개발 중인 비만 치료 약물의 소개

인제대학교 상계백병원 비만센타

강 재 헌

비만을 효과적으로 치료하기 위해서는 지속적인 식사요법, 운동요법과 행동수정요법이 필수적이다. 하지만 비만 치료가 끝나고 4년 후에 빠진 체중의 절반만이라도 다시 늘지 않고 유지하고 있는 사람은 10~30%에 불과하다. 이러한 낮은 성공률을 높이기 위해 일부 환자에서는 적절한 약물치료가 도움이 될 수 있지만 현재 처방 가능한 약물은 제니칼, 리덕틸 등에 불과하다. 여기에서는 현재 임상실험 중으로 곧 출시가 예상되는 비만 치료 약물들을 소개하도록 하겠다(표 1).

Posatirelin

이 물질은 TRH 유사물질로서 쥐에 주사 시 산소 소비와 갈색 지방 조작의 활성을 자극하여 체중 증가를 감소시키는 것으로 알려져 있다. 이러한 열 생산 작용은 아마도 중추신경계에서 갈색 지방 조직으로 교감신경 자극을 함으로써 이루어지는 것으로 보인다.

Sertraline

Sertraline은 불안증과 우울병의 치료제로 허가 받은 선택적 세로토닌 재흡수 억제제이다. 이 약제는 비만 치료제로 허가를 받지는 못했지만, 비공식적으로(off-label) 사용되고 있다. 최근 연구에 따르면 이 약제는 식욕 억제를 통해 체중 감소를 일으키는 것으로 보이며(Mayer & Walsh, 1998), 인슐린 감수성을 향상시킬 수도 있다(Maheux et al., 1997).

Topiramate

이 약제는 이미 항전간제로 판매되고 있다. 이 약제는 GABA를 자극하고 글루타메이트 수용기에 길항작용을 하는 sodium-channel blocker이다. 현재 Johnson & Johnson이 비만 치료제로 3상 임상시험을 진행하고 있다. 주된 문제는 이 약제는 상당한 부작용이

표 1. 제 II상 또는 III상 실험 중인 비만 치료 약물

약물	상태	작용 기전	제조사
Posatirelin	III상	TRH analogue	Dainippon
Sertraline	III상	SSRI	Pfizer
Topiramate	III상	GABA agonist, glutamate agonist, sodium-channel blocker	Johnson & Johnson
Bupropion	II상	Dopamine reuptake inhibitor	Glaxo-Wellcome
Enterostatin	II상	Unknown receptor	AstraZeneca
Linititript	II상	CCK-A antagonist	Sanofi
Pegylated leptin	II상	Anorectic	Hoffmann La Roche
AD 9677	II상	β_3-Adrenergic agonist	Dainippon

있다는 점이다. 졸음, 현기증, 운동 실조, 신 결석 등이 나타날 수 있고, 말과 행동이 느려지는 등 부작용이 많기 때문에 효능과 부작용을 저울질하여 적응증이 되는 비만 환자의 비율이 어느 정도 될 것인가 하는 문제가 있을 수 있다.

Bupropion

이 약제는 우울병의 치료와 금연보조제로 사용되고 있다. 이 약제는 도파민과 아마도 노르아드레날린 재흡수를 억제함으로써 주로 작용하고, 5-HT 재흡수에는 상대적으로 영향이 거의 없다. Bupropion은 우울병 환자가 비만한 경우에는 체중 감소 효과가 있지만, 저체중 우울병 환자에는 체중을 늘리는 효과가 있다. Gadde(1999) 등의 연구에 따르면 Bupropion은 우울병이 없는 비만 환자에서도 체중 감소를 촉진한다고 한다. 이 약제가 비만 치료 약제로 사용할 정도로 효과가 큰 지에 대해서는 추가 연구가 필요하다. 만약 금연 시 체중 증가를 어느 정도 줄일 수 있다면 이 약제의 금연보조제로서의 가치가 더 높아질 수 있다.

Enterostatin

Enterostatin은 소장에서 생성되는 펩타이드으로 위장관으로부터 흡수되어 강력한 식욕 억제 효과를 나타내는 것으로 알려져 있으며, 특히 기름진 음식 섭취를 억제하는 효과가 크다고 한다. Enterostatin의 식욕 억제 효과는 U 모양의 양-반응 관계를 보여 고용량은 효과가 없다.

Linititript (CCK-A 길항제)

가장 오래 전부터 발견된 포만호르몬 중 하나인 Cholecystokinin (CCK)은 음식에 의해 소장에서 혈류로 분비된다. CCK는 여러 단계로 작용하는 것으로 보이고, 위 유문부(CCK_A)와 시상하부(CCK_B)에 CCK 수용기가 존재한다. 그 포만 효과는 유문부가 닫히면서 위 팽창으로 인한 것으로 보이며, 이 신호는 CCK_A 수용체와 연결된 미주 신경으로 전달된다. 흥미로운 것은 외측 시상하부로 전달되는 과정에 CCK가 CCK_B 수용기에 신경전달물질로 작용한다. 이 CCK_A와 CCK_B 자극제 둘 다 비만 치료 약물로 연구되고 있다.

Pegylated leptin

렙틴은 유전적으로 비만한(ob/ob) 쥐에서 돌연변이된 OB 유전자의 산물이다. 렙틴이 비만 치료 약물로서의 가능성을 주목 받게 된 것은 비만한 사람에서 혈중 렙틴 수치가 높다는 사실이 알려지면서부터이다. Pegylated leptin은 polyethylene glycol에 공유 결합된 렙틴으로서 혈중 중성지방과 콜레스테롤 수치를 낮추고 식욕을 줄이는 것으로 알려졌다. 하지만 12주 후에는 체중이나 신체 조정에 의미 있는 효과가 없는 것으로 나타났다.

AD 9677 (β3-adrenoreceptor agonist)

제 1세대 β_3-adrenoreceptor agonist는 쥐 실험에서 열 생성 및 체중 조절 효과가 보고되어 관심을 끌기 시작했다. 비만한 설치류에서 이 물질은 기초대사율을 높임으로써 상당한 체중 조절 효과를 나타내었다. 또한 비만하고 인슐린 저항성이 있는 설치류에서 인슐린 저항성 개선 효과가 있는 것으로 보고되었다. 이러한 효과는 의미 있는 체중 조절 효과를 나타내는 용량보다 저용량에서도 효과가 있는 것으로 나타났다. 하지만 이 1세대 물질의 임상 실험 효과는 만족스럽지 못하다. 일부 실험에서 열 생성 효과가 나타나고, 근육을 유지하면서 체중이 감소되며, 인슐린 작용을 개선하기는 했지만, β_1 및 β_2 아드레날린 수용기와 관련된 부작용이 나타났다. 이러한 실망스러운 결과에도 불구하고 기초대사율과 인슐린 작용에 대한 효과 때문에 여러 제약회사에서 β_3 아드레날린 수용기에 대한 연구에 초점을 맞추고 있다.

참 고 문 헌

1. Collins P, Williams G. Drug treatment of obesity: from past failures to future successes? Br J Clin Pharmacol 2001;51:13-25.
2. Clapham JC, Arch JRS, Tadayyon M. Anti-obesity

drugs: a critical review of current therapies and future opportunities. Pharmacology & Therapeutics 2001;89:81-121.
3. Rosenfeld WE. Topiramate: a review of preclinical, pharmacokinetic, and clinical data. Clin Ther 1997 Nov-Dec;19(6):1294-308.
4. Askanas V, Engel WK, Eagleson K, Micaglio G. Influence of TRH and TRH analogues RGH-2202 and DN-1417 on cultured ventral spinal cord neurons. Ann N Y Acad Sci 1989;553:325-36.