

알카로이드毒을 이용한 藥物

朴 鍾 喜

부산대학교 약학대학

사람들이 毒을 認識하는 것은 생존을 위해서 식량을 채집하는 중에서 우연히 有毒物質 또는 腐敗物을 섭취한 경험에 의한 것이라고 생각된다. 다른 동물들의 체험들도 인간이 有毒物을 인식하는데 도움이 되었다. 毒物을 인식한 후에 인류가 毒을 이용한 것은 단백질 資源을 얻기 위해서 수렵에 이용한 것이 최초라고 생각된다.

인류는 구석기 시대부터 화살촉에 毒을 발라서 수렵에 이용했지만, 이 毒이 藥物로 변해서 이용된 것은 훨씬 뒤의 일이다. 아시아 북반부에서 이용된 “附子の 毒”은 중국에서는 이미 漢나라에서부터 藥物로서 이용되어 왔다.¹⁾ 그러나 아프리카에서 사용된 화살촉의 毒인 *strophanthus*가 醫藥에 사용된 것은 1875년 Fraser가 실험한 이후부터이고, 1888년 Steinach가 국소마취의 효과가 있음을 확인했다. 이와같이 毒이 藥物로 이용된 것은 人種에 따라서 각각 차이가 있다.

자연계에는 인간이 존재하는 곳에는 항상 毒이 존재하고

있다. 그 중에는 화살독처럼 생명을 빼앗는 毒, 麻藥처럼 사람의 정신활동을 파괴하는 毒이 있다. 이와같은 毒에는 비소, 수은처럼 無機毒과 식물, 동물성의 有機毒이 있으며, 有機毒에는 알카로이드, 배당체, 단백질 등이 있다. 또한 毒物의 작용에 의한 분류, 이용하는 민족의 문화권에 의한 분류 등이 있다. 중세 초기에 Paracelsus는 「모든 藥은 毒이지만, 사용량에 차이가 있다」라고 설명하고 있다. 毒에서 藥物로의 변천의 사고방식은 유럽에서는 이와같은 사고방식이지만, 동양 즉 인도 및 중국에서는 약간의 차이가 있다. 중국에서 가장 오래된 藥物書인 『神農本草經』²⁾에는 藥을 上, 中, 下의 三品으로 분류하고, 下藥은 「佐使로서, 毒이 많으므로 장기간 복용을 피해야 한다」라고 설명하고 있다.

특히 식물의 알카로이드毒을 중심으로, 이것이 어떻게 藥物로서 이용되어 왔는 지에 관해서 이야기 하고자 한다. 神農本草經의 下品中의 알카로이드를 함유하는 生藥은 표 1과 같다.

표 1. 『神農本草經』 下品中の 알카로이드 含有生藥

漢藥名	植物名	基源植物의 學名	主 alkaloid
天雄, 烏頭, 附子	세잎돌쩌귀	<i>Aconitum</i> spp.	aconitine
恒山	상산	<i>Dichroa febrifuga</i> Lour.	dichroine
防己	방기	<i>Sinomenium acutum</i> Rehd. et Wils.	simomenine
藜蘆	박새	<i>Veratrum</i> spp.	protoveratrine
牛扁	진범	<i>Aconitum</i> spp.	lycoctonine
良薑子	파리풀	<i>Hyoscyamus niger</i> L.	hyoscyamine

1. 아편 알카로이드

스위스의 湖上 생활자의 유적지 및 글라나다 부근의 아

르바논의 동굴에서 양귀비의 종자가 발견된 사실로 보아서, 이 식물이 유럽에서 4000년 前부터 사람이 이용하였다는 것을 알 수 있다. 세계에서 가장 오래된 의학문헌이라고

하는 Papyrus ebers에도 「어린이가 지나치게 우는 것을 치료하는 藥物」로서 양귀비의 과실에서 얻은 아편이 기재되어 있다. 식물학의 아버지인 Theophrastes는 양귀비의 未熟果實에 상처를 내었을 때 나오는 乳液을 아편이라 하고, 당시의 사람들은 양귀비의 全草 Meconum(양귀비의 마을 Mecon에서 유래되었다고 함)과 그 乳液인 Opium(그리스語 Opos 液汁의 뜻)을 명백히 구별하였다. 그리스의 軍醫 Dioscorides는 근세까지 藥物學의 교과서라고 하는 그리스의 本草「De Materia Medica」에서 「양귀비의 잎과 과실의 끓인 물은 사람을 잠자게 한다. 煎劑는 잠이 오지 않을때, 기침, 복통에 사용한다」라고 기록하고 있으며, 그 당시에 벌써 鎮痛, 鎮靜, 鎮咳, 止瀉 등의 약효가 알려져 있었다. 양귀비의 과실은 Morpheus(잠의 神) 및 Nyx(밤의 女神)의 상징이었다. 이와같이 아편은 먼 옛날부터 약용으로 사용되어 왔다. 로마의 Andromachus가 네로 황제를 위해서 調合했다고 하는 「테리아카」에도 아편이 처방되어 있다고 한다. 古代의 황제들은 암살에 대비해서 해독약을 준비하고 있었는데 「테리아카」가 대표적인 것이라고 할 수 있다. 테리아카의 지식은 아라비아 사람을 통하여 唐나라 시대에는 중국에 도입되어 『新修本草』에는 「底野迦」의 이름으로 수재되어 있다.

아편을 만드는 양귀비는 1753년 Linne에 의하여 *Papaver somniferum* L.이라고 學名이 붙여졌다. 그밖에 남부유럽 原産인 *P. setigerum* DC.도 아편을 함유하는 식물로서, 현재 2種은 아편법에 의해서 일반적인 재배가 금지되어 있다. 양귀비屬 植物은 세계적으로 50~90種이 분포하고 있지만, 아편을 함유하는 것은 위의 2種 뿐이다. 일반적으로 꽃집에서 觀賞用으로 판매되는 *P. rhoeas* L., *P. orientale* L., *P. bracteatum* Lindl. 등의 果實에서는 아편을 함유하지 않는다.

아편에는 무엇이 함유되어 있을까? 왜, 탁월한 효과가 있을까? 이와같은 의문은 19세기 初까지 베일에 싸여있었지만, 1805년 그 해답이 독일의 젊은 藥師인 F. W. A. Sertüner에 의해서 풀렸다. Sertüner는 아편의 成分單離 뿐만 아니라 그 물질이 鹽基性的 性狀을 가진 것도 명백히 하였다. 또한 그것이 睡眠작용이 있음을 발견하고, 그리스 神話의 「잠의 神」의 뜻을 가진 “morphine”이란 이름을 붙였다.^{3~4)} Morphine의 발견을 계기로 하여 여러종류의 식물 알카로이드가 계속 분리되었으며, 藥의 탐구의 새로운 길을 열었다. 1820년에는 morphine은 아편에 함유된 20種

이상의 알카로이드 중에서 하나의 성분에 불과하다는 것이 판명되었다. 1907년 Knorr와 Hörlein에 의해서 morphine의 평면구조가 제안되고, 1925년 Gulland와 Robinson에 의해서 그 입체구조가 제안되었다. 1946년 Grewe 등에 의해서 合成연구가 계속되어 1952년 Gates와 Tschudi에 의해서 全合成이 성공되었다.

사람이 아편을 발견하고나서 4000년이 지나고, Sertüner가 morphine을 발견하고 1세기 반이나 그 물질들은 비밀을 간직해 왔던 것이다. Morphine의 藥理作用에 관해서 많은 연구가 되어 鎮靜, 鎮痛의 효과는 의학계의 혁명을 가져왔다. 또한 便秘, 惡心, 嘔吐 등의 副作用도 많이 보고되었다.^{5~8)}

8세기에 아편이 아라비아를 거쳐서 중국에 전해졌으며, 처음에는 種子를 사용했지만, 양귀비의 과실(罌粟殼)을 止瀉藥으로 사용한 것은 元나라 시대이다.⁹⁾ Morphine의 발견 이후에 아편중의 副알카로이드의 분리가 계속되었다. Narcotine(1817, Robiquet), narceine(1832, Pelletier), thebaine(1835, Pelletier), papaverine(1848, Merck), codeine(1932, Robiquet) 등의 주요 알카로이드가 차례로 발견되었다. 이것들 중에서 鎮痛성분의 대표로서 morphine, 鎮痙성분의 대표로서는 papaverine으로 大別된다. Morphine은 옥스포드대학 의과대학 교수인 Sir William Osler가 「神自身の藥」이라고 찬탄할 정도로 많은 사람들의 아픔을 덜어주었지만, 흡수억제 및 습관성의 결점을 가지고 있다. Morphine의 부작용을 줄이고, 鎮痛작용을 증강시키기 위하여 유도체의 연구가 계속되어, 1946년 Grewe 등은 morphinan을 합성했다. 그 이후에 여러가지의 morphinan 유도체가 탄생되었다. 鎮痛작용은 없지만, 鎮咳작용이 강하고 습관성이 없는 dextromethorphan이 합성되었다. 1897년 합성된 morphine 유도체인 diacetylmorphine은 heroine이라는 이름으로 판매되었다. Heroine의 鎮痛작용은 morphine보다 강력하지만 藥물 의존성이 강해서 사람을 악마의 구렁텅이로 빠트리므로 지금은 사용이 금지되어 있다. 지금도 세계의 각 연구실에서 morphine 유도체의 합성이 계속되고 있지만, morphine과 그 유도체들은 항상 神과 惡魔가 공존하고 있는 것이다.

표 2. 아편 알카로이드 研究 略史

1803년	Dersone	Morphine과 narcotine 혼합물인 dorone 분리
1805	Sertuner	아편에서 morphine 單離, 鹽基性 性狀을 명확히 함
1817	Robiquet	Narcotine 單離
1832	Robiquet	Codeine 발견
1832	Pelletier	Narceine, thebaine 單離
1848	Merck	Papaverine 單離
1874	Wright	Diacetylmorphine 발견
1881	Grimaux	Morphine을 methyl化해서 codeine 얻음
1882	Grimaux	Ethylmorphine 合成
1884	Hesse	Morphine 유도체의 構造研究
1897	Dresser	Diacetylmorphine의 鎮痛작용을 명확히 하고, Bayer 약품에서 heroine이란 商品名으로 시판
1907	Knorr, Horlein	Morphine의 평면구조 결정
1909	Pictet, Gams	Papaverine 合成
1911	Perkin, Robinson	Narcotine 合成
1911	Skita, Frank	Dehydrocodeine 合成
1916	Freund, Speyer	Morphine의 입체구조 결정
1941	Eistert	Papaverine의 合成法을 개량
1946	Grewe	Morphine의 合成
1952	Gates, Tschudi	Morphine의 全合成을 시작
1954	Elad, Ginsberg	Morphine의 全合成 성공

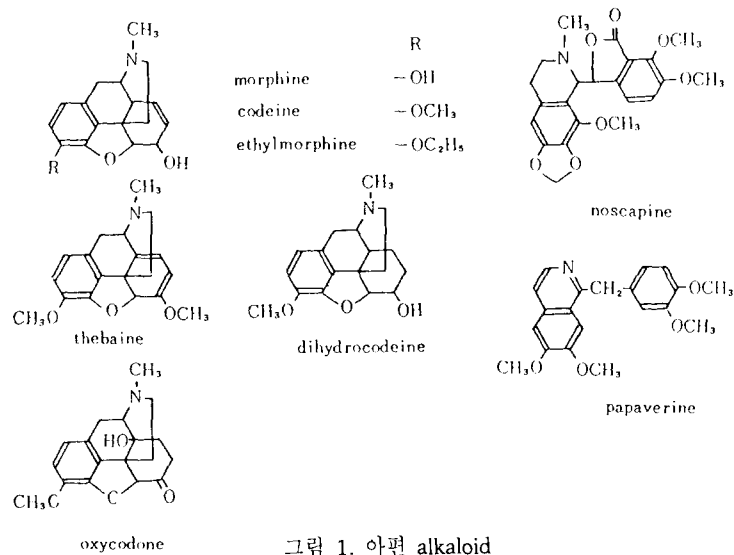


그림 1. 아편 alkaloid

2. 빈랑자-동남아시아의 기호품

말레이반도 原産으로 원주민들에게 咀嚼料로서 많이 이용되고 있는 *Areca catechu* L.(야자科)의 종자(빈랑자)에는 arecoline, arecaidine 등의 piperidine系의 알칼로이드를 함유하고 있다. 동남아시아의 말레이반도, 인도네시아, 필리핀, 대만, 인도의 벵갈지방에서는 빈랑자를 파쇄하여 석회를 소량 넣어 *Piper betel* L.의 잎에 싸서 咀嚼性嗜好料로 사용하고 있다.

Arecoline은 副交感神經 흥분작용 및 中樞 억제작용이 있고, 침분비 촉진, 止瀉, 縮瞳藥으로서 사용되어 왔지만, 지금은 그 용도가 적어졌다. 그러나 중국에서 빈랑자는 『名醫別錄』에 수재되어, 健胃, 消化, 구충의 목적으로, 『外臺泌要』의 柴胡厚朴湯 및 『聖惠方』의 빈랑환 등에 배합되어 지금도 많이 이용되고 있다.

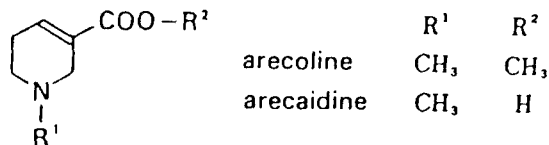
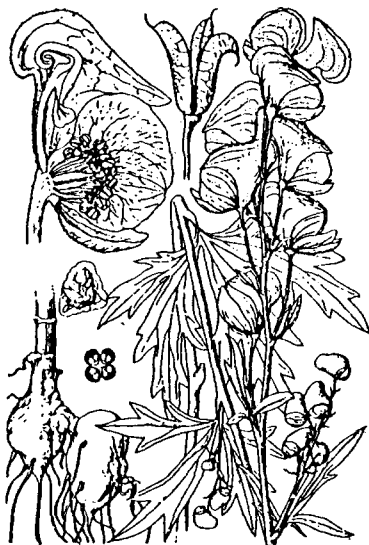


그림 2. 빈랑자 alkaloid

3. *Aconitum*屬 알칼로이드

동서양을 막론하고 毒草로서 *Aconitum*屬 식물보다 유명한 것은 없다. 일본의 아이누 민족은 곰이나 고래를 사냥할 때 화살독으로 사용했으며, 우리나라에서는 옛날에 사약을 내릴 때에 항상 이 *Aconitum*屬 식물을 많이 이용하였다. 중국의 漢나라 시대에는 화살독에 사용할 목적으로 만든 액기스를 「射罔」이라고 부르고, 전쟁에서 많이 사용하였다. 인도의 Bish(*Aconitum ferox* Wall.)는 중세의 아라비아에서 유명해져서, 11세기 아라비아의 醫師 Isa-Ben-Ali는 「인도에 있는 3種의 *Aconitum*屬 중에서 1種은 아주 毒性이 강해서, 이 毒을 몸에 바르면 근육이 파괴되고, 독사의 독보다 빨리 체내에 흡수되어 사람을 죽일 수 있다. 또한 毒汁을 바른 화살에 맞으면 반드시 죽는다」라고 기록하고 있다. 그리스의 本草에 Akoniton(그리스語의 akon 投矢에서 유래함)을 生肉에 넣으면, 그것을 죽인다고 기록하고 있다. 이와같이 北半球에 있어서 화살독의 주원료는 *Aconitum*屬 식물에서 얻어졌다. 그러나 옛날의 인도 및 중국 사람들은 이 毒을 적극적으로 藥物로 개발해서 사용하였다. 화살독이 되는 毒을 藥物로 사용한 것은 이 *Aconitum*屬 식물이 유일한 것이라고 생각된다. 특히 중국에서는 *Aconitum*屬 식물의

*Aconitum carmichaeli* DEBX.*Aconitum kusnezoffii* REICHB.

母根을 烏頭, 天雄이라고 부르고, 子根을 附子, 側子, 漏藍子라고 하며, 이것들을 중요한 藥物로 이용해왔다.

『神農本草經』¹⁰⁾에는 「治風寒欬逆邪氣, 溫中, 金瘡, 破微堅積聚」라고 기록하고 있으며, 신진대사 기능이 쇠약한 상태를 부활시키는 약으로서, 身體四肢關節의 마비, 疼痛의 회복, 대사기능 실조의 회복, 허약체질자의 腹痛, 下痢, 失精 등의 내장기관의 이완에 의해서 일어나는 증상의 부활 등을 목적으로 사용해왔다.^{11~15)} 중국에서는 附子の 毒性을 줄

이기 위하여 여러가지 修治法이 연구되어 왔다. 또한 產地, 種類 등에 따라서 그 毒性이 차이가 있으므로 宋나라 때부터 四川省에서 재배되어 품질을 一定化해 왔다. 지금도 四川省의 彰明, 江油의 지방은 附子の 主產地이며, 그 修治法도 전통을 지키고 있다. 현재 생약으로 이용되고 있는 *Aconitum*屬은 표 3과 같다.

표 3. *Aconitum*屬의 生藥^{16~17)}

產地	原植物	生藥名
한 국	<i>Aconitum triphyllum</i> Nakai	野生-母根, 子根-草烏
	<i>A. coreanum</i> Rap.	野生-母根, 子根-白附子
중 국	<i>A. carnichaeli</i> Debx.	栽培 / 子根-附子(千附子, 鹽附子) 栽培 母根-川烏
	<i>A. kusnezoffii</i> Reichb. 等	
일 본	<i>A. japonicum</i> Thunb.	野生-母根, 子根-草烏頭, 白河附子
인 도	<i>A. ferox</i> Wall. 等	野生-母根, 子根-Bish
	<i>A. heterophyllum</i> Wall. 等	野生-母根, 子根-Atis
유 럽	<i>A. napellus</i> L. 等	野生-母根, 子根-Aconite roots

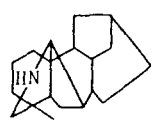
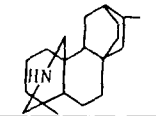
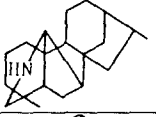
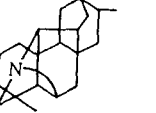
附子毒의 本態는 19세기 初까지는 의문에 싸여 있었지만, 1883년 유럽에 가장 많이 분포하고 있는 *Aconitum napellus* L.의 塊根에서 Gaiger와 Hesse가 非結晶體의 알카로이드를 분리해서 aconitine이라고 命名한 후, 각 나라에서 연구가 계속되어 현재에는 수십종의 알카로이드가 분리되었다.^{18~20)} 附子の 알카로이드를 大別하면 2개의 type으로 나눌 수가 있다. 하나는 aconitine을 대표하는 강한 毒性을 가진 것으로 esteralkaloid로서 많은 methoxy(CH₃O-), oxy(-OH)基를 갖고 있다. 다른 하나는 atisine으로 대표되는 低毒性으로 alkamine type의 알카로이드로서 methoxy基를 갖지 않는다. 이것의 기본골격은 다시 3群으로 나누어 진다(그림 3).

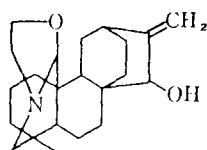
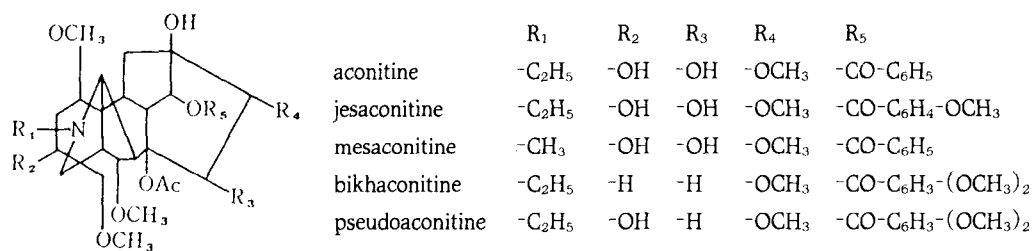
附子 알카로이드의 藥理學的 연구는^{22~23)} aconitine type은 呼吸中樞麻痺, 心電導障害을 일으키고, 순환계의

마비, 지각 및 운동신경의 마비 等 毒作用이 강하므로 醫藥品으로의 개발은 生藥으로 사용되는 것 이외에는 문제로 되어 있다. 附子類의 藥效로서 心臟機能의 항진은 옛날부터 알려져 있지만, 이것은 aconitine의 작용과 전혀 반대의 작용을 나타낸다. 1958년 矢數는 生藥에서 aconitine을 분리하는 과정에서 chloroform에 녹지않는 물질을 얻어서 이것의 強心作用이 있음을 발견했다. 이것의 本態는 小管 등에 의해서 hygenamine(d1-demethycochlorine)임이 밝혀졌다.¹⁷⁾

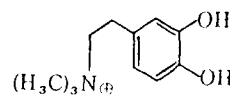
한편 *Aconitum*屬 식물의 알카로이드의 구조연구는 1920년대부터 眞島, 彩野 등에 의해서 시도되었으며, 1954년 캐나다의 Wiesner는 멕시코産 *Garrya*屬 식물의 알카로이드인 garryine, veatchine의 구조해명의 결과를 응용해서 atisine의 구조를 명확히 했다. 그 이후, 落合, 岡本 등에

그림 3. *Aconitum* spp.의 alkaloid

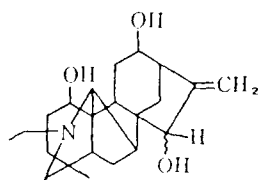
	Alkaloid	分子式	骨 格
Aconitine Type	aconitine	$C_{34}H_{47}O_{11}N$	
	mesaconitine	$C_{33}H_{45}O_{11}N$	
	hyaconitine	$C_{33}H_{45}O_{10}N$	
	jesaconitine	$C_{35}H_{49}O_{12}N$	
Atisine Type	atisine	$C_{22}H_{33}O_2N$	
	napelline	$C_{22}H_{33}O_3N$	
	songorine	$C_{22}H_{31}O_3N$	
	ignavine	$C_{27}H_{31}O_6N$	
	hypognavine	$C_{27}H_{31}O_5N$	
	kobusine	$C_{20}H_{27}O_2N$	



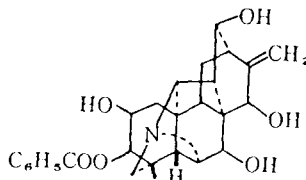
atisine



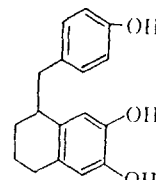
coryneine



napelline



ignavine



hygenamine

의해 ignavine, hypognavine, kobusine, songorine 등의 구조가 밝혀졌다.

1956년 Marion은 *Aconitum*屬 식물의 근연식물인 *Delphinium*屬 식물중에서 lycoctonine의 구조를 X線結晶解析에 의해서 동정하였다.

이것 이외에도 멕시코의 cocaine, 가지과의 belladonna alkaloid, 독미나리의 coniine, 카라밭두의 strophanthin, *Strychnos nux-vomica*의 strychnine, 남미의 curare, 환각작용을 나타내는 ergot alkaloid, 독버섯의 muscarine, psilocine, psilocybine 등의 알카로이드가 있다. 그러나 이와같은 알카로이드 성분을 순수한 물질로서 醫藥品으로 개발하기 위하여는 많은 문제가 남아있다.

참 고 문 헌

1. 唐 眞微, 經史證類大觀本草, p. 273, 正言出版社, 臺南(1977).
2. 森立之重輯, 神農本草經, p. 15, 中國古典醫學叢刊, 上海(1955).
3. Hanslik, P. J., *J. Amer. Pharm. Assoc.*, **18**, 375(1929).
4. Warren, L. E., *J. Amer. Pharm. Assoc.*, **20**, 1065(1931).
5. 高木敬次郎, 小澤 光, 藥物學, p. 148, 南山堂, 東京(1980).
6. Tyler, V. E., Brody, L. R., and Robbers, J. E., *Pharmacognocny*, p. 214, Lea & Febiger, Philadelphia(1988).
7. 難波恒雄, 律田 喜典, 生藥學概論, p. 295, 南江堂, 東京(1990).
8. 三橋 博, 生藥學, p. 125, 南江堂, 東京(1986).
9. 難波恒雄, 醫學史研究, **21**, 27(1966).
10. 森立之重輯, 神農本草經, p. 90, 中國古典醫學叢刊, 上海(1955).
11. 高木敬次郎, 木村 正康, 和漢藥物學, p. 81, 南江堂, 東京(1982).
12. 黒田朝太郎, 東京醫誌, **9**, 1(1951).
13. ヒキノヒロシ, 藥誌, **99**, 252(1979).
14. Sato H., Ohizumi Y., and Hikino, H., *Europ. J. Pharmacol.*, **55**, 83(1979).
15. Cuthbert, M. F., *Brit. J. Pharmacol.*, **23**, 55(1964).
16. 難波恒雄, 原色和漢藥圖鑑, 上, p. 92, 保育社, 大板(1985).
17. 中國醫學科學院葯物研究等編, 中葯志, 第1冊, p. 128, 人民衛生出版社, 北京(1979).
18. Sakai, S., Yamakuchi, K., and Okamoto, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 4573(1982).
19. Sakai, S., *Chem. Pharm. Bull.*, **6**, 448(1958).
20. Sakai, S., *Chem. Pharm. Bull.*, **7**, 50(1959).
21. 岡本敏彦, 化學と工業, **14**, 792(1961).
22. ヒキノヒロシ, 藥誌, **97**, 359(1977).
23. Ellis, K. O., and Bryant, S. H., *Life Science*, **13**, 1607(1973).
24. 難波恒雄, からだの科學, **51**, 107(1973).