



안지현
(KMI한국의학연구소 내과 교수)

비만과 약물 살찌는약, 살빠지는 약

서론

비만은 그 자체로 질병으로 분류되며 제2형 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증, 비알코올 지방간질환, 심혈관질환, 골관절염, 수면무호흡증, 천식, 일부 악성종양을 유발하는 것으로 알려져 있다. 비만은 유전적 요인도 관여하지만 열량 섭취에 비해 에너지 소모가 적은 것이 중요한 원인이므로 식요법과 운동요법을 강조한다. 그러나, 건강한 습관을 갖기가 쉽지 않고 유지하기도 어려우며 단기간에 체중감량을 원하는 사람이 많아 비만치료제를 원하는 사람이 많다.

그런데, 쿠싱증후군, 갑상선기능저하증과 같은 질환이 원인인 이차성 비만의 가능성도 항상 염두에 두어야 하며, 여러 질환에 사용되는 약물 가운데 체중증가를 유발하는 약물도 있다는 것을 명심해야 한다. 그동안 많은 강좌와 문헌에서 주로 비만 치료제를 중심으로 다루었지만 이 글에서는 체중증가를 일으키는 약물과 그 기전에 대해 보다 자세히 설명하고자 한다.

본론

(1) 살 찌는 약

치료 부작용으로 체중증가를 일으키는 약물이 있는데 이로 인한 비만은 환자의 복약 순응도를 떨어뜨리고 장기적으로 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증, 심혈관질환 등의 위험요인으로 작용하므로 주의할 기울여야 한다. 따라서, 질환 치료를 위해 약물을 투여할 때에는 가급적 체중변화를 유발하지 않거나 체중감소에 도움이 되는 약물로 대체 가능한지 고려해야 한다(표 1).

스테로이드제제(glucocorticoid)

장기간 스테로이드 치료를 받는 환자의 70%에서 까지 체중증가가 생길 수 있다. 글루코코르티코이드를 투여한 첫 1년간 환자의 약 20%에서 10 kg 이상 체중이 증가할 수 있다. 글루코코르티코이드는 시상하부에서 AMP-활성화된 단백질 키나아제(protein kinase)의 활성변화를 유발하고 지방섭취를 선호하게 한다. 장기간 글루코코르티코이드 투여 또는 시상하부-뇌하수체-부신 축의 만성

▼ 표 1. 약물과 체중변화의 관계

	체중증가를 유발하는 약물	체중변화가 거의 없거나 약간 증가하는 약물	체중감소를 유발하는 약물
스테로이드제제	글루코코르티코이드	흡입 스테로이드, 국소 스테로이드 대체제: NSAIDs, DMARDs	
당뇨병 치료제	인슐린, 설펜요소제, 메글리타나이드(meglitinide), 티아졸리딘 디온	알파-글루코시다제 억제제, 브로모크립틴(bromocriptine), 콜레세브이람(colesevelam), DPP-4 억제제	GLP-1 수용체 유사체, 메트포르민, 아밀린 유도체(pramlintide), SGLT2 억제제
고혈압 치료제	알파차단제, 베타차단제[아테놀롤(atenolol), 메토프로롤(metoprolol), 나도롤(nadolol), 프로프라노롤(propranolol)]	안지오텐신 전환효소 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제, 베타차단제[카베디롤(carvedilol), 네비보롤(nebivolol)], 칼슘통로차단제, 티아지드계 이뇨제	
항정신병약물	클로자핀, 올란자핀, 쿠에티아핀(quetiapine), 리스페리돈	아리피프라졸(aripiprazole), 루라시돈(lurasidone), 지프라시돈(ziprasidone)	
항우울제	리튬, MAO 억제제, 미르타자핀(mirtazapine), SSRIs (파록세틴), 삼환계 항우울제(아미트립틸린, 독세핀, 이미프라민, 노르트립틸린(nortriptyline))	SSRIs(플루옥세틴, 서트랄린)	부프로피온
항경련제	카바마제핀, 가바펜틴, 프레가발린, 발프로산	라모트리진(lamotrigine), 레벤티라세탐(levetiracetam), 페니토인(phenytoin)	토피라메이트, 조니사마이드(zonisamide)
피임제	메드록시프로게스테론 아세트산(medroxyprogesterone acetate)	차단피임법, 자궁 내 장치, 수술적 불임법(자궁경하 불임법, 난관결찰술)	
항히스타민제	1세대 항히스타민제	2, 3세대 항히스타민제 대체제: 비충혈제거제	

NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs
DMARDs: disease-modifying anti-rheumatic drugs
DPP-4: dipeptidyl peptidase-4
GLP-1: glucagon-like peptide-1

SGLT2: sodium-glucose co-transporter-2
MAO: monoamine oxidase
SSRIs: selective serotonin reuptake inhibitors

적 과활성 상태는 내인성 카나비노이드 (endocannabinoid)계의 활성화와 관련이 있다. 내인성 카나비노이드는 음식 섭취의 강력한 조절자로서 에너지 소모를 감소시키고 간에서 지방축적을 증가시킨다. 글루코코르티코이드는 간에서 카나비노이드 1 수용체(cannabinoid 1 receptor, CB1R)의 말초자극을 통해 간 내 지방생성을 촉진시키고 지방간과 이상지질혈증을 유발하며, 지방조직에서 CB1R을 강화시켜 인슐린

저항성과 비만을 유발한다.

당뇨병 치료제

인슐린 주사치료와 인슐린 분비를 촉진시키는 경구혈당강하제인 설펜요소제(sulfonylurea)는 체중증가를 유발한다. 인슐린은 여러 기전을 통해 용량 의존적으로 체중증가를 유발한다. 저혈당과 혈당 변동은 식욕을 자극하여 체지방이 증가하게 한다. 일부 환자는 저혈당 발생을 예방하거나 보

상하기 위해 방어적으로 간식을 섭취함으로써 체중이 증가하게 된다. 혈당 조절이 불량하면 대사가 빨라지지만 혈당이 잘 조절되면 대사가 느려지고 요당 배출이 감소하여 체중이 증가하게 된다. 또한 인슐린은 단백질 합성을 증가시키고 지방 분해와 단백질 분해를 억제하여 동화작용을 촉진시킴으로써 체중증가를 유발한다.

설펜요소제 투여에 따른 체중증가는 약물치료 첫 1년 동안 가장 두드러지고 이후 체중은 유지되는 경향이 있다. UKPDS와 ADOPT 등 대규모 임상 시험에서 설펜요소제 투여 첫 1년간 평균 4 kg 체중이 증가하였다. 설펜요소제는 고인슐린혈증을 유발하고 저혈당과 혈당 변동으로 인해 식욕이 자극되고 저혈당에 대한 보상 또는 예방 차원에서 간식 섭취가 늘어나 체중이 증가하는 것으로 보인다. 인슐린 저항성 개선제인 티아졸리딘 디온(thiazolidinedione, TZD) 투여도 첫 1년 동안 체중이 1.5~4 kg 증가시킨다. TZD가 체중증가를 유발하는 데에는 체액저류, 지방 저장 증가, 지방 생성 등이 관여한다. 대부분 피하지방이 축적되고 내장지방은 오히려 감소하므로 인슐린저항성이 개선되고 지방간질환은 호전된다.

고혈압 치료제

항고혈압제 가운데 베타차단제가 체중변화와 관련이 있다. 베타차단제는 종류에 따라 체중변화를 거의 일으키지 않는 것에서부터 약물치료 첫 1년간 체중이 4 kg 증가하는 것까지 다양하다. 또한 β -아드레날린 수용체에 대한 개인의 유전적 차이도 체중변화에 관여하는 것으로 보인다.

일부 베타차단제는 선택적으로 복부지방을 축적시키는데 복부지방이 말초지방보다 카테콜아민(catecholamine)에 민감하기 때문이다. 복부지

방 축적은 탄수화물과 지질대사이상을 유발할 수 있다. 베타차단제 투여 시 총 에너지 소모의 4~9%가 감소하므로 체중이 증가할 수 있다. 다른 항고혈압제를 투여하는 환자에 비해 비만한 고혈압 환자에서 베타차단제를 투여하면 기초대사율이 12% 정도 감소하고 베타차단제 투여 시 탄수화물식이나 혼합식 후 열 생성의 반응은 25% 감소한다. 또한 베타차단제는 아드레날린 수용체 자극에 의해 지방 분해를 억제하여 체중감량을 어렵게 하고 피로를 유발하여 운동을 잘 안 하게 된다.

항정신병약물

이전 연구에서 1세대 항정신병약물 가운데 티오리다진(thioridazine)은 투여 10주 후 평균 3.2 kg 체중이 증가하였다. 2세대 항정신병약물 중 클로자핀(clozapine), 올라자핀(olanzapine), 리스페리돈(risperidone)은 각각 4.4, 4.2, 2.1 kg 체중이 증가하였다. 2세대 항정신병약물 투여 환자의 80%까지에서 이상체중의 20% 이상을 초과하는 체중증가를 경험하였다. 비정형 항정신병약물은 도파민 D2 수용체와 세로토닌(5-hydroxytryptamine, 5-HT)2A 수용체에 길항 작용을 나타낸다. 이밖에도 H1-히스타민 수용체, α 1-아드레날린 수용체, 5-HT2C 수용체에 대한 높은 친화도가 체중증가에 영향을 미치는 것으로 보인다.

항정신병약물의 체중증가 효과는 복용량과 투여 기간에 의존적이며, 약물치료 첫 주 동안의 체중증가로 예측할 수 있다. 초기에 정상 체중이었던 사람에서 체중증가가 더 현저하고 남성보다 여성에서, 항정신병약물을 처음 투여할 때, 성인보다 소아나 청소년기에 항정신병약물을 처음 시작할 경우에 체중증가가 더 많은 경향이 있다.

항정신병약물은 단백질 키나아제 C-β (protein kinase C-β, PKC-β)를 활성화시켜 지방조직 전구세포가 성숙한 지방세포로 분화되도록 하여 지방생성에 직접 효과를 나타낸다. 장내 미생물의 변화는 염증, 에너지 대사, 체중의 항상성을 조절하여 비만의 발병에 중요한 역할을 하는데 최근 항정신병약물과 장내 미생물 간의 상호작용이 확인되어 체중증가에 관여하는 것으로 보인다.

또한 항정신병약물에 따른 다양한 체중변화에 유전적 감수성의 중요성이 대두되고 있다. 특히 멜라노코르틴 4 수용체(melanocortin 4 receptor, MC4R), 5-HT2C 수용체, 렙틴, 신경펩티드 Y (neuropeptide Y, NPY) 수용체, CB1 수용체 등의 유전적 다형성이 항정신병약물 유발 체중증가와 관련이 있는 것으로 보인다.

항우울제

삼환계 항우울제 가운데 특히 아미트립틸린(amitriptyline), 클로미프라민(clomipramine), 독세핀(doxepin), 이미프라민(imipramine)이 체중증가와 관련이 있다. 삼환계 항우울제는 약물 치료의 급성기와 유지기 모두에서 체중증가를 유발한다. 삼환계 항우울제를 우울증 치료가 아닌 통증성 신경병증이나 불안장애에서 사용할 때에도 체중증가가 유발된다.

선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)가 체중에 미치는 영향은 확실치 않다. 세로토닌이 탄수화물과 음식 섭취를 조절하는 역할을 하므로 SSRI가 체중감량에 효과가 있을 것으로 전망되었다. 급성 치료 동안 SSRI 중 시탈로프람(citalopram), 플루옥세틴(flouxetine), 서트랄린(sertraline)과 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제

(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)인 벤라팍신(venlafaxine)과 돌록세틴(duloxetine)은 약간 체중감소를 일으켰다. 그러나, 이러한 효과는 일시적이며 만성 치료 시 위약과 차이가 관찰되지 않거나 장기간 치료 시 체중증가가 유발되기도 하였다. 파록세틴(paroxetine)을 장기간 투여 시 체중증가가 유발되는데 콜린 수용체에 대한 친화도 때문인 것으로 보인다.

리튬(lithium)

무작위 대조 임상시험 결과 양극성 장애 치료로 리튬을 투여한 환자의 60%에서 초기 체중의 5% 이상 체중이 증가한 것으로 나타났다. 체중증가의 위험요인은 초기 체중이 많이 나간 경우, 젊은 연령, 항우울제와 동시 투여한 경우, 여성 등이었다. 리튬이 체중증가를 일으키는 기전은 확실하지 않지만 시상하부에 영향을 미쳐 식욕에 직접적으로 효과를 나타내거나 갈증 증가, 고열량 음료 섭취 증가, 음식 선호도 변화, 갑상선기능저하증을 유발하는 것으로 보인다.

항경련제

흔히 양극성 장애의 치료에 사용되는 항경련제인 발프로산(valproate)과 카바마제핀(carbamazepine)은 각각 71%와 43%에서 체중증가를 유발한다. 발프로산 투여 중 체중증가는 약물치료 첫 1년간 가장 많이 생긴다. 남성보다 여성에서, 소아보다 사춘기 이후 사용 시 체중증가가 더 많이 나타났다. 발프로산이 시상하부에서 식욕조절 신경펩타이드와 시토카인과 상호작용하고 에너지 소모에 영향을 미쳐 체중증가에 관여하는 것으로 보인다. 또한 통증성 당뇨병성 말초신

경병증 등의 치료에 사용되는 프레가발린(pregabalin)과 가바펜틴(gabapentin)도 체중증가를 유발할 수 있다.

(2) 살 빼는 약

미국 식품의약품안전청(Federal Drug Administration, FDA)의 승인을 받은 비만치료제를 중심으로 간략히 소개하고자 한다(표 2). 이들 약물은 대부분 1년간 3상 연구에서 체중감량 효과가 초기 체중의 5~10% 정도로 나타났으며 식사요법과 운동요법을 지속하고 효과적으로 병용요법을 하면 체중감량 효과가 보다 클 것으로 예상된다.

올리스타트(orlistat)

올리스타트는 위장관의 지질분해효소(lipase)를 억제하여 지방흡수를 감소시킴으로써 체중감량을 일으킨다. 올리스타트 120 mg을 1일 3회 복용하면 지방의 흡수가 약 30% 감소한다. 부작용으로 갑자기 대변을 보고 싶거나 지방변, 대변실금이 생길 수 있으며, 식사에서 지방 비율을 30% 이내로 하면 부작용을 줄일 수 있다. 섬유보충제를 섭취하는 것도 도움이 될 수 있다. 올리스타트는 지용성 비타민인 비타민 A, D, E, K의 흡수도 감소시키므로 종합비타민을 섭취하도록 한다.

▼ 표 2. 대표적인 비만치료제

	작용기전	투여가 도움이 되는 경우	투여가 바람직하지 않은 경우
펜터민	아드레날린 작용제	식욕억제가 필요한 젊은 사람	조절되지 않는 고혈압, 관상동맥질환, 갑상선기능항진증, 녹내장, 불안장애, 불면증이 있거나 약물남용의 병력이나 최근 MAO 억제제를 투여한 사람
올리스타트	지질분해효소 억제제	이상지질혈증이나 변비가 있고 지방 섭취를 제한할 수 있는 사람	흡수장애, 설사가 있거나 지방 섭취를 조절할 수 없는 사람
펜터민/토피라메이트 서방형	아드레날린 작용제 등	식욕억제가 필요한 젊은 사람	조절되지 않는 고혈압, 관상동맥질환, 갑상선기능항진증, 녹내장, 불안장애, 불면증이 있거나 약물남용의 병력이나 최근 MAO 억제제를 투여한 사람, 신장결석의 병력이 있는 사람
로카세린	5-HT _{2C} 수용체 작용제	식후 포만감을 덜 느끼는 사람	세로토닌 조절 약물치료 중이거나 심장판막질환이 있는 사람
날트렉손/부프로피온 서방형	오피오이드 수용체 길항제/도파민-노르에피네프린 재흡수 억제제	음식에 대한 갈망이 있거나 금연이나 절주를 원하는 사람, 우울증이 동반된 사람	조절되지 않는 고혈압 또는 조절되지 않는 동맥이 있는 사람, 최근 MAO 억제제를 투여한 사람, 경련의 병력이 있거나 경련이 발생할 수 있는 소인이 있는 사람(예, 신경성 식욕부진/폭식증, 갑자기 알코올, 벤조디아제핀(benzodiazepine), 바비투레이트(barbiturate) 또는 항경련제 중단 등)
리라글루타이드 3.0 mg	GLP-1 수용체 유사체	포만감을 덜 느끼는 사람, 제2형 당뇨병, 당뇨병 전단계, 정신과 약물치료가 필요한 사람	주사바늘을 꺼리는 사람, 췌장염의 병력, 갑상선수질암의 병력 또는 가족력, 제2형 다발성 내분비 종양 증후군

MAO: monoamine oxidase
GLP-1: glucagon-like peptide-1

펜터민/토피라메이트**(phentermine/topiramate) 서방형**

펜터민/토피라메이트 서방형은 단순 용해형인 펜터민과 지속형인 토피라메이트로 이루어진 지속형 복합제로서 식욕억제를 원하는 사람에게 효과적이다. 펜터민과 토피라메이트를 각각 단독 투여할 때보다 2개 약제를 병용투여할 때 체중감소 효과가 더 큰 것으로 나타났다. 펜터민은 시상하부에서 에피네프린 분비를 증가시키고 식사섭취량을 감소시켜 체중감량을 유발한다. 토피라메이트 단독요법은 경련의 치료와 편두통의 예방에 승인되어 사용되어 왔으며 기전은 확실치 않지만 열량 섭취를 줄이는 효과가 있는 것으로 알려져 있다.

펜터민은 교감신경계를 활성화시킬 수 있으므로 심혈관질환의 과거력이 있는 환자에게 권고되지 않으며 모노아민 산화효소(monoamine oxidase, MAO) 억제제를 투여하는 사람에게는 주의가 필요하다. 토피라메이트는 대사성 산증과 관련이 있으므로 주의가 필요하며, 신장결석의 과거력이 있는 환자에게도 주의가 필요하다. 드물게 특발성 반응으로 급성 녹내장이 보고되었으므로 녹내장이 생기면 즉시 중단하도록 한다. 또한 부작용으로 감각이상, 어지럼증, 수면장애, 변비, 입마름 등이 생길 수 있다.

로카세린(lorcaserin)

로카세린은 5-HT_{2C} 수용체를 선택적으로 활성화시키며 5-HT_{2A}와 5-HT_{2B} 수용체에 비해 5-HT_{2C} 수용체에 훨씬 더 친화도가 높아서 포만감을 증가시킨다. 부작용을 줄이기 위해 5-HT_{2B} 수용체를 매개로 한 심장판막 효과를 피하도록 만들어졌다. 시상하부의 식욕억제중추(proopiomelanocortin, POMC) 신경세포를 통

해 식욕을 감소시키고 음식섭취량을 감소시키는 중요한 역할을 한다.

부작용으로 두통, 오심, 어지럼증, 피로, 오심, 입마름, 변비가 생길 수 있다. 다른 세로토닌 조절 약물 또는 항도파민제제와 병용 시 세로토닌 증후군(serotonin syndrome) 또는 신경이완제 악성 증후군(neuroleptic malignant syndrome)이 발생할 수 있으므로 주의해야 한다. 설폰요소제 또는 인슐린 투여로 혈당이 조절되던 당뇨병 환자에서 체중이 감량함에 따라 저혈당이 발생할 수 있으므로 용량 조정이 필요할 수 있다.

날트렉손/부프로피온**(naltrexone/bupropion)**

POMC는 내인성 오피오이드에 의해 음성되먹임을 하는데 날트렉손은 체중감소를 억제하는 오피오이드 길항제로서 부프로피온에 의한 POMC 활성화를 증가시켜 부프로피온 단독요법보다 체중감량 효과를 높인다. 부프로피온은 도파민과 노르아드레날린 재흡수를 억제하면서 시상하부의 POMC 신경세포를 활성화하여 식욕을 억제하고 에너지 소모를 증가시킨다.

부프로피온은 경련의 역치를 낮출 수 있으므로 경련의 과거력이 있을 경우 투여 금기이다. 특히 투여 초기 3개월 내 맥박과 혈압을 높일 수 있으므로 조절되지 않는 고혈압 환자에게 사용하지 않는다. 부프로피온은 CYP2B6를 통해 대사되므로 약물상호작용으로 티클로피딘(ticlopidine) 또는 클로피도그렐(clopidogrel)과 함께 병용투여하면 부프로피온의 약효가 올라갈 수 있다. 또한 부프로피온은 CYP2D6 경로를 억제하기 때문에 항우울제, 항정신병약물, 베타차단제, 제1C형 항부정맥제의 약효를 높일 수 있으므로 주의해야 한다.

부작용으로 오심, 변비, 두통, 어지럼증, 불면증, 입마름 등이 생길 수 있다. 이러한 부작용을 예방하기 위해 서서히 용량을 증량할 수 있다.

리라글루타이드(liraglutide)

글루카곤양 펩티드-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)은 장의 L-세포에서 장관 내 포도당 농도에 의해 자극을 받아 분비되는 호르몬이다. GLP-1 수용체 유사체는 포도당 농도에 따라 인슐린 분비를 촉진시키는 성질이 있어서 당뇨병 치료제로 개발되었다. GLP-1 농도가 생리적 농도보다 높을 경우 포만감을 유발하고 배고픔과 음식 섭취를 줄이며 위의 내용물 배출을 지연시킨다. 이러한 특성을 이용하여 당뇨병 치료제로 사용되는 GLP-1 수용체 유사체인 리라글루타이드 1.8 mg보다 증량한 리라글루타이드 3.0 mg이 비만치료제로 승인되었다.

GLP-1 수용체 유사체는 기분 조절과 관련된 신경 전달물질의 변화를 유발하지 않으므로 정신과 약물을 투여하는 환자에게 효과적이지만 매일 피하 주사해야 하므로 주사바늘을 꺼리는 환자에게는

사용이 어렵다. 부작용으로 오심, 구토, 설사, 변비, 소화불량, 복통 등이 생길 수 있으며 맥박이 조금 빨라질 수 있다. 용량을 서서히 증량하면 부작용 발생을 줄일 수 있다. 급성 췌장염 발생이 의심되면 투여를 중단해야 한다.

결론

여러 질환에서 사용되는 약물 가운데 체중증가를 일으키는 것이 있으므로 관심을 기울여야 한다. 제한된 진료시간의 어려움이 있더라도 비만치료제 처방을 원하는 환자에게 처방에 앞서 식습관의 문제 또는 운동부족이 원인인지 확인하고 체중증가를 유발하는 약물을 복용하고 있거나 이차성 비만을 일으키는 질환이 숨어있는지 확인해야 한다.

펜플루라민(fenfluramine), 리모나반트(rimonabant), 시부트라민(sibutramine) 등 한 때 비만치료제로 각광을 받았던 약물들이 심장판막질환, 자살, 심뇌혈관질환의 발생위험 증가 등의 이유로 시장에서 사라진 기억을 떠올리면 반드시 비만치료제 처방만이 능사가 아님을 알 수 있다.

■ 참고문헌

Bray GA, et al. Medical therapy for the patient with obesity. *Circulation*. 2012 Apr 3;125(13):1695-703.
 Igel LI, et al. Practical Use of Pharmacotherapy for Obesity. *Gastroenterology*. 2017 May;152(7):1765-79.
 Kim WJ, et al. New drugs for obesity treatment. *Korean J Med*. 2016;90(2):121-6.
 Leslie WS, et al. Weight gain as an adverse effect of some commonly prescribed drugs: a systematic review.

QJM. 2007 Jul;100(7):395-404.
 Saunders KH, et al. Drug-induced weight gain: Rethinking our choices. *J Fam Pract*. 2016 Nov;65(11):780-8.
 Verhaegen AA, et al. Drug-induced obesity and its metabolic consequences: a review with a focus on mechanisms and possible therapeutic options. *J Endocrinol Invest*. 2017 Jun 28. [Epub ahead of print]