

현재 승인된 비만 치료 약물의 평가: 국내 임상 자료를 중심으로

울산대학교 의과대학 가정의학교실

박 혜 순

들어가는 말

비만 치료제가 국내에 시판되면서 비만 약물치료의 시대가 도래하였다. 지방 흡수 억제제인 orlistat (Xenical[®])과 식욕조절제인 sibutramine (Reductil[®])이 시판된 지 1년이 지난 시점에 비만치료제로 승인된 약물에 대해 평가를 해보는 것은 시기 적절하다고 생각된다.

다른 심혈관 질환의 치료처럼 비만 치료도 일차적으로 식사 요법과 운동을 시행해 본 다음, 체중 조절이 이루어지지 않으면 비만 치료제를 사용한다. 비만에서 약물 치료의 적응증은 서양인의 경우 체질량지수가 30 kg/m^2 이상인 경우, 혹은 27 kg/m^2 이상인 경우 심혈관계 합병증(고혈압, 당뇨병, 고지혈증)이나 수면중 무호흡증이 동반된 경우에 시도한다. 아시아인에서는 체질량지수가 25 kg/m^2 이상인 경우, 혹은 23 kg/m^2 이상인 경우 위와 같은 합병증이 동반된 경우에 약물 치료를 고려해 볼 수 있다. 소아, 임신부, 수유부, 기타 중증 질환을 가지고 있는 경우에는 비만 치료제를 사용하지 않는다. 다른 식욕억제제의 경우 단기적으로 식욕 감퇴가 나타난다 하더라도 장기적인 효과와 안전성은 확립되지 않았다. 여기에서는 현재 비만치료제로 승인된 약물에 대해 국내 임상 자료를 통해 평가해 보고자 한다.

Sibutramine (Reductil[®])

1. Sibutramine의 약리작용

Sibutramine (Reductil[®])은 신경절에서 serotonin과

noradrenaline의 재흡수를 억제하여 포만감 향진에 의한 식욕 억제 작용 및 열발생에 의한 에너지 소모를 증가시켜 체중을 감소시키는 효과가 있다. Sibutramine은 amphetamine과 같은 습관성은 없으며, dexfenfluramine이나 fenfluramine에서 나타난 심장 판막증과 같은 치명적인 부작용은 나타나지 않았다. Sibutramine의 반감기는 16시간이므로 1일 1회 복용으로 약효가 지속되고, 주로 CYP3A4 isoenzyme에 의해 간에서 대사되며, 비활성 대사물질은 소변과 대변을 통해 85% 배설된다. Sibutramine은 noradrenaline 작용으로 수축기 및 이완기 혈압이 올라갈 수 있으며, 맥박이 증가될 수 있다. 한국인 비만 환자에서 제 3상 연구를 통해 sibutramine의 유효성 및 안정성을 평가하였다.

2. 연구방법

1) 연구대상: 연구 대상은 18세 이상 65세 미만의 성인 중 체질량지수(BMI)가 30 kg/m^2 이상, 또는 $27 \sim 30 \text{ kg/m}^2$ 이면서 잘 조절되는 고혈압, 당뇨병, 고지혈증 등의 심혈관 위험인자가 있는 환자 중 임상시험 동의서에 서면 동의한 환자를 대상으로 하였다. 내분비 질환으로 인한 비만, 조절되지 않는 고혈압 환자, 심한 간기능, 신기능 장애 환자, 최근 3개월 이내에 식욕억제제 등 체중에 영향을 미칠 수 있는 약물을 복용한 환자, 임신부, 수유부, 및 최근 3개월 이내에 10% 이상 체중이 감소한 환자는 제외하였다.

2) 연구방법: 2000년 6월부터 2000년 11월까지 4개 병원에서 다기관, 이중맹검, 무작위 배정, 위약대조군 임상시험을 시행하였다. 모집된 환자는 2주간

의 스크리닝 기간 동안 식사요법을 실시하였고, 포함 기준 및 제외기준을 확인하여 적합한 대상자를 선정한 후 무작위 배정하였다. 처음 4주간 sibutramine 또는 위약 10 mg을 투여 받은 후, 4주 이후 체중 감량이 2 kg 이상 나타난 환자는 10 mg을 유지하였고, 그 이하로 감소한 환자는 15 mg으로 증량하여 8주간 더 투약하였다. 총 12주간 1일 1회 경구로 투여하였고 식사조절은 체중 kg당 20~25 kcal의 열량을 섭취하도록 권장하였다. 체중은 매 방문 시마다 동일한 체중계로 측정하였고, 혈압, 맥박을 동일한 조건에서 동일한 측정자가 측정하도록 하였다. 혈당, 혈청 지질 등 생화학적 검사는 스크리닝, 투약 시작시, 8주, 12주에 측정하였고, 이상 반응에 대해서는 투약 후 매 방문 시 마다 평가하였다.

3) 통계분석: 유효성에 대해서는 적어도 한 번 이상 시험약을 복용한 환자를 대상으로 intention-to-treat (ITT) analysis를, 시험기간 중 계획된 투약과 평가가 완료된 환자로 복용해야 할 약물의 적어도 70% 이상을 복용한 환자를 대상으로 per-protocol (PP) analysis를 실시하였다. 안전성 평가에 있어서는 약을 한 번 이상 투여 받은 환자 모두를 대상으로 평가하였다.

3. 연구결과

1) 피험자의 임상시험 참여상태: 총 115명의 피험자가 등록되었으나, 16명이 선정기준에서 탈락되어 총 99명의 피험자가 치료군 50명, 위약군 49명으로

무작위 배정되었고 이중맹검에 의해 약이 투여되었다. 9명이 시험 도중 탈락되어 90명이 임상시험을 완료하였다. 탈락된 9명은 치료군 6명, 위약군 3명이었으며, 탈락된 사유는 방문일 미준수, 환자 자의로 철회한 경우, 부작용으로 복용을 중단한 경우 등이었다.

2) 연구자의 특성: 치료군과 위약군 사이에 평균 연령, 체중, BMI, 체지방율, 열량 섭취에 유의한 차이는 없었다(표 1).

3) 유효성 평가: PP 분석을 시행한 결과 5% 이상의 체중 감소를 나타낸 경우가 치료군의 68.2%, 위약군의 13.0%에서 나타나 유의한 차이를 보였다($P=0.001$)(그림 1). 10%의 체중 감소를 보인 경우는 위약군에는 없었으나 치료군에서는 18.2%에서 관찰되었다. ITT 분석시에는 치료군의 60%, 위약군의 12.2%에서 5% 이상의 체중 감소 효과를 보였다. 치료군에서 4주 후 용량을 증가시킨 경우는 34.1%이었으며, 용량을 증가시킨 환자 중 5% 이상 체중이 감소된 경우는 46.7%이었다. 체중감소치는 PP 분석시 치료군에서 5.9 ± 3.8 kg, 위약군에서 1.6 ± 2.6 kg를 나타내어 치료군에서 4.3 kg 더 많이 감소된 것으로 나타났다. 치료군에서의 투여기간별 체중 감소치를 보면, 투여 4주 후 3.1kg, 8주후 4.7kg, 12주후 5.9kg의 체중 감소 효과를 보였다(그림 2). 혈압 및 혈청지질의 변화 정도는 PP 분석시 구간 유의한 차이는 없었다.

Table 1. Patient characteristics at baseline.

Variables	Sibutramine	Placebo	P value
No. of patients	50	49	NS
Age (years)	31.1±8.8	34.5±10.2	NS
Weight (kg)	89.0±14.8	83.9±12.7	NS
Body mass index (kg/m ²)	32.9±3.7	32.2±3.1	NS
% Body fat (%)	39.9±7.5	41.1±6.1	NS
Calorie intake (kcal/day)	2270.8±660.8	2070.7±68.2	NS

Data: mean±SD, NS: not significant.

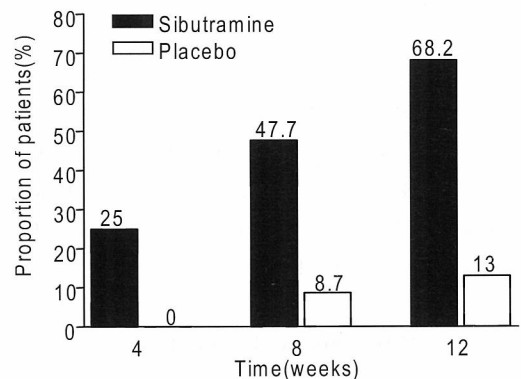


Figure 1. Proportion of patients maintaining an at least 5% weight loss (PP analysis).

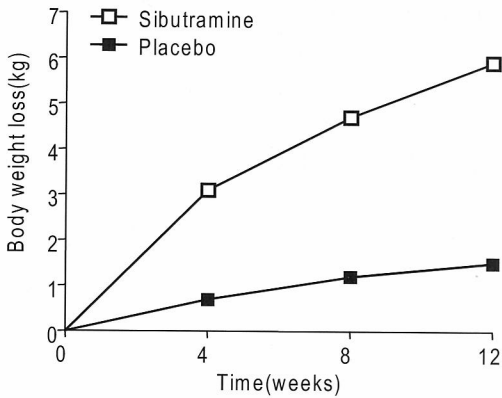


Figure 2. Mean body weight change during 12 weeks (PP analysis).

4) 안전성 평가: 본 연구에 참여한 피험자 99명에 대해 연구 시작 8주 후와 종료 시 및 약물복용 중단 시에 투여와 관련된 이상 반응에 대해 평가하였다. 모든 피험자에서 중대한 이상 반응을 나타낸 환자는 1예도 없었으나, 이상 반응으로 시험을 중지한 경우가 식욕감소 1예, 두통 1예, 복통 1예로 총 3예가 있었다. 이상 반응은 치료군에서 58.0%, 위약군에서 48.9%에서 발생하였으나 군간에 유의한 차이는 없었다. 발생 건수 또한 치료군에서 49건, 위약군에서 30건의 이상 반응이 있었으나 군간 유의한 차이는 없었다. 치료군에서 식욕감소 20.0%, 두통 14.0%, 변비 12.0%의 순으로, 위약군에서 식욕감소 12.3%, 두통 2.0%, 변비 4.0%으로 나타났다(표 2). 시험 전후의 혈압은 수축기 혈압과 이완기 혈압 모두에서 군간 유의한 차이가 없었다. 맥박은 시험시작 후 8주 때부터 유의한 차이를 보여 치료군에서 위약군보다 평균 6~7회/분 증가한 것으로 나타났다.

Orlistat (Xenical®)

1. Orlistat의 약리작용

Orlistat는 장내에서 lipase를 억제하여 섭취한 식이 지방의 소화와 흡수를 억제한다. Orlistat가 장내로 들어오면 lipase의 활성 부위에 부착하여 중성지방의 가수분해를 방해하게 되며 소화되지 않은 중성지방

Table 2. Comparison of adverse events.

	Sibutramine (%) n=50	Placebo (%) n=49
Anorexia	10 (20.0)	6 (12.3)
Headache	7 (14.0)	1 (2.0)
Constipation	6 (12.0)	2 (4.0)
Overall adverse events	29 (58.0)	24 (48.9)

이 대변으로 배설되게 된다. 위장관계에서 다른 효소에는 작용하지 않고 lipase에만 선택적으로 작용하여 섭취한 지방의 약 30% 정도는 흡수하지 않고 배설시킴으로써 체중 감량을 유도하게 된다. Orlistat는 120 mg을 1일 3회 식사 직후 혹은 1시간 이내에 복용하는데 체내에 거의 흡수되지 않고 대변으로 97%가 배설된다.

2. 연구방법

1) 연구대상: 연구 대상은 16세 이상 75세 미만의 성인 중 체질량지수(BMI)가 25 kg/m² 이상이면서 체중 조절을 위하여 orlistat를 처방 받고 1회 이상 추적 내원한 경우로 하였다.

2) 연구방법: 2001년 3월부터 2001년 11월까지 7개 병원에서 다기관, 전향적, 관찰 연구로 진행되었다. 등록된 환자는 식요소법에 대해 평소보다 약 500 kcal 적게, 지방 섭취량이 총열량의 20% 수준이 되도록 상담을 받았고, 운동 교육과 함께 orlistat를 120 mg 1일 3회 복용하도록 하였다. 체중은 매 방문 때마다 동일한 체중계로 측정하였고, 혈압 및 혈당, 혈청 지질 성분은 초진시의 스크리닝에서 이상이 있는 경우만 추적 검사하였다. 이상 반응에 대해서는 매 방문 때마다 평가하였으며 투약 시작 시, 12주, 24주 후의 유효성과 안전성에 대해 평가하였다.

3) 통계분석: 유효성에 대해서는 적어도 한번 이상 시험약을 복용한 환자를 대상으로 intention-to-treat (ITT) analysis와, 12주, 24주까지 복용을 완료한 환자를 대상으로 per-protocol (PP) analysis를 실시하였다. 안전성 평가에 있어서는 약을 한 번 이상 투여받은 환자 모두를 대상으로 평가하였다.

3. 연구결과

1) 피험자의 임상시험 참여상태: 총 891명이 등록되었으며 중간 결과로 335명에 대한 자료를 분석하였다. 335명 중 12주 후에 168명, 24주 후에 104명이 내원하여 각각 50%, 31%가 추적되었다. 탈락된 사유는 방문일에 내원하지 않은 경우, 부작용으로 복용을 중단한 경우, 비용 부담, 임신 등으로 복용을 철회한 경우 등이었다.

2) 연구자의 특성: 연구 대상의 평균 연령은 42.7세, 평균 체중은 81.7 kg, 평균 BMI는 30.9 kg/m²였다(표 3). 전체 대상 중 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 간질환을 동반한 경우가 각각 26.9%, 11.4%, 15.3%, 12.0%였다.

Table 3. Patient characteristics at baseline.

Variables	Men	Placebo	Total
No. of patients (%)	107 (31.9)	228 (68.1)	335 (100.0)
Age (years)	42.8±12.2	42.7±12.5	42.7±12.4
Weight (kg)	92.0±14.0	77.0±10.3	81.7±13.5
Body mass index (kg/m ²)	31.0±3.4	30.9±3.6	30.9±3.5

Data: mean ±SD.

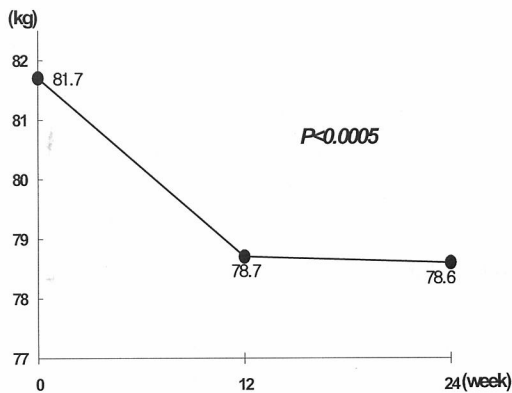


Figure 3. Effect of orlistat on body weight (ITT analysis).

3) 유효성 평가: ITT에 의한 분석으로는 처음 81.7 kg에서 24주 후 78.6 kg으로 유의하게 감소되는 현상을 보였고(그림 3), PP에 의한 분석으로는 24주 후 5.2 kg이 감소되어 유의하게 감소된 것으로 나타났다. PP 분석에서 24주 후 5% 이상, 10% 이상 체중이 감소된 경우가 각각 48.1%, 14.1%였다(그림4).

4) 안전성 평가: 이상 반응으로는 204건수가 보고되었고 소화기계 증상을 불편하다고 호소한 경우가 55.8%였다. 지방/유상분변 21.2%, 유상배출 9.6%, 가스배출 6.6% 등의 순으로 나타났고(표 4), 그 외 월경불순이 2.2%에서 나타났으나 심각한 부작용은 보고되지 않았다.

Table 4. Adverse events assessed by physicians.

Adverse events	Frequency (%)
GI trouble	55.8
Oily/fatty stool	21.2
Oily evacuation	9.6
Flatulence	6.6
Frequent defecation	5.4
Abdominal discomfort	4.8
Fecal incontinence	3.6
Oily spotting	2.4
Irregular menstruation	2.2

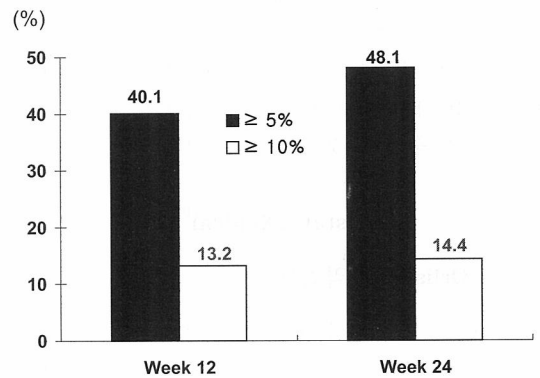


Figure 4. Percentage of patients who lost ≥5% and ≥10% of initial body weight (PP analysis).

맺는 말

비만의 치료는 고혈압, 당뇨병, 고지혈증과 같이 식사요법과 운동을 하여도 호전되지 않을 때 약물 치료를 고려해 볼 수 있으며, 비만 치료제의 복용을 통해 얻을 수 있는 이득과 손실을 잘 따져 보아 신중하게 약물 치료를 시작해야 한다. 다른 만성질환처럼 비만도 약물 치료로 단기간에 해결시킬 수 있는 것이 아니며, 장기적인 관리 속에 약물 치료가 일부를 담당할 뿐이다. 현재 국내에 시판되고 있는 sibutramine 과 orlistat 모두 한국인에서 안전하게 체중 감량 효과를 나타내는 것으로 여겨지고 있지만 두 약제를 병용 투여하는 것은 권장되고 있지 않다. 그 이유는 한 가지 약제를 사용할 때에 비해 부작용은 더 많이 발생하고, 체중 감소 효과는 비슷하게 나타나 비용-효과 측면을 고려하더라도 추가적인 이득이 없기 때문이다.

현재 비만 치료제의 사용이 제도적인 틀에 구애받지 않는다고 하여 적응증이 되지 않는 경우에도 처방을 하거나 입증되지 않는 약제를 복합 처방하는 것은 오히려 국민 건강을 해치는 일이므로, 심혈관 질환 개선이라는 차원에서 근거에 입각하여 유효성과 안전성이 확립된 방법으로 치료해야 한다. 비만치료제의 복용이나 처방을 가볍게 생각하는 경향이 있는데, 과거의 비만 치료제가 남긴 결과나 최근 여성호르몬 사건을 보더라도 반드시 필요한 환자에게 신중하게 처방해야 한다. 비만하지도 않으면서 단지 살을 빼고 싶다는 사람들을 더욱 더 마르게 하기보다는 여러 가지 건강 문제로 허덕이는 비만 환자에게 체중 감량을 올바르게 권고하여 건강 문제를 개선시켜 주는 것이

일차의료의사의 역할이 아닌가 싶다. 비만치료제의 처방 행태가 불균형에서 벗어나고 비만치료제가 반드시 필요한 환자가 비용의 한계를 극복할 수 있도록 제도적 뒷받침이 마련되어야 한다.

참 고 문 헌

1. Obesity WHO. Preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO, 1998.
2. NHLBI. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report: 1998.
3. 보건복지부. 1998년 국민건강영양조사
4. 통계청. 2000년도 사망원인통계결과
5. 대한비만학회. 비만의 진단과 치료: 아시아·태평양지역 지침. 서울: 한의학: 2000.
6. Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: Obesity as a major risk factor for coronary heart disease. *Circulation* 1998;97:2099-100.
7. Berke EM, Morden NE. Medical management of obesity. *Am Fam Physician* 2000;62:419-26.
8. Kopelman PG. Emerging management strategies for obesity. *Int J Obes* 1998;21 suppl 1:7-11.
9. Guerciolini R. Mode of action of orlistat. *Int J Obes* 1997;21 suppl 3:12-23.
10. Stock MJ. Sibutramine: a review of the pharmacology of a novel anti-obesity agent. *Int Obes* 1997; 21 suppl 1:25-9.
11. 박철영, 김영실, 류미숙, 남수연, 박혜순, 김상만. 비만 환자의 치료시 시부트라민(Reductil[®])의 유효성 및 안전성 평가를 위한 제 3상 다기관 공동 임상시험. *대한비만학회지* 2001;10(4):336-47.
12. Park HS. Post-marketing evaluation of the efficacy and tolerability of Orlistat in Korean obese patients. *J Kor Acad Fam Med* 2002;23(4) suppl:62-3.