금연의 약물 치료: 권고안에 나오지 않는 약물 요법 동향

이철민*

서울대학교병원 강남센터
가정의학과

접수일 : 2014년 12월 8일
수정일 : 2014년 12월 22일
승인일 : 2014년 12월 23일

*교신저자 : 이철민
서울대학교병원 강남센터
가정의학과
서울시 강남구 역삼1동 테헤란로
152
☎ 135-984
Tel: 02-2112-5668
Fax: 02-2112-5632
E-mail: bigbangx@snuh.org

Pharmacotherapy to Quit: Beyond the Guidelines

Cheol Min Lee*

Department of Family Medicine, Healthcare System Gangnam Center, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Cigarette smoking is the single most important cause of preventable morbidity and mortality in the developed world. Although many smokers know the harm of cigarette smoking, only a few succeed in smoking cessation. Tobacco dependence is now considered as a chronic disease that often requires repeated intervention and multiple attempts to quit. There are effective treatment tools across a broad range of population. Medication is effective in smoking cessation treatment and current smoking cessation guidelines recommend nicotine replacement therapy (NRT), bupropion, and varenicline as first line therapy. Not only varenicline and NRT combination showed promising results in tobacco dependence treatment and also combination of varenicline and bupropion combination did. New combination was very helpful for successful smoking cessation for only heavy smokers and highly dependent smokers and it had more side effects. So, further research is necessary to evaluate the efficacy and side effect for the combination treatment. One study showed that a flexible quit date approach had similar efficacy compared with fixed quit date using varenicline. Pre-quit NRT may be associated with higher attempts to quit and success. Cytisine is an inexpensive drug that has been used for decades and there are some evidences showing its safety and effectiveness. Nicotine vaccine and electronic cigarette has yet limited evidence on smoking cessation.

Key Words: Smoking cessation; Varenicline; Nicotine Replacement therapy; Bupropion; cytisine; Electronic cigarette

Copyright © 2015 by Journal of the Korean Society for Research on Nicotine and Tobacco.

서론

흡연은 예방 가능한 제 1의 건강위험요인으로, (1) 국내 사망률 1, 2, 3위를 차지하는 악성 종양, 뇌혈관 질환, 심혈관 질환의 관리에 있어 핵심적인 요소라고 할 수 있다. 흡연의 위험이 잘 알려져 있고 많은 흡연자들이 금연을 시도함에도 불구하고, 실제 자기 의지만으로 금연에 성공할 확률은 3-5%에 불과한 것으로 알려져 있다. (2,3) 1년 간 금연에 성

공한 사람들의 1/3도 장기적으로 다시 흡연을 하기 때문에, (4) 흡연은 '자주 재발하는 만성 질병'으로 정의하기도 한다. (5) 하지만 금연에는 효과적인 치료방법이 존재하고, 금연 상담과 약물 치료를 병행할 때 가장 효과적으로 금연에 성공할 수 있다. 금연에 1차적으로 추천되는 약물로는 니코틴 대체요법(NRT: nicotine replacement therapy)과 부프로피온(bupropion), 바레니클린(varenicline)이 있다. (6,7) 이 약물들은 단독 또는 복합요법으로 사용되고 있고 그 용법

이 표준화되어 있으나, 약물의 선택은 다양하지 못하다.

기존 권고안에 포함되어 있지 않으나 약물 치료에 대해 주목할 만한 연구결과들이 최근 제시되고 있는데, 특히 기존에 시도되지 않은 병용 요법이나 금연 시작 전부터 약물치료를 시작하는 것, 그리고 새로운 계열의 금연 치료 방법들이 그것으로, 기존 권고안의 틈새를 채워줄 가능성을 보여주고 있다. 이번 글에서는 다음 5가지 주제에 대해 금연 약물 치료에 대한 최근 연구 동향을 살펴보고자 한다.

- 1) 바레니클린의 병합요법
- 2) 금연 시작일 전 약물 사용
- 3) 전자담배의 금연 효과
- 4) 니코틴 백신의 효과
- 5) cytisine의 금연 효과

해당 주제에 대해서는 최근의 종설(review article)을 통해 내용을 확인하며 종설이 발표된 이후에 발표된 주요한 연구 결과들도 함께 소개하도록 할 것이다. 이를 통해, 금연 진료에서 약물 치료의 선택을 늘리고 개별 흡연자에 따라 적용할 수 있는 대안들을 제안하고자 한다.

본 론

1. 바레니클린의 병합요법

바레니클린은 뇌의 ventral tegmental area에 존재하는 nicotinic cholinergic receptor ($\alpha 4\beta 2$)에 대해 부분 작용기(partial agonist) 및 부분 길항기(partial antagonist)로 작용하는 약물로, 2006년 JAMA 지에 부프로피온과의 무작위 대조군 연구 3편이 동시에 발표된 이후, (8-10) 대부분 단독 요법의 효과가가 평가되어, 그 결과가 다수의 권고안에 반영되어 있다. 바레니클린의 단독 요법은 위약에 비해서 약 3배 정도 금연효과가 높고, 다른 1차 선택 약물인 NRT나 부프로피온에 비해서도 약 1.5-2배 정도 금연효과가 높은 것으로 알려져 있다.(11) 바레니클린의 작용기전을 고려하여 그 동안 바레니클린을 단독으로 사용하는 방법만이 추천되어왔지만, 부프로피온 또는 NRT를 병용했을 때의 효과를 살펴본 연구 결과들이 일부 소개되어 있다. 또한 일부 금연 클리닉에서는 입원환자 및 외래 환자들을 대상으로 바레니클린의 병합 요법을 제한적으로 사용해오기도 했다.

1) 바레니클린과 NRT의 병합

바레니클린과 NRT는 공통적으로 $\alpha 4\beta 2$ 니코틴 수용기에 작용하는 약물 작용 기전을 갖고 있기 때문에, 두 가지 약물을 동시에 사용하는 방법은 추천되고 있지 않고 있다. 하지만 일부 연구자들에 의해 병합요법이 시도되었고, Mayo clinic 등 일부 금연 치료 센터에서도 바레니클린의 병합요법을 시도해오고 있다.

이에 대한 첫 번째 연구 결과는 2009년 Ebbert 등이 발표하였다.(12) 이 연구 결과에선 바레니클린과 NRT의 병합요법의 효과가 없었고, 두 약물의 작용기전이 유사하기 때문에 부가적인 효과가 없었다고 언급하였다. 한편 117명을 대상으로 시행한 최초의 무작위 대조군 연구 결과가 2013년에 발표되었는데, 이 연구에서도 병합요법으로 인한 추가적인 효과는 관찰되지 않았다.(13) 다만 병합요법을 시행했을 때 3개월 금연 성공률이 36%로 나타나 대조군보다 7% 가량 높았으나, 통계적인 검정력(power)이 약했다고 기술하면서 향후 연구 대상자가 많았을 때 결과가 다르게 나올 수 있는 다소간의 여지를 남겼다. 반면, 2014년에 발표된 Koegelenberg 등의 연구는 바레니클린과 NRT의 병합요법이 바레니클린 단독요법에 비해 더 효과적이었다고 처음으로 보고하였다.(14) 이 연구는 이전 연구보다 더 많은 실험자를 모집하였고(n=435) [바레니클린과 니코틴 패치]를 사용한 군에 비해 12주에는 85% (OR (odds ratio), 1.85; 95% CI (confidence interval), 1.19-2.89), 그리고 6개월 후에는 98% (OR, 1.98; 95% CI, 1.25-3.14) 정도 더 금연 성공률이 높다고 보고하였다(표 1). 저자들은 이전 연구와 달리 통계적으로 유의한 결과가 나온 이유를, ① 충분한 연구 대상자가 참여한 것, ② NRT와 바레니클린이 개별적으로는 $\alpha 4\beta 2$ 니코틴 수용기를 완전히 포화시키지 못하기 때문에, 약이 추가된 이후 효과적이었다고 설명하고 있다. 바레니클린과 NRT의 병합요법을 사용한 군에서 미식거림이나 수면 장애, 피부 부작용, 변비, 우울증 등이 더 많이 보고되었지만, 피부 부작용만이 통계적으로 유의하게 많았다고 보고하였다.

바레니클린과 NRT의 병합요법은 아직 일반화하기 어렵지만, 흡연량이 많은 군이나 다른 약물 치료 방법으로 실패했던 경우에는 신중하게 사용해보는 것을 고려해볼 수 있겠다.

Table 1. Continuous abstinence and point prevalence rates in study of varenicline combined with nicotine replacement therapy (Source: Koegelenberg CF et al, 2014).

Time since TQD	Time period	No (%)		OR (95% CI)	P value
		Varenicline and Active Nicotine Patch (n = 216)	Varenicline and Placebo Patch		
Continuous Abstinence					
12 wk	weeks 9-12	120 (55.4)	90 (40.9)	1.85 (1.19-2.89)	0.007
24 wk	weeks 9-24	106 (49.0)	71 (32.6)	1.98 (1.25-3.14)	0.004
Point Prevalence Abstinence Rates					
12 wk	week 12	138 (63.9)	112 (51.2)	1.68 (1.07-2.66)	0.03
24 wk	week 24	141 (65.1)	101 (46.7)	2.13 (1.32-3.43)	0.002

Table 2. Smoking abstinence outcomes in combination varenicline and bupropion SR (Source: Ebbert JO et al, 2014).

Overall	No. of Participants	7-day point-Prevalence smoking abstinence			Prolonged smoking abstinence		
		No. (%)	OR (95% CI)	P value	No. (%)	OR (95% CI)	P value
Wk 12	Varenicline + bupropion SR	140 (56.2)	1.36 (0.95-1.93)	0.09	132 (53.0)	1.49 (1.05-2.12)	0.03
	Varenicline + placebo	125 (48.6)			111 (43.2)		
Wk 26	Varenicline + bupropion SR	95 (38.2)	1.32 (0.91-1.91)	0.14	91 (36.6)	1.52 (1.04-2.22)	0.03
	Varenicline + placebo	82 (31.9)			71 (27.6)		
Wk 52	Varenicline + bupropion SR	91 (36.6)	1.40 (0.96-2.05)	0.08	77 (30.9)	1.39 (0.93-2.07)	0.11
	Varenicline + placebo	75 (29.2)			63 (24.5)		

2) 바레니클린과 부프로피온의 병합요법

금연 치료의 1차 약물로 선택되는 바레니클린과 부프로피온의 병합도 현재는 권장되지 않고 있는 방법이다. 이는 각각의 기전과 부작용 등을 염두에 둔 것이지만, 제한적인 연구 결과가 최근 제시되었다. 최초의 연구는 Ebbert 등에 의해 2009년 발표된 pilot study로, 38명을 대상으로 시행되었다.(15) 그 결과, 연구 참여자들은 3개월 71%, 6개월 58%의 높은 금연 성공률을 보였으며, 부작용도 문제가 되지 않는 수준이라고 하였다. 본격적인 무작위 대조군 연구는 같은 연구자들에 의해 2014년에 발표되었는데(표 2), 12주간 치료 후 52주간 추적 관찰한 연구에서, 시점 금연 성공률(point abstinence rate)에는 유의한 차이가 있었으나 지속 금연 성공률(continuous abstinence rate)에는 유의한 차이가 없는 다소 애매한 결과가 발표되었다.(16) 또한 두 가지 약을 병합한 군에서 더 많은 불안과 우울 증상이 보고되어, 병합할 경우 부작용에 대한 우려가 클 수 있음을 시사하였다. 다만, 니코틴 의존도와 담배를 피우는 양에 따라 추가 분석한 층화 분석에서는 흥미로운 결과가 제시되었는데, 1갑 이상 피우는 흡연자와 파거스트롬 니코틴 의존도 척도(FTND,

Fagerström Test for Nicotine Dependence)가 6점 이상인 군에서는 병용 요법이 단일 요법에 비해 2배 이상 유의하게 금연 효과가 큰 것으로 보고하였다.

향후 부작용에 대한 보고, 그리고 다양한 계층을 대상으로 한 연구가 필요하지만, 흡연량이 많거나 니코틴 의존도가 높은 군에서는 단독요법으로 실패한 경우에는, 바레니클린과 부프로피온을 선택적으로 사용해 보는 것을 고려할 수 있겠다.

2. 금연시작일 전 약물 사용

1) 금연시작 전 약물 사용

1차 약물로 추천되는 세가지 약물의 경우, 금연하는 날을 정하고 그 일정에 맞추는 표준화된 용법이 제시되어 있다. 금연 전 일주일 간(바레니클린)이나 3일간(부프로피온) 저용량부터 시작해 약을 서서히 올린다 금연 일에 표준 용량으로 유지하는 방법을 택하고 있고, NRT를 사용할 때는 담배를 끊는 날부터 약물을 사용하고 담배를 같이 피우지 말 것을 권장하고 있다. 하지만 이미 외국에서는 담배를 줄일 목적으로 NRT를 사용하는 것을 권하기도 하고, 심지어 담배

Legend: Odds ratios drawn as boxes with size inversely proportional to their standard error and lines represent the 95% CI of Ors.

Figure 1. Pharmacological (NRT and bupropion) rate reduction interventions vs placebo, and combined (pharmacological + behavioral) rate reduction interventions vs usual care, point-prevalence abstinence at longest follow-up (source: Asfar T et al, 2011).

Table 3. Optional medications before smoking cessation (Source: Fiore MC et al, 2011).

Medication	Dose	Comments	Outcomes
For the patients who is unwilling to quit now, but willing to reduce smoking and use NRT			
Nicotine patch	7-21 mg/day, daily for up to 6 mo	Pair medication with counseling to reduce the number of cigarettes smoked/day as much as possible; see patient every 4 wk to assess interest in quitting and to provide "five R's" counseling or conduct motivational intervention	May result in increased attempts to quit and increased likelihood of cessation at 3-6 mo
Nicotine gum	2-4 mg, up to 10 times/day, daily for up to 6 mo	Same as above	Same as above
For the patients who is willing to attempt to quit now			
Nicotine patch	7-21 mg/day, daily for 2-3 wk before target quit date	Patient may or may not reduce smoking while receiving nicotine-replacement therapy before target quit date	May result in increased likelihood of cessation

를 끊을 생각이 없는 흡연자들이 NRT를 사용했을 때 대조군에 비해 금연 성공률이 유의하게 높았다는 보고도 있다.(7) 실제 2008년 미국 USDHHS (U.S. Department of Health and Human Services)에서 발표한 금연 치료 권고안에서도 금연 계획 유무에 따른 금연 전 NRT 사용에 대한 메타 분석을 시행하고 그 결과를 제시하고 있는데, 담배를 끊을 생각이 없는 흡연자에서 금연 전 NRT를 사용한 결과 위약군에 비해 2.5배 정도 금연 성공률이 높아진다는 결과를 내놓았다. 하지만, 연구 대상이 제한적이고, 연구 수도 많지 않아 금연 전 NRT를 사용하는 방식을 권고하지는 않고 있다.(6) 한편, 2011년에 발표된 Asfar 등의 체계적 문헌 고

찰 연구에 따르면(그림 1), 금연 의도가 없는 흡연자에서 니코틴 패치나 껌 등을 매일 사용하여 총 6개월까지 추적 관찰했을 때 NRT를 먼저 사용하면 금연 성공률이 2.3배 높아지는 것으로 보고하였으나(OR, 2.33; 95% CI, 1.43-3.79), 상담만을 제공하면서 담배를 줄여나가는 전략은 그 효과가 입증되지 못했다(OR, 1.49; 95% CI, 0.56-3.93).(17) 위와 같은 연구 결과를 바탕으로 담배를 끊을 생각이 있으면서 흡연량을 줄이고자 할 때는 니코틴 패치를 금연 일 2-3주 전부터 사용하는 것을 권하기도 하고, 담배를 끊을 생각은 없지만 장기적으로 흡연 행태에 변화를 주려고 하는 사람들도 니코틴 패치를 사용해보는 것을 선택적으로 제안하고 있

다.(7) 금연 전 NRT 사용 방법은 표 3에 정리하였다. NRT를 사전에 이용하는 전략은 금연 시도를 높이고 금연 동기를 강화한다는 이점이 부각되지만, 실제 장기적인 금연 성공에는 차이가 없다는 연구 결과도 있어(18) 결국 꾸준한 모니터링과 집중적인 관리가 필수적임을 시사한다.

2) 바레니클린을 이용한 유연한 금연일 선택

바레니클린의 표준 용법은 금연 시작일을 정한 후 일주일 전부터 조금씩 용량을 높여, 금연 시작일에는 담배를 완전히 끊고 1mg 1알을 하루 2번(아침, 저녁) 복용하는 것이다. 실제 금연 클리닉을 방문하는 흡연자 중에는 금연 시작일을 명확히 정하지 못하는 경우가 많은데, 진료실에서 금연 시작일을 못박지 않고 본인의 의지에 따라 유연하게 설정하는 방법도 금연 성공률을 높이는 데 효과적이었다는 연구 결과가 제시되었다. 금연 시작일에 대한 문제에 대해선, 금연 시작일을 미리 정하지 않는 것이 미리 정하는 방법과 차이가 없다는 단면 연구 결과와,(19) 체계적 문헌 고찰 연구가 이미 발표되어 있기도 하다.(20) Rennard 등은 바레니클린을 활용한 연구를 진행하였는데, 금연 의지가 있는 493명의 성인을 대상으로 약을 복용한지 8일부터 35일 사이에서 금연 시작일을 참가자가 유연하게 정하도록 한 뒤 결과를 살펴보았다.(21) 그 결과 위약군에 비해 6배 정도 금연 성공률이 높았다고 보고하였다. 12주 간의 약물 치료가 끝난 뒤 24주까지 추적 관찰했을 때도 위약군에 비해 4배 이상 금연 성공률이 높았던 것으로 보고하였다. 이 연구는 두 가지 방법(미리 금연일을 정한 것과, 스스로 금연일을 정하도록 하는 것)을 직접 비교한 것은 아니지만, 금연하는 과정에서 스스로 선택하는 방식이 기존 바레니클린의 금연 효과와 다르지 않음을 보여줌으로써, 금연일을 유연하게 정할 수 있음을 시사한다.

3. 전자담배

전자담배는 2003년 중국인 약사 Hon Rik에 의해 개발된 신종 담배로, 일반 켄련의 연소과정을 거치지 않고 니코틴 용액을 기화시켜 인체가 흡입하게 하는 전자 기구이다.(22) 전세계적으로 사용이 급격하게 증가하고 있는 추세이며, 국내에서도 중고등학생들의 사용 통계를 보면 2008년 사용경험이 있다고 응답한 비율이 0.5%였던 것이,(23) 2011년 조사에서는 9.4%로 크게 증가하였다.(24) 이론적으로 전자담배는 연소과정에서 발생하는 독성물질이나 발암물질이 존

재하지 않기 때문에 켄련에 비해 안전할 가능성이 있고, 니코틴을 흡입하는 형태이므로 금연치료에 이용되고 있는 니코틴 흡입기(inhaler)와 유사한 구조를 가지고 있다고 할 수 있다.

전자담배의 안전성과 금연효과에 대한 논란은 전자담배의 확산에 따라 커지고 있는데, 금연 효과에 대해서는 명확한 결론을 내리기 어려운 상태이다. 전자담배 사용자들을 대상으로 한 초기 연구에서는 상당히 높은 효과를 보고하기도 했으나,(25-27) 응답률이 매우 낮고 선택 편견(selection bias)이 존재하며 대조군이 없다는 문제점이 제기되어 그 효과를 인정받기 어려웠다.(28) 대조군을 포함한 연구 5개를 종합하여 2014년 발표한 연구에 따르면, 오히려 전자담배를 사용했을 때 금연 성공률이 낮다고 평가되었으며, 이를 근거로 전자담배를 금연 목적으로 권장하는 것은 적절하지 않다고 주장하였다.(28) 하지만 이 분석에 사용된 연구의 대부분이 니코틴 의존도를 고려하지 않은 연구들이었는데, 전자담배를 선택했던 사람들이 니코틴 의존도가 높고, 그에 따라 낮은 성공률을 보일 수 있다는 것을 고려한다면 위의 결론은 다소 성급하다는 비판을 받을 수 있다. 실제 Brown 등이 5,863명의 흡연자를 대상으로 분석한 연구는 니코틴 의존도를 보정하였는데, 전자담배를 사용한 군에서 금연에 성공할 확률이, 혼자 힘으로 끊거나, 약국에서 스스로 NRT를 구입해서 금연한 군보다 약 60% 높은 것으로 보고하였다.(29)

한편, 여러 변수들을 사전에 통제하여 분석할 수 있는 무작위 대조군 연구는 많지 않은 상태이다. 2013년 Bullen 등이 657명을 대상으로 전자담배와 니코틴 패치, 니코틴이 들어있지 않은 전자담배를 사용하는 세 군을 비교한 연구결과를 발표하였다. 이 연구에서 6개월 금연 성공률은 각각 7.3%, 5.8%, 4.1%로 나왔고, 전자담배의 효과가 니코틴 패치보다 적어도 떨어지지 않다고 보고하였다.(30) 이를 통해 연구자들은 1차 약물로 추천되는 니코틴 패치와 동등하거나 그 이상의 금연 효과가 있음을 주장하였다.

현재까지의 연구결과들은 전자담배가 금연에 도움이 될 가능성을 일부 시사하지만, 더 많은 사람과 다양한 계층을 대상으로 한 후속연구를 통해 입증되기 전까지는 기존의 1차 선택 약물과 동등한 자격으로 권장하기엔 무리가 있다.

4. 니코틴 백신

흡연이라는 행위를 지속하게 하는 중심에는 니코틴이 있

다. 니코틴은 보상회로를 통해 개인이 니코틴에 의존되게 만들어, 담배에 포함되어 있는 여러 유독물질들에 지속적으로 노출되게 하는 역할을 하고 있다. 따라서 니코틴이 뇌에 작용하지 못하도록 막을 수 있다면 니코틴 의존이 원천적으로 불가능해지는데, 이러한 원리를 실현하고자 했던 것이 니코틴 백신이다. 니코틴 백신을 접종받으면, 니코틴에만 특이적으로 결합하는 항체가 형성되고, 이러한 니코틴 특이항체가 몸 안에 있다 외부에서 들어오는 니코틴과 결합되면 니코틴-니코틴 특이항체 결합물은 혈액-뇌 장벽(blood-brain barrier)을 통과할 수 없게 된다.(31) 이러한 원리를 이용하여 4개 정도의 제품이 임상시험을 거쳤는데(NIC002, Niccine, NicVAX, TA-NIC), 니코틴 백신의 효과를 분석한 2012년 코크란 리뷰는 장기적인 금연 성공에 효과가 없고, 일부 항체 역가가 높게 유지되는 군에서만 효과가 있었다고 하였다.(32) 최근 Niccine에 대한 임상 실험에서도 금연 시도 후 재발을 줄이는 데 니코틴 백신이 효과가 없었다.(33)

니코틴 백신에 대한 획기적인 결과가 나오지 않으면서, 다른 약물 또는 상담과 병행하는 방법을 통해 돌파구를 마련해보고자 하는 시도가 있었다. 초기 금단증상완화에 효과적인 약물치료(바레니클린 등)과 이후 재발을 막기 위한 방법으로 니코틴 백신을 조합하는 것은 그 기전상 적절할 수 있다는 판단에서였다. 이 결과는 최근 NicVAX와 바레니클린의 병합요법으로 발표되었다.(34) 하지만, 558명을 대상으로 바레니클린과 상담치료를 함께 병행하였을 때, 니코틴 백신을 사용한 군과 위약을 사용한 군 사이에는 금연 성공률에 차이가 없는 것으로 나타났다.

니코틴 백신의 항체가가 적절히 유지하기 위해선 자주 접종해야 하는 문제가 아직 해결되지 않아 당장 임상에 활용될 수는 없다. 하지만 항체가가 높게 유지되는 군에서는 효과가 있었다는 추가 분석 결과를 보면(32), 항체가 유지에 대한 기술적 문제가 해결되고, 좀더 효과가 좋을 만한 군을 선별할 수 있는 기술(유전자 검사 등)이 개발된다면 금연치료는 물론 니코틴에 노출되지 않은 사람들을 대상으로 예방적인 효과를 기대해볼 수 있겠다.

5. Cytisine의 금연 효과

Cytisine은 구 소련 연방에서 처음 발견된 식물 염기(plant alkaloid)로, 불가리아에서 제품화되어 동유럽 지역에서 지난 40여년간 사용되어 온 제품이다. 바레니클린과

유사한 작용기전을 가지고 있음에도 저렴한 가격으로 인해 최근 급부상하고 있다. 금연에 효과가 좋음이 지역 내에서는 이미 오랫동안 잘 알려져 있어, 러시아 군인들은 cytisine을 모조 담배(fake cigarette)라고 부르기도 했다. 금연 치료 과정에서 드는 12주 구입비용으로 니코틴 패치가 100달러, 바레니클린이 300달러 정도가 드는데 비해, cytisine은 사용기간인 25일간 5-17 달러 정도에 불과하기 때문에 경제적 부담이 현저히 적은 장점을 가지고 있다. 잘 디자인된 무작위 대조군 연구 결과는 2008년과 2011년에 각각 발표되어 위약군과 비교 시 효과적임이 확인되었고, 이 두 연구를 포함하여 기존 연구를 메타 분석한 결과가 2012년과 2013년에 각각 발표되었다.(35,36) 2013년 발표된 메타 분석 결과($n=937$), 위약군과 비교 시 금연 효과가 3배 이상 정도 높은 것으로 보고되었으며(pooled RR 3.29, 95% CI 1.84-5.90), 위약군에 비해 위장 장애가 76% 많지만(RR 1.76, 95% CI 1.28-2.42) 전체적인 부작용이나 안전상의 문제는 없었던 것으로 발표되었다.(36) 최근 cytisine과 NRT를 비교한 무작위 대조군 연구결과가 발표되었는데($n=1,310$), 1주, 1개월, 2개월, 그리고 6개월 쯤 지속 금연 성공률이 cytisine을 복용한 군에서 NRT 군보다 유의하게 높은 것으로 나타났다.(37) Cytisine을 복용한 군은 NRT 군에 비해 30-40% 정도 금연 성공률이 유의하게 높았으며, 미식거림과 같은 부작용이 상대적으로 많았지만 부작용으로 복용을 중단하는 비율은 5% 정도에 그쳤다. 즉 cytisine은 위약은 물론, 기존 1차 금연약물인 NRT에 비해 우월한 효과를 가지면서도 훨씬 적은 비용으로 구입할 수 있는 장점을 가지고 있다. 제약회사에서 관심을 가지고 있지 않아 임상 결과가 많지 않지만, 이미 수십 년간 동유럽 지역에서 넓게 사용된 경험을 볼 때 부작용에 대한 우려는 크지 않다고 볼 수 있다.

Cytisine은 해외에서 Tabex, Desmoxan 등 다양한 제품으로 판매되고 있으며, 국내에서도 외국 사이트를 통해 구입

Table 4. Recommended therapeutic scheme of cytosine (source: Walker N et al, 2014).

Day of treatment	Intake intervals	Total daily tablets
Day 1 to 3	1 tablet every 2 hours	6 tablets daily
Day 4 to 12	1 tablet every 2.5 hours	5 tablets daily
Day 13 to 16	1 tablet every 3 hours	5 tablets daily
Day 17 to 20	1 tablet every 4 hours	3 tablets daily
Day 21 to 25	1 tablet every 6 hours	2 tablets daily

하는 사람들이 조금씩 생겨나고 있다. 금연시작과 함께 25일간 복용하도록 권유되며, Cytisine의 자세한 복용방법은 표 4에 정리하였다. 경제적으로 금연 치료에 부담을 느끼는 저소득층을 위해, 그리고 전국적인 금연치료 활성화를 위해 정책적으로 이를 도입하자는 주장이 제기되고 있다.(38) 이를 위해서는 보건당국과 제약회사, 금연 연구자들의 협력이 절실하며, 담뭍값 인상에 맞춰 2015년 2월부터 흡연자에게 금연치료를 금여화할 계획을 가지고 있는 국내에서도 cyti-sine의 가능성에 대해 주목할 필요가 있다.

결 론

니코틴 대체요법과 부프로피온, 바레니클린 세 가지 약물을 최우선 약물로 권하는 가이드라인은 여전히 유효하지만, 기존 치료에 실패했거나 심한 니코틴 의존도를 보이는 흡연자들을 대상으로 [바레니클린과 니코틴 대체요법] 또는 [바레니클린과 부프로피온]의 병합요법을 고려해볼 수 있겠다. 다만 아직 효과와 부작용이 충분히 검증되지 않은 만큼 대상자 선정 및 모니터링을 신중하게 할 필요가 있다. 금연일 전에 니코틴 대체요법을 미리 사용하는 것은 담배를 줄이면서 끊는 방법의 하나로 추천될 수 있다. 이는 이미 다른 국가에서는 사용되고 있는 방법으로, 국내에서도 도입을 고려해볼 필요가 있다. 또한 먹는 금연 약물을 사용함에 있어 스스로 금연일을 선택할 수 있는 방법도 충분한 의사소통을 하면서 적용해볼 수 있는 방법이라 할 수 있다. Cytisine은 그 효과가 입증되고 있는 단계이고 기존 금연 약물에 비해 훨씬 저렴하기 때문에, 정책적으로 도입을 검토할 필요가 있다. 전자담배와 니코틴 백신은 그 기전상 가능성을 눈여겨볼 여지가 있지만, 아직 임상 자료가 충분하지 않기 때문에 안전성과 효과에 대한 연구 결과를 꾸준히 지켜볼 필요가 있다.

요 약

흡연은 예방가능한 첫번째 건강위험요인으로, 그 위험으로 인해 많은 흡연자들이 금연을 시도하지만 성공율은 상당히 낮은 편이다. 하지만 상담과 약물치료를 통해 효과적으로 치료할 수 있으며, 약물 치료로는 니코틴 대체요법, 부프로피온, 바레니클린이 우선적으로 추천된다. 세가지 약물의 조합은 제한적인 상태이나, 최근 바레니클린과 니코틴 대체

요법의 병합, 그리고 바레니클린과 부프로피온의 병합 요법이 담배를 많이 피운 흡연자에서 효과적이었다는 일부 보고가 제시되고 있다. 오랫동안 동유럽에서 사용되어온 사이티신(cytisine)은 저렴한 비용으로 최근 부각되고 있고, 바레니클린과 동일한 기전을 가지고 있어 주목받고 있다. 전자담배와 니코틴 백신은 아직 금연효과에 대한 근거가 부족한 상태이다.

References

1. The 2004 United States Surgeon General's Report: The Health Consequences of Smoking. New South Wales public health bulletin. 2004 May-Jun; 15(5-6): 107.
2. Centers for Disease Prevention. Cigarette smoking among adults and trends in smoking cessation - United States, 2008. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 2009 Nov 13; 58(44): 1227-32.
3. Hughes JR, Keely J, Naud S. Shape of the relapse curve and long-term abstinence among untreated smokers. Addiction. 2004 Jan; 99(1): 29-38.
4. Hughes JR, Peters EN, Naud S. Relapse to smoking after 1 year of abstinence: a meta-analysis. Addictive behaviors. 2008 Dec; 33(12): 1516-20.
5. Fang H, Johnson C, Chevalier N, Stopp C, Wiebe S, Wakschlag LS, et al. Using propensity score modeling to minimize the influence of confounding risks related to prenatal tobacco exposure. Nicotine Tob Res. 2010 Dec; 12(12): 1211-9.
6. Clinical Practice Guideline Treating Tobacco U, Dependence Update Panel L, Staff. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. American journal of preventive medicine. 2008 Aug; 35(2): 158-76.
7. Fiore MC, Baker TB. Clinical practice. Treating smokers in the health care setting. N Engl J Med. 2011 Sep 29; 365(13): 1222-31.
8. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA. 2006 Jul 5; 296(1): 47-55.
9. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA. 2006 Jul 5; 296(1): 56-63.
10. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR, et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA. 2006 Jul 5; 296(1): 64-71.
11. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network

- meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 5: CD009329.
12. Ebbert JO, Burke MV, Hays JT, Hurt RD. Combination treatment with varenicline and nicotine replacement therapy. *Nicotine Tob Res.* 2009 May; 11(5): 572-6.
13. Hajek P, Smith KM, Dhanji AR, McRobbie H. Is a combination of varenicline and nicotine patch more effective in helping smokers quit than varenicline alone? A randomised controlled trial. *BMC medicine.* 2013; 11: 140.
14. Koegeleberg CF, Noor F, Bateman ED, van Zyl-Smit RN, Bruning A, O'Brien JA, et al. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014 Jul; 312(2): 155-61.
15. Ebbert JO, Croghan IT, Sood A, Schroeder DR, Hays JT, Hurt RD. Varenicline and bupropion sustained-release combination therapy for smoking cessation. *Nicotine Tob Res.* 2009 Mar; 11(3): 234-9.
16. Ebbert JO, Hatsukami DK, Croghan IT, Schroeder DR, Allen SS, Hays JT, et al. Combination varenicline and bupropion SR for tobacco-dependence treatment in cigarette smokers: a randomized trial. *JAMA.* 2014 Jan 8; 311(2): 155-63.
17. Asfar T, Ebbert JO, Klesges RC, Relyea GE. Do smoking reduction interventions promote cessation in smokers not ready to quit? *Addictive behaviors.* 2011 Jul; 36(7): 764-8.
18. Cropsey KL, Jackson DO, Hale GJ, Carpenter MJ, Stitzer ML. Impact of self-initiated pre-quit smoking reduction on cessation rates: results of a clinical trial of smoking cessation among female prisoners. *Addictive behaviors.* 2011 Jan-Feb; 36(1-2): 73-8.
19. Hughes JR, Russ CI, Arteaga CE, Rennard SI. Efficacy of a flexible quit date versus an a priori quit date approach to smoking cessation: a cross-study analysis. *Addictive behaviors.* 2011 Dec; 36(12): 1288-91.
20. Lindson-Hawley N, Aveyard P, Hughes JR. Reduction versus abrupt cessation in smokers who want to quit. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 11: CD008033.
21. Rennard S, Hughes J, Cinciripini PM, Kralikova E, Raupach T, Arteaga C, et al. A randomized placebo-controlled trial of varenicline for smoking cessation allowing flexible quit dates. *Nicotine Tob Res.* 2012 Mar; 14(3): 343-50.
22. Park JR KE, Lee CM. Are electronic cigarettes safer cigarette? *JKSRT.* 2011; 2(2): 69-78.
23. Cho JH, Shin E, Moon SS. Electronic-cigarette smoking experience among adolescents. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine.* 2011 Nov; 49(5): 542-6.
24. Lee S, Grana RA, Glantz SA. Electronic cigarette use among Korean adolescents: a cross-sectional study of market penetration, dual use, and relationship to quit attempts and former smoking. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine.* 2014 Jun; 54(6): 684-90.
25. Siegel MB, Tanwar KL, Wood KS. Electronic cigarettes as a smoking-cessation: tool results from an online survey. *American journal of preventive medicine.* 2011 Apr; 40(4): 472-5.
26. Popova L, Ling PM. Alternative tobacco product use and smoking cessation: a national study. *Am J Public Health.* 2013 May; 103(5): 923-30.
27. Etter JF, Bullen C. A longitudinal study of electronic cigarette users. *Addictive behaviors.* 2014 Feb; 39(2): 491-4.
28. Grana R, Benowitz N, Glantz SA. E-cigarettes: a scientific review. *Circulation.* 2014 May 13; 129(19): 1972-86.
29. Brown J, Beard E, Kotz D, Michie S, West R. Real-world effectiveness of e-cigarettes when used to aid smoking cessation: a cross-sectional population study. *Addiction.* 2014 Sep; 109(9): 1531-40.
30. Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2013 Nov 16; 382(9905): 1629-37.
31. van Schayck OC, Horstman K, Vuurman E, de Wert G, Kotz D. Nicotine vaccination--does it have a future? *Addiction.* 2014 Aug; 109(8): 1223-5.
32. Hartmann-Boyce J, Cahill K, Hatsukami D, Cornuz J. Nicotine vaccines for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 8: CD007072.
33. Tonstad S, Heggen E, Giljam H, Lagerback PA, Tonnesen P, Wikingsson LD, et al. Nicotine(R), a nicotine vaccine, for relapse prevention: a phase II, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Nicotine Tob Res.* 2013 Sep; 15(9): 1492-501.
34. Hoogsteder PH, Kotz D, van Spiegel PI, Viechtbauer W, van Schayck OC. Efficacy of the nicotine vaccine 3'-AmNic-rEPA (NicVAX) co-administered with varenicline and counselling for smoking cessation: a randomized placebo-controlled trial. *Addiction.* 2014 Aug; 109(8): 1252-9.
35. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 4: CD006103.
36. Hajek P, McRobbie H, Myers K. Efficacy of cytisine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2013 Nov; 68(11): 1037-42.
37. Walker N, Howe C, Glover M, McRobbie H, Barnes J, Nosa V, et al. Cytisine versus nicotine for smoking cessation. *N Engl J Med.* 2014 Dec 18; 371(25): 2353-62.
38. Rigotti NA. Cytisine--a tobacco treatment hiding in plain sight. *N Engl J Med.* 2014 Dec 18; 371(25): 2429-30.