

肥胖症治療與新一代減肥藥－Rimonabant 之介紹

文/吳奕璋 藥師

柯榮川 組長 審閱

肥胖症是現今社會常見的疾病之一，當一個人進食的熱量多於人體消耗量時，多餘的熱量會以脂肪形式儲存在體內，所謂肥胖，是指體內的脂肪組織超過正常比例時的狀況，長時間熱量攝取及消耗不平衡的結果，而超過標準體重 20% 或以上時，稱為肥胖症。近年來人類生活品質改善，生活習慣及飲食型態的改變，肥胖的人口也因此而與日俱增。根據行政院衛生署調查結果發現，台灣每七個成年人中就有一人是肥胖的，全國約有 210 萬成年人是屬於肥胖的。而美國約有 1/3 的成年人是屬於肥胖的。肥胖是一種常被忽略的慢性疾病，也是心臟病、高血壓、糖尿病、高血脂、骨關節炎、痛風及若干癌症形成的主要危險因子，心理上亦會受到影響，在 1996 年 WHO & FDA 已將肥胖列為慢性疾病。

如何確知是否肥胖？一般而言，有以下三種方法：

1. 脂肪比例

男性體脂肪超過 25%，女性超過 30% 皆認為是肥胖。

2. 體質指數 (Body-Mass Index, BMI)

目前最常用的一個標準，是依據身高、體重而計算的體質指數；計算方式是體重 (以公斤為單位) 除以身高的平方 (以公尺為單位) ($BMI = \text{kg}/\text{m}^2$)，數值越大代表一個人越胖。一般而言，BMI 指數大於 30 為肥胖，25~30 是過重，19~24.9 則為標準體重。但根據新公布的亞太肥胖指標，亞太地區的人口，BMI 指數 18.5~23 才是標準體重；BMI 指數 23~24.9 視為過重；BMI 只要超過 25，即名列肥胖家族，標準較歐美國家嚴苛許多。根據行政院衛生署的資料，台灣 19 歲以上的男性，BMI 平均數為 23.1，女性則是 23.8，原本都屬標準的 BMI，但是事實上，根據亞洲的黃金標準上限 (BMI 不超過 23)，數值已經偏高。台灣目前 40 歲以上約有 60 萬人罹患糖尿病，而這些病人當中 60% 都是肥胖的人。

新出爐的亞太肥胖指標對於亞洲人控制體重、預防肥胖，提供非常重要的意義。現代人因為少運動、過食等生活習慣的影響，亞洲人體重逐年攀升。亞太肥胖指標提醒人們更應警覺這個現象。根據研究指出，BMI 值超過標準者只要減少體重的 5%，就大大地降低罹患各種慢性病的機率。

3. 腰臀比 (Waist-to-hip ratio)

體脂肪的分佈狀況直接或間接影響疾病的發生機率。一般而言，肥胖可分為軀幹形 (上半身) 肥胖及四肢型 (下半身) 肥胖，前者較容易造成心血管疾病、高血壓、動脈粥狀硬化、糖尿病、高血脂症等慢性病。當男性腰臀比 > 0.9，女性腰臀比 > 0.85 則屬於肥胖。此外，男性腰圍超過 90 公分 (約 35.5 吋)，女性腰圍超過 80 公分 (約 31.5 吋)，即為肥胖。

造成肥胖的原因

肥胖的發生主要是因為個體攝取的熱量高於身體消耗的熱量，而造成熱量攝取及消耗不平衡的原因有以下幾種：

1. 遺傳因素

肥胖家族的形成主要和遺傳有關。除了和家族的飲食形態和習慣息息相關外，愈來愈多的證據顯示基因遺傳是造成肥胖的主要原因之一。1995 年肥胖基因(Ob gene)的發現提供最佳的佐證。Ob 基因所轉錄出的荷爾蒙 Leptin，是由脂肪細胞製造產生並經由血液循環傳達到腦部，藉以調節食物的攝取和增加能量的消耗。因此肥胖家族的成因除了生活型態和飲食習慣之外，Leptin 的功能是否正常是很重要的，因為血液中 Leptin 的濃度較低或腦部中與 Leptin 結合之受器(receptor)出現異常時，容易造成攝食過量、體脂肪堆積、能量消耗降低，最後體重上升造成肥胖。

2. 生活型態和飲食習慣

現代人生活緊張忙碌，且生活品質提高，飲食逐漸西化，不均衡的飲食習慣也是肥胖的另一個原因。因此我們必須選擇富含營養且低油脂的食物，而蔬菜類食物可以提高飽足感，減少油脂的吸收，增進胃腸蠕動，減少宿便的堆積。因此，均衡的飲食是減肥的一大重點。此外，規律的運動也是相當重要的，多做運動，才會消耗熱量。

3. 心理因素

心理因素亦是影響飲食行為的原因之一，有些人在有壓力的狀況下會以吃來發洩情緒。根據統計大約 30%的肥胖患者是因為心理因素所造成的。這類肥胖患者通常不易維持體重或使體重減輕，因此當面臨壓力的時候最好找一些適當的管道來抒發，或尋求相關專業人員的協助。

4. 疾病與藥物

某些藥物和疾病也可能會造成肥胖。較常見引起肥胖的藥物包括固醇類藥物和抗精神疾病藥物(如:Haloperidol、Risperidone、Quetiapine、Olanzapine、Clozapine 等)；而某些疾病如低甲狀腺症，Cushing syndrome 等，亦會造成肥胖。

肥胖的影響

一般社會大眾對人的第一眼印象通常以外觀來評論，一般人對肥胖者的刻板印象是一種成見和歧視，也造成了肥胖者的心理壓力，尤其在面對群眾、同儕時，排拒、害羞及情緒低落是常見的。肥胖不僅是外觀的問題，而且是危及健康的主要原因。根據統計有 40%的肥胖者，其存活壽命是正常體重者的一半。肥胖和許多慢性疾病息息相關，例如：糖尿病、心臟病、高血壓、高血脂和中風等等。肥胖和若干癌症的發生也呈現正相關。男性肥胖者較體重正常者易罹患大腸直腸癌、前列腺癌，而女性肥胖患者則易罹患膽囊癌、乳癌、子宮頸癌和卵巢癌。

肥胖的藥物治療

肥胖之處理方式，主要以飲食控制、適當運動及正常生活習慣為基本原則。當以飲食控制、運動及生活習慣減重持續 3-6 個月後，仍無法達到目標，而其失敗之原因被診斷為無法改善，且同時有兩種以上之合併症時，才考慮給予減肥藥物治療。使用藥物治療肥胖時，則必須考慮藥物之副作用、服用期間及效益，且仍需飲食控制及運動之配合。故藥物並非治療肥胖的第一線選擇，尤其不應長期使用。目前行政院衛生署核准治療肥胖之藥物有二種：Sibutramine(Reductil[®]，諾美婷)及 Orlistat(Xenical[®]，羅氏鮮)，且均為醫師處方用藥。

Sibutramine (Reductil[®]，諾美婷)

Sibutramine 作用於人體下視丘飽食中樞的神經細胞間隙，可抑制血清胺素(serotonin)及正腎上腺素(norepinephrine)的再吸收，藉此提高新陳代謝的速率，促進細胞消耗脂肪，此外，亦讓人體提前產生飽足感，以減少能量攝入。對於下腹部肥胖的效果尤其明顯，臨床研究結果顯示，每天服用 Sibutramine 15 mg 可以讓體重減少 5-10%，三個月可以減重 6 到 8 公斤，六個月達到最大效果，持續使用一年可以減重 10 公斤以上，而且可以改善血糖，降低三酸甘油酯、總膽固醇(Total cholesterol)、和低密度膽固醇(LDL-cholesterol)的濃度，但還是需要配合飲食控制及運動，才能夠維持體重不再復胖。

由於 Sibutramine 是主要是作用於中樞神經上，所以不可以和單胺氧化酶抑制劑(monoamine oxidase inhibitors)或其他作用於中樞神經系統的藥物，例如抗憂鬱藥、抗精神病藥物等同時使用。嚴重肝腎功能不良或甲狀腺機能亢進病患不可使用。對於曾有或目前有冠狀動脈疾病、鬱血性心衰竭、心搏過速、閉合性冠狀動脈疾病、心律不整或腦血管疾病，例如：中風或短暫性缺血亦不可使用。另外，十八歲以下、六十五歲以上、孕婦、哺乳婦女及準備懷孕婦女，也不宜服用 Sibutramine。其主要的副作用有頭痛、口乾、便秘、失眠等，少數人會出現血壓和心跳速率升高，因此對於目前血壓控制良好的高血壓患者(145/90 mm Hg 或以下)，在使用 Sibutramine 的最初 2 個月，最少每兩星期監測一次血壓；若連續兩次的血壓測量高於 145/90 mm Hg，則必須停止使用。

Orlistat (Xenical[®]，羅氏鮮)

Orlistat 主要是作用在腸胃道，與腸胃道及胰臟的脂肪分解酵素(Lipase)結合，進而抑制脂肪分解酵素的活性，使其無法將食物中的脂肪分解成脂肪酸，而失去被吸收利用為能量的機會。在常用劑量下，Orlistat 可阻礙食物中大約 30% 脂肪的吸收。根據最新臨床研究(XENDOS)的結果顯示，合併飲食與行為治療，Orlistat 可以明顯降低體重，改善血糖濃度並且降低三酸甘油酯、總膽固醇(Total cholesterol)和低密度膽固醇(LDL-cholesterol)的濃度，對於高密度脂蛋白(HDL-cholesterol)的濃度也有意義的上升。持續一年的治療，在血壓方面與對照組比較，其收縮壓與舒張壓降低 2 mm Hg 以上。

XENDOS 臨床研究，以 Orlistat 治療肥胖者用以預防或延緩第二型糖尿病之發生，結果顯示：

1. 在預防或延緩高危險群罹患第二型糖尿病的發生率，Orlistat 加上生活型態的改變比只以生活型態的改變效果更好，降低了 45%的危險率($P<0.005$)。
2. 就短期或長期的減重效果而言，Orlistat 加上生活型態的改變比只以生活型態的改變所減輕的體重更多，效果更好。(表一)
3. 以長期維持所減輕的體重而言，這份經過四年的臨床研究，在針對減去 10% 體重病人所作的調查發現，Orlistat 加上生活型態的改變與只以生活型態的改變所減去體重的比例為將近兩倍，針對減去 5% 體重病人所作的調查發現，Orlistat 加上生活型態的改變與只以生活型態改變所能維持其減去體重的比例為 53%：37%。
4. 生活型態的改變加上 Orlistat 治療的病人，相較於單純只是生活型態的改變對於造成心血管疾病的危險因子，例如血壓和血脂肪，都有顯著且長期性的改善。

由於 Orlistat 直接作用於腸胃道上，使用這個藥物會因為脂肪無法被吸收而產生潤滑性腹瀉，服用者可能會出現油便、脹氣、排便增加或排便失禁等症狀，當病人的飲食含較高量的油脂時，腸胃道副作用更為明顯，因此使用 Orlistat 時應均衡飲食，避免油脂含量太高的食物。此外，由於脂肪吸收減少，可能會影響油溶性維生素的吸收，例如維他命 A、D、E 與 β -胡蘿蔔素，因此需要加強補充綜合性維他命，為了確定有效吸收，服用維他命的時間應當至少與 Orlistat 間隔兩小時。

表一、Orlistat 加上生活型態的改變與單獨生活型態改變在減輕體重方面的比較

	Orlistat 加上生活型態改變	生活型態改變
1 年	11.4 公斤	6.9 公斤
4 年	7.5 公斤	4.1 公斤

Sibutramine 與 Orlistat 合併使用？

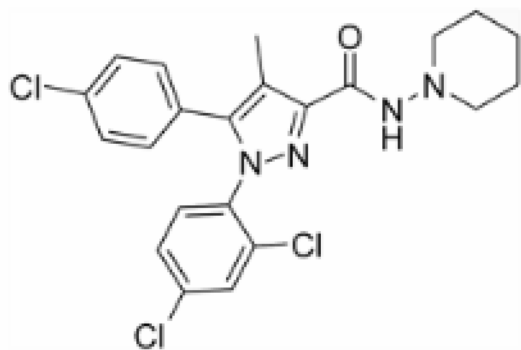
臨床研究顯示，Sibutramine 與 Orlistat 合併使用相較於單獨使用 Sibutramine 或 Orlistat 對於體重減輕的效果並無差別，因此無須合併使用。許多的研究數據顯示，服用藥物加上飲食習慣、運動及生活型態的改變，對於體重的減輕與維持才是最有效益的。而且不但可以降低血壓及減少膽固醇，對於健康也有很大的助益，同時也幫助了生活品質的提升。

新一代減肥藥－Rimonabant (Acomplia[®])：兼具減肥、戒菸與降低代謝症候群療效

人體中有一種內生性大麻素(Endocannabinoid, EC)的內分泌系統，此系統掌管食物的攝取及新陳代謝。當 EC 系統被活化時，三酸甘油酯、總膽固醇(Total cholesterol)、和低密度膽固醇(LDL-cholesterol)的濃度、菸癮、食慾和體重都會上升。若是能阻止 EC 系統活化，便可改善血脂異常(Dyslipidemia)、降低食慾、減輕體重，甚至協助戒菸。而 Rimonabant 是一種選擇性 CB1 內大麻受體拮抗劑(CB1 receptor antagonist)(圖一)，可以成功阻斷 EC 系統的活化。

一項大型臨床試驗(RIO Trials)，包括 4 個主要的臨床研究，分別為 RIO-Lipids、RIO-North America、RIO-Europe 和 RIO-Diabetes。針對超過 6600 位患者使用 20 mg 的 Rimonabant 長達 52 周，研究發現，當使用 Rimonabant 後，體重開始下降，六個月內快速下降，六個月後體重維持穩定，當 52 周時，與安慰劑組比較，體重減少 8.6 公斤，腰圍減少 8-9 公分(表二)。此外，研究發現 Rimonabant 還能使高密度膽固醇提高 23%，三酸甘油脂減少 8.5%，改善血脂肪異常(Dyslipidemia)，降低代謝症候群(metabolic syndrome)13.7%，對於預防第二型糖尿病及心血管疾病的發生具有重要的角色。

而 Rimonabant 在戒菸方面所做的大型臨床試驗(STRATUS Trials)，包括 3 個主要的臨床研究，分別為 STRATUS-US、STRATUS-EU 以及 STRATUS-WW，共納入超過 6500 位患者，每天服用 20 mg 的 Rimonabant，經過 10 周的治療，評估一年後的結果發現，戒菸成功的比例佔了 36.2%。許多吸菸者在戒菸後體重會上升，而 Rimonabant 因具有抑制食慾作用且可有效的防止戒菸後體重上升，相較於安慰劑組，體重平均下降 0.3 公斤($P < 0.001$)(表二)，使戒菸者不致因為變胖而放棄戒菸，尤其是女性吸菸者。



圖一、Rimonabant (A selective CB1 receptor antagonist)

在副作用方面，包括頭痛(13.4%)、噁心(12.7%)、暈眩(10.4%)等副作用，此外還有心情鬱悶等情況，基本上此藥具有良好的耐受性與安全性。由於 Rimonabant 在減肥、戒菸及降低代謝症候群方面的療效，目前研發該產品的藥廠已經向美國 FDA 提出上市申請。預計今年 FDA 會核准上市。

結論

肥胖的人口，在全世界正以快速的比例成長，第二型糖尿病更伴隨著驚人的速度與比例增長。第二型糖尿病對於健康的危害及所造成昂貴的醫療費用支出，已經引起許多國際性醫療組織的重視。對第二型糖尿病而言，體重過重被認為是最重要且可以改變的危險因子，最近很多的研究數據顯示，飲食控制、運動及生活型態的改變，在預防或延緩第二型糖尿病上有著顯著的效果；這不但可以降低血壓及減少膽固醇，對健康也有很大的助益，也幫助了生活品質的提升。因此我們應將肥胖視為一種慢性病，不可等閒輕之。治療肥胖的方法還是以減少熱量的攝取及均衡飲食為原則，建立正確的飲食習慣，配合適當規律的運動，才能達到長期持續控制體重的目標。

表二、 RIO and STRATUS Trials Preliminary Results

Parameter	RIO-Lipids (N=1036)			
Dose (mg/day)	5	20	placebo	p value ^a
Weight loss (kg)	NR	8.6	2.4	<0.001
5% Weight loss (%)	41.8	75	27.6	<0.001
10% Weight loss (%)	16.3	44.3	10.3	<0.001
RIO-Europe (N=1507)				
Dose (mg/day)	5	20	placebo	p value ^a
Weight loss (kg)	4.8	8.6	3.6	<0.001
5% Weight loss (%)	44.4	70	30.5	<0.001
10% Weight loss (%)	15.3	39	12.4	<0.001
RIO-North America (N=3040)				
Dose (mg/day)	5	20	placebo	p value ^a
Weight loss (kg)	NR	8.6	2.3	<0.001
5% Weight loss (%)	36.7	62.5	33.2	NR
10% Weight loss (%)	20	32.8	16.4	NR
STRATUS-US (N=787)				
Dose (mg/day)	5	20	placebo	p value ^a
Quit smoking	20.2	36.2	20.6	0.002
Weight change (kg)	NR	-0.3	1.1	<0.001

NR= not report; RIO=Rimonabant in Obesity; STRATUS=Studies with Rimonabant and Tobacco Use

^a20 mg vs placebo

參考文獻

1. Rissanen AM, et al. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet*. 2005;365:1389-97.
2. Boyd ST, et al. Rimonabant-A Selective CB1 Antagonist. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2005; 39: 684-90.
3. Despres JP, Alain G, Lars S. Effects of Rimonabant on Metabolic Risk Factors in Overweight Patients with Dyslipidemia. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2121-34.
4. Mokdad AH, Mark JS, Stroup DP, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA*. 2004; 291: 1238-45.
5. Kolotkin RL, Crosby RD, Williams GR, Hartley GG, Nicol S. The relationship between health-related quality of life and weight loss. *Obes Res*. 2001; 9: 564-71.
6. Torgerson JS, et al. Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study: A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004; 27: 155-61.