역할을 하지 못한다. 하지만 성인 지방세포에서 발견되는 UCP-2와 골격근에서 발견되는 UCP-3는 미토콘드리아 내에서 열발생을 일으켜 에너지 소모를 증가시키므로 비만치료제의 표적이 될 수 있다.

갑상선 호르몬 역시 열발생을 증가시킨다. 하지만 생리적 수준을 넘어선 용량으로는 심각한 부작용(심혈관 독성, 근염, 골다공증 촉진 등)을 초래할 수 있어 비만치료 목적으로는 사용하지 않는다. 그밖에 adiponectin 같은 물질도 동물실험에서 에너지소모를 증가시켰으나 사람에게서는 입증되지 않았다.

맺음말

현재 비만치료약물의 개발은 아직 걸음마 단계이다. 장기적인 사용에 대해 승인을 받은 약물은 sibutramine과 orlistat 뿐이다. 하지만 에너지 밸런스의 분자생물학적 조절에 대한

이해가 급격한 진전을 이루면서 유전적 결함을 보이는 부위에 선택적으로 작용하거나, 특정 신경전달물질이나 펩티드에만 작용해서 부작용을 최소화하는 등 에너지 밸런스 조절이 상을 근본적으로 해결해 주는 약물의 등장이 먼 훗날의 얘기만은 아니다. 그때까지는 약물을 선택할 때 효능보다 안전성에 더 무게를 두어야 하고, 실제로 약물치료가 도움이 될 수 있는 환자의 선택도 중요하다. 따라서 아직까지는 적절한 열량 섭취 제한과 규칙적인 운동 등 생활환경의 변화가 중심축을 이루면서 환자의 체중과 체지방이 리셋팅(resetting)될 때까지 적절한 약물 사용을 보조적으로 사용하는 것이 가장 좋은 치료법이다.

참고문헌

1. Leibel RL. The role of leptin in the control of body weight. *Nutr Rev* 2002;60:S15-S19.
2. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. *N Engl J Med* 2001;346:591-602.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Cardiac valvulopathy associated with exposure to fenfluramine or dexfenfluramine: U.S. Department of Health and Human Services Interim Public Health Recommendations. *MMWR* 1997;46:45.
4. George A. Bray, Drug Treatment of Obesity, *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 2001; 2: 403-418.
5. Van Gaal LF, Wauters MA, De Leeus, IH. The beneficial effect of modest weight loss on cardiovascular risk factors. *Int J Obes* 1997; 21: S5-S9.
6. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes* 1998; 16: 397-415.
7. Tremblay A, Doucet E, Imbeault P, Mauriège P, Després J-P, Richard D. Metabolic fitness in active reduced-obese individuals. *Obes Res* 1999; 7:556-63.
8. Cass LJ. Evaluation of phendimetrazine as an appetite suppressant. *Canad M A J* 1961; 84: 1114-6.
9. Munro JF, McCuish AC, Wilson EM, et al. Comparison of continuous and intermittent arectic therapy in obesity. *Br Med J* 1968;1: 352-354.
10. Connoley IP, Liu YL, Frost I, Reckless IP, Heal DJ, Stock MJ. Thermogenic effects of sibutramine and its metabolites. *Br J Pharmacol* 1999;126:1487-1495.

11. Wirth A, Krause J. Long-term weight loss with Sibutramine. *JAMA* 2001;286:1331-1339.
12. James, WP, Astrup, A, Finer, N, et al (2000) Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. *Lancet* 2000;356:2119-2125.
13. Dujovne, CA, Zavoral, JH, Rowe, E, Memdel, CM. (2001) Effects of sibutramine on body weight and serum lipids. *Am Heart J* 2001;142:489-497.
14. Fujioka, K, Seaton, TB, Rowe, E, et al (2000) Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Obes Metab* 2000;2:175-187.
15. Finer, N, Bloom, SR, Frost, GS, Banks, LM, Griffiths, J. (2000) Sibutramine is effective for weight loss and diabetic control in obesity with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Diabet Obes Metab* 2000;2:105-112.
16. Kim, SH, Lee, YM, Jee, SH, Nam, CM. (2003) Effect of sibutramine on weight loss and blood pressure: a meta-analysis of controlled trials. *Obes Res* 2003; 11:1116-1123.
17. Thearle M, Aronne LJ. Obesity and pharmacologic therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:1005-1024.
18. Davidson M, Hauptman J, Digirolamo M, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with Orlistat. *JAMA* 1999;281:235-242.
19. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, et al. Randomized placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet* 1998;352:167-172.
20. Mittendorfer B, Ostlund R, Patterson BW, et al. Orlistat inhibits daily cholesterol absorption. *Obes Res* 2000;8(Suppl 1):43S
21. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, et al. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med* 2000;160:1321-1326.
22. Kelley DE. Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes: a 1-year randomized controlled trial *Diabetes Care* 2002;25:1033-1041.
23. Lindgarde F. The effect of orlistat on body weight and coronary heart disease risk profile in obese patients: The Swedish Multimorbidity Study. *J Intern Med* 2000;248:245-254.
24. <http://www.drugdevelopment-technology.com/projects/rimonabant/>
25. Anthenelli RM, Despres JP. Effects of rimonabant in the reduction of major cardiovascular risk factors. Results from the STRATUS-US Trial (Smoking Cessation in Smokers Motivated to Quit) and the RIO-LIPIDS Trial (Weight Reducing and Metabolic Effects in Overweight/Obese Patients with Dyslipidemia). Session Late Breaking Clinical Trials II Annual Scientific Session, New Orleans, LA, March 9, 2004.
26. Levine LR, Enas GG, Thompson WL, et al. Use of fluoxetine, a selective serotonin-uptake inhibitor, in the treatment of obesity: a dose-response study. *Int J Obes* 1989;13 :635-45.
27. Goldstein DJ, Rampey AH, Roback PJ, et al. Efficacy and safety of long-term fluoxetine treatment of obesity maximizing success. *Obes Res*. 1995; 3(suppl. 4): S481-S490.
28. Jain AK, Kaplan RA, Gadde KM, et al. Bupropion SR vs. placebo for weight loss in obese patients with depressive symptoms. *Obes Res* 2002;10:1049-1056.
29. 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. *Obes Res* 2002;10:633-641.
30. McElroy SL, Arnold LM, Shapira NA, et al. Topiramate in the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003;160:255-261.
31. Picard F, Deshaies Y, Lalonde J, Samson P, Richard D. Topiramate reduces energy and fat gains in lean (Fa/?) and obese (fa/fa) Zucker rats. *Obes Res* 2000;8:656-663.
32. Bray GA, Hollander P, Klein S, et al. A 6-month randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial of topiramate for weight loss in obesity. *Obes Res* 2003;11:722-733.
33. Van Der Merwe T, Vercruysse F, Perry B, Fitchet M. A randomized, placebo-controlled study of the long-term effect of topiramate on body composition. Posters and Abstracts of the 18th International Diabetes Federation Congress, Paris, France, August 24-29, 2003.
34. Gadde KM, Franciscy, DM, Wagner, HR, 2nd, Krishnan, KR. Zonisamide for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:1820-1825.
35. <http://www.gsk.com/financial/reports/ar2001/annual-report-01/gskrep9.html>

36. Haller CA, Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med* 2000; 343(25): 1833-8.
37. Hauner H. Effect of acarbose on weight maintenance after dietary weight loss in obese subjects. *Diabetes Obes Metab* 2001;3:423-427.
38. Schultes B, Oltmanns KM, Kern W, Horst LF, Born J, Peters A. Modulations of hunger by plasma glucose and metformin. *Endocr Soc* 2003;88:1133-1141.
39. Howard BV, Ruotolo G, Robbins DC. Obesity and dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin* 2003;32:855-867.
40. Bays HE, Stein EA. Pharmacotherapy for dyslipidemia—current therapies and future agents. *Pharmacotherapy* 2003;4:1901-1938.
41. Bays H, Mandarin L, DeFronzo RA. Role of the adipocyte FFA, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:463-478.
42. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka D, et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults. *JAMA* 1999;282:1568-1575.
43. Mantzoros CS, Flier JS. Editorial: leptin as a therapeutic agent—trials and tribulations. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4033-4039.
44. Hukshorn CJ, van Dielen FM, Buurman WA, Westerterp-Plantenga MS, Campfield LA, Saris WH. The effect of pegylated recombinant human leptin (PEG-OB) on weight loss and inflammatory status in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:504-509.
45. Ettinger MP, Littlejohn TW, Schwartz SL, et al. Recombinant variant of ciliary neurotrophic factor for weight loss in obese adults. *JAMA* 2003;289:1826-1832.
46. Regeneron Pharmaceuticals Axokine. Press release. Regeneron announces results of phase III obesity study (3/31/2003) and Regeneron moving forward with AXOKINE phase III program for treatment of obesity (9/9/2003).
47. Glicklich A, Bays H, Russell T, Weinstein S, Hollander P. AXOKINE promotes weight loss in overweight and obese patients with type 2 diabetes mellitus. Poster Abstract 471-P. NAASO's 2003 Annual Meeting. Ft. Lauderdale, FL, October 11-15, 2003.
48. Wieland HA, Hamilton BS, Drist B, Doods HN. The role of NPY in metabolic homeostasis: implications for obesity therapy. *Invest Drugs* 2000;9:1327-1346.
49. Balasubramaniam A. Clinical potentials of neuropeptide Y family of hormones. *Am J Surg* 2002;4:430-434.
50. Damcott C, Sack P, Shuldiner AR. The genetics of obesity. *Endocrine Metab Clin* 2003;32:761-786.
51. Havel PJ. Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes* 2004;53:143-151.
52. Porte D, Baskin DG, Schwartz MW. Leptin and insulin action in the central nervous system. *Nutr Rev* 2002;60:S20-S29.
53. Szweczyk JR, Laudeman C. CCK1R agonists: a promising target for the pharmacological treatment of obesity. *Curr Top Med Chem* 2003;3:837-854.
54. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;346:1623-1630.
55. Stoeckli R, Chanda Robin, Langer I, Keller U. Changes of body weight and plasma ghrelin levels after gastric banding and gastric bypass. *Obes Res* 2004;12:346-350.
56. Ahren B, Simonsson E, Larsson H, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4 week study period in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:869-875.
57. Chakrabarti R, Rajagopalan R. Diabetes and insulin resistance associated disorders: disease and therapy. *Curr Sci* 2002;83:1533-1538.
58. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, et al. Gut hormone PYY 3-36 physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002;418:650-653.
59. Hollander P, Ratner R, Fineman M, et al. Addition of pramlintide to insulin therapy lowers HbA1c in conjunction with weight loss in patients with type 2 diabetes approaching glycaemic targets. *Diabetes Obes Metab* 2003;5:408-414.
60. Hollander P, Maggs DG, Ruggles JA, et al. Effect of pramlintide on weight in overweight and obese 인슐린-treated type 2 diabetes patients. *Obes Res* 2004;12:661-668.
61. Hu B, Jennings LL. Orally bioavailable β 3-adrenergic receptor agonists as potential therapeutic agents for obesity and type 2 diabetes mellitus. *Prog Med Chem* 2003;41:167-194.