

Anti-obesity medication

서 연 석

고려대학교 의과대학 소화기내과

Yeon Seok Seo

Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

비만은 에너지의 불균형 상태, 즉 에너지 섭취가 에너지 소비를 초과하는 상태로서, 이에 대한 치료로는 식이조절, 운동 및 생활습관의 개선을 통해 에너지 섭취를 줄이고 에너지 소비를 증가시킴으로써 체중감량을 유도하는 것이 권장된다. 비만환자에서 처음 체중으로부터 5-10%의 체중 감량은 심혈관 질환의 위험을 줄이고 제2형 당뇨병의 발생을 예방하거나 지연시키는 것으로 알려져 있다.¹⁻³ 그러나 여러 가지 요인으로 인해 이와 같은 방법이 성공하는 경우는 그리 많지 않으며, 특히 비만한 사람의 경우 식욕을 조절하는 기전이 더 약한 경우가 많고, 체중감소 자체가 체중 조절에 대한 신념을 약화시키는 심리적 변화를 유발하기도 하며, 비만환자에서는 위장관의 음식물 섭취에 의한 되먹이 기전(feedback mechanism)이 약화되어 음식물 섭취에도 포만감을 잘 느끼지 못하므로 더욱 체중조절이 힘들게 된다.^{4,5} 따라서 약물의 도움으로 체중 감량을 하려는 시도들이 이미 오래 전부터 계속되어 오고 있다. 이 글에서는 다양한 비만치료제들의 작용기전과 효과 및 부작용들에 대해 살펴보고자 한다.

본 론

1. 체내 에너지 섭취 및 에너지 소비에 대한 조절

우리 몸에서는 다양한 인자들이 순환하면서 뇌와 정보를 공유하여 에너지 섭취 및 소비의 균형을 맞추고 체중을 일정 범위 이내로 유지한다.^{6,7} 음식을 섭취하면 소장과 대장에서 peptide YY, cholecystokinin, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 등을 분비하여 포만감을 느끼게 하며, 반대로 음식을 섭취한 후 시간이 지나면서 위에서 ghrelin을 분비하여 식욕을 유발하게 한다. 이와 같은 인자들은 음식 섭취에 즉각적으

로 반응하여 공복감이나 포만감을 유발하게 하는 반면, leptin이나 insulin은 개인의 전반적인 대사 상태를 대변하는 체내의 지방 양에 의해 분비가 조절되어 음식 섭취에 영향을 주게 된다.^{6,8} 이러한 신호들을 종합하여 음식 섭취를 유발 또는 억제하는 작용을 하는 체내 시스템으로는 melanocortin system이 가장 잘 알려져 있다. Melanocortin system은 melanocortin receptor (MCR), pro-opiomelanocortin (POMC)-derived MCR agonists 및 MCR competitive antagonist/inverse agonist인 agouti and agouti-related protein (AgRP)을 발현하는 세포들로 구성된다.^{9,10} AgRP 및 POMC를 발현하는 뉴런들은 각각 neuropeptide Y (NPY) 및 cocaine-and-amphetamine-regulated transcript (CART)를 함께 발현하며, 시상하부(hypothalamus)의 arcuate nucleus (ARC) 내에서 많이 관찰되나, POMC 뉴런은 caudal brainstem의 nucleus of the solitary tract (NTS)도 존재한다.⁶ 시상하부 내의 POMC 및 AgRP 뉴런들은 hypothalamic paraventricular nucleus (PVH), dorsomedial nucleus, ventromedial nucleus 및 lateral hypothalamic area (LHA) 등에 직접적으로 연결되어 에너지 항상성(homeostasis) 조절에 관여하게 된다.¹¹ 즉, POMC 뉴런이 활성화되면 α -melanocyte stimulating hormone (α -MSH)이 분비되어 MC4R을 통해 식욕을 억제하게 된다. POMC 뉴런이 자극될 때 α -MSH만 분비되는 것이 아니라 β -endorphin도 함께 분비하는데 분비된 β -endorphin은 POMC 뉴런을 억제하는 자가 억제 되먹이기전(auto regulatory feedback mechanism)으로 작용하게 된다. 반면 AgRP 뉴런이 활성화되면 MC4R을 통해 식욕을 증가시키도록 하며 또한 POMC 뉴런을 억제하여 이 효과를 더욱 증강시킨다. 이러한 melanocortin system의 대표적인 조절인자는 leptin으로서 POMC 및 AgRP 발현 뉴런 모두 leptin에 대한 수용체를 발현하는데, leptin은 POMC 발현 뉴런을 활성화시키고 NPY/AgRP 발현 뉴런은 억제함으로써 식욕을 감소시키게 된다.¹²

2. 비만치료제

비만의 약물치료에 여러 비만치료지침들은 다음과 같은 사항들을 권고하고 있다¹³: 첫째, 비만치료제를 처방하더라도 생활습관의 개선은 병행되어야 하며 비만치료제는 식이조절과 운동 등 체중감량을 위한 생활습관 교정을 하는 환자의 의지를 더 강화시키는 작용을 할 뿐임을 강조해야 한다. 둘째, 의사와 환자 모두 사용하는 약제의 효과 및 부작용에 대해 잘 알고 있어야 한다. 셋째, 약물 치료 3-4개월 후까지도 임상적으로 의미 있는 체중 감량이 없다면 다른 치료로 전환하여야 한다.

현재 미국이나 유럽에서 비만치료제로의 사용이 허가된 약물로는 phentermine, orlistat, lorcaserin, phentermine/topiramate ER, naltrexone SR/bupropion SR 및 liraglutide가 있다. 이 약제들 중 현 시점에서 국내에서 사용이 가능한 약제는 orlistat와 lorcaserin이며 다른 대부분의 약제들도 국내 출시를 준비하고 있다.

1) 기초대사율 증가를 통해 에너지 소비를 증가시켜 체중감량을 유도하는 약물

갑상선호르몬이 기초대사율(basal metabolic rate)을 늘려 에너지 소비를 증가시킴으로써 체중을 감량

시키는 대표적인 약제로서¹⁴ 19세기에 비만치료제로 널리 사용되었다. 그러나 체중감량이 지방의 감소보다는 근육의 감소에 의한다는 단점과 안절부절 못함, 수면장애, 심부전 발생 증가 등 갑상선 기능항진에 따른 부작용으로 현재는 사용되지 않는다.¹⁵

2) 섭취된 지방의 흡수를 억제하여 체중감량을 유도하는 약물

Orlistat (Xenical®)

Orlistat는 위장관 지질분해효소 억제제로서 췌장과 위의 지질분해효소를 억제하여 섭취된 지방의 흡수를 감소시키는 작용을 한다.¹⁶ Orlistat는 체중을 감소시키고 총콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤, 식전 혈당 및 혈압의 감소 등 심혈관 위험인자를 호전시킨다.¹⁷ 총 16개의 연구에 대한 메타분석에서는 1년간 치료 시 위약군에 비해 2.9 kg의 추가적인 체중감량을 보였으며,¹⁸ 당뇨병전기(prediabetes) 환자에서 당뇨병 발생을 감소시키는 효과를 입증하였다.¹⁹ 섭취된 약물은 대부분 대사되지 않고 대변으로 배설되기 때문에 전신적인 약리 작용은 거의 없는, 비만치료제 중 가장 안전한 약제의 하나로 알려져 있으며²⁰ 청소년기 환자들에 대한 사용도 가능하다.²¹

가장 흔한 부작용은 설사, 변실금, 지방변, 가스팽만, 소화장애 등 위장관계 부작용이며,^{22,23} 이러한 부작용으로 인해 이 약제의 사용을 꺼리게 되는 경우가 적지 않다. 반면에 식사당 지방섭취를 15 g 이내로 제한하면 이와 같은 부작용의 발생을 막거나 줄일 수 있기 때문에 환자들에게 저지방 식이를 하도록 강조하여 체중감량에 도움이 될 수도 있다.

담즙정체 또는 만성 흡수장애증후군 환자에서는 금기이며,²⁴ 간부전을 포함한 간 손상의 예가 보고된 바가 있어 미국 FDA에서 orlistat의 안전성에 대해 검토한 결과 10년간 4000만 명 정도의 사람들이 이 약제를 사용하였으며 이중 심각한 간 손상의 예가 13예 발견되어 2010년 심각한 간 손상의 위험성에 대한 경고 문구를 추가하게 되었으나²⁴ orlistat와 간 손상과의 연관성은 아직 확실하지 않다.^{25,26}

3) 식욕억제를 통해 에너지 섭취를 감소시켜 체중감량을 유도하는 약물

(1) 세로토닌을 겨냥한 약물

Serotonin (5-hydroxytryptophan, 5-HT)은 필수아미노산인 tryptophan에서 생성되며 호르몬 분비, 수면, 체온 및 식욕의 조절, 기분 및 인지기능 등 다양한 생리적 과정 및 생활습관 등에 영향을 주는 신경전달 물질이다. 뇌에서의 세로토닌 농도는 섭취한 음식 내의 tryptophan 및 탄수화물 양에 의해 결정된다.^{27,28} 식이로 섭취된 tryptophan은 뇌의 raphe nuclei에서 tryptophan hydroxylase에 의해 5-hydroxytryptophan으로 전환된 후 L-amino acid decarboxylase에 의해 decarboxylated되어 세로토닌으로 된다. 생성된 세로토닌은 뉴런의 시냅스 소포 내에 들어 있다가 세포외유출(exocytosis)에 의해 시냅스 간극(synaptic cleft)으로 분비된다. 이후 세로토닌 전달체(5-HT transporter, 5-HTT or SERT)에 의해 시냅스 간극으로부터 재 흡수됨으로써 신호전달이 종료된다.²⁹

세로토닌은 melanocortin system을 통해 에너지 균형에 영향을 주게 된다. ARC의 POMC 뉴런의 40% 정도가 5-HT_{2C} receptor (5-HT_{2C}R)을 발현하고 있다.³⁰ 5-HT는 ARC에서 5-HT_{2C}R를 통해 POMC 뉴런을 활성화하여 POMC 뉴런에서 melanocortin 분비를 유발하며, 5-HT_{1B}R를 통해 AgRP 뉴런을 억제하여 음식섭취를 줄이게 한다.^{30,31}

이와 같은 세로토닌의 음식섭취에 대한 효과 때문에 세로토닌 체계에 작용하는 하는 다양한 약물들이 비만치료제로서 시도되어 왔다. 이들 중 fenfluramine과 dexfenfluramine은 세로토닌 분비를 증가시키고 재흡수를 방해하는 이중효과를 보이는 비선택적 세로토닌 작용제로 작용한다.³²⁻³⁴ 이 약제들은 심장판막 질환을 유발하여 퇴출되었는데, 이는 이들 약물의 일차 대사산물인 nordex- 및 norfenfluramine이 강력한 5-HT_{2B}R agonist로 작용하여³⁵ 심장판막에 발현되어 있는 5-HT_{2B}R을 활성화시키기 때문으로 생각된다. 또한 sibutramine (Reductil[®])은 noradrenaline and serotonin-reuptake inhibitor로서 처음에는 항우울제로 개발되었으나 1997년 비만치료제로서 FDA의 승인을 받았다. Sibutramine은 1년 치료 시 4-5 kg의 체중감량을 유도할 뿐 아니라 혈당이나 지질 등 심장 및 대사의 위험인자의 호전도 보여주었다.^{36,37} 그러나 혈압 및 심박 수의 상승 등 심혈관 질환에 대한 위험성이 제기되었으며,³⁸ 이후 Sibutramine Cardiovascular OUTcomes (SCOUT) trial에서³⁹ sibutramine 투여군에서 심근경색 및 뇌졸중의 발생빈도가 높게 관찰되어 2010년 시장에서 퇴출되었다. 따라서 현재 비만치료제로 사용되고 있는 약물은 선택적 5-HT_{2C}R 작용제인 lorcaserin이 유일하다.⁴⁰

Lorcaserin (Belviq[®])

Lorcaserin은 5-HT_{2C}R에 대해 5-HT_{2A}R에 비해 15배, 5-HT_{2B}R에 비해 100배 더 높은 선택성을 보여 심장판막질환에 대한 위험성을 최소화하였다.^{41,42} 대규모 임상연구인 Behavioral modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management (BLOOM) trial에서는 1년 치료 시 처음 체중에서 5% 이상의 체중감소를 보인 경우가 위약군과 lorcaserin군에서 각각 5%와 20.3%로 lorcaserin군에서 더 높았으며($P<0.001$), 각 군의 평균체중감소도 위약군의 2.2 ± 0.1 kg에 비해 lorcaserin군에서 5.8 ± 0.2 kg로 lorcaserin군에서 더 많은 체중감량이 있었다($P<0.001$).⁴⁰ 또한, lorcaserin 1년 투여 시 5% 이상의 체중감량을 보인 환자들에서 2년째에 위약 또는 lorcaserin을 투여한 경우 체중감량이 유지되는 경우가 위약군에 비해(50.3%) lorcaserin군에서 더 높았다(67.9%, $P<0.001$).⁴⁰

치료의 효과 판정은 치료 후 3개월 때 하는 것을 권장한다. 즉, 치료 시작 후 3개월에 체중이 치료 전 체중에 비해 5% 이상 감소하지 않은 경우 다른 치료로의 전환을 고려해야 한다.

Lorcaserin은 부작용 발생이 매우 적은 안전한 약제로 알려져 있다. 특히 비선택적 5-HT 작용제인 fenfluramine과는 달리 5-HT_{2B}R은 자극하지 않아 심장판막질환에는 영향을 주지 않는 것으로 알려져 있다.⁴³ 5200여명을 대상으로 한 대규모 3상연구에서는 대상 환자들에서 심초음파 검사도 시행하였는데, 위약군과 비교하여 판막질환의 발생에 차이가 없었다.⁴⁴

이 약제는 세로토닌 증후군의 발생 위험 때문에 monoamine oxidase inhibitor와 함께 사용하면 안 된다.⁴⁴ 세로토닌 재흡수 억제제나 다른 세로토닌성 약물과의 상호작용은 연구된 바 없으나 이들 약물과 함께 사용하는 경우 주의를 요한다.⁴⁴

(2) 도파민을 겨냥한 약물

음식을 섭취하면 선조체(striatum)에서 도파민이 분비되어 음식섭취에 대한 만족감을 느끼게 한다.⁴⁵ 선조체 내의 도파민 D1 수용체를 자극하면 음식섭취가 증가하며, 반대로 D2 수용체를 자극하면 음식섭취가 억제된다.⁴⁶ 또한 시상하부에서는 도파민이 ARC의 POMC 발현을 증가시켜 음식섭취를 억제한다.⁴⁷

도파민과 norepinephrine의 재흡수 억제제인 bupropion은 처음에는 항우울제로 개발되었으나 이후 금연보조제로도 허가를 받았다. 이후 연구에서 bupropion이 식욕억제 및 체중감량에 효과가 있음이 관찰되었으나 그 효과가 그리 크지는 않았는데,⁴⁸ 이는 POMC에서의 β -endorphin 분비에 의한 자가억제 되먹이 고리에 의해 효과가 감소되었기 때문으로 생각된다. 즉, 시상하부 ARC의 POMC 뉴런은 α -melanocyte-stimulating hormone (α -MSH)뿐 아니라 β -endorphin도 분비하는데, α -MSH는 POMC 뉴런의 식욕억제 효과를 매개하는 반면, β -endorphin은 POMC 뉴런의 아편유사체 길항제를 활성화하여 자가억제 되먹이 고리를 작용시켜 POMC 뉴런의 활성을 억제하게 되고 식욕억제 효과를 감소시키게 되는 것으로 생각된다.¹² 이를 극복하기 위해 bupropion에 naltrexone을 병합한 약제가 개발되어 현재 사용되고 있다.

Naltrexone SR/bupropion SR (Contrave®)

도파민과 norepinephrine의 재흡수 억제제인 bupropion과 아편유사체(opioid) 수용체 길항제로서 아편 및 알코올 중독의 치료에 사용되는 naltrexone 모두 식욕억제 효과가 있으며 두 약제를 병용할 때 체중 감소 및 내장지방 감소에 효과적임이 증명되었다.^{49,50} Bupropion과 naltrexone을 병용함으로써 bupropion이 시상하부의 POMC 뉴런을 자극하여 음식을 억제하고 naltrexone이 아편유사체-매개 POMC 자가억제를 차단하게 된다.⁵¹ 또한 이 약제는 음식 섭취와 같은 보상행동을 조절하는 뇌의 도파민 경로인 meso-limbic reward system에도 작용하여 식욕억제를 유발하는 것으로 생각된다.⁵² 여러 연구들에서 비만의 발생에는 중추신경계의 보상경로에 대한 조절장애도 기여함을 시사 하였다.⁵³ 비만 환자들에서 식이조절을 하지 못 하는 가장 큰 이유가 음식 섭취에 대한 강한 갈망임을 볼 때⁵⁴ 니코틴이나 아편, 알코올 등의 중독에 대한 치료제로 사용하는 두 가지 약제가 비만치료제로서 효과적임은 이 두 약제의 작용이 중추신경계의 보상기전에 대한 영향이 관여할 것임을 예상할 수 있다. 이 약제는 미국과 유럽에서 각각 2012년과 2015년에 승인되었다.

치료의 효과 판정은 치료 후 12주 때 하는 것을 권장한다. 즉, 치료 시작 후 12주까지 체중이 치료 전 체중에 비해 5% 이상 감소하지 않은 경우 다른 치료로의 전환을 고려해야 한다.

흔한 부작용으로는 구역, 두통, 불면증 및 변비 등이 있다. 이 약제는 혈압 및 심박 수를 올릴 수 있기 때문에 조절되지 않는 고혈압 환자에서는 사용하지 않아야 하며, 약제 투여 초기에는 주기적으로 혈압을 감시해야 한다.⁵⁵ 특히 심장 질환이나 뇌혈관 질환이 있는 환자에서는 치료 시작 전에 혈압과 맥박수를 측정해야 하며 사용 중에도, 특히 첫 12주간에는, 주기적으로 측정해야 한다. 그러나 약제 시판 전에 시행된 cardiovascular outcome trial의 중간분석에서는 심혈관 질환의 증가는 관찰되지 않았다.⁵⁵ 약제 투여 초기에 구역 등의 증상이 있을 수 있으므로 수주에 걸쳐 용량을 증량하는 것이 좋다. Bupropion의 경우 금연보조제로 사용하였을 때 심한 정신과적 부작용이 발생한 예가 보고된 바 있다. 또한 이 약제는 발작을 일으킬 수 있으므로 발작장애가 있는 환자들에서는 사용하면 안 된다.

(3) 교감신경계를 겨냥한 약물

Noradrenalin은 신경절이후 교감신경 뉴런의 주된 신호전달인자로서 이와 비슷한 약물은 교감신경성 작용을 한다. Noradrenalin 뉴런은 외측 시상하부로 연결되며,⁵⁶ $\alpha 1$ - 및 $\beta 2$ -adrenoceptors가 활성화되면 음식 섭취가 감소하는데,⁵⁶ 이는 PVN 내의 $\alpha 1$ -adrenoceptors가 활성화되어 음식 섭취를 억제하기 때문으로 생각된다.⁵⁶ 또한 뇌간(brainstem) 내의 noradrenalin 뉴런은 세로토닌성 뉴런을 자극한다. 즉 $\alpha 1$ -adrenoceptor agonist와 noradrenalin은 medial raphe nucleus 내의 세로토닌성 뉴런을 자극하여 이 경로를 통해 식욕억제 효과를 나타낼 수도 있다.⁵⁷

이러한 기전을 통해 식욕저하 및 체중감량을 줄이는 약제로는 암페타민(amphetamine)과 암페타민 유사물질인 phentermine, diethylpropion 및 phenylpropanolamine 등이 있다. 이들 약제들은 1950년대~1960년대에 비만치료제로 널리 사용되었으나 이후 심혈관계 부작용 및 중독성에 대한 우려로 시장에서 도태 또는 사장되었으며,⁵⁸ 1967년에는 암페타민과 이노제, digitalis를 혼합한 약제인 Rainbow pill이 소개되었으나 심혈관계 독성에 의한 사망을 유발하는 것으로 밝혀져 퇴출되었다.⁵⁹

현재는 phentermine만이 사용되고 있다. 메타분석에서는 2-24주 치료 시 위약군에 비해 3.6 kg 더 많은 체중감량을 보였다.⁶⁰ 현재 미국에서는 중독성 및 혈압과 심박 수를 증가에 따른 심혈관 부작용을 피하기 위해 12주 이내 단기요법으로만을 허용하고 있으며,¹⁴ 유럽에서는 더 이상 이 약제의 비만치료제로서의 사용을 허가하지 않고 있다.⁶¹

Phentermine/topiramate ER (Qsymia®)

교감신경계 약물인 phentermine과 항경련제인 topiramate를 혼합한 제제로 2012년 FDA 승인을 받았다. 두 약제를 병합하는 경우 체중감량에 더 효과적이나⁶² topiramate가 어떤 경로로 식욕을 억제하는지는 아직 확실하지 않다.

치료의 효과 판정은 치료 후 3개월 때 하는 것을 권장한다. 즉, 치료 시작 후 3개월까지 체중이 치료 전 체중에 비해 3% 이상 감소하지 않은 경우 다른 치료로의 전환을 고려해야 한다.

Phentermine에 의한 혈압 및 심박 수의 증가, 이에 따른 심혈관 질환 위험 증가로 조절되지 않은 고혈압 또는 심장질환이 있는 환자에서는 사용하지 않아야 한다.¹³ 또한 갑상선기능항진증이 있거나 14일 이내에 monoamine oxidase inhibitor를 복용한 환자에서는 금기이다.⁶³ Topiramate는 태아의 구순열(oral clefts) 발생과 관련이 있어⁶⁴ 약제 시작 전 및 치료 중 매달 임신검사를 하는 것이 권장된다.⁶³ 가장 흔한 부작용으로는 이상감각, 어지럼증, 미각이상, 불면증, 변비, 구강건조 등이 있다.⁶³ 드물게 topiramate가 급성근시 및 녹내장을 유발할 수 있어 녹내장 환자들에서는 금기이다.⁶³

(4) Liraglutide 3.0 mg (Saxenda®)

Liraglutide는 GLP-1과 97%의 구조적 동일성을 가지면서 반감기는 더 긴 GLP-1 작용제로서 당뇨치료에서는 1.8 mg까지 사용하고 있으며 미국과 유럽에서는 비만치료로 3 mg 투여가 허가되어 있다.⁶⁵⁻⁶⁸

치료의 효과 판정은 치료 후 16주 때 하는 것을 권장한다. 즉, 치료 시작 후 16주까지 체중이 치료 전 체중에 비해 4% 이상 감소하지 않은 경우 다른 치료로의 전환을 고려해야 한다.

가장 흔한 부작용으로는 구역, 저혈당, 설사, 변비, 구토, 두통, 식욕저하, 피로감, 어지럼증, 복통 및 혈중 lipase 농도 증가 등이 있다. 구역으로 힘들어 하는 경우가 많아, 이를 줄이기 위해 5주에 걸쳐 서서히 용량을 증량해야 한다.⁶⁹ 약간의 심박 수 증가가 있을 수 있으나 혈압은 대개 감소한다.⁶⁹ Liraglutide를 비롯한 GLP-1 작용제는 사람에서는 관련성이 확실하지 않으나 동물실험에서 갑상선암의 발생을 증가시켰기 때문에 수질갑상선암(medullary thyroid cancer)의 과거력 또는 가족력이 있는 환자에서는 사용하면 안 된다.⁶⁹ 급성췌장염, 담낭질환 및 당뇨병환자에서의 저혈당이 있을 수 있으므로 주의가 필요하다. 임신부에서 금기이다.

(5) Drugs targeting endocannabinoid system

Endocannabinoid system도 식욕, 에너지 소비, 당 및 지질 대사에 중요한 역할을 한다.^{70,71} 즉, 대마(cannabis) 및 cannabinoid (CB) 수용체 작용제는 음식섭취와 체중을 증가시키며,⁷² 반대로 CB1 수용체를 억제하면 체중이 감소하는데⁷³ 시상하부의 endocannabinoid signaling 억제가 leptin의 식욕억제 효과와 관련이 있는 것으로 생각된다.⁷⁴

Rimonabant는 endocannabinoid system에서 cannabinoid-1 receptor를 차단함으로써 체중을 감량하는 약제로 개발되었으며 2006년 유럽에서 승인되어 사용되었다. 이 약제에 대한 3상실험인 Rimonabant in Obesity (RIO) program에서 체중, 허리둘레의 현저한 감소 및 심장 및 대사 위험인자의 호전이 관찰되었다.⁷⁵ 그러나 불안, 우울, 자살충동 등 정신과적 부작용 발생이 관찰되었다.⁷⁶ 정신과적 부작용은 rimonabant 복용군의 25% 정도에서 발생하여 위약군에 비해 2.5배 더 높은 발생률을 보였다.⁷⁷ 이에 대한 FDA 권고를 받아들여 2008년 시장에서 자진 철수하였다.

결 론

현재 여러 가지 약제들이 비만치료제로 사용되고 있으며 이들 약제들 중 일부는 이미 국내에서도 사용되고 있으며 다른 약제들도 대부분 국내 시판을 준비하고 있어 우리나라에서도 비만치료제에 대한 선택의 폭이 넓어지고 비만환자들에서의 체중감량 목표 도달에도 많은 도움이 될 것으로 예상된다. 그러나 비만은 즉시 치료하지 않으면 무서운 결과가 발생하는 위급한 질환은 아니며 대부분의 약제가 장기간의 투여가 필요하다는 점을 고려할 때 약제의 선택에는 무엇보다도 약제의 안전성에 무게를 두어야 할 것으로 보인다. 적지 않은 약제들이 오랜 기간 동안 효과적이고 안전한 약제로 생각되어 사용되다가 나중에 중대한 부작용이 증명되어 퇴출되는 예들을 보았을 때 현재는 안전하다고 하는 약제이더라도 부작용에 대한 세밀한 감시를 하면서 이후 발표되는 연구결과들에 귀를 기울여야 할 것으로 생각된다. 또한 위에서 언급한 바와 같이 각각의 약제들마다 부작용과 금기증이 있으므로 이를 종합적으로 고려하여 각각의 환자들에 가장 적합하고 안전한 약제를 선택하는 것이 중요할 것으로 생각된다. 마지막으로 비만치료제는 식이요법과 운동, 생활습관의 개선 등을 잘 할 수 있도록 도와주는 보조적인 치료제임을 강조하며 이를 계속해서 지켜나가도록 하는 것이 중요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Fujioka K. Benefits of moderate weight loss in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:186-194.
2. Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1481-1486.
3. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA* 2014;311:74-86.
4. Blundell JE, Levin F, King NA, Barkeling B, Gustafsson T, Hellstrom PM, et al. Overconsumption and obesity: peptides and susceptibility to weight gain. *Regul Pept* 2008;149:32-38.
5. Gautier JF, Chen K, Salbe AD, Bandy D, Pratley RE, Heiman M, et al. Differential brain responses to satiation in obese and lean men. *Diabetes* 2000;49:838-846.
6. Cone RD. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nat Neurosci* 2005;8:571-578.
7. Ellacott KL, Cone RD. The role of the central melanocortin system in the regulation of food intake and energy homeostasis: lessons from mouse models. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2006;361:1265-1274.
8. Coll AP, Farooqi IS, O'Rahilly S. The hormonal control of food intake. *Cell* 2007;129:251-262.
9. Coll AP. Effects of pro-opiomelanocortin (POMC) on food intake and body weight: mechanisms and therapeutic potential? *Clin Sci (Lond)* 2007;113:171-182.
10. Ilnytska O, Argyropoulos G. The role of the Agouti-Related Protein in energy balance regulation. *Cell Mol Life Sci* 2008;65:2721-2731.
11. Bagnol D, Lu XY, Kaelin CB, Day HE, Ollmann M, Gantz I, et al. Anatomy of an endogenous antagonist: relationship between Agouti-related protein and proopiomelanocortin in brain. *J Neurosci* 1999;19:RC26.
12. Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, Cerdán MG, Diano S, Horvath TL, et al. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature* 2001;411:480-484.

13. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:342-362.
14. Derosa G, Maffioli P. Anti-obesity drugs: a review about their effects and their safety. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11:459-471.
15. Valentino MA, Lin JE, Waldman SA. Central and peripheral molecular targets for antiobesity pharmacotherapy. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:652-662.
16. Hvizdos KM, Markham A. Orlistat: a review of its use in the management of obesity. *Drugs* 1999;58:743-760.
17. Zhou YH, Ma XQ, Wu C, Lu J, Zhang SS, Guo J, et al. Effect of anti-obesity drug on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2012;7:e39062.
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. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström 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.
20. Anon. XENICAL (orlistat) prescribing information. Approval: 1999. <http://www.gene.com/download/pdf/xenical_prescribing.pdf>. Accessed 2016.
21. Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:2873-2883.
22. Ioannides-Demos LL, Proietto J, Tonkin AM, McNeil JJ. Safety of drug therapies used for weight loss and treatment of obesity. *Drug Saf* 2006;29:277-302.
23. Padwal R, Li SK, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD004094.
24. Krentz AJ, Fujioka K, Hompesch M. Evolution of Pharmacological Obesity Treatments: Focus on Adverse Side-Effect Profiles. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:558-570.
25. Douglas IJ, Langham J, Bhaskaran K, Brauer R, Smeeth L. Orlistat and the risk of acute liver injury: self controlled case series study in UK Clinical Practice Research Datalink. *BMJ* 2013;346:f1936.
26. Wilding J. Orlistat: should we worry about liver inflammation? *BMJ* 2013;346:f2777.
27. Lam DD, Przydzial MJ, Ridley SH, Yeo GS, Rochford JJ, O'Rahilly S, et al. Serotonin 5-HT_{2C} receptor agonist promotes hypophagia via downstream activation of melanocortin 4 receptors. *Endocrinology* 2008;149:1323-1328.
28. Lam DD, Heisler LK. Serotonin and energy balance: molecular mechanisms and implications for type 2 diabetes. *Expert Rev Mol Med* 2007;9:1-24.
29. Grahame-Smith DG. The biosynthesis of 5-hydroxytryptamine in brain. *Biochem J* 1967;105:351-360.
30. Heisler LK, Cowley MA, Tecott LH, Fan W, Low MJ, Smart JL, et al. Activation of central melanocortin pathways by fenfluramine. *Science* 2002;297:609-611.
31. Heisler LK, Jobst EE, Sutton GM, Zhou L, Borok E, Thornton-Jones Z, et al. Serotonin reciprocally regulates melanocortin neurons to modulate food intake. *Neuron* 2006;51:239-249.
32. Rothman RB, Baumann MH. Therapeutic and adverse actions of serotonin transporter substrates. *Pharmacol Ther* 2002;95:73-88.
33. Baumann MH, Ayestas MA, Dersch CM, Partilla JS, Rothman RB. Serotonin transporters, serotonin release, and the mechanism of fenfluramine neurotoxicity. *Ann N Y Acad Sci* 2000;914:172-186.
34. Eddahibi S, Adnot S. Anorexigen-induced pulmonary hypertension and the serotonin (5-HT) hypothesis: lessons for the future in pathogenesis. *Respir Res* 2002;3:9.
35. Rothman RB, Baumann MH, Savage JE, Rauser L, McBride A, Hufeisen SJ, et al. Evidence for possible involvement of 5-HT_{2B} receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation* 2000;102:2836-2841.
36. Lean ME. Sibutramine--a review of clinical efficacy. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21(Suppl 1):S30-S36.

37. Nisoli E, Carruba MO. An assessment of the safety and efficacy of sibutramine, an anti-obesity drug with a novel mechanism of action. *Obes Rev* 2000;1:127-139.
38. Poston WS, Foreyt JP. Sibutramine and the management of obesity. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:633-642.
39. James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med* 2010;363:905-917.
40. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 2010;363:245-256.
41. Thomsen WJ, Grottick AJ, Menzaghi F, Reyes-Saldana H, Espitia S, Yuskina D, 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.
42. Smith BM, Smith JM, Tsai JH, Schultz JA, Gilson CA, Estrada SA, et al. Discovery and structure-activity relationship of (1R)-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-1-methyl-1H-3-benzazepine (Lorcaserin), a selective serotonin 5-HT_{2C} receptor agonist for the treatment of obesity. *J Med Chem* 2008;51:305-313.
43. Jones D. Novel pharmacotherapies for obesity poised to enter market. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8:833-834.
44. Anon. BELVIQ(lorcaserin hydrochloride) prescribing information. Approval: 2012. <http://www.belviqu.com/pdf/Belviqu_Prescribing_information.pdf>. Accessed 2016.
45. Small DM, Jones-Gotman M, Dagher A. Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers. *Neuroimage* 2003;19:1709-1715.
46. Cooper SJ, Al-Naser HA. Dopaminergic control of food choice: contrasting effects of SKF 38393 and quinpirole on high-palatability food preference in the rat. *Neuropharmacology* 2006;50:953-963.
47. Tong Y, Pelletier G. Role of dopamine in the regulation of proopiomelanocortin (POMC) mRNA levels in the arcuate nucleus and pituitary gland of the female rat as studied by in situ hybridization. *Brain Res Mol Brain Res* 1992;15:27-32.
48. Jain AK, Kaplan RA, Gadde KM, Wadden TA, Allison DB, Brewer ER, et al. Bupropion SR vs. placebo for weight loss in obese patients with depressive symptoms. *Obes Res* 2002;10:1049-1056.
49. Smith SR, Fujioka K, Gupta AK, Billes SK, Burns C, Kim D, et al. Combination therapy with naltrexone and bupropion for obesity reduces total and visceral adiposity. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:863-866.
50. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, 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.
51. Greenway FL, Whitehouse MJ, Guttadauria M, Anderson JW, Atkinson RL, Fujioka K, et al. Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:30-39.
52. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 2006;443:289-295.
53. Volkow ND, Wise RA. How can drug addiction help us understand obesity? *Nat Neurosci* 2005;8:555-560.
54. Pelchat ML. Food cravings in young and elderly adults. *Appetite* 1997;28:103-113.
55. Anon. Contrave (naltrexone SR/bupropion SR) prescribing information. Approval: 2014. <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/200063s000lbl.pdf>. Accessed 2106.
56. Wellman PJ. Norepinephrine and the control of food intake. *Nutrition* 2000;16:837-842.
57. Mansur SS, Terenzi MG, Marino Neto J, Faria MS, Paschoalini MA. Alpha1 receptor antagonist in the median raphe nucleus evoked hyperphagia in free-feeding rats. *Appetite* 2011;57:498-503.
58. Rodgers RJ, Tschöp MH, Wilding JP. Anti-obesity drugs: past, present and future. *Dis Model Mech* 2012;5:621-626.
59. Cohen PA, Goday A, Swann JP. The return of rainbow diet pills. *Am J Public Health* 2012;102:1676-1686.
60. Haddock CK, Poston WS, Dill PL, Foreyt JP, Ericsson M. Pharmacotherapy for obesity: a quantitative analysis of four decades of published randomized clinical trials. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:262-273.
61. Vetter ML, Faulconbridge LF, Webb VL, Wadden TA. Behavioral and pharmacologic therapies for obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6:578-588.

62. Aronne LJ, Wadden TA, Peterson C, Winslow D, Odeh S, Gadde KM. Evaluation of phentermine and topiramate versus phentermine/topiramate extended-release in obese adults. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21:2163-2171.
63. Anon. Qsymia (phentermine/topiramate ER) prescribing information. Approval: 2012. <<http://qsymia.com/pdf/prescribing-information.pdf>>. Accessed 2016.
64. Margulis AV, Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Mittleman MA, Glynn RJ, et al. Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:405, e1-7.
65. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean ME, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:843-854.
66. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, 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.
67. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med* 2015;373:11-22.
68. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, 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.
69. Anon. Saxenda (liraglutide 3.0 mg) prescribing information. Approval: 2010. <<http://novo-pi.nnitest.com/saxenda.pdf>>. Accessed 2016.
70. Di Marzo V, Ligresti A, Cristino L. The endocannabinoid system as a link between homeostatic and hedonic pathways involved in energy balance regulation. *Int J Obes (Lond)* 2009;33(Suppl 2):S18-S24.
71. Vettor R, Pagano C. The role of the endocannabinoid system in lipogenesis and fatty acid metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:51-63.
72. Kirkham TC. Endocannabinoids in the regulation of appetite and body weight. *Behav Pharmacol* 2005;16:297-313.
73. Cota D, Marsicano G, Tschöp M, Grübler Y, Flachskamm C, Schubert M, et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest* 2003;112:423-431.
74. Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, Liu J, Bátkai S, Járαι Z, et al. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 2001;410:822-825.
75. Christopoulou FD, Kiortsis DN. An overview of the metabolic effects of rimonabant in randomized controlled trials: potential for other cannabinoid 1 receptor blockers in obesity. *J Clin Pharm Ther* 2011;36:10-18.
76. Ioannides-Demos LL, Piccenna L, McNeil JJ. Pharmacotherapies for obesity: past, current, and future therapies. *J Obes* 2011;2011:179674.
77. Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, Bliddal H, Astrup A. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2007;370:1706-1713.