체중감소를 유발하는 약제들의 Pros and Cons

가톨릭의대 성모병원 비만클리닉

김 경 수

비만치료제 효능평가 기준

여러 가지 체중감소를 유발하는 약제들이 개발되고 있으나 최종 허가를 득하기 위한 단계에서 많은 약제들이 탈락되는 경우가 많다. 유럽과 미국은 Table 1과 같은 평가기준을 근거로 비만치료제의 허가사항을 관리하고 있다. 외국의 여러 임상시험 연구결과 최고 체중감

Table 1. 비만치료약제 승인기준

	FDA criteria	CPMP criteria
Early trials		
Type of trial	Randomized, double-blind, placebo controlled dose ranging; identify lowest effective dose	Not specified
Duration	3–6 months	Not specified
Inclusion	BMI > 30 kg/m^2	Not specified
Ancillary	Similar advice in diet, exercise, and behavior	Effective nonpharmacological therapy
1° Endpoint	Wt. loss significantly greater than placebo	Wt loss that is fat loss
No. patients	About 200, including both sexes and minorities	Not specified
Tolerability	Yes	Yes
Mechanism of action	Yes	Yes
Pharmacokinetics	Yes	Yes
Toxicology studies	Yes	Yes
Drug interactions	Yes	Yes
Long-term		
Type of trial	Randomized, double-blind, placebo controlled efficacy and safety	12 mo; open label or random 24 wk efficacy and safety
Duration	Year 1: double-blind Year 2: open-label or double-blind	At least 1 yr
Inclusion	BMI > 30 kg/m^2 of otherwise healthy or BMI > 27 kg/m^2 with comorbidities	BMI > 30 kg/m^2 of otherwise healthy or BMI > 27 kg/m^2 with comorbidities
Ancillary advice	Moderately restricted diet and exercise	Wt reducing diet; behavior modification; exercise
Run-in	Identify placebo responders; stratify; 6 wk	Yes
Measures	Body wt; body fat and fat distribution	Body wt: body fat and fat distribution
1° Endpoint	Wt. loss significantly greater than placebo and 5% > placebo at 12 mo Significantly greater no. achieving >5% wt loss Maintenance of wt loss	Wt. loss 10% below baseline and significantly > placebo at 12 mo Significantly greater no. achieving >10% wt loss Maintenance of wt loss
2° Endpoints	Significant change in body fat and fat distribution (may stratify—fat distribution risk factors, severity, duration, age) Improved cardiovascular risk factor Improved metabolic profile Improved quality of life	Improved biochemical parameters Reduction in cardiovascular risk Decreased blood pressure Decreased apneic episodes Loss of body fat and/or visceral fat Improved joint mobility Improved male and female infertility Improved quality of life
Subjects	Male and female; minorities About 1,500 to complete 12 mo with 200–500 completing 2 yr	Male and female

1

Table 2. 비만치료 성공평가 기준

Author	Criteria
Stunkard and McLauren-Hume (103)	Percent losing >20 lb (9 kg) Percent losing >40 lb (18.1 kg)
Trulson *et al.* (104)	Success: (initial wt in lb lost) ≤ 150 lb ≥ 10 lb, 151–175 lb ≥ 15 lb, 176–200 lb/20 lb, 201–225 lb/25 lb, 225–250 lb/30 lb, ≥251 lb/35 lb Failure: ≤5 lb wt loss in 4 or > months
Feinstein (105)	Reduction Index = wt (lost) $\left[\frac{\text{Initial wt}}{(\text{Surplus wt}) \times (\text{Target wt})}\right] \times 100$
Scoville (106)	>0.5 lb/wk more than placebo Percent losing >1 lb/wk or >3 lb/wk
Atkinson (107)	≥10% loss of excess weight for >6 mo loss of ≥2 BMI units for >6 mo Reduction in co-morbidities for >6 mo
Bray (108)	≥5% wt loss if BMI >27 kg/m^2 ≥20% loss of excess body weight >5% reduction in visceral fat significant improvements in comorbidities

lb, Pound; wk, week; mo, month; wt, weight.

소는 20~24주까지 달성되었으며 24주 동안 6주, 12주, 18주에 각각 평균적으로 44%, 72%, 89% 체중감소를 보인 것으로 보고되었다. 따라서 일반적으로 최소 8주 이상의 대조군 임상시험을 하도록 권고되고 있다.

비만치료 권고

(미국 질병예방 특별위원회, 캐나다 질병예방 특별위원회 권고정도 체계)

근거의 질	이득정도(net benefit)			
	Substantial	Moderate	Small	Zero/negative
Good	A	B	C	D
Fair	B	B	C	D
Poor=I				

A : 치료에 포함하도록 강력히 권고한다 (기존 연구를 통해 건강향상에 대한 상당한 근거가 있고 이득이 위험/유해에 비해 월등히 많다)

B : 치료에 포함하도록 권고한다 (기존 연구를 통해 건강향상에 대한 상당한 근거가 있고 이득이 위험/유해에 비해 크다고 할 수 있다)

C : 치료에 포함할 것인지에 여부에 대해 권고하지 않는다 (기존 연구를 통해 건강향상에 대한 상당한 근거가 있지만 이득과 위험/유해가 너무 근접하여 권고하기가 어렵다)

D : 치료에 제외하도록 권고한다 (최소한 기존 연구를 통해 건강향상에 기여하는 바가 없거나 위험/유해가 이득을 초월한다는 상당한 근거가 있다)

I : 치료권고에 포함하기에 근거가 부족하다(효과에 대한 근거가 부족하거나 근거 질이 낮으며 위험/유해와 이득의 균형에 대한 연구결과가 다양해서 결론을 내릴 수 없다)

1

체중감소를 유발하는 약제

1. Orlistat

1) 약리작용

Orlistat는 지방 흡수를 억제시켜 체중 감량을 유도한다. Orlistat는 위 및 췌장의 리파제 활성 부위인 serine 부위와 공유 결합을 형성함으로써 위 및 소장 내에서 치료 작용을 나타낸다. 다른 효소에는 작용하지 않고 리파제에만 선택적으로 작용하여 섭취한 지방의 약 30% 정도는 흡수하지 않고 배설시킨다. Orlistat는 용량-의존적인 효과가 있어 120 mg을 3회 사용했을 때 최대 효과가 나타나 일일 50 g까지 지방을 배설하게 된다. Orlistat를 그 이상으로 복용해도 지방 배설이 30%를 초과하지는 않으며 체중 증가가 더 많이 일어나지도 않는다. 복용하기 시작하면 1~2일 후부터 지방 배설이 증가하기 시작하며 복용을 중단하면 다시 지방 흡수는 1~2일 이내에 본래의 상태대로 되돌아가게 된다.

2) 임상 시험

Orlistat는 용량-의존적인 효과가 있으며 120 mg을 3회 사용했을 때 최대 효과가 나타나 일일 50 g까지 지방을 배설하게 된다. Orlistat 복용 1년 후 치료군에서는 치료 전 체중의 10.2%, 위약군에서는 6.1%의 체중 감소 효과가 나타났고, 기존 체중에서 5% 이상 감소한 경우가 치료군 68.5%, 위약군 49.2%, 10% 이상 감소한 경우가 치료군 38.8%, 위약군 17.6%으로 나타났다. 2년 복용 결과를 보면 치료군에서는 치료 전 체중의 7.6%, 위약군에서는 4.5%의 체중 감소 효과가 나타났고, 기존 체중에서 10% 이상 감소한 경우가 치료군 34.1%, 위약군 17.5%였다. 복용이 끝난 후 치료군에서는 감소된 체중의 26%가 증가한데 비해, 위약군에서는 52%가 증가한 것으로 나타났다. 허리둘레를 감소시키는 효과도 있어 1년 동안 복용했을 때 허리둘레가 치료군에서 7.4 cm, 위약군에서 4.2 cm 감소하여 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다. 여러 연구에서 orlistat 복용 후 심혈관 위험 인자 개선 효과를 보였다. 2년 동안의 복용 후 수축기 및 이완기 혈압이 위약군보다 치료 후 유의하게 감소되는 것을 보였다. 혈청 지질을 개선시키는 효과가 있어 혈중 총콜레스테롤은 치료군에서 10.1%, 위약군에서 4.6% 감소, LDL-콜레스테롤은 치료군에서 12.6%, 위약군에서 5.2% 감소되어 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다. 이러한 LDL-콜레스테롤의 감소 효과는 체중 감소와는 독립적으로 일어나 비록 체중 감소 정도가 유사하다고 할지라도 위약군에 비해서 치료군에서의 LDL-콜레스테롤의 감소 효과가 현저한 것으로 나타났다.

공복시 혈당도 위약군에서 증가한 반면 치료군에서 감소하였으며 혈청 인슐린 농도도 위약군에서 증가한 반면 치료군에서 감소하여 유의한 차이를 보였다. 당뇨병 혹은 당불내인성을

1

보이는 환자가 정상 혈당으로 돌아간 경우가 위약군에 비해 치료군에서 더 많아 혈당 개선 효과를 보였으며, 정상 혈당 혹은 당불내인성 경우에서 당뇨병으로의 발현이 위약군에서보다 치료군에서 더 적어 당뇨병으로의 진전을 예방하는 효과를 보였다. 또한 sulfonylurea를 복용하던 당뇨병 환자에서 치료 후 용량을 줄이거나 끊을 수 있었다. Orlistat는 전신적인 흡수가 미약하기 때문에 신기능, 간기능 장애가 있는 환자에서의 대사도 정상 기능을 보이는 경우와 크게 다르지 않다. 그러므로 이러한 환자들에서도 orlistat의 용량을 줄이거나 조절할 필요 없이 복용할 수 있다.

3) 부작용

전신적인 부작용은 적으며 부작용은 주로 소화기계에 국한된다. 2년 간의 복용 중에 fecal urgency (25.2%), oily spotting (24.3%), fatty stool (23.8%), flatus with discharge (18.1%), oily evacuation (11.0%), increase defecation (11.0%) fecal incontinence (6.7%), rectal discomfort (5.2%)를 나타내며 치료 중단율은 치료군 8.8%, 위약군 5.0%로 알려지고 있다. 이러한 부작용은 시간이 지날수록 줄어들며 지방 섭취가 많을수록 자주 나타나기 때문에 부작용을 줄이기 위해서는 지방 섭취를 줄여야 할 것을 권고하고 있다. 일부 지용성 비타민과 β-carotene의 혈중 농도를 저하시키지만 복용한 대부분의 경우 정상 혈중 농도를 유지하였고 이로 인한 심각한 부작용은 없는 것으로 나타났다.

4) 약물 상호 작용

다른 약제들과의 상호 작용은 미미하여 digoxin, wafarin, phenytoin, amitriptyline 등과 같이 복용하여도 서로 영향을 미치지 않으며 대부분의 항고혈압제, 혈당저하제, 지질저하제, 경구용 피임약, 알코올과 같이 복용해도 무방하다. Pravastatin과 병용시 pravastatin의 혈중 농도를 높일 수 있지만 임상적으로 크게 문제되지는 않으며 cyclosporin의 흡수를 억제시킬 수 있다. 병용시 지용성 비타민의 흡수에 영향을 줄 수 있어 β-carotene의 흡수를 약 30%, 비타민 E의 흡수를 약 60% 감소시킨다.

5) 용법

Orlistat는 120mg을 3회 식사 직후 혹은 1시간 이내에 복용하도록 한다. 임상시험에서는 크게 문제되지는 않았지만 지용성 비타민의 흡수 감소를 염려하여 복합 비타민제를 취침 전 혹은 orlistat 복용과 2시간의 간격을 두고 복용할 것을 권장한다.

6) 금기

만성흡수불량, 담즙울혈, 과민 반응을 나타내는 환자에게는 사용하지 않는다. 임산부, 수

1

유부에게도 권장되지 않는다.

2. Sibutramine

1) 약리 작용

Sibutramine은 β-phenylethylamine으로 중추적으로 작용하여 신경 말단에서 주로 serotonin (5-HT)과 noradrenaline(NA)의 재흡수를 억제함으로써 (SNRI: serotonergic and noradrenergic reuptake inhibitor) 포만감을 항진시키며 식욕을 저하시킨다. Sibutramine은 주로 CYP3A4 isoenzyme에 의해 간에서 대사되며 비활성 대사물질은 소변과 대변을 통해 85% 배설된다.

2) 임상 시험

Sibutramine 복용 1년 후 위약군에서는 치료 전 체중의 1.3%, 10 mg군에서는 5.5%, 15mg군에서는 7.2%의 체중 감소 효과가 나타났다. 용량-의존적인 효과를 나타내 24주 복용 후 체중 감소가 위약군에서는 1.2%, 1 mg군에서는 2.7%, 5 mg군에서는 3.9%, 10 mg군에서는 6.1%, 15 mg군에서는 7.4%, 20 mg군에서는 8.8%, 30 mg군에서는 9.4% 감소를 보인다. 기존 체중의 5% 이상 감소한 경우가 10 mg군에서는 59.6%, 15 mg군에서는 67.3%, 20 mg군에서는 71.9%, 30 mg군에서는 77.2%이며, 10% 이상 감소한 경우가 10 mg군에서는 17.2%, 15 mg군에서는 34.7%, 20 mg군에서는 38.5%, 30 mg군에서는 45.5%로 나타났다. 체중 감량 효과는 6개월에 최대에 달하며 2년까지의 연구 결과가 나와 있다. 무반응군을 치료 전 체중의 1%도 감소되지 않은 경우로 정의했을 때 위약군에서는 39%, 치료군에서는 11%로 나타났으며, 무반응군에서는 약물 투여를 지속하여도 체중 감소는 나타나지 않았다. 2년 치료 후 감량 유지 효과를 보면 위약군에서 47%, 치료군에서 71%가 5% 이상의 체중 감소를 유지하였고, 위약군에서 22%, 치료군에서 51%가 10% 이상의 체중 감소를 유지하였다. 2년 동안 복용했을 때 허리둘레가 치료군에서 8.5 cm, 위약군에서 4.8cm 감소하여 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다. 국내 연구로는 12주의 다기관 이중 맹검 위약-대조군 임상 시험을 통해 위약군에서 1.54 kg 감소한 반면, 치료군에서 5.92 kg 감소해 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다. Sibutramine을 장기적으로 복용했을 때 혈압을 제외한 심혈관 위험 인자에 대해서 개선되는 효과를 보였다. 2년 동안 복용했을 때 중성지방, VLDL-C, 인슐린, C-pepetide 및 요산이 위약군에서는 치료 전과 유의한 차이가 없었던 것에 비해 치료군에서는 현저하게 감소되는 효과를 보였다. LDL-C는 치료 전과 복용 후 유의한 차이는 없었지만 HDL-C는 2년 동안 복용했을 때 위약군에 비해 치료군에서 유의하게 더 많이 증가하는 소견을 보였다.

1

Sibutramine은 noradrenergic 효과가 있어 혈압과 맥박을 상승시킬 수 있다. 수축기 및 이완기 혈압을 평균 1~3 mmHg, 맥박을 4~5회/분 상승시킨다. 치료 전보다 수축기 혈압이 15 mmHg 이상 증가한 경우가 치료군에서 6~13%, 위약군에서 9%, 이완기 혈압이 10 mmHg 이상 증가한 경우가 치료군에서 10~15%, 위약군에서 7%였고, 맥박이 1분당 10회 이상 증가한 경우가 16~28%, 위약군에서 12%로 나타났다. 혈압 상승(≥160 mmHg or ≥95 mmHg)으로 인해 약물을 중단한 경우는 치료군 0.4%, 위약군 0.4%, 빈맥(≥100/분)으로 중단한 경우는 0.4%, 0.1%로 나타나 임상적으로 크게 문제되지 않으며 약물치료에 의한 체중 감량으로 혈압이 조절될 수 있다. 혈압이 높은 환자에게는 세심한 관찰을 해야 하고 혈압이 지속적으로 높거나 빈맥으로 환자가 불편해 하면 용량을 줄이던지 중단해야 한다. 신장 기능에 장애가 있는 경우 비활성 대사물질의 농도가 2.8~11.0배까지 증가할 수 있어 신질환이 심한 경우 복용하지 말아야 한다. 또한 간기능에 문제가 있는 경우 활성 물질이 증가할 수 있어 심한 간질환이 있는 경우에도 복용을 제한해야 한다. 연령에 따른 대사에는 큰 차이가 나타나고 있지 않아 노인에서도 통상 복용량을 권장할 수 있다.

3) 부작용

부작용으로 두통(30.3%), 입마름(17.2%), 식욕 부진(13.0%), 변비(11.5%), 불면(10.7%), 어지러움(7.0%)을 나타내며 치료 중단율은 치료군 8.9%, 위약군 6.3%로 알려지고 있다. 5~15 mg 복용시 15 mmHg 이상 수축기 혈압이 상승된 경우가 6~13%, 10mmHg 이상 이완기 혈압이 상승된 경우가 15~20%, 1분에 10회 이상 맥박이 증가된 경우가 16~28%로 나타났다. Fenfluramine-phentermine에서 문제가 되었던 심장판막질환의 발생이 sibutramine의 경우 치료군에서 1.4%, 위약군에서 2.6%로 유의한 차이가 없는 것으로 밝혀졌고, 폐성 고혈압에 대한 부작용은 아직까지 보고되지 않았다. 남용의 위험은 적어 schedule IV에 속하며 내성 및 의존 여부는 미약하다.

4) 약물 상호 작용

MAO 억제제나 SSRI 제제와 병용하지 말아야 하며, 다른 serotonergic agent인 sumatriptan succinate, dihydroergotamine, dextromethorphan, meperidine, pentazocine, fentanyl, lithium, tryptophan 등과 같이 사용했을 경우 드물지만 심각한 serotonin syndrome을 유발할 수 있어 2주 간격을 두고 사용하는 것이 바람직하다. 항고혈압제, 혈당저하제, 지질저하제와 같이 복용해도 무방하며, 알코올, 경구용 피임약과 함께 복용했을 때도 크게 영향을 미치지는 않는다. 임산부에게는 C 부류에 속하며 수유부, 소아에게도 권장되지 않는다. 그러나 다른 비만치료제와 병용하는 것은 권장되고 있지 않은데 병용 치료에 대한 유효성 및 안정성에 대한 입증된 자료가 없기 때문이다.

1

5) 용법

Sibutramine은 활성화 대사물질의 반감기가 14~16시간으로 비교적 길기 때문에 10~15mg을 1일 1회 식사와 무관하게 하루 중 언제나 복용할 수 있다. 처음에 10 mg으로 시작하여 4주 후에 체중 감소가 잘 나타나지 않으면 15 mg으로 증량할 수 있고 10 mg으로 부작용이 심하게 나타나는 경우 5 mg으로 줄일 수 있다. 15 mg으로 증량, 4주 후에도 체중 감소가 2 kg 미만으로 나타나는 경우에는 순응도 및 2차성 비만에 대한 재평가를 해야 하며, sibutramine에 대한 무반응자일 수 있으므로 더 이상의 지속 투여를 권고하지 않는다. 다른 비만치료제와 병용하는 것은 유효성 및 안정성에 대해 아직은 충분한 근거가 없어 권장되고 있지는 않은 실정이다.

6) 금기

관상동맥질환, 뇌졸중, 심부전, 부정맥, 조절되지 않는 고혈압, 신장애, 간장애, 경련성 질환, 파킨슨, 녹내장, 신경성 식욕부진증, 과민 반응을 보이는 환자에게는 사용하지 말아야 한다. 임산부, 수유부, 소아에게도 권장되지 않는다.

3. Fluoxetine

Fluoxetine은 신경 말단에서 serotonin의 재흡수를 선택적으로 억제하는 SSRI (selective serotonergic and noradrenergic reuptake inhibitor)계 항우울제다. Fluoxetine은 중추적인 작용을 통해 식욕을 감소시키고 이로 인해 에너지 섭취를 감소시킴으로써 체중 감량을 유도한다. 복용하는 경우에도 식욕 저하를 보이지 않는 무반응자가 약 10% 정도 되며 이러한 경우에는 지속해서 복용하여도 체중 감소가 나타나지 않는다. 6개월 정도에 최대 효과가 나타나며 장기적으로 사용했을 때 체중이 다시 늘어나기도 한다. 부작용으로는 오심이 약 10% 정도에서 나타나고, 복통, 설사, 무력증, 졸리움, 불면, 신경과민, 월경불순, 성기능 장애 등이 나타날 수 있다. 비만의 치료로는 FDA 승인을 받지 못했다.

4. Phendimetrazine

Phendimetrazine은 신경 발단에서 norepinephrine과 dopamine의 release를 촉진하는 약물로 식욕 억제제의 역할을 한다. 비만 치료제로서는 12주 단기 사용에 한해 FDA의 허가를 받았지만 장기적으로 연구된 자료는 없으며, 이는 향정신성 약물로 분류되어 남용의 위험이 높다. 소아에서는 사용하지 않으며, 부작용으로는 안절부절, 구강건조, 변비 등이 나타날 수 있다.

1

5. Ephedrine

Ephedrine은 교감신경계에서 noradrenaline을 유리시켜 β3, β2, α1 수용체에 작용하여 열발생을 촉진시킨다. Ephedrine에 의한 체중 감량은 75%가 식욕 억제의 효과로, 25%가 대사율 증가 효과로 나타나고 있다. Ephedrine은 caffeine과 병합 투여시에만 체중 감량 효과가 나타나며, 부작용으로 어지러움, 불면증, 진전, 오심, 홍분, 빈맥, 구강건조 등이 초기에 나타날 수 있다. 장기적인 안전성이 아직 확립되지 않은 상태이며 비만 치료를 위해 FDA 승인을 받지 못했다.

6. Exolise

녹차 추출물로 제조한 비만 치료제라는 이름으로 처방없이 구입할 수 있도록 시판되고 있다. 선진국에는 사용되지 않는 약이며 국내에서만 시판되고 있다. 비만 환자에서 체중 감량 효과에 대한 근거가 없으며, 녹차 성분에 의한 이뇨 작용과 설사 유도에 의해 수분이 배출됨으로써 체중이 감량되는 것으로 여겨질 수 있다. 장기적으로 사용했을 때 안전성에 대한 확실한 근거나 없으며 부정맥, 전해질 장애 등의 부작용 가능성이 있다.

7. Aminophylline

Aminophylline은 xanthine 유도체로 열발생에 관여한다고 알려져 있다. 그러나 aminophylline 경구제제나 주사제가 비만 치료제로 체중 감량을 일으킨다는 증거는 없다. 다만 aminophylline 크림에 대해서 대퇴부에 한하여 국소 지방 변화를 비교한 연구가 있다. 그렇지만 이러한 연구에 대해서도 연구 대상 수가 극히 적어 일반화시키기가 곤란하고, 연구 방법에 문제가 많았다는 점을 지적하고 있어, 크림 제제에 대한 국소 요법에 대해서도 더 이상 연구가 진행되고 있지 않고 있다. Aminophylline이 지방 분해 작용이 있다고 하지만 비만 치료제로서 허용되지 못하고, 일부 크림 제제들도 대퇴부에만 적용한 연구들만이 있는 것은 aminophylline의 부작용 측면에서 독성이 심하기 때문이다. 심할 경우 경련, 섬망, 혼수 등에 빠질 수도 있다. 최근에는 aminophylline 크림에 대한 효용성도 부정적인 견해가 많은 실정이다. 크림 사용시에도 알레르기 유발 물질이 감작되어 차후 경구용 및 주사용 aminophylline 사용시 심각한 과민 반응이 생길 수 있으므로 사용하지 말 것을 권고하는 등 아직도 대퇴부 크림의 효과 및 안전성에 대해서 세밀한 검토가 필요함을 제시하였다. Aminophylline 제제는 체중 감량에 대한 효과가 없다는 점과 심각한 부작용으로 인한 피해의 가능성으로 인해 비만 치료를 위한 사용은 허용되지 않았다.

1

8. Isoproterenol

Isoproterenol은 비선택적 베타 아드레날린 자극제로 지방 분해 효과가 있을 것으로 생각되고 있다. 국소적 지방 분해에 대한 연구들이 나와 있지만 그로 인한 이득보다 진전, 부정맥 등의 부작용이 심한 것으로 나타나 비만 치료를 위한 사용은 허용되지 않았다.

9. Fenfluramine/Dexfenfluramine

Fenfluramine 및 dexfenfluramine은 신경 말단에서 serotonin의 release를 촉진하여 포만감을 항진시키는 약제로서 서구에서 비만 치료제로 많이 사용되어 왔고 각광을 받은 약제이다. Fenfluramine 및 dexfenfluramine을 복용했던 환자에서 심장판막질환으로 사망하는 경우가 생기는 등 치명적인 부작용을 초래하게 되자, 1997년 미국 FDA에서 제품을 수거하면서 더 이상 시판이 금지된 약물이다. 우리 나라에는 시판되고 있지 않으나 밀수입된 다이어트 약물의 주성분으로 밝혀진 바 있다.

10. Phentermine

Phentermine은 noradrenaline계 약제로 식욕을 억제하는 효과를 가지고 있다. 유럽 및 미국에서 fenfluramine-phentermine의 복합 제제로 많이 사용이 되어 왔으나 복용했던 환자에서 치명적인 부작용을 초래하게 되자 역시 판매 금지되었다.

11. Phenylpropanolamine

Phenylpropanolamine은 α1-agonist로 감기 치료제에 들어있다. 시상하부에서 α 아드레날린 수용체에 작용을 하여 식욕을 저하시킨다. 체중 감량 효과는 8주 후에 2.6 kg 정도로 나타나며, 혈압을 올리기도 한다. Phenylpropanolamine은 75 mg 이상에서 혈압 증가와 뇌경색관련성 보고가 있어 주의가 요하는 약이다.

12. Thyroid hormone

1893년 열대사 촉진제인 갑상선호르몬을 비만 치료에 이용해 보았지만 갑상선기능항진증에서 나타나는 증상 등이 부작용으로 심각하게 초래되어 더 이상 체중 감량의 목적으로 사용되고 있지 않다.

1

13. Diuretics

1967년 digitalis와 이뇨제를 혼합한 rainbow pill을 시도한 결과 사망하는 사례가 발생했다. 고혈압을 동반한 비만 환자에서 고혈압 치료 목적으로 해당되는 이뇨제를 사용할 수는 있지만 고혈압이 없는 비만 환자에서 체중 감량 효과가 있다는 어떠한 증거도 없다. 지방을 줄이는 것이 아니라 이뇨 작용에 의한 수분 배출로 전해질 이상이 나타날 수 있으며 약을 끊었을 때 부종이 심하게 나타난다. 체중 감량을 위한 목적으로 사용될 수 없다.

14. Laxatives

설사 유도제를 체중을 감량시킬 목적으로 사용할 수 없다. 식사 요법을 하면서 식사량이 감소하여 생긴 변비를 완화시키기 위해 일시적으로 사용하는 것은 변비 치료라는 목적으로 사용할 수 있지만 이 종류의 약제가 체중 감량 효과가 있다는 어떠한 증거도 없다. 지방을 줄이는 것이 아니라 역시 이뇨 작용에 의한 수분 배출로 전해질 이상이 나타날 수 있으며 약을 끊었을 때 변비가 더 심해지는 부작용을 유발할 수 있다. 체중 감량을 위한 목적으로 사용될 수 없다.

15. 약물 병합 요법

비만 치료제들을 병합하여 사용하는 것은 한 가지 약제만 사용하는 단일 요법보다 체중 감량 효과가 우수했다 라는 어떠한 근거도 없다. 다만 ephedrine과 caffeine의 병합 요법에 대한 자료가 있으나 장기적 효능과 안전성에 대한 근거가 불충분하여 FDA에서 승인하고 있지 않다. Fenfluramine과 phentermine의 병합 요법이 비만 치료를 위해 사용되었으나 심장판막질환으로 사망하는 예가 발생되어 FDA에서 수거되었다. 비만 치료만을 위한 목적으로 약제를 병용하는 것은 아직 허용되지 않고 있다. 오히려 부작용의 빈도만 증가시키고 비용 부담이 늘어나므로 병합 요법을 하지 말도록 권고하고 있다.

맺는 말

비만 치료의 목표는 표준 체중까지로의 감량이 아니라 기존 체중의 5~10% 정도만을 감소하여도 대사적인 이득이 있음을 주지시켜야 하며, 너무 급속한 체중감소는 신체에 여러 가지 무리를 초래할 수 있음을 이해시켜야 한다. 약물 치료는 비약물 치료를 대신할 수는 없으며 생활 습관 교정을 시행하면서 보조적으로 시행하여야 한다. 약물 치료는 비만의 장기적 관리의 한 부분으로 이해되어야 하며 약물 치료의 이득과 비만의 위험성을 잘 저울질하여 개개인의 건강 상태에 따라 신중하게 사용되어야 한다.

1

참 고 문 헌

1. WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO, 1998.
2. NIH-NHLBI: Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. 1998.
3. 대한비만학회. 비만치료지침. 서울: 도서출판 훈의학; 2000
4. Guerciolini R. Mode of action of orlistat. Int J Obes 1997;21(Suppl. 3):12-23.
5. Hvizdos KM, Markham A. Orlistat: A review of its use in the management of obesity. Drugs 1999;58(4):743-60.
6. Sjostom L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HPF et al. Randomized placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. Lancet 1988;352:167-73.
7. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat. JAMA 1999:281;3:235-42.
8. Van Gaal LF, Broom JI, Enzi G, Toplak H. Efficacy and tolerability of orlistat in the treatment of obesity: a 6-month dose-ranging study. Eur J Clin Pharmacol 1998;54:125-32.
9. James WPT, Avenell A, Broom J, Whitehead J. A one-year trial to assess the value of orlistat in the management of obesity. Int J Obes 1997;21(Suppl. 3):24-30.
10. Hill JO, Hauptman J, Anderson JW, Fujioka K, O'Neil PM, Smith DK, et al. Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: a 1-y study. Am J Clin Nutr 1999;69:1108-16.
11. Finer N, James WPT, Kopelman PG, Lean MEJ, Williams G. One-year treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. Int J Obes 2000;24: 306-13.
12. Rossner S, Sjostom L, Noack R, Meiders AE, Noseda G. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. Obes Res 2000;8:49-61.
13. Hauptman J, Lucas C, Boldrin MN, Collis H, Segal KR. Orlistat in the

1

long-term treatment of obesity in primary care settings. Arch Fam Med 2000;9:160-7.
14. Data on file: F. Hoffmann-La Roche Ltd.
15. Heymsfield SB. Segal KR. Hauptman J. Lucas CP. Boldrin MN. Rissanen A: Wilding JP. Sjostrom L. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. Arch Intern Med 2000;160:1321-6.
16. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, Kelley D. McGill J. Taylor T et al: Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes: a 1-year randomized double-blind study. Diabetes care 1998;21:1288-94.
17. Bray GA, Tartaglia LA: Medical strategies in the treatment of obesity. Nature 2000;404:672-7.
18. Bray GA: Use and abuse of appetite-suppressant drugs in the treatment of obesity. Ann Intern Med 1993;119:707-13.
19. Stock MJ: Sibutramine: a review of the pharmacology of a novel anti-obesity agent. Int Obes 1997;21(Suppl. 1):25-9.
20. Luque CA, Rey JA: Sibutramine: a serotonin-norepinephrine reuptake-inhibitor for the treatment of obesity. Ann pharmacother 1999;33:968-78.
21. Jones SP, Smith IG, Kelly, F, Gray JA: Long-term weight loss with sibut-ramine. Int J 1995; Obes 19(Suppl. 2):41.
22. Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, Greenway FL, Jain AK, Mendel CM et al: Sibutramine produces dose-related weight loss. Obes Res 1999;7:189-98.
23. Lean MEJ: Sibutramine: a review of clinical efficacy. Int Obes 1997;21(Suppl. 1):S30-6.
24. James WPT, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rossner S et al: Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial. Lancet 2000;356:2119-25.
25. Fanghanel G, Cortinas L, Sanchez-Reyes L, Berber A: A clinical trial of the use of sibutramine for the treatment of patients suffering essential obesity. Int J Obes 2000;24:144-50.
26. Cuellar GE, Ruiz AM, Monsalve MC, Berber A: Six-month treatment of obesity with sibutramine 15mg: a double-blind, placebo-controlled mono-

1

center clinical trial in a hispanic population. Obes Res 2000;8:71-82.
27. Data on file: Knoll Pharmaceuticals, Nottingham, UK.
28. Bach DS, Rissanen AM, Mendel CM, Shepherd G, Weinstein SP, Kelly F et al: Absence of cardiac valve dysfunction in obese patients treated with sibutramine. Obes Res 1999;7:363-9.
29. Darga LL, Carroll-Michals L, Botsford SJ, Lucas CP. Fluoxetine's effect on weight loss in obese subjects. Am J Clin Nutr 1991;54:321-5.
30. Juan D. Shin SG. Holmes T. Hughes RL. Diet-induced changes in through theophylline concentrations in an elderly asthmatic patient. Chest 1988;93: 1113-4.
31. Molnar D. Effects of ephedrine and aminophylline on resting energy expenditure in obese adolescents. Int J Obes 1993;17(Suppl. 1):S49-52.
32. Dulloo AG. Seydoux J. Girardier L. Potentiation of the thermogenic antiobesity effects of ephedrine by dietary methylxanthines: adenosine antagonism or phosphodiesterase inhibition? Metabolism 1992;41:1233-41.
33. Greenway FL. Bray GA. Regional fat loss from the thigh in obese women after adrenergic modulation. Clinic Therapeu 1987;9:663-9.
34. Hamilton EC, Greenway FL, Bray GA. Resional fat loss from the thigh in women using topical 2% aminophylline cream(abstract). Obesity Res 1993;1 (S2):95S.
35. Bray GA. Contemporary diagnosis and management of obesity. Pennsylvania, Handbooks of health care Co. 1998;247.
36. Craddock D. Anorectic drugs: use in general practice. Drugs 1976;11:378-93.
37. Jelliffe RW. Hill D. Tatter D. Lewis E Jr. Death from weight-control pills. A case report with objective postmortem confirmation. JAMA 1969;208:1843-7.
38. Conolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edward WD. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. N Eng J Med 1997;337:581-8.
39. Arner P. Adenosine, prostaglandins and phosphodiesterase as targets for obesity pharmacotherapy. Int J Obes 1993;17(S1):S57-S59.
40. Vallerand AL. Effects of ephedrine/xanthines on thermogenesis and cold tolerance. Int J Obes 1993;17(S1):S53-6.
41. Malecka-Tendera E. Effect of ephedrine and theophylline on weight loss,
1

resting energy expenditure and lipoprotein lipase activity in obese over-fed rats. Int J Obes 1993;17:343-7.

42. Dulloo AG. Ephedrine, xanthines and prostaglandin-inhibitors: actions and interactions in the stimulation of thermogenesis. Int J Obes 1993;17(S1):S35-S40.
43. Dickinson BI, Gora-Harper ML. Aminophyliine for cellulite removal. Ann Pharmacother 1996;30:292-3.
44. Collis N, Elliot LA, Sharpe C, Sharpe DT. Cellulite treatment: a myth or reality: a prospective randomized, controlled trial of two therapies, en dermologie and aminophyllne cream. Plas Recons Surg 1999;104:1110-4.
45. Terzian CG, Simon PA. Aminophylline hypersensitivity apparently due to ethylenediamine. Ann Emerg Med 1992;21:312-7.
46. Marks BL, Katz LM, Haky JE, Foss WM, Torok DJ. Spectral analysis of heart rate variability and pulmonary responses to topical applications of 2% aminophylline-based thigh cream. Int J Obes 1999;23:198-202.
47. Http://vm.cfsan.fda.gov/~dms/ga-cos13.html
48. Http://vm.cfsan.fda.gov/~dms/ga-cos202.html
49. Bracco D, Ferrarra JM, Arnaud MJ, Jequier E, Schutz Y. Efects of caffeine on energy metabolism, heart rate, and methylxanthine metabolism in lean and obese women. Am J Physiol 1995;269:E671-8.
50. Astrup A, Baeum L, Toubro S, Hein P, Quaade F. The effect and safety of an ephedrine/caffeine compound compared to ephedrine, caffeine and placebo in obese subjects on an energy restricted diet. A double blind trial. Int J Obes 1992;16:269-77.
51. 박철영, 김영설, 류미숙, 남수연, 박혜순, 김상만. 비만 환자의 치료시 시부트라민(Reductil®)의 유효성 및 안전성 평가를 위한 제 3상 다기관 공동 임상시험. 대한비만학회지 2001;10:336-47.
52. 윤영숙, 고희정, 박혜순. 아미노필린 피하 주사의 체중 감량 효과. 대한비만학회지 2001;10:325-24.

1