

기분장애 환자의 비만에 대한 약물치료

계요병원
손 인 기 · 이 규 향

Pharmacotherapy for Obesity in Mood Disorders

Inki Sohn, M.D., Ph.D., Kyu-Hang Lee, M.D., Ph.D.

Keyo Hospital, Uiwang, Korea

ABSTRACT

The prevalence of obesity and overweight is increasing in mood disorder, and it is connected to an increased cardiovascular mortality. Because of them, treatment for obesity may be an essential part of mood disorder treatment. Similar to the general population, non-pharmacological treatment such as correction of life habits should be considered first of all. If this approaches are fail, pharmacological treatment for obesity would be required as next step. Any drug for obesity is not approved officially in mood disorder. So approved drugs in general population, and drugs supported by several studies are prescribed in clinical settings. Several treatment guidelines for mood disorder and studies support that orlistat, metformin, topiramate and bupropion is effective and safe.

KEY WORDS : Mood disorder · Obesity · Pharmacotherapy.

서 론

과체중과 비만은 심장질환, 뇌졸중, 당뇨 등 여러 질환과 관련되며, 결국 사망률의 증가를 초래한다. 정신질환이 있는 경우, 특히 기분장애가 있는 경우에 과체중과 비만의 위험성이 증가하고 따라서 이들에게서 높은 심혈관 사망률이 보고된다.¹⁾ 기분장애가 있는 경우의 체중 증가에는 여러 요인이 관여한다. 신체활동이 적고, 음식 섭취가 균형 잡히지 못했거나, 건강관리에 소홀하여 관련 시설을 이용하지 못하거나, 질병 자체가 관여할 수 있을 것이지만, 치료를 위해서 복용하는 정신작용약물과 연관되어서 체중 증가가 나타날 수도 있다. 예를 들면, 기분장애에서 흔하게 처방되는 lithium은 체중 증가

와 연관되며,²⁾ valproate는 lithium보다 더 많은 체중 증가를 일으키는 것으로 보인다.³⁾ 최근 기분장애의 치료에서 여러 증거들을 바탕으로 비정형 항정신병 약물의 사용 빈도가 증가하고 있는데, 이 약물의 상당 수가 유사한 정도의 체중 증가를 유발하는 것으로 보고된다.^{4,5)} 결국 이들 약물은 여러 대사 합병증과 연관될 수 있다.^{6,7)} 대부분의 경우에 정신작용약물 치료는 정신질환을 치료하기 위한 불가피한 선택이어서, 연관된 체중증가에 대한 치료적 개입을 통해 여러 대사 합병증을 예방하려는 노력이 필요하다. 과체중과 비만의 치료적 개입으로 최우선적으로 비약물요법을 고려해야 한다.⁸⁾ 그러나 운동과 식이조절과 같은 생활습관의 교정이 실패하는 경우에는 약물요법이 필요하다. 기분장애에서는 질환 자체의 특성 상 불규칙한 생활습관, 건강에 위험한 행동과 알코올남용 등의 문제가 나타날 가능성이 높지만, 생활습관을 교정하려는 치료적 개입에 잘 따르지 못하거나 쉽게 포기할 가능성이 높기 때문에 약물요법을 포함한 복합적 접근이 필요하게 된다. 이에 저자는 일반적인 상황에서 비만과 과체중에 대한 약물치료와 더불어 기분장애가 있는 경우의 약물치료에 대한 고

Received: October 21, 2014 / Revised: December 4, 2014

Accepted: December 5, 2014

Corresponding author: Inki Sohn, Keyo Hospital, 15 Ojeon-ro, Uiwang 437-020, Korea

Tel : (031) 455-3333 · Fax : (031) 452-4110

E-mail : fiveway@daum.net

찰을 하였다.

비만의 일반적인 약물치료

일반적으로 5~10%의 체중 감량으로 비만과 관련된 질환이나 증상을 임상적으로 개선시킬 수 있다.⁹⁻¹¹⁾ 비만의 치료를 위해서 식사치료, 운동치료, 행동치료와 같은 비약물치료를 먼저 시도해 본다. 3~6개월간 시도해 보았으나 충분한 체중감량(월 체중의 10% 이하 또는 1주에 0.5kg 이하)이 없을 경우 약물치료를 고려해 본다. 체질량지수가 비만에 해당되거나 과체중이라도 심혈관계 합병증(고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증)이나 수면무호흡이 동반된 경우에 약물치료를 시도한다. 비만의 기준은 서양인과 아시아인이 다르다는 점을 고려해야 한다. 서양인은 체질량지수가 30kg/m² 이상일 때, 아시아인은 25kg/m² 이상일 때 비만으로 간주한다.¹²⁾ 대한비만학회에서도 체질량지수 25kg/m² 이상이면 식사치료, 운동치료 및 행동치료와 함께 약물치료를 시도할 수 있다고 치료 지침을 제시하고 있으며, 체질량지수 25kg/m² 미만이라도 복부비만이 있거나, 심혈관계 합병증의 다른 위험인자가 동반된 경우 생활습관 치료와 함께 약물치료를 고려할 수 있다고 권고하고 있다.¹³⁾ 한편, 약물 사용 후 3개월 내에 5~10%의 체중 감량이 없거나 동반 질환의 개선효과가 보이지 않으면, 약물 변경을 고려해야 한다고 권고하고 있다.¹⁴⁾ 일반적으로 소아(특히 12세 미만), 임산부, 수유부, 뇌졸중, 심근경색증, 중증 간장애, 신장장애, 정신적 질환을 갖고 있는 경우에는 비만치료약물을 사용하지 않는다.¹²⁾

현재 국내 식품의약품안전처와 미국 식품의약품안전처에서 비만치료 약물로 허가하고 있는 현황은 Table 1과 같다. 이러한 허가 사항은 자주 바뀌었다. 이는 시장에서의 요구로 시판된 비만치료약물에서 치명적인 부작용이 발견되어서 허가가 취소되는 경우가 종종 있었기 때문이다. 이들 허가 취소된 약물에 대해서 알아보는 것은, 특히나 정신질환의 비만을 약물치료 할 때 어떤 점을 주의해야 하는 지에 대해서 시사

하는 바가 있기 때문에 필요하다. 미국에서 fenfluramine과 dexfenfluramine은 세로토닌 수용체에 작용하여 식욕을 감소시켜서 체중을 감소시키는 효과를 보여 승인을 받았으나, 심장판막 관련 부작용이 보고되면서 시판 금지되었다. Ephedrine과 phenylpropanolamine도 심혈관 질환의 위험성 때문에 판매 금지 되었다.¹⁵⁻¹⁸⁾ Rimonabant는 카나비노이드 수용체에 작용하여 식욕을 억제하는 작용을 통해 체중 감소 약물로 유럽에서 허가를 받았으나, 우울증, 자살 등의 부작용으로 철수하였다.^{19,20)} Sibutramine은 노르에피네프린과 세로토닌 수용체에 작용하여 식욕을 억제시켜서 체중을 감소시키는 효과가 인정되어 미국 뿐 아니라 우리나라에서도 허가되었으나, 심근경색과 뇌졸중의 위험이 증가하는 것으로 나타나서 허가가 취소되었다.^{21,22)} 허가 취소된 약물들의 주요 부작용은 심혈관계와 정신신경계 부작용이었다. 특히 정신신경계 부작용은 중추신경계에 작용하는 약물의 특성 상 불가피한 것으로 보인다. 때문에 정신질환이 있는 경우 비만약물치료를 권고하지 않는다.¹²⁾

실제 3개월 이상 장기간 사용이 허가된 약물은 orlistat 뿐이다. Orlistat는 lipoprotein lipase(LPL)의 한 종류인 pancreatic lipase의 기능을 억제하여 결과적으로 경구 섭취한 지질의 체내 흡수를 떨어뜨려서 체중감량효과를 나타낸다.²³⁾ Orlistat는 극히 일부가 체내로 흡수되고, 대부분 대사과정을 거치지 않고 대변으로 배설되기 때문에 전신적인 약물 작용은 거의 없다.²⁴⁾ Pancreatic lipase와 결합하는 orlistat의 약리작용 때문에 체중감량효과는 하루 400mg 이하에서는 용량의존적이다.²⁵⁾ Orlistat가 갖고 있는 또 하나의 장점은 임상연구에서 대부분 다른 약제의 작용에 영향을 주지 않는다는 점이다.²⁶⁾ 그러나 복용중단률은 높아서 위약대조군연구에서 7.7%의 탈락률을 보였다. 이는 주로 위장관계 부작용 때문이었다.²⁷⁾ 그 중 대표적인 것이 기름변과 대변실금으로 이 때문에 복용을 중단하는 경우가 많다.

단기 사용이 허가된 약물들은 중추신경계의 모노아민계에 작용을 통하여 식욕 억제 효과를 보여서 체중 감소를 시

Table 1. Common used drug for weight reduction

	Mode of actions	Classification	Approved state
Orlistat	Lipase inhibitor	Absorption inhibitor	KFDA/USFDA
Phentermine	Catecholaminergic system	Anorexiant	KFDA/USFDA
Diethylpropion	Catecholaminergic system	Anorexiant	KFDA/USFDA
Phendimetrazine	Catecholaminergic system	Anorexiant	KFDA/USFDA
Mazindol	MAOI inhibitor	Anorexiant	KFDA/USFDA
Lorcaserin	Serotonin agonist	Anorexiant	USFDA
Phentermine/Topiramate	Catecholaminergic/Glutamate system	Anorexiant Anticonvulsants	USFDA
Metformin	Anorexic glucagon-like peptide	Antihyperglycemic	-
Topiramate	Inhibition of carbonic anhydrase	Anticonvulsants	-

KFDA : Korea Food and Drug Administration, USFDA : United States Food and Drug Administration

키는 약물들이다. 이들 약물로는 phentermine, diethylpropion, phendimetrazine과 marzindol이 있다. Phentermine은 노르에피네프린 분비를 증가시켜서 식욕억제 효과를 나타내는 약물로, 위약대조군 연구에서 체중 감소 효과가 입증되었고, 입마름, 불면, 두통, 빈맥과 고혈압 등의 부작용이 있었다.²⁸⁾ Diehtylpropion은 암페타민과 유사한 교감신경 유사작용을 통해서 식욕억제 효과를 나타낸다. 입마름과 수면장애가 흔하게 나타나는 부작용이며, 우울과 불안은 위약군과 차이가 없었다.²⁹⁾ Marzindol은 MAO inhibitor 작용을 통해 식욕억제 효과를 보인다. 따라서 다른 약물과 상호작용의 우려가 높고, 폐고혈압의 위험이 있으므로 장기간 투여는 바람직하지 않다. Phendimetrazine에서는 이자극성, 입마름, 변비 등의 부작용이 나타나고 다른 약물에 비하여 의존성의 위험이 높다.¹²⁾

미국 식품의약품안전청에서 사용이 승인된 약물로는 lorcaserin과 phentermine-topiramate 복합제제가 있는데, 현재 한국 식품의약품안전처의 승인은 받지 않은 상태이다. Lorcaserin은 5-HT 2c 수용체 효현제 작용을 통해서 식욕억제 효과를 나타낸다. 세로토닌 시스템에 작용하므로 부작용은 두통, 어지러움, 오심 등이 있다.

다음으로 비만 치료 약물로 사용 허가를 받지 못했지만 체중감량 효과가 보고된 약물들이 있다. 이들은 우울증(flouxetine과 bupropion)이나 전간증(topiramate와 zonisamide)의 치료 약물로 사용되지만, 부가적으로 체중감소 효과가 보고되면서 비만의 치료에 사용되고 있다. 미허가 약물들이지만, 정신과 질환이 있는 경우의 비만의 치료에서 이들 약물을 주목해야 하는 이유는 첫째 이들 약물들이 특정 정신 질환에서 이미 사용되고 있는 약물이고, 둘째 orlistat를 제외한 승인된 약물들은 정신자극제로 작용할 가능성이 있고, 따라서 기왕에 정신질환이 있는 경우에 일반인구와는 다른 부작용 이를테면, 우울, 자살 사고, 기존 정신질환의 악화를 경험할 가능성과 치명적인 심혈관계 부작용이 출현할 가능성을 배제할 수 없기 때문이다. 따라서 정신작용 약물과 관련된 체중증가에 대한 약물치료에 대해서는 별도의 검토가 필요하다.

정신작용약물과 관련된 비만의 약물치료

정신작용약물 특히, 일부 항우울제, 기분조절제, 항정신병 약물은 체중 증가와 관련이 되는 것으로 추정된다. 항우울제 중에서 특히 mirtazapine이 문제가 되며,³⁰⁾ duloxetine³¹⁾과 paroxetine은 장기간 사용 시 체중 증가와 관련이 된다. 기분조절제 중에서는 lamotrigine만 체중 감소 효과가 있는데 이는 양극성장애의 비만에서만 관찰되는 현상이고, 비만이 아닌

경우에 체중이 감소하지는 않는다.³²⁾ 항정신병약물은 특히 clozapine과 olanzapine에서 체중 증가가 문제가 되는 반면에 ziprasidone, aripiprrole과 amisulpiride는 체중 증가가 없거나 적은 편이다.³³⁾ 앞에서 비만치료에 사용이 허용된 여러 약물들을 소개하였지만, 양극성장애와 우울증에서 사용이 공식적으로 허가된 약물은 없다. Bupropion 정도가 기분장애에서 사용이 허가되었다.³⁴⁾ 오히려 어떤 약물들은 기분장애에서 사용이 권고되지 않는다. 예를 들어서, 교감신경작용제인 phentermine은 기분장애에서 사용 여부에 대한 연구가 시행된 적이 없지만, 경조증이나 조증 유발 가능성이 있다.³⁵⁾ 기분장애의 경우 심혈관 질환의 위험이 높는데, 교감신경작용제의 사용은 그 위험성을 높일 수 있다는 점도 고려해야 한다.³⁶⁾

이런 점들을 고려해서 가장 먼저 관심을 줄 수 있는 약물은 orlistat이다. 중추신경계에 작용하지 않고, 그렇기 때문에 정신작용 약물과 상호작용이 매우 작을 것으로 추정된다. 그러나 정신과 영역에서 이 약물에 대한 연구는 별로 없다. 주로 사례보고들로서 효과적이라고 보고하지만,³⁷⁻³⁹⁾ clozapine이나 olanzapine을 사용하는 집단에 대한 위약대조군 연구에서는 효과를 입증하지 못하였다.⁴⁰⁾ 체중 감소효과는 보고되고 있지만 문제는 기름변, 변실금과 복통 같은 소화기계 부작용이다. 이 부작용은 일반인구에서도 치료를 중단하는 주요 이유이다. 더욱이 정신증이 있는 경우에 고지방 식이를 피하는 등의 식이조절을 잘 하지 못할 가능성 때문에 부작용의 발현 빈도가 더 높을 가능성이 있으며 따라서 치료 중단의 가능성 또한 더 높을 수 있다는 점을 고려해야 한다.

Metformin은 당뇨병 치료 약물로 아마도 정신작용 약물 관련 비만의 약물치료에서 가장 많이 연구한 약물일 것이다. 위약 대조군 연구들에서 12에서 16주의 연구 기간 동안에 약 3kg의 의미 있는 체중 감소를 보였다.⁴¹⁻⁴⁴⁾ 이는 키가 170센티미터라면 BMI로 1kg/m²의 감소를 보이는 것이다. Metformin의 이런 효과는 심혈관 질환의 위험인자인 혈당, triglyceride와 LDL-cholesterol에 실질적인 이득으로 이어진다.⁴⁵⁾ 그러나 체중에 대한 장기적인 효과나 심혈관계 질환에 대한 장기적인 예후를 조사한 연구는 없다. 같은 당뇨병 치료 약물인 rosiglitazone의 경우는 체중감소 효과에 대한 기대가 있었으나, 위약대조군 연구를 통해서 효과가 입증되지 못했다.⁴⁶⁾ liraglutide는 혈당강하제로 식욕을 억제하고, gastric emptying을 지연시켜서 체중감소 효과를 보인다.⁴⁷⁾ 5% 이상 체중 감소를 보였던 집단이 liraglutide에서는 76%였는데 비해서 위약은 30%, orlistat에서는 44%였다.⁴⁸⁾ 그러나 아직 기분장애 환자에 대한 연구는 시행되지 않았다.

Metformin의 사용 시에는 정기적인 신기능, 혈당 등의 검사가 필요하다. 주로 소화기계 부작용이 나타나지만 심각한

지는 않다. 그러나 드물게 젖산산증이 나타날 수 있기 때문에 주의해야 한다.⁴⁹⁾

Topiramate는 항전간약물이지만, 편두통, 신경성 통증 등에 사용하고 있으며, 양극성장애의 치료 약물로도 사용되기도 하였다. 아마도 glutamate 신경전달을 감소시켜서 식욕을 저하시킬 것으로 추정된다.⁵⁰⁻⁵²⁾ 항정신병약물과 관련된 체중 증가에 대한 효과는 위약대조군 연구를 통해서 입증되어서 약 4kg 정도의 체중 감소를 보였으며, 효과는 용량의존적이다.^{53,54)} Zonisamide 역시 항전간제로 뚜렷한 체중 감량 효과가 있는 것으로 보고되고 있지만,⁵⁵⁾ 정신질환에서는 시행된 연구가 거의 없다. 이들 약물의 사용 시에는 혈중 sodium bicarbonate 를 주기적으로 검사해야 한다.⁵⁶⁾ 또한 혼동, 어지러움, 기억장애와 집중력장애와 같은 신경학적 부작용이 출현 가능성이 높다는 점을 염두에 두어야 한다.

Norepinephrine reuptake inhibitor인 reboxetine은 olanzapine 사용과 연관된 체중 증가에 대한 위약대조군 연구에서 약 1.3kg 정도의 체중 감소 효과를 보였으나 현재는 심혈관계 부작용의 우려 때문에 시장에서 철수되었다.⁵⁷⁾ Atomoxetine 역시 norepinephrine reuptake inhibitor이지만, clozapine이나 olanzapine과 연관된 체중증가에 대한 연구에서 효과를 입증하지 못했다.⁵⁸⁾

다음으로는 항우울약물이 있다. 대표적인 것으로는 fluoxetine과 bupropion이다. 이중 fluoxetine의 체중감소효과는 입증되지 못해서 olanzapine 관련된 연구에서는 효과가 입증되지 못했다.^{59,60)} 또한 일반인구에서 체중감량을 위해서 사용하는 용량이 60mg/일이어서 비용 대비 타약물 들에 대한 장점도 없기 때문에, bulimia nervosa나 우울증을 동반한 비만 환자 외에서는 권고되지 않는다. 반면에 bupropion의 경우에는 1일 300~400mg을 장기간 투여한 연구에서 의미 있는 체중감량 효과를 보였으며, 우울증과 양극성 장애에서 사용이

허가된 유일한 약물이다.⁶¹⁾

Amantadine은 파킨슨치료약물로 도파민 효과를 자극하고 NMDA 수용체를 차단시켜서 식욕을 감소시키는 것으로 알려졌다.^{50,62,63)} Olanzapine과 관련된 체중 증가에 효과가 있다는 위약대조군 연구가 있다.^{64,65)}

Nizatidine은 H2 수용체 길항제로, 위산 분비에 영향을 주고, 식욕조절에 관여하는 H1 수용체와 상호작용을 통해서 식욕을 억제하는 것으로 생각된다.^{50,62,63)} Olanzapine과 관련된 체중 증가를 예방하거나,⁶⁶⁾ 체중이 증가된 상태를 호전시키는 효과가 있었다는 보고들이 있다. 그러나 효과가 없었다는 보고들도 있다.⁶⁷⁻⁶⁹⁾

Naltrexone-bupropion 복합제형은 hypothalamic melanocortin system을 통하여 식욕억제 효과를 나타내는 것으로 추정된다. 또한 이 약물들은 mesolimbic reward system을 통해서 중독행동을 감소시킬 것으로 생각되는데, 비만에 이를 정도의 음식을 섭취하는 행동은 일종의 중독행위라는 가정을 따르는 치료법이다. 대규모 연구에서 5% 이상의 체중 감소를 보였던 군이 48%로, 위약의 16%에 비하여 의미 있게 높았다.⁷⁰⁾

Modafinil은 양극성 우울증에 보조치료제로 유용성이 입증되었다.⁷¹⁾ 음식 섭취를 감소시켜서 체중을 감소시킬 가능성에 대한 보고들이 있다.⁷²⁾

주요치료지침의 권고사항

기분장애에 대한 여러 치료 지침들이 있지만, 비만의 약물 치료에 대한 치료지침을 두고 있는 경우는 많지 않다. 대표적으로 한국형 양극성 장애 진료지침⁷³⁾과 The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments Guideline⁷⁴⁾에서 기분장애의 비만의 약물치료에 대한 지침을 두고 있다. 각각

Table 2. Treatment guidelines for obesity in mood disorder

	KMPA-BD 2014	CANMAT 2012	
	Bipolar disorder	Bipolar disorder	Major depressive disorder
Behavior modification/diet control	A	A	A
Metformin	B	B	B
Topiramate	B	B	B
Modafinil	C	B	B
Orlistat	B	B	B
Zonisamide	C	B	C
Amantadine	C	C	C
H2 blocker(nizatidine)	C	C	C
Stimulant(phentermine)	C	NR	NR
Liraglutide	C	C	C
Naltrexone	C	NS	NS
Bupropion	B	NS	NS

A : 1st recommend, B : 2nd recommend, C : 3rd recommend, NR : not recommend, KMPA-BD 2014 : Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder 2014, CANMAT : Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments guideline

2014년과 2012년에 발표되었고, 의료문화적 차이 등 때문에 다소간의 차이가 있긴 하지만, 전체적으로는 유사하게 권고하고 있다. 두 치료 지침 모두 행동수정과 식이조절을 최우선 치료로 하고 있고, metformin, topiramate, orlistat를 2차로 권고한다. 한국에서는 bupropion을 2차로 권고하지만, modafinil과 zonisamide는 3차로 권고하고 있다. 이는 보험허용 사항 외에 처방이 어려운 한국의 의료현실이 반영된 결과일 것으로 추정된다. 3차 권고 사항은 Table 2와 같다.

결론

비만의 치료에 식이조절과 운동과 같은 생활습관을 먼저 교정해야 한다는 점에 대해서는 이론의 여지가 없다. 그러나 여러 가지 이유로 실패를 하게 될 때, 약물치료를 고려하게 된다. 또 과체중 정도의 상태라고 하더라도 심혈관계 질환의 위험인자를 갖고 있는 경우에도 같은 접근을 해야 한다. 이때 일반적인 경우에는 장기적 사용이 허가된 orlistat나 단기 사용이 허가된 phentermine, diethylpropion, diethylpropion, phendimetrazine, mazindol 등이 사용될 수 있다. 그러나 기분장애와 같은 정신질환이 있는 경우에는 일반적인 비만치료 약물의 사용이 권고되지 않고 있다.

기분장애 자체가 비만과 상관이 있을 수 있고, 기분장애를 치료하기 위한 약물이 비만과 연관될 수도 있으므로 일반인 구 보다 더 적극적인 비만치료가 시행되어야 한다. 이들은 여러 이유로 이런 치료적 개입에 비순응을 보이기 때문에 약물 치료를 포함한 복합적 개입이 필요하게 된다. 이에 저자들은 비만치료를 사용이 허가되지는 않았지만, 여러 연구들을 통해서 효과가 입증된 약들에 대해서 광범위한 문헌 검토를 하였다. 아울러 기분장애 약물치료 지침서 중 비만치료와 관련된 내용을 조사하였다. 기분장애의 비만에 약물치료가 필요한 경우 orlistat, metformin, topiramate, bupropion, zonisamide, modafinil 등이 사용될 수 있지만, 장기간 사용 효과에 대한 연구가 부족한 점과 부작용의 출현 가능성 등을 염두에 둔 신중한 접근이 필요하다.

REFERENCES

- (1) Murray DP, Weiner M, Prabhakar M, Fiedorowicz JG. Mania and mortality: why the excess cardiovascular risk in bipolar disorder? *Curr Psychiatry Rep* 2009;11:475-480.
- (2) Sachs G, Bowden C, Calabrese JR, Ketter T, Thompson T, White R, Bentley B. Effects of lamotrigine and lithium on body weight during maintenance treatment of bipolar I disorder. *Bipolar Disord* 2006;8:175-181.
- (3) Bowden CL, Mosolov S, Hranov L, Chen E, Habil H, Kongsakon R, Manfredi R, Lin HN. Efficacy of valproate versus

lithium in mania or mixed mania: a randomized, open 12-week trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25:60-67.

- (4) Maina G, Albert U, Salvi V, Mancini M, Bogetto F. Valproate or olanzapine add-on to lithium: an 8-week, randomized, open-label study in Italian patients with a manic relapse. *J Affect Disord* 2007;99:247-251.
- (5) Pavuluri MN, Henry DB, Findling RL, Parnes S, Carbray JA, Mohammed T, Janicak PG, Sweeney JA. Double-blind randomized trial of risperidone versus divalproex in pediatric bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2010;12:593-605.
- (6) Simpson GM. Atypical antipsychotics and the burden of disease. *Am J Manag Care* 2005;11:S235-S241.
- (7) Henderson DC, Cagliero E, Gray C, Nasrallah RA, Hayden DL, Schoenfeld DA, Goff DC. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000;157:975-981.
- (8) Alvarez-Jimenez M, Gonzalez-Blanch C, Vazquez-Barquero JL, Perez-Iglesias R, Martinez-Garcia O, Perez-Pardal T, Ramirez-Bonilla ML, Crespo-Facorro B. Attenuation of antipsychotic-induced weight gain with early behavioral intervention in drug-naive first-episode psychosis patients: A randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1253-1260.
- (9) Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, Moore SC, Tobias GS, Anton-Culver H, Freeman LB, Beeson WL, Clipp SL, English DR, Folsom AR, Freedman DM, Giles G, Hakansson N, Henderson KD, Hoffman-Bolton J, Hoppin JA, Koenig KL, Lee IM, Linet MS, Park Y, Pocobelli G, Schatzkin A, Sesso HD, Weiderpass E, Willcox BJ, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Willett WC, Thun MJ. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010;363:2211-2219.
- (10) Mariotti R, Castrogiovanni F, Canale ML, Borelli G, Rondinini L. Weight loss and quality of life in chronic heart failure patients. *J Cardiovasc Med(Hagerstown)* 2008;9:576-580.
- (11) Douketis JD, Sharma AM. Obesity and cardiovascular disease: pathogenic mechanisms and potential benefits of weight reduction. *Semin Vasc Med* 2005;5:25-33.
- (12) 김경곤. 비만의 약물요법. *대한의사협회지* 2011;54:409-418.
- (13) 김미경. 비만의 행동증재와 약물치료. *대한내과학회지* 2013; 84:624-628.
- (14) 김경수, 박석원. 비만의 약물치료: 허가된 약물을 중심으로. *대한비만학회지* 2012;21:197-202.
- (15) Weintraub M, Sundaesan PR, Madan M, Schuster B, Balder A, Lasagna L, Cox C. Long-term weight control study. I (weeks 0 to 34). The enhancement of behavior modification, caloric restriction, and exercise by fenfluramine plus phentermine versus placebo. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51:586-594.
- (16) Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, Schaff HV. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997; 337:581-588.
- (17) Miller DS. A controlled trial using ephedrine in the treatment of obesity. *Int J Obes* 1986;10:159-160.
- (18) Schteingart DE. Effectiveness of phenylpropanolamine in the management of moderate obesity. *Int J Obes Relat Metab Dis-*

ord 1992;16:487-493.

- (19) **Després JP, Golay A, Sjöström L; Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group.** Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;353:2121-2134.
- (20) **Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, Bliddal H, Astrup A.** Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2007;370:1706-1713.
- (21) **McNeely W, Goa KL.** Sibutramine. A review of its contribution to the management of obesity. *Drugs* 1998;56:1093-1124.
- (22) **James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, Torp-Pedersen C, Sharma AM, Shepherd GM, Rode RA, Renz CL; SCOUT Investigators.** Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med* 2010;363:905-917.
- (23) **Lookene A, Skottova N, Olivecrona G.** Interactions of lipoprotein lipase with the active-site inhibitor tetrahydroli-pstatin (Orlistat). *Eur J Biochem* 1994;222:395-403.
- (24) **Zhi J, Melia AT, Eggers H, Joly R, Patel IH.** Review of limited systemic absorption of orlistat, a lipase inhibitor, in healthy human volunteers. *J Clin Pharmacol* 1995;35:1103-1108.
- (25) **Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, Hilton L, Suttorp M, Solomon V, Shekelle PG, Morton SC.** Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005;142:532-546.
- (26) **Weber C, Tam YK, Schmidtke-Schrezenmeier G, Jonkmann JH, van Brummelen P.** Effect of the lipase inhibitor orlistat on the pharmacokinetics of four different antihypertensive drugs in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;51:87-90.
- (27) **Johansson K, Neovius K, DeSantis SM, Rössner S, Neovius M.** Discontinuation due to adverse events in randomized trials of orlistat, sibutramine and rimonabant: a meta-analysis. *Obes Rev* 2009;10:564-575.
- (28) **Kim KK, Cho HJ, Kang HC, Youn BB, Lee KR.** Effects on weight reduction and safety of short-term phentermine administration in Korean obese people. *Yonsei Med J* 2006;47:614-625.
- (29) **Cercato C, Roizenblatt VA, Leança CC, Segal A, Lopes Filho AP, Mancini MC, Halpern A.** A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of diethylpropion in the treatment of obese subjects. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:857-865.
- (30) **Deshmukh R1, Franco K.** Managing weight gain as a side effect of antidepressant therapy. *Cleve Clin J Med* 2003;70:614-618.
- (31) **Gaynor P, McCarberg B, Zheng W, Shoemaker S, Duenas H.** Weight change with long-term duloxetine use in chronic painful conditions: an analysis of 16 clinical studies. *Int J Clin Pract* 2011;65:341-349.
- (32) **Bowden CL, Calabrese JR, Ketter TA, Sachs GS, White RL, Thompson TR.** Impact of lamotrigine and lithium on weight in obese and nonobese patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry* 2006;163:1199-1201.
- (33) **Baptista T, ElFakih Y, Uzcátegui E, Sandía I, Tálamo E, Araujo de Baptista E, Beaulieu S.** Pharmacological management of atypical antipsychotic-induced weight gain. *CNS Drugs* 2008;22:477-495.
- (34) **Gadde KM, Xiong GL.** Bupropion for weight reduction. *Expert Rev Neurother* 2007;7:17-24.
- (35) **Raison CL, Klein HM.** Psychotic mania associated with fenfluramine and phentermine use. *Am J Psychiatry* 1997;154:711.
- (36) **Rothman RB, Hendricks EJ.** Phentermine cardiovascular safety. *Am J Emerg Med* 2009;27:1010-1013.
- (37) **Anghelescu I, Klawe C, Benkert O.** Orlistat in the treatment of psychopharmacologically induced weight gain. *J Clin Psycho Pharmacol* 2000;20:716-717.
- (38) **Carpenter LL, Schecter JM, Sinischalchi J, Leon Z, Price LH.** A case series describing orlistat use in patients on psychotropic medications. *Med Health R I* 2004;87:375-377.
- (39) **Pavlovic ZM.** Orlistat in the treatment of clozapine-induced hyperglycemia and weight[letter]. *Eur Psychiatry* 2005;20:520.
- (40) **Joffe G, Takala P, Tchoukhine E, Hakko H, Raidma M, Putkonen H, Eronen M, Räsänen P.** Orlistat in clozapine-or olanzapine-treated patients with overweight or obesity: a 16-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2008;69:706-711.
- (41) **Wu RR, Zhao JP, Guo XF, He YQ, Fang MS, Guo WB, Chen JD, Li LH.** Metformin addition attenuates olanzapine-induced weight gain in drug-naive first episode schizophrenia patients: a double blind placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2008; 165:352-358.
- (42) **Klein DJ, Cottingham EM, Sorter M, Barton BA, Morrison JA.** A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metformin in treatment of weight gain associated with initiation of atypical antipsychotic therapy in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2006;163:2072-2079.
- (43) **Baptista T, Rangel N, Fernandez V, Carrizo E, El Fakih Y, Uzcátegui E, Galeazzi T, Gutiérrez MA, Servigna M, Dávila A, Uzcátegui M, Serrano A, Connell L, Beaulieu S, de Baptista EA.** Metformin as an adjunctive treatment to control body weight and metabolic dysfunction during olanzapine administration: a multicentric, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2007;93:99-108.
- (44) **Wu RR, Zhao JP, Jin H, Shao P, Fang MS, Guo XF, He YQ, Liu YJ, Chen JD, Li LH.** Life style intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:185-193.
- (45) **Wulfele MG, Kooy A, de Zeeuw D, Stehouwer CD, Gansevoort RT.** The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *J Intern Med* 2004;256:1-14.
- (46) **Baptista T, Rangel N, ElFakih Y.** Rosiglitazone in the treatment of weight gain and metabolic dysfunction during olanzapine administration: a double-blind, placebo controlled pilot study. *Society of Neuroscience Annual Meeting 2007 Nov 3-7. San Diego(CA): Society of Neuroscience;2007.*
- (47) **Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ.** Glucagon-like peptide I promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest* 1998;101:515-520.

- (48) Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, Madsen J, Rasmussen MF, Lean ME; NN8022-1807 Study Group. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009;374:1606-1616.
- (49) Product Information: GLUCOPHAGE(R), GLUCOPHAGE (R) XR extended-release oral tablets, oral tablets, metformin hydrochloride extended-release oral tablets, oral tablets. Bristol-Myers Squibb Company; Princeton, NJ;2009.
- (50) Baptista T, Kin NM, Beaulieu S, de Baptista EA. Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry* 2002;35:205-219.
- (51) Faulkner G, Cohn T, Remington G. Interventions to reduce weight gain in schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*; 2007:CD005148.
- (52) Bray GA, Greenway FL. Current and potential drugs for treatment of obesity. *Endocr Rev* 1999;20: 805-875.
- (53) Ko YH, Joe SH, Kim SH. Topiramate as an adjunctive treatment with atypical antipsychotics in schizophrenic patients experiencing weight gain. *Clin Neuropharmacol* 2005;28:169-175.
- (54) Nickel MK, Nickel C, Muehlbacher M, Leiberich PK, Kaplan P, Lahmann C, Tritt K, Krawczyk J, Kettler C, Egger C, Rother WK, Loew TH. Influence of topiramate on olanzapine-related adiposity in women: a random, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:211-217.
- (55) Gadde KM, Franciscy DM, Wagner HR 2nd, Krishnan KR. Zonisamide for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:820-1825.
- (56) Product Information: TOPAMAX(R) oral tablets, oral sprinkle capsules, topiramate oral tablets, oral sprinkle capsules. Ortho-McNeil Neurologics, Inc; Titusville, NJ;2008.
- (57) Poyurovsky M, Fuchs C, Pashinian A, Levi A, Faragian S, Maayan R, Gil-Ad I. Attenuating effect of reboxetine on appetite and weight gain in olanzapine-treated schizophrenia patients: a double-blind placebo-controlled study. *Psychopharmacology* 2007;192:441-448.
- (58) Ball MP, Warren KR, Feldman S, McMahon RP, Kelly DL, Buchanan RW. Placebo-controlled trial of atomoxetine for weight reduction in people with schizophrenia treated with clozapine or olanzapine. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2011; 5:17-25.
- (59) Poyurovsky M, Pashinian A, Gil-Ad I, Maayan R, Schneidman M, Fuchs C, Weizman A. Olanzapine-induced weight gain in patients with first-episode schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine addition. *Am J Psychiatry* 2002;159:1058-1060.
- (60) Bustillo JR, Lauriello J, Parker K, Hammond R, Rowland L, Bogenschutz M, Keith S. Treatment of weight gain with fluoxetine in olanzapine-treated schizophrenic outpatients. *Neuropsychopharmacol* 2003;28:527-529.
- (61) Gadde KM, Xiong GL. Bupropion for weight reduction. *Expert Rev Neurother* 2007;7:17-24.
- (62) Deberdt W, Winokur A, Cavazzoni PA, Trzaskoma QN, Carlson CD, Bymaster FP, Wiener K, Floris M, Breier A. Amantadine for weight gain associated with olanzapine treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:13-21.
- (63) Graham KA, Gu H, Lieberman JA. Double-blind, placebo-controlled investigation of amantadine for weight loss in subjects who gained weight with olanzapine. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1744-1746.
- (64) Cavazzoni P, Tanaka Y, Roychowdhury SM, Breier A, Allison DB. Nizatidine for prevention of weight gain with olanzapine: a double-blind placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13:81-85.
- (65) Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E. Nizatidine treatment and its relationship with leptin levels in patients with olanzapine induced weight gain. *Human Psychopharmacol* 2003;18:457-461.
- (66) Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B, Kilic N. Nizatidine for the treatment of patients with quetiapine-induced weight gain. *Human Psychopharmacol* 2004;19:37-40.
- (67) Assuncao SS, Ruschel SI, Rosa Lde C, Campos JA, Alves MJ, Bracco OL, de Lima MS. Weight gain management in patients with schizophrenia during treatment with olanzapine in association with nizatidine. *Rev Bras Psiquiatr* 2006;28:270-276.
- (68) Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Gut-tadauria 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.
- (69) Frye MA, Grunze H, Suppes T, McElroy SL, Keck PE Jr, Walden J, Leverich GS, Altshuler LL, Nakelsky S, Hwang S, Mintz J, Post RM. A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2007;164:1242-1249.
- (70) Makris AP, Rush CR, Frederich RC, Kelly TH. Wake-promoting agents with different mechanisms of action: comparison of effects of modafinil and amphetamine on food intake and cardiovascular activity. *Appetite* 2004;42:185-195.
- (71) 손인기, 김문두, 이정구, 윤보현, 정종현, 심세훈, 우영섭, 서정석, 신영철, 민경준, 박원명, 전택인. 한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 2014. 안정성과 내약성 대한정신약물학회 2014(출판 중)
- (72) Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, O'Donovan C, Macqueen G, McIntyre RS, Sharma V, Ravindran A, Young LT, Milev R, Bond DJ, Frey BN, Goldstein BI, Lafer B, Birmaher B, Ha K, Nolen WA, Berk M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments(CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders(ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disorder* 2013;15:1-44.

국문 초록

기분장애에서 과체중과 비만의 문제가 일반인구보다 더 심각하고, 심혈관 치명률의 증가와 무관하지 않기 때문에 비만에 대한 치료가 필수적이다. 일반적인 상황에서 비만에 대한 치료와 동일하게 생활습관교정과 같은 비약물치료가 선행되어야 한다. 이 같은 시도가 실패하는 경우에는 약물치료가 필요하다. 기분장애의 비만치료로 공식 승인된 약은 없다. 따라서 일반인구의 비만에 승인된 약을 처방하거나 여러 연구를 통해서 효과가 입증된 약을 처방하게 된다. 여러 치료 지침과 연구 등은 orlistat, metformin, topiramate와 bupropion 등이 효과적임을 지지한다.

중심 단어 : 기분장애 · 비만 · 약물치료.