

국내에서 현재 장기간 사용목적으로 선택할 수 있는 비만 치료약제의 작용기전과 임상응용

김 경 곤 | 가천대학교 의과대학 가정의학과

Mechanisms of action and clinical applications of anti-obesity drugs currently available in Korea

Kyoung-Kon Kim, MD

Department of Family Medicine, Gachon University College of Medicine, Incheon, Korea

Over the last 5 years, the Korean Ministry of Food and Drug Safety has approved four anti-obesity drugs for long-term weight management. In this review, the mechanisms of action and clinical applications of lorcaserin, naltrexone/bupropion, liraglutide, and phentermine/topiramate have been clarified. Lorcaserin stimulates proopiomelanocortin/cocaine- and amphetamine-regulated transcript neurons in the arcuate nucleus. Naltrexone/bupropion reduces body weight by controlling the hedonic reward system of food intake. The hypophagic effect of liraglutide depends on the direct activation of the proopiomelanocortin/cocaine- and amphetamine-regulated transcript neurons and indirect suppression of neuropeptide Y/agouti-related peptide neurons through gamma-aminobutyric acid-dependent signaling, with an additional thermogenic effect. Phentermine/topiramate induces weight loss by elevating the norepinephrine levels in the hypothalamus, reducing energy deposition in the adipose tissue and skeletal muscle, and elevating the corticotropin-releasing hormone in the hypothalamus. In patients with high cardiovascular risks or type 2 diabetes mellitus, lorcaserin and liraglutide are appropriate. In patients with mood disorders, naltrexone/bupropion could be considered as the first choice of therapy. Notably, lorcaserin and liraglutide are neutral in the aspect of sleep disorder. In case of obese individuals with obstructive sleep apnea, liraglutide or phentermine/topiramate would be selected as the treatment option. These four drugs should be used after considering the patients' co-morbidities of obesity.

Key Words: Anti-obesity agents; Pharmacology; Hypothalamus

서론

적게 먹고 많이 움직이면 체중을 줄일 수 있다는 것은 분명하다. 하지만 섭취량 감소와 활동량 증가만으로 유의한 체

중감량을 유도하거나 감량된 체중을 오랜 기간 유지하는 것은 매우 어렵다. 식사량과 활동량을 조절하는 것이 우리 의식수준의 문제가 아니라, 오랜 진화 과정을 통해 우리 몸 안에 탑재된 섭식행위 조절 및 에너지 대사와 관련된 생리기전의 문제이기 때문이다. 진화 과정에서 대부분의 시간에 섭취할 수 있는 음식의 양은 제한적이었고 음식을 확보하는 과정에서 소모되는 열량은 매우 많았다. 하지만 최근 백 년도 안 되는 짧은 시기에 세계의 많은 지역에서 음식의 양이 폭발적으로 늘어나고 음식을 확보하는데 필요한 활동량이 대폭 줄어드는 급격한 환경변화가 발생했다. 그에 따라 우리나라를 포함한 많은 나라에서 비만의 유병률이 매우 빠른 속도로 늘

Received: October 30, 2019 **Accepted:** November 8, 2019

Corresponding author: Kyoung-Kon Kim
E-mail: zaduplum@gilhospital.com

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Currently available anti-obesity drugs for long-term weight management

Drug	Drug category	Mechanism of action	Effect of weight reduction	CV safety	AE profile	Controlled substance
Orlistat	Gastric/pancreatic lipase inhibitor	Inhibits gastric/pancreatic lipase	Mild	Good	Mild	No
Lorcaserin	5-HT _{2C} receptor agonist	Stimulates POMC/CART neurons in arcuate nucleus	Mild	Good	Mild	Yes
Naltrexone/ bupropion	Opioid antagonist/ anti-depressant	Decreases hedonic impact by blocking MOP-R in hypothalamus Decreases incentive motivation of food by elevating dopamine levels in the hypothalamus	Moderate	NA	Moderate	No
Liraglutide	GLP-1 receptor agonist	Stimulates POMC/CART neurons directly Inhibits NPY/AgRP indirectly via GABA-dependent signaling	Moderate	Best	Mild	No
Phentermine/ topiramate	Sympathomimetic amine/ antiepileptic drug	Phentermine: Elevates norepinephrine levels in hypothalamus Topiramate: Reduces energy deposition in adipose tissue and skeletal muscle Elevate CRH in hypothalamus	Strong	NA	Cautious	Yes

CV, cardiovascular; AE, adverse event; POMC, proopiomelanocortin; CART, cocaine- and amphetamine-regulated transcript; MOP-R, mu-opioid receptor; NA, not available; GLP-1, glucagon-like peptide 1; NPY, neuropeptide Y; AgRP, agouti-related peptide; GABA, γ -aminobutyric acid; CRH, corticotropin-releasing hormone.

어나고 있다. 지금의 비만 유행은, 비만의 예방과 치료를 개인의 의지에 맡길 수 없는 상황이며, 공중보건 측면의 정책적 접근과 의료인에 의해 제공되는 수동적 치료가 반드시 필요한 상황이다.

비만에서 의료인에 의해 제공되는 수동적 치료법으로는 약물요법과 수술요법이 있다. 비만 약물요법의 역사는 1800년대 말 갑상선호르몬을 사용하던 것까지 기원을 거슬러 올라갈 수 있는데, 지난 백여 년 간 다양한 치료약제가 사용되었으나, 불행하게도 20개 이상의 약제들이 부작용 때문에 전 세계적으로 혹은 일부 지역이나 국가에서 사용 금지된 바가 있다[1]. 비만은 유병률이 매우 높은 질병이며 비만인은 심혈관질환 등 여러 합병증을 동반하고 있기 때문에, 비만 치료에 사용되는 약제는 높은 안전성이 필요하다. 비만은 대부분의 경우 완치가 불가능하고 시간이 지날수록 점차 악화되기 때문에 고혈압이나 당뇨병에서의 약물치료와 마찬가지로 장기간 조절한다는 개념으로 약물요법을 시행하는 것이 바람직한데, 2019년 11월 현재 우리나라에서 장기 투여에 대한 허가를 받은 비만 치료약제는 오르리스타트(Orlistat), 로카세린(Lorcaserin), 리라글루타이드(Liraglutide), 날트렉손/부프로피온(Naltrexone/bupropion), 펜터민/토피라메이트(Phentermine/topiramate)이며, 이들의 특성은 Table 1에 요약되어 있다. 이 중 오르리스타트를 제외한 나머지 약제

들은 모두 최근 5년 이내에 사용 승인을 받았다. 본 종설에서는 장기 투여에 대해 최근 승인받은 약제들의 작용기전과 임상에서 사용 시 고려해야 할 점을 기술하고자 한다. 이 약제들의 부작용과 안전성에 대해서는 기존의 문헌에서 서술된 바 있다[2].

항상성 체계와 쾌락보상 체계

개체가 무엇을 얼마나 먹을 것인지 결정하는 방식은 복잡하며 이에 관한 많은 연구들이 진행되었지만 아직도 이 방식이 완전히 밝혀진 것은 아니다. 개체의 섭식행위에 관여하는 인자로는 감각, 인지, 기억, 감정, 체내에 저장된 에너지의 양, 현재 섭취하는 음식에 포함된 영양성분 등이 포함된다. 중추 신경계에서 개체의 체중을 결정하는 시스템은 크게 두 가지로 나누어서 생각할 수 있는데, 하나는 항상성 체계이고 다른 하나는 쾌락보상 체계이다. 항상성 체계는 섭취하는 에너지와 소모하는 에너지 사이의 균형을 맞추으로써 비교적 일정한 체중을 유지하도록 하는 체계인데, 이 체계는 개체가 비교적 일정한 체중을 유지하는 기전을 이해하는데 도움을 주지만, 환경변화에 따른 비만의 급격한 증가를 설명하기에 불충분하다. 쾌락보상 체계는 음식의 풍

미, 음식 획득의 동기와 용이성, 음식에 관련된 신호에 따라 섭식행위를 조정하는 체계인데, 중독행위에 관련되어 연구되었던 결과들이 지나친 음식 섭취에도 비슷하게 적용될 수 있다는 것이 밝혀지면서 과도한 음식섭취로 인한 비만 발생의 이유를 설명하는데 사용되는 체계이다. 하지만 실제로는 이 두 체계가 서로 다른 별개의 체계가 아니라 밀접하게 얽혀서 함께 체중을 결정하게 된다. 여기에 관여하는 신경해부학적 구조로는 복측피개영역, 중격의지핵, 배쪽 창백, 전전뇌피질, 안와전두피질, 대상회, 뇌섬, 해마, 편도, 시상하부의 외측시상하부구역, 시상하부 뇌실방핵, 등쪽내측 시상하부핵, 복내측 시상하부핵, 궁상핵, 고립로핵, 결절 신경절 등이 있으며, 이들이 네트워크를 이루어 서로 신호를 주고받음으로써 개체의 섭식행위와 체중을 조절한다[3]. 중추신경계에서의 이 두 체계 각각과 이들의 연관성에 대한 자세한 내용은 기존 문헌을 참고하기 바란다[4-6]. 본고에서는 현재 사용할 수 있는 약제의 작용기전과 관련된 부분만 개략적으로 언급하고자 한다.

에너지 항상성과 시상하부 궁상핵

개체가 에너지 항상성을 유지하기 위해서는 체내에 저장되어 상당 기간 사용할 수 있는 에너지 양, 섭식행위를 통해 갑자기 체내로 들어온 에너지 양, 음식에 대한 접근성, 음식획득을 위해 소모해야 하는 에너지, 음식획득 행위에 따른 위험도, 과거 해당 음식의 섭식 행위에 대한 경험과 기억, 체내에 필요한 에너지 양 등의 정보가 필요하다. 시상하부와 시상하부의 궁상핵은 이러한 정보들을 모으는 데 해부학적으로 유리한 위치와 구조를 가지고 있다. 항상성 체계의 복잡한 신호전달 과정을 단순화하여 설명하자면, 체액과 신경을 통해 궁상핵에 전달된 신호는 두 그룹의 뉴런에 전달되어 음식 섭취와 에너지 소비를 조절하게 된다. 한 그룹의 뉴런은 neuropeptide Y (NPY) 및 (혹은) agouti-related peptide (AgRP)를 나타내는 뉴런이며, 이는 Y 수용체를 통해 체중을 증가시키는 쪽으로 신호를 전달한다. 다른 그룹의 뉴런은 proopiomelanocortin (POMC) 및 (혹은) cocaine-

and amphetamine-regulated transcript (CART)를 표현하는 뉴런인데, POMC는 α -melanocyte-stimulating-hormone으로 분해되어 melanocortin 3와 4 수용체를 자극함으로써 체중을 감소시키는 쪽으로 신호를 전달한다. 단순하게 말해서, 궁상핵의 POMC/CART 뉴런은 체중을 감소시키는 뉴런인 반면, NPY/AgRP 뉴런은 체중을 증가시키는 뉴런이다.

포만감과 세로토닌

세로토닌(serotonin, 5-hydroxytryptopan, 5-HT)은 중추와 말초에 모두 존재하는 모노아민 신경전달물질 중 하나이다. 세로토닌의 수용체는 매우 다양한데, 현재 5-HT₁R부터 5-HT₇R까지 7개의 패밀리로 분류되고 그 안에 또 다양한 아형이 존재한다. 이 수용체들을 통해 세로토닌은 인지, 감정, 성 행동, 섭식 행동, 평활근 수축, 혈소판 응집 등에 관여한다. 섭식행동에 관한 세로토닌의 역할을 살펴보면, 뇌실에 세로토닌 작용을 방해하거나 세로토닌 합성을 방해하는 물질을 투여하면 음식섭취량이 늘어나는 반면, 세로토닌이나 세로토닌의 전구체인 5-hydroxytryptophan를 투여하면 섭취량이 감소한다[7-10]. 또한 세로토닌 분비를 유발하고 재흡수를 억제함으로써 신경 시냅스의 세로토닌 농도를 높이는 텍스펜플루라민을 사람에게 투여하면 체중이 감소한다[11]. 이와 같이, 오래 전부터 섭식에 관련한 중추신경계에서의 세로토닌의 작용은 전반적으로 식욕을 억제하는 경향으로 생각된다.

세로토닌의 여러 수용체에 대한 친화성이 각기 다른 여러 물질들을 이용하여 각기 다른 세로토닌 수용체의 기능을 알아볼 수 있다. 이 물질들을 이용한 연구에 따르면, 여러 세로토닌 수용체 중 주로 5-HT_{1B}와 5-HT_{2C}가 포만감 유발에 관여한다[12]. 세로토닌의 포만감 유발 효과는 주로 궁상핵의 POMC/CART 뉴런과 NPY/AgRP 뉴런에 있는 세로토닌 수용체에 결합함으로써 나타나며, 시냅스 후 뉴런의 melanocortin 4 수용체를 통해 식욕에 개입하게 된다. 세로토닌이 NPY/AgRP 뉴런의 5-HT_{1B}수용체(5-HT_{1BR})에 결

합하면, NPY/AgRP 뉴런의 체중증가 효과 자체를 억제함과 동시에 이 뉴런이, γ -aminobutyric acid (GABA) 신호 전달을 통해 POMC/CART 뉴런을 억제하는 작용까지 방해한다[13]. 즉, NPY/AgRP 뉴런의 5-HT_{1B}R이 활성화되면 NPY/AgRP 뉴런 자체가 억제되고 POMC/CART 뉴런은 간접적으로 활성화된다. 그와 함께, 세로토닌이 POMC/CART 뉴런의 5-HT_{2C}R에 결합하면 직접적으로 POMC/CART 뉴런의 작용을 활성화하여 포만감을 유발한다[13].

로카세린은 5-HT_{2C}R에 대한 선택적 효현제로서, POMC/CART 뉴런을 활성화시켜서 체중을 감량시킨다. 펜플루라민은 심장판막질환 등 심각한 부작용을 유발하여 퇴출된 바 있는데, 이는 5-HT_{2B}R의 유사분열 촉진효과에 의한 것임이 밝혀졌고, 이 때문에 다른 부작용이 없으면서 식욕에 관여하는 세로토닌 수용체에만 선택적으로 작용하는 약제를 개발하게 되었으며, 그 과정에서 로카세린이 만들어졌다. 식욕에 관계된 다른 세로토닌 수용체인 5-HT_{1B}R은 식욕증추 외에 뇌혈관을 비롯한 혈관에 존재하여 혈관수축에 관여하며 수마트립탄과 같은 편두통 급성 치료제들이 이 수용체의 효현제이다. 5-HT_{1B}R의 이러한 특성을 비추어 볼 때 5-HT_{1B}R 효현제를 식욕 억제제로 사용하는 것은 어려울 것이다. 로카세린은 5-HT_{1B}R에 대한 작용은 없이 5-HT_{2C}R에만 작용하는 약제이기 때문에, 체중감량 성적은 다른 비만 치료약제들에 비해 약한 편(최대 초기 체중의 -5.8%)이지만, 부작용은 매우 적은 안전한 약제이다.

쾌락보상 체계와 아편양 물질 및 도파민

쾌락보상 체계는 에너지나 영양분이 필요한 만큼 충분히 있는 상황에서도 맛있는 음식에 대한 선호 때문에 음식을 섭취하게 하는 체계이다. 뮤 아편양 수용체(mu-opioid receptor, MOP-R)를 통한 변연계에서의 아편양 전달체계는 맛있는 음식에 쾌락적 가치를 부여하고 맛있는 음식과 연관된 신호를 접하게 되었을 때 음식 섭취를 갈망하게 한다[14]. MOP-R의 길항제인 날록손(naloxone)은 아편양 전달체계의 쾌락보상 효과를 감소시킨다[14].

공상핵의 POMC 뉴런은 음식섭취를 감소시키는 기능을 하지만, 반대로 섭취량을 증가시키는 경우도 있다. 마리화나와 같은 카나비노이드를 투여하면 카나비노이드 1 수용체(cannabinoid 1 receptor, CB₁R)가 활성화되면서 음식섭취량이 늘어나는데, CB₁R이 활성화되면 POMC 뉴런도 활성화되며, CB₁R을 통해 활성화된 POMC 뉴런은 포만감을 유발하는 α -melanocyte-stimulating-hormone 대신 베타 엔돌핀을 생성하여 일반적인 경우와는 반대로 섭취량을 증가시킨다[15,16]. 날록손을 투여하면 이러한 과정을 통한 섭취량 증가도 억제할 수 있다[16]. 즉, 날록손은 쾌락 보상 체계와 항상성 체계 양쪽에 함께 관여하여 음식 섭취량을 줄인다.

도파민은 음식과 약물의 보상효과를 일으키는 과정에서 중요한 신경전달 물질인데, 아편양 물질과는 달리 음식의 쾌락적 요소에는 그다지 작용하지 않는 채 주로 보상기전에 작동한다. 맛있는 음식을 먹으면 도파민 분비가 증가하여 보상을 일으키기 때문에 맛있는 음식을 더 먹고자 하는 동기가 강화되는데, 이와 같은 섭식행동에 대한 도파민의 작용이 별개로 일어나는 것이 아니라 항상성 체계에 관여하는 여러가지 물질 및 뉴런들과 서로 영향을 주고받으면서 작용을 일으킨다. 비만인에서는 선조체의 도파민 D₂ 수용체(dopamine D₂ receptor, D₂R) 활성이 떨어져 있는데, 저하된 D₂R 활성을 보상하기 위해 지나친 섭취를 하는 것이 비만악화의 한 원인이다[17,18]. 활성이 저하된 D₂R은 섭식행동만 증가시키는 것이 아니라 신체 활동량도 저하시켜서 비만을 악화시킬 수도 있다[19]. 따라서 도파민을 보충해주면 보상을 강화하기 위한 음식섭취를 억제하면서 신체 활동량도 늘임으로써 비만인의 체중을 감량할 수 있다.

MOP-R 길항제인 날트렉손과, 노르에피네프린과 도파민의 재흡수를 억제하는 항우울제인 부프로피온은, 쾌락보상 체계에서의 아편양 물질과 도파민의 역할을 고려할 때, 효과적인 체중감량 수단이 될 수 있을 것으로 예상할 수 있다. 하지만 사람에서 시행한 실제 임상연구 결과에서는 예상과 달리 이들 각각의 체중감량 성적이 그다지 좋지 않았다[20-22]. 하지만, 이들을 병용한 동물실험, 전임상 및 임상 연구 결과는 각각의 약제를 따로 투여했을 때에 비해 초기 체중의

평균 -5.9%에서 -8.2%까지의(강력한 생활습관 교정을 시도한 COR-BMOD 연구의 경우 -11.5%) 훨씬 우수한 체중 감량 성적을 보였다[23]. 포만감을 유발하는 다른 식욕억제제들과는 달리 날트렉손/부프로피온은 음식에 대한 갈망 자체를 줄이는 효과가 있다[24].

장-뇌 연결축과 글루카곤양 펩티드 1

같은 양의 당이 몸에 들어오더라도 혈관을 통해서 들어오는 경우에 비해 경구 섭취하는 경우에 인슐린 분비가 훨씬 강하다. 입을 통해서 위장관계에 당이 들어온 경우 위장관계에서 분비되는 호르몬이 인슐린 분비를 증강시키기 때문인데, 이러한 현상을 인크레틴 효과라고 하고, 이 효과를 유발하는 위장관계 호르몬을 인크레틴이라고 한다. 인크레틴으로 추정되던 여러가지 호르몬이 있었지만, 현재에는 포도당 의존형 인슐린 분비자극 펩티드(glucose-dependent insulintropic peptide)와 글루카곤양 펩티드 1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1)이 가장 중요한 인크레틴이다.

인간의 GLP-1은 펩티드 호르몬으로서 프로글루카곤(proglucagon) 유전자에 의해 코딩되는데, 프로글루카곤이 소장의 L세포에서 처리 과정을 통해 잘라져서, 경구 당 섭취에 대한 반응으로 GLP-1의 형태로 분비된다. GLP-1은 이름에서도 알 수 있듯이 글루카곤과 깊은 관계를 가지고 있다. GLP-1이 발견될 당시를 살펴보면, 위장관계에 췌장의 알파 세포와 유사한 세포가 있다는 것이 밝혀졌고, 이 세포에 글루카곤 항체를 이용하여 염색이 가능한 물질이 있음을 알게 되면서, GLP-1을 분비하는 세포가 L세포라고 명명되었다. 프로글루카곤이 어느 세포에서 처리되는가에 따라, 췌장 알파 세포에서는 글루카곤이 분비되고, 소장의 L세포에서는 GLP-1이 분비되는데, 이들의 혈당에 대한 역할은 판이하게 다르다. L세포는 상대적으로 하부 위장관인 회장에 많이 존재하는데, 경구 당 섭취에 의해 빠르게 GLP-1이 분비되는 기전은, 이에 대한 여러 연구결과에도 불구하고, 아직 확실하지 않다. L세포가 회장에 많기는 하지만 소장

반에 걸쳐 GLP-1 분비 세포가 존재하는 것이 이에 대한 설명일 수 있다. 회장뿐 아니라 뇌간의 고립로핵에도 프로글루카곤 유전자를 발현하는 뉴런이 존재한다.

사람의 GLP-1은 G단백질 연결 수용체인 GLP-1 수용체(GLP-1 receptor, GLP-1R)를 통해 목표 세포에 작용하지만 다른 경로를 통해서 작용을 나타내기도 한다. GLP-1R은 췌장, 뇌, 심장, 콩팥, 위장관계 등에 존재하는가 하면, GLP-1은 지방조직, 근육조직 및 간조직에도 작용을 나타내는데 이들 조직에서는 GLP-1R이 발견되지 않은 상태이다[25]. GLP-1의 자세한 작용기전과 임상응용에 대해서는 기존의 문헌에 잘 기술되어 있다[25].

위장관계에서 분비된 GLP-1은 중추신경계의 식욕조절 중추에도 영향을 준다. 말초의 GLP-1은 단순 확산을 통해 혈관-뇌 장벽(blood-brain barrier, BBB)을 통과하여 중추에 도달할 수 있다. 많은 뇌세포에 GLP-1R이 존재하기는 하지만, L세포에서 분비된 GLP-1은 분비되자마자 dipeptidyl peptidase-4에 의해 N-터미널의 두개의 아미노산이 매우 쉽게 잘라져서 혈장 내 반감기가 1-2분 밖에 안 되기 때문에, L세포에서 분비된 GLP-1이 중추의 GLP-1R에 결합하여 직접 식욕억제 작용을 나타낼 것 같지는 않다. 그보다는 GLP-1분비가 미주신경을 통해 결절 신경절로 신호가 전달이 되고, 다시 고립로를 거쳐서 시상하부에 신호를 전달되어서 섭식억제 작용을 나타낸다.

장에서 분비된 GLP-1과는 달리, GLP-1 수용체 효현제(GLP-1 receptor agonist, GLP-1RA)는 dipeptidyl peptidase-4에 의해 쉽게 분해되지 않아서 반감기가 길고 체내 농도가 충분히 상승하여, 체액 경로를 통해 BBB를 통과하여 마치 뇌 안에서 분비된 GLP-1과 같은 작용을 할 수 있다. 말초로 투여된 리라글루타이드는 장에서 분비된 GLP-1과는 달리 미주신경, 후뇌, 고립로핵, 뇌실방핵과는 별개로 체중감량을 유발한다. 리라글루타이드는 공상핵을 비롯한 시상하부의 여러 부위로 들어가서 GLP-1R을 통해 체중감량 효과를 나타내는데, 특히 공상핵의 POMC/CART 뉴런을 직접 자극하고 GABA 신경 전달을 통해 NPY/AgRP 뉴런을 간접적으로 억제하여 체중감소 효과를 유발한다[26].

장에서 분비된 GLP-1의 잘 알려진 생리작용 중 하나는 위 배출을 억제하는 것이며, 이 작용은 리라글루타이드의 대표적인 부작용인 구역감과 관련 있다. 하지만, 최소한 래트에서는, 위 배출 억제작용이 리라글루타이드가 체중감량을 일으키는 주요 기전은 아니다. 래트에 단기 작용 GLP-1RA인 엑세나타이드와 장기 작용 제제인 리라글루타이드를 지속적으로 투여했을 때, 두 경우 모두 체중감량은 유사하게 일어나지만, 엑세나타이드의 위 배출 억제효과는 투여 기간 내내 지속되는 반면, 리라글루타이드의 위 배출 억제효과는 시간이 지남에 따라 서서히 감소한다[27]. 이 때문에 환자에게 리라글루타이드를 투여하는 경우, 일주일 간격으로 단계적으로 증량해 가면서 적정 투여 용량을 찾는 것이 구역감을 줄일 수 있으며, 구역감을 심하게 느끼는 환자의 경우에는 더욱 천천히 증량해보는 것이 도움이 된다.

GLP-1은 직접적으로 열생성을 유도한다. GLP-1의 열생성 유도 효과는 뇌간과 교감신경계를 통해서 발생하며, 갈색 지방 조직의 활성화를 통해서 발생하지만, GLP-1의 열생성 유도 효과가 임상적으로 의미있는 체중 감량에 기여하는지는 불확실하다.

여러가지 GLP-1RA 사이의 차이점

현재까지 전 세계에서 제2형 당뇨병 치료에 사용가능한 GLP-1RA는 알비글루타이드(albiglutide), 둘라글루타이드(dulaglutide), 엑세나타이드(exenatide), 리라글루타이드, 릭시세나타이드(lixisenatide), 세마글루타이드(semaglutide)가 있으며, 이 중 세마글루타이드를 제외한 다섯 개의 GLP-1RA가 국내에서 사용 승인을 받았다. 이 약제들은 기본적인 특성과 작용기전을 공유하기는 하지만, 각 약제 사이에 서로 다른 점도 존재한다. 이에 대한 자세한 설명은 기존의 문헌에 잘 기술되어 있다[28]. 여섯 개의 GLP-1RA를 작용시간에 따라 단순하게 두 그룹으로 나눌 수 있는데, 단기 작용 제제에는 엑세나타이드와 릭시세나타이드가 있으며, 그 외 네 개의 GLP-1RA는 장기 작용 제제로 분류할 수 있다. 이 두 그룹에 다소 임상적 효과의 차이가

있는데, 단기 작용 제제는 위배출 지연 작용이 강하며 식후 혈당강하 효과가 두드러지는 반면, 장기 작용 제제는 공복 상태에서의 글루카곤 분비를 억제하고 식후 인슐린 분비를 강화하여 식전과 식후 양쪽 혈당조절에 좋은 효과를 나타낸다.

여러가지 GLP-1RA가 뇌의 식욕조절 중추에 직접적으로 작용을 나타낼 가능성에 대해서 살펴보면, 장에서 분비되는 GLP-1과 리라글루타이드 및 릭시세나타이드는 BBB를 통과하여 시상하부에 도달할 수 있는 반면[26,29,30], 그 외 다른GLP-1RA들은 BBB 통과 여부에 대한 증거가 없다. 특히 알비글루타이드와 둘라글루타이드는 분자 크기와 구조가 장에서 분비되는 GLP-1과는 확연한 차이가 있어서 이들이 체액 경로를 통해 시상하부에 직접 작용할 것 같지는 않다.

여섯 개의 GLP-1RA 중 리라글루타이드와 세마글루타이드의 체중감량 성적이 탁월하다. 이 두 가지 GLP-1RA는 체중감량에 대한 2상 및 3상 연구 결과가 보고된 바 있는데, 이 연구결과들에 의하면 리라글루타이드는 평균적으로 초기 체중의 -5.7%에서 -8.0% 정도의 체중감량을 유도했으며 세마글루타이드는 이보다 체중감량 성적이 더 좋아서 최대 초기 체중의 -17%의 체중감량을 유도했다[23]. 세마글루타이드는 다른 GLP-1RA들과 다르게 경구용 제형이 개발되었는데, 경구용 세마글루타이드의 비만치료 임상연구 결과가 있는 것은 아니지만 제2형 당뇨병 임상연구 결과를 미루어 볼 때 경구 세마글루타이드의 체중감량 성적은 피하투여 세마글루타이드보다는 못한 것 같다. 세마글루타이드의 체중감량 성적을 감안하면, 향후 GLP-1RA를 이용한 비만 치료는 세마글루타이드로 대체될 것 같으며, 세마글루타이드는 체중감량 성적이 매우 우수하기 때문에 비만 치료에서 수술적 치료의 대체 치료로서의 역할도 할 수 있다.

2019년에 승인된 펜터민/토피라메이트 병용요법

펜터민은 오래전부터 널리 사용되던 식욕 억제제이고 체

중감량 효과도 확실히 입증되어 있지만 작용기전에 대해서는 잘 연구되지 않았다. 시상하부에서 주로는 노르에피네프린을 증가시키고, 그 외에도 세로토닌과 도파민도 증가시켜서 식욕억제를 일으키는 것으로 추정한다.

토피라메이트를 복용한 간질 환자들에서 체중감소와 식욕부진이 가장 흔히 나타나는 부작용에 포함되어 있다는 것은 오래전부터 잘 알려져 있다. 뿐만 아니라 토피라메이트의 체중감량 효과에 대한 임상연구 결과도 보고된 바 있다[31]. 토피라메이트가 뉴런을 안정화시켜서 간질 발작을 억제하는 기전은 전압 의존성 나트륨 통로 차단, 글루타메이트 수용체 (glutamate receptor) 차단, 전압 민감성 칼슘 전류 감소, 탄산무수화효소 억제 등에 의한다. 하지만 토피라메이트의 체중감량 기전은 아직 불확실하다. 추정되는 기전은, 토피라메이트가 지방조직과 근육조직에서 지단백 지방분해 효소 및 탈공역 단백질을 활성화하여 에너지 축적을 억제하고, 뇌하수체의 부신피질 자극 호르몬 분비 촉진 호르몬을 증가시켜서 식욕을 억제하는 것이다.

체중감량 성적만을 놓고 봤을 때, 펜터민/토피라메이트 병용 제제는 최대 초기 체중의 -10.9%의 감량을 유도하여 [32], 현재 국내에서 사용 가능한 비만 치료약제 중 가장 강력하다. 반면, 이 약제는 집중력 저하, 감각 이상, 미각 변화, 신장 결석, 폐쇄각형 녹내장, 태아의 기형 유발 등 다른 비만 치료약제에서 잘 나타나지 않는 부작용들을 유발하기 때문에 사용상 주의가 필요하다.

여러가지 임상상황에서의 비만 치료약제의 선택

1. 심혈관질환의 위험이 높은 환자

비만은 체질량지수나 허리둘레와 같은 신체 계측치로 진단을 하지만, 근본적으로는 과도한 지방축적 상태가 비만이며, 이는 심혈관질환 위험을 높이고, 체중감량은 심혈관질환의 위험을 개선한다. 하지만, 펜플루라민이나 시부트라민의 경우에서 알 수 있듯이, 비만 치료약제의 사용이 역설적으로 심혈관질환을 유발할 수도 있기 때문에, 비만 치료약제의 심

혈관질환 안전성 혹은 심혈관질환 개선효과는 매우 중요하다 [1]. 본고에서 다룬 네 개의 비만 치료약제 중, 펜터민/토피라메이트를 제외한 세 가지 약제는 심혈관질환 안전성에 대한 임상연구 결과가 보고된 바 있다[23]. 이에 관한 비교는 기존 문헌에 설명되어 있는데[23], 이를 간단히 요약하자면, 로카세린은 심혈관질환에 대한 안전성이 입증되었고, 날트렉손/부프로피온은 심혈관질환 안전성이 불확실하며, 리라글루타이드는 1.8 mg 용량에서는 심혈관질환 예방효과가 입증되었다.

2. 제2형 당뇨병이 있는 비만 환자

리라글루타이드는 다른 GLP-1RA들과 마찬가지로 제2형 당뇨병 치료약제로 개발되었기 때문에 제2형 당뇨병이 있는 비만 환자에서 혈당 개선효과가 탁월하다[33]. 하지만, 특히 당뇨병 이환 기간이 긴 환자의 경우 저혈당에 대한 글루카곤 기능이 떨어져 있기 때문에, 글루카곤 분비를 억제하는 효과가 있는 리라글루타이드는 저혈당 유발 가능성이 있음을 유의해야 한다.

로카세린은 비록 체중감량 성적이 다른 비만 치료약제에 비해 떨어지지만, 혈당 개선효과는 상대적으로 상당히 좋다 [34]. 제2형 당뇨병이 있는 비만 환자에서 피하 투여를 꺼리는 환자이거나 저혈당 발생 가능성이 높은 환자라면, 체중 조절을 위해 로카세린을 우선적으로 고려할 수 있다.

3. 기분장애가 있는 비만 환자

임상연구 결과를 살펴볼 때, 위약군에 비해 불안이나 우울에서 유리한 약제는 날트렉손/부프로피온 제제이다[24]. 로카세린은 위약군 대비 개선효과는 없지만 최소한 중립적이라고 간주할 수 있다[35]. 리라글루타이드는 저용량에서는 중립적이지만, 고용량에서는 기분장애가 악화될 가능성도 다소 있다[36]. 펜터민/토피라메이트는 여러가지 기분장애를 유발할 수 있으므로 기분장애가 있거나 발생 가능성이 높은 환자에게는 피해야 한다[32]. 리라글루타이드는 클로자핀이나 올란자핀을 복용하는 조현병 계열의 환자에서 내당능을 개선하고 체중을 감량했다는 소규모 임상연구 결과가 있다[37].

4. 수면장애가 있는 비만 환자

로카세린은 위약군 대비 수면장애 증가가 별로 없다[35]. 리라글루타이드는 수면장애 발생에 대한 자료가 별로 없지만, 안전성을 평가한 소규모 연구에서 고용량에서 위약에 비해 수면장애가 다소 많이 발생한 바가 있다[36]. 날트렉손/부프로피온과 펜터민/토피라메이트의 경우는 수면장애 발생이 뚜렷하게 증가하므로, 저용량으로 약제 투여를 시작할 때 수면장애가 발생하지 않는지를 확인하고 괜찮은 경우에 증량을 해야 한다[24,32].

5. 수면무호흡이 있는 비만 환자

비만 환자에서 수면무호흡의 개선 여부는 체중감량 성적에 좌우된다. 리라글루타이드와 펜터민/토피라메이트는 수면무호흡 개선에 관한 임상연구 결과가 있어서 수면무호흡 개선을 위한 체중감량 시에는 이들 약제를 우선적으로 고려해 볼 수 있다[38,39].

결론

로카세린은 궁상핵의 POMC/CART 뉴런을 활성화시켜서 체중을 감량시킨다. 날트렉손/부프로피온은 쾌락보상 체계에 작용하여 체중을 감량시키며 음식에 대한 갈망 자체를 줄이는 효과가 있다. 리라글루타이드는 궁상핵의 POMC/CART 뉴런을 직접 자극하고 GABA 신경 전달을 통해 NPY/AgRP 뉴런을 간접적으로 억제하여 체중감소 효과를 유발하며, 열생성 유도 효과도 있다. 펜터민/토피라메이트는 펜터민의 시상하부 노르에피네프린 증가 효과와 토피라메이트의 지방조직과 근육조직에서의 에너지 축적 억제효과 및 뇌하수체의 부신피질 자극 호르몬 분비 촉진 호르몬 증가를 통한 식욕억제 효과를 통해 체중감량 효과를 나타낸다.

심혈관질환 위험이 높은 비만 환자에서는 로카세린과 리라글루타이드를 우선적으로 고려하고, 제2형 당뇨병이 있는 비만 환자에서는 리라글루타이드와 로카세린을 우선적으로 고려하며, 기분장애가 있는 비만 환자에서는 날트렉손/부프로피온을 우선적으로 고려한다. 수면장애가 있는 비만 환자에

게는 로카세린과 리라글루타이드가 비교적 수면에 대해서 중립적이며, 비만 환자에서 수면무호흡을 개선시키고자 한다면 리라글루타이드나 펜터민/토피라메이트를 선택하는 것이 바람직하다.

찾아보기말: 비만치료약제; 약리작용; 시상하부

ORCID

Kyoung-Kon Kim, <https://orcid.org/0000-0003-0374-2571>

Conflict of Interest

Kyoung-Kon Kim received an honorarium from Alvogen, Kwangdong, Ildong, and Novo Nordisk, and research funding from Ildong. The author have no other conflicts of interest to declare.

References

1. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of anti-obesity medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review. *BMC Med* 2016; 14:191.
2. Kim KK. Safety of anti-obesity drugs approved for long-term use. *Korean J Obes* 2015;24:17-27.
3. Volkow ND, Wang GJ, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cogn Sci* 2011;15:37-46.
4. Badman MK, Flier JS. The gut and energy balance: visceral allies in the obesity wars. *Science* 2005;307:1909-1914.
5. Kenny PJ. Reward mechanisms in obesity: new insights and future directions. *Neuron* 2011;69:664-679.
6. Rossi MA, Stuber GD. Overlapping brain circuits for homeostatic and hedonic feeding. *Cell Metab* 2018;27:42-56.
7. Breisch ST, Zemlan FP, Hoebel BG. Hyperphagia and obesity following serotonin depletion by intraventricular p-chlorophenylalanine. *Science* 1976;192:382-385.
8. Saller CF, Stricker EM. Hyperphagia and increased growth in rats after intraventricular injection of 5,7-dihydroxytryptamine. *Science* 1976;192:385-387.
9. Fletcher PJ, Burton MJ. Microstructural analysis of the anorectic action of peripherally administered 5-HT. *Pharmacol Biochem Behav* 1986;24:1133-1136.
10. Blundell JE, Latham CJ. Serotonergic influences on food intake: effect of 5-hydroxytryptophan on parameters of feeding behaviour in deprived and free-feeding rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1979;11:431-437.

11. Guy-Grand B, Crepaldi G, Lefebvre P, Apfelbaum M, Gries A, Turner P. International trial of long-term dexfenfluramine in obesity. *Lancet* 1989;334:1142-1145.
12. Voigt JP, Fink H. Serotonin controlling feeding and satiety. *Behav Brain Res* 2015;277:14-31.
13. Heisler LK, Jobst EE, Sutton GM, Zhou L, Borok E, Thornton-Jones Z, Liu HY, Zigman JM, Balthasar N, Kishi T, Lee CE, Aschkenasi CJ, Zhang CY, Yu J, Boss O, Mountjoy KG, Clifton PG, Lowell BB, Friedman JM, Horvath T, Butler AA, Elmquist JK, Cowley MA. Serotonin reciprocally regulates melanocortin neurons to modulate food intake. *Neuron* 2006;51:239-249.
14. Pecina S, Smith KS. Hedonic and motivational roles of opioids in food reward: implications for overeating disorders. *Pharmacol Biochem Behav* 2010;97:34-46.
15. Bermudez-Silva FJ, Cardinal R, Cota D. The role of the endocannabinoid system in the neuroendocrine regulation of energy balance. *J Psychopharmacol* 2012;26:114-124.
16. Koch M, Varela L, Kim JG, Kim JD, Hernández-Nuno F, Simonds SE, Castorena CM, Vianna CR, Elmquist JK, Morozov YM, Rakic P, Bechmann I, Cowley MA, Szegedi-Buck K, Dietrich MO, Gao XB, Diano S, Horvath TL. Hypothalamic POMC neurons promote cannabinoid-induced feeding. *Nature* 2015;519:45-50.
17. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Zhu W, Netusil N, Fowler JS. Brain dopamine and obesity. *Lancet* 2001;357:354-357.
18. Campana B, Brasel PG, de Aguiar AS, Dutra SC. Obesity and food addiction: similarities to drug addiction. *Obes Med* 2019;16:100136.
19. Beeler JA, Faust RP, Turkson S, Ye H, Zhuang X. Low Dopamine D2 receptor increases vulnerability to obesity via reduced physical activity, not increased appetitive motivation. *Biol Psychiatry* 2016;79:887-897.
20. Spiegel TA, Stunkard AJ, Shrager EE, O'Brien CP, Morrison MF, Stellar E. Effect of naltrexone on food intake, hunger, and satiety in obese men. *Physiol Behav* 1987;40:135-141.
21. Atkinson RL, Berke LK, Drake CR, Bibbs ML, Williams FL, Kaiser DL. Effects of long-term therapy with naltrexone on body weight in obesity. *Clin Pharmacol Ther* 1985;38:419-422.
22. Anderson JW, Greenway FL, Fujioka K, Gadde KM, McKenney J, O'Neil PM. Bupropion SR enhances weight loss: a 48-week double-blind, placebo-controlled trial. *Obes Res* 2002;10:633-641.
23. Kim KK. Understanding the mechanism of action and clinical implications of anti-obesity drugs recently approved in Korea. *Korean J Fam Med* 2019;40:63-71.
24. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, Kim DD, Dunayevich E; COR-I Study Group. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:595-605.
25. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab* 2018;27:740-756.
26. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, Hecksher-Sorensen J, Cowley MA, Dalboge LS, Hansen G, Grove KL, Pyke C, Raun K, Schaffer L, Tang-Christensen M, Verma S, Witgen BM, Vrang N, Bjerre Knudsen L. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest* 2014;124:4473-4488.
27. Jelsing J, Vrang N, Hansen G, Raun K, Tang-Christensen M, Knudsen LB. Liraglutide: short-lived effect on gastric emptying-long lasting effects on body weight. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:531-538.
28. Gentilella R, Pechtner V, Corcos A, Consoli A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes treatment: are they all the same? *Diabetes Metab Res Rev* 2019;35:e3070.
29. Kastin AJ, Akerstrom V, Pan W. Interactions of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) with the blood-brain barrier. *J Mol Neurosci* 2002;18:7-14.
30. Hunter K, Holscher C. Drugs developed to treat diabetes, liraglutide and lixisenatide, cross the blood brain barrier and enhance neurogenesis. *BMC Neurosci* 2012;13:33.
31. Wilding J, Van Gaal L, Rissanen A, Vercruyse F, Fitchet M; OBES-002 Study Group. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1399-1410.
32. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, Peterson CA, Schwierts ML, Najarian T, Tam PY, Troupin B, Day WW. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:330-342.
33. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, Andreasen AH, Jensen CB, DeFronzo RA; NN8022-1922 Study Group. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:687-699.
34. O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, Fidler MC, Sanchez M, Zhang J, Raether B, Anderson CM, Shanahan WR. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:1426-1436.
35. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S, Bays H, Shanahan WR; Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management (BLOOM) Study Group. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 2010;363:245-256.
36. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean MEJ, Niskanen L, Rasmussen MF, Rissanen A, Rossner S, Savolainen MJ, Van Gaal L; NN8022-1807 Investigators. 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.

37. Larsen JR, Vedtofte L, Jakobsen MSL, Jespersen HR, Jakobsen MI, Svensson CK, Koyuncu K, Schjerning O, Oturai PS, Kjaer A, Nielsen J, Holst JJ, Ekstrom CT, Correll CU, Vilsboll T, Fink-Jensen A. Effect of liraglutide treatment on prediabetes and overweight or obesity in clozapine- or olanzapine-treated patients with schizophrenia spectrum disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2017;74:719-728.
38. Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, Claudius B, Jensen CB, Mignot E; SCALE study group. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond)* 2016; 40:1310-1319.
39. Winslow DH, Bowden CH, DiDonato KP, McCullough PA. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of an oral, extended-release formulation of phentermine/topiramate for the treatment of obstructive sleep apnea in obese adults. *Sleep* 2012;35:1529-1539.

Peer Reviewers' Commentary

이 논문은 국내에서 장기 투여가 승인된 비만 치료 약제들의 작용기전과 임상에서 사용할 때 고려해야 할 점을 최신 지식을 정리하여 설명해 주고 있다. 현재 우리나라에서 비만 치료 목적으로 장기 투여가 허가된 약제로는 오르리스타트(oriostat), 로카세린(lorcaserin), 리라글루타이드(liraglutide), 날트렉손/부프로피온(naltrexone/bupropion), 펜터민/토피라메이트(phentermine/topiramate) 등이 있다. 이 논문은 이와 같은 비만 치료 약제들이 어떠한 기전으로 체중 감소 효과가 나타나는지에 대해서 비만의 병태 생리와 연관 지어 이해하기 쉽도록 상세하게 기술하고 있는 점이 특징이다. 이 논문은 임상 의들이 비만과 연관된 다양한 임상 상황에서 적절한 비만 치료 약제를 선택하는 데 있어서 아주 유용한 지침을 제공할 수 있을 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]