

[연수강좌]

비만약물치료의 개념과 최신지견

박 철 영

성균관대 내분비내과

비만은 단순한 체중의 과잉이 아닌 신체 지방 조직이 과도하게 축적된 상태이다. 비만에는 단순비만과 내분비질환이나 유전, 약제 등이 원인이 되는 2차성 비만으로 분류된다. 단순비만의 원인은 과식, 사회 환경인자, 운동부족, 심리적 요인 등이 있다. 이러한 요인들은 복잡하게 얽혀서 에너지 섭취와 에너지 소비의 균형을 무너뜨려, 에너지 섭취가 과도한 상태로 만들고, 이 결과 잉여 에너지가 지방으로 축적이 된다.

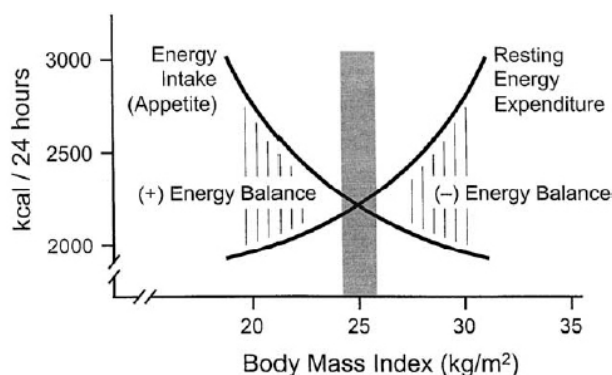


그림 1. set point의 형성 모델

비만은 다양한 질병을 유발하여 결과적으로 사망률을 증가시킨다. 이러한 합병질환의 이환율과 사망률의 증가는 체질량지수(BMI), 복부비만도 증가에 따라 증가한다. 바꾸어 말하면 비만의 조절에 따라 그 이환율과 사망률이 감소한다는 것이다. 따라서 비만에 동반하는 합병증의 철저한 이해는 곧 비만 합병증의 예방과 치료에 직결된다.

1. 비만치료의 약물치료의 원칙

비만에서의 약물치료의 적응증은 미국 국립 보건원에서 제시한 것을 참조하면 우선 식사, 운동 및 생활 습관의 변화를 통하여 체중감량을 시작하여야 한다. 이러한 방법으로 6개월

간 원래 체중의 10% 이하 또는 1주에 0.5kg의 체중 감량이 없을 경우 약물 요법을 고려하게 된다. 서양인의 경우 체질량지수가 30kg/m^2 이상인 경우, 혹은 27kg/m^2 이상이면 심혈관계 합병증(고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증)이나 수면무호흡증이 동반된 경우에 시도한다. 아시아인에서는 아시아-태평양 비만 치료지침과 마찬가지로 체질량지수가 25kg/m^2 이상인 경우, 혹은 23kg/m^2 이상이면 위와 같은 합병증이 동반된 경우에 고려한다.¹⁻⁵⁾ 소아, 임산부, 수유부, 뇌졸중, 심근경색증, 중증 간장애, 신장애, 정신적 질환을 가지고 있는 경우에는 비만 치료제를 사용하지 않는다. 그러나 올리스타트의 경우 청소년 비만에서 치료 적응증을 얻어 사용 가능하게 되었다.

2003년 개정된 비만학회의 치료지침 중 약물의 치료 원칙은 다음과 같다.

1. 약물요법은 비만으로 인한 심혈관 질환 및 건강상의 문제로 인하여 체중의 감량이 필요한 경우에만 적용되어야 하며 미용을 목적으로 사용되어서는 안된다.
2. 비만 치료를 위해 식사 조절, 운동 등의 비약물요법을 한 뒤 3-6개월 후에도 기존 체중의 10% 이상 감소되지 않으면 약물 치료를 시작한다.
3. 비만 약물 치료는 장기적으로 안전성과 유효성이 확립된 것으로 시도해야 한다.
4. 비만 치료는 표준 체중을 목적으로 하는 것이 아니라 기존 체중의 5-10 % 정도만을 감소하여도 건강상의 이득이 있음을 환자에게 주지시켜야 한다.
5. 약물 치료는 비약물 치료를 대신 할 수 없으며 생활 습관 교정을 시행하면서 보조적으로 시행하여야 한다.
6. 비만 약물 치료는 반드시 의학적 감시 하에 이루어져야 한다.
7. 약물 치료는 비만의 장기적 관리의 한 부분으로 이해되어야 하며 약물 치료의 이득과 비만의 위험성을 잘 저울질하여 개개인의 건강상태에 따라 신중하게 사용되어야 한다.
8. 약물 치료는 모든 환자에서 효과가 동하게 나타나는 것

이 아니며 약물 치료를 하고 4주 후에도 2kg 이상이 감소되지 않으면 약에 대한 반응이 없다고 판정할 수 있다.

9. 약물 치료 시작 후 부작용에 대한 관찰은 지속적으로 이루어져야 한다.
10. 여러 약제에 대한 병합 요법은 아직 연구가 충분히 이루어지지 않았으며 단일 요법과 비교 시 체중 감량 효과는 비슷하지만 부작용이 많은 것으로 보고되고 있다.
11. 비만 치료제는 비만을 완치하는 약이 아니며 체중에 대한 조절 및 관리의 개념으로 접근해야 한다.

2. 비만 합병 질환 위험도

비만에 동반되는 고혈압, 당뇨병, 고콜레스테롤증의 상대 위험도를 정리하면 표 1과 같다. 비만은 여러 질환을 일으키며, 또한 많은 위험 인자중의 하나이다. 스웨덴 비만연구에서 BMI 38 이상인 사람을 치료하지 않고 2년간 추적한 결과, 고혈압의 새로운 발생은 15%, 당뇨병 7.8%, 고인슐린혈증 5.8%, 고중성지방혈증 27.8%, HDL 콜레스테롤 증가는 15.9%였다. 이렇듯 비만에 의해서 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증 등의 만성질환의 발생률이 증가하고, 적정 체중 감량으로도 이런 만성질환의 발생률을 줄이고, 치료율을 높일 수가 있다. 그러므로 합병증 및 동반질환의 관점에서 비만 치료에 접근, 평가하는 것이 중요하다.

3. 비만 치료 약물

에너지 섭취를 줄일 수 있는 약제와 에너지 소비를 증가시킬 수 있는 약제가 비만을 치료 할 수 있는 약물로 요약할 수 있다. 현재 임상적으로 사용 가능한 비만 약물을 작용 기전별로 분류하면 에너지 섭취를 줄이는 약물로는 식욕 억제제, 위장관 흡수 억제제가 있으며 에너지 소비를 증가시키는 약물로는 열생성 촉진제가 있다 (Table 1).

표 1. 비만치료 약물의 분류

Energy Intake	Energy Expenditure
1. Anorexia	3. Thermogenesis
Noradrenergic	Sibutramine
Phentermine	Ephedrine+Caffeine
Mazindol	
Diethylpropion	
Phendimetrazine	
Serotonergic+Noradrenergic	
Sibutramine	
2. GI Track	
Orlistat	

A. 식욕억제제

시상하부와 뇌간은 음식섭취와 에너지 소비를 조절하는 중추로 알려져 있다. 외측(lateral) 시상하부를 전기로 자극하면 음식 섭취가 증가하고, 복내측(ventromedial) 시상하부를 자극하면 음식 섭취가 감소한다. 시상하부는 신체에서 전달하는 신경, 호르몬, 영양 물질의 신호를 받아 상부의 중추로 신호를 전달하여 공복감이나 포만감을 느낀다. 또한 자율신경계와 뇌하수체 호르몬에 의해 에너지 소비를 조절한다.

시상하부는 복잡한 구조로서 많은 신경세포가 분포되어 있고 이들은 다른 뇌조직과 연결되어 있다. 이러한 신경세포들은 40개 이상의 신경전달물질을 가지고 있으며 이들이 에너지 균형을 조절한다. 여러 종류의 모노아민과 뉴로펩타이드들이 식욕을 조절한다고 알려져 있다. 이 중 노르아드레날린성 수용체와 세로토닌 수용체가 임상적으로 유용한 식욕억제제와 관련이 있다 (Table 2).

표 2.

Neurotransmitter system	Mechanism of Action	Examples
Noradrenergic	$\alpha 1$ -agonist	Phenylpropanolamine
	$\beta 2$ -agonist	Terbutaline
		Clenbuterol
	Stimulate NE release	Phentermine
Serotonergic	Block NE reuptake	Mazindol
	5-HT _{1B} or 5-HT _{2C} agonist	Quipazine
	Stimulate 5-HT release	Fenfluramine
	Block reuptake	Fluoxetine
Dopaminergic		Fenfluramine
	D ₁ -agonist	Apomorphine
Histaminergic	H ₂ -antagonist	Cimetidine
Combined		Sibutramine

B. 흡수억제제

현재는 Orlistat라는 약제가 사용되고 있으며, 이 약제는 streptomyces toxytricini에 의해 생성된 Lipstatin의 화학적 유도체로서 tetra-hydrolipstatin이다. Orlistat는 구조적으로 중성지방과 유사하여 췌장 및 위 lipase와 결합하여 이를 비활성화시켜, 섭취된 지방 (트리글리세리드)이 흡수 가능한 유리지방산과 monoacylglycerol로 가수분해되는 것을 억제한다. 위장관계에서 다른 효소에는 작용하지 않고 lipase에만 선택적으로 작용하여 지방의 약 30% 정도는 흡수하지 않고 배설시킴으로써 체중 감량을 유도한다. 전신적인 흡수가 거의 없어 신기능 혹은 간기능 장애가 있는 경우에도 크게 영향을 받지 않는다.

C. 기타

뇌의 cannabinoid receptor-1 (CB1)을 차단하여 식욕을 억제

하고 대사율을 증진시켜 체중감소 효과를 나타내는 약제로 현재 Rimonabant 라는 약물이 있으며, 비전형적 항불안제로 주로 도파민 재흡수를 차단하고 노르아드레날린 재흡수를 경미하게 차단하는 Bupropion, 경련 치료와 정동장애에 사용하는 약물로 임상시험에서 식욕 감소와 체중 감량이 보고되어 사용되는 Topiramate제제 등이 있다. 증가시키고 백색 지방세포에서는 LPL 활성을 감소시켜서 지방 침착을 억제한다.

참고 문헌

1. 비만학 완전정복. 군자출판사, 서울, 2005
2. 대한내분비학회. 비만의 진단과 치료. 도서출판 현의학, 서울, 2003
3. 대한비만학회. 임상비만학의 최신 지견-대사증후군. 디자인리더, 서울, 2002.
4. Alpert MA, Hashimi MW. Obesity and the heart. Am J Med Sci 1993;306:117-12.
5. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, et al. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. Diabetes Care 1994;17:961-969.
6. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, et al. Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham Study. Ann Intern Med 1988;109:18-24.
7. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, et al. Hyperinsulinaemia: the key feature of the cardiovascular and metabolic syndrome. Diabetologia 1991;34:416-422.
8. Gortmaker SL, Must A, Perrin JM, et al. Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood. N Engl J Med 1993;329: 1008-1012.
9. Ravussin E. Energy metabolism in obesity. Studies in the Pima Indians. Diabetes Care 1993;16:232-238.
10. Schapira DV, Clark RA, Wolff PA, et al. Visceral obesity and breast cancer risk. Cancer 1994;74:632-639.