

비만 치료약물의 역사

삼성제일병원

김 상 만

비만치료로 가장 먼저 사용되었던 것은 갑상선 추출물이었으며, 그러나 갑상선 호르몬의 투여는 오히려 갑상선 기능 저하증을 유발하기 때문에 갑상선 기능 저하가 있는 환자가 아니면 사용되지 않는다. 이외에 Dinitrophenol이 발견되었는데, 방직 근로자가 이 약에 노출되었을 때 살이 빠지던 것에서 발견되어 두 번째 약제로 사용되었다. Dinitrophenol은 산화적 인산화를 떨어뜨린다. 그러나, 이 약물의 사용은 신경병증과 백내장 등의 심각한 부작용으로 인해 중단되었다.

이후 1937년, Dextroamphetamine이 비만의 치료 약제로 알려졌다. 그 후 30년이 흐르도록, amphetamine, 갑상선 호르몬, digitalis 등이 치료제로 각기 이용되거나 "Rainbow pills"라고 불려진 여러 색깔의 다양한 혼합 약제로 이용되어졌다. 이러한 혼합약제의 사용은 미국에서 몇 가지 사망사례가 보고되면서 중단되었다. 이 Dextroamphetamine은 중독성이 있는 amphetamine을 대체하기 위하여 생산된 약제이지만 이것도 역시 중추신경흥분 및 중독성으로 인하여 미국이나 영국 등에서는 더 이상 비만의 치료에 상용되지 않게 되었고 처방자체도 법에 의해 엄격히 제한되었다. 이러한 약물남용이 문제가 되는 약물은 phedimmetrazine 등이 보고되고 있다. 이후에 이러한 남용 문제를 해결하기 위하여 세로토닌 경로에 작용하는 fenfluramine이 생산되었다. 이러한 제제는 약물중단으로 인하여 나타나는 육체적 금단증상을 중추신경을 자극하지 않는 세로토닌 경로를 자극하는 약물이다.

이처럼 비만치료 약물 중에 식욕을 억제하는 약물은 크게 카테콜라민 제제와 세로토닌 제제 두가지로 구분되며 카테콜라민제제는 강력한 효과를 가지고 있고 세로토닌계는 부작용을 줄일 수 있는 장점을 가

지고 있다.

이중 미국과 서구에서 임상적으로 사용되어졌던 카테콜라민계 식욕억제제(Catecholamine Anorectics)에는 Diethylpropion (Tenuate, Apisate), Phentermine (Dromine, Ionamine), Mazindol, Phenylpropanolamine이다. 이중 Phenylpropanolamine은 우리나라에서 시판되었던 있는 감기약제나, 후링가울(한국센트랄제약)이라는 약제로 판매되었다가 중추신경 흥분작용으로 외국에서 사망했던 사례보고에 의해 판매 중지(1999)되었다.

세레토닌성 약물(Drug acting on central serotonergic pathways)중 대표적인 것으로 Fenfluramine (Ponderax, Pondamine), 이보다 식욕억제작용이 2배나 강력한 Dexfenfluramine (Adifax isomerase)이 개발되어 한동안 미국비만시장을 석권한 적이 있었다. 그러나, 1998년 미국에서 심장판막질환, 폐동맥 고혈압에 의한 사망 사례 등이 보고되면서 판매 중단되었다. 이외에 비만치료의 목적은 아니지만 Fluoxetine (Prozac)이 체중감강 효과가 보고되면 우리나라에서 간헐적으로 사용되어 왔다.

또한 이러한 카테콜라민제제와 세로토닌계의 장점을 살려 D-Fenfluramine과 Phentermine의 복합제제(Fen-Phen)가 개발되어 경이적인 체중감량효과가 있는 것으로 보고되었으나 이러한 것도 심장판막질환과 폐동맥 고혈압을 유발하며 판매중단되었다.

현재는 카테콜라민과 세로토닌 경로에 모두 작용하는 Sibutramine (Reductil)이 개발되어 시판되고 있으며 장기적은 연구를 진행하고 있다.

이외에 에너지 소비를 증가시키는 열생산 촉진제(Thermogenic drug)로는 갑상선 호르몬제제로 가장 처음으로 열생산촉진제로서 사용되어 체중감량의 효

과를 나타냈지만, 외부에서 투여하기 때문에 내인성 갑상선 호르몬의 생산을 억제하여 갑상선 기능저하증을 유발하고, 지방조직보다는 제지방 체중을 더 감소시키며 심장기능에 부작용을 일으키기 때문에 현재는 사용하지 않는다.

이외에 Ephedrine은 장기투여 시 지속적으로 기초 대사량 및 에너지 소비량을 증가시켜 체중감소 효과가 있으며, 식욕억제효과도 있다고 보고되어 있으며 methylxanthine이나 caffeine과 병합투여 시 열생산 효과 및 체중감량 효과는 더욱 커진다는 보고가 있다. 그러나, methylxanthine 단독 투여 시에는 이러한 효과가 없다고 보고되고 있다. 그리고, $\beta 2$ 수용체에 선택적으로 작용하는 meptin, bricanyl, salbutamol 등도 열생산 효과가 있다고 보고되고 있으나 체중감량효과는 아직 알려지지 않고 있다. 이외에 성장호르몬이 최근 유전공학의 발전으로 성장호르몬이 공급되면서 비만증 환자에서 성장호르몬 사용에 대한 관심이 높아졌다. 성장호르몬은 비만한 사람 뿐 아니라, 정상체중의 사람에서도 지방분해를 촉진시키고 질소보존작용(nitrogen conservation)을 가지나 비만증 환자에서 체중감소의 효과는 알려지지 않았다. 이러한 이유는 명확히 알려져 있지는 않지만 성장호르몬이 지방분해, 열량소비증가효과가 있는 반면에 제지방량(lean body mass)을 증가시키는 효과가 있기 때문으로 생각되고, 특히 비용 효과면에서는 많은 검토가 필요하다.

이외에 흡수억제제로 많이 사용되던 것은 섬유식품으로 음식물의 흡수를 지연시키며 위팽만감을 증가시키고, 대변량을 증가시켜 변비를 예방할 수 있는

효과를 가지고 있다. 그러나 이들의 성분이 다양하며 표준화가 어렵고 효과도 보고자마다 많은 차이가 있다. 최근에는 위장관계 호르몬과의 연관관계가 많이 연구되고 있다. 우리나라에서도 다이어트라(한독)라는 이름으로 판매되고 있으며, 그밖에 건강보조식품으로도 많이 이용되고 있지만, 비만증의 치료에 이용되기 위해서는 임상적으로 많은 연구가 이루어져야 할 것이다.

이외에 탄수화물의 흡수를 억제하는 α -glucosidase 억제제가 있으나 체중감소에는 효과가 없으며 당뇨병 환자에서 식후 고혈당을 줄이기 위해 시도해 볼 수 있다.

그리고, 지방의 과잉섭취가 비만증이나 고지혈증의 발생이나 유지에 관여할 것으로 생각되기 때문에 선택적으로 지방의 흡수를 억제하는 Terrahydrolipstatin (Ro 18-0647)은 Streptomyces toxytricini의 자연산물인 lipstatin의 합성유도체로서 췌장 lipase의 강력한 억제제로 개발되어 Xenical로 시판되고 있으며 특별한 부작용이 없고, 고지혈증이 있는 환자에서 다른방법으로 감소된 체중의 유지 및 체중감량에 도움이 된다고 보고하고 있다.

비만치료약물이 등장한 것은 그렇게 오래 전 일이 아니다. 그렇지만 짧은 기간동안 부작용이 보고된 것이 비교적 많이 있다. 그리고 이러한 비만치료약물을 보조적으로 사용되어야 하지 주된 치료로 사용되어서는 곤란하다. 이것은 비만치료의 기전이기도 하기 때문에 항상 부작용을 염두에 두고 장기적인 목포를 세우고 처방해야 할 것이다.