

인체의 항상성 회복 ... 생명 지킨다

글_ 김상건 서울대 약학대학 교수 sgk@snu.ac.kr

우리가 아플 때는 약물의 가치를 새삼스럽게 인식한다. 또 어떤 질병 치료의 특효약이 없을 때 환자와 가족의 절망감은 이루 말할 수 없다. 약물의 약효란 무엇인가? 약이란 '질병으로 인하여 교란된 생체의 항상성을 보정하는 화학물질'로 정의될 수 있다. 여기서 우리는 약의 작용을 이해하기 전에 우리 인체의 항상성 개념과 약물의 역할을 짚어보아야 한다.

몸속 수용체 자극, 원활한 에너지대사 촉진

인간은 항상성을 유지하면서 살아가는 생명체이다. 항상성이란 거시적으로는 혈압과 체온 등 생체반응을 일정하게 유지하는 것이고, 미시적으로는 세포 산화환원준위의 유지를 포함한다. 항상성을 보존하기 위하여 생체는 화학물질을 활용한다. 즉, 인체의 조화로운 생리기능은 세포간 또는 주요 기관간의 화학물질을 통한 신호교환에 의존한다. 우리가 건강할 때 생체의 신호교환은 원래 우리 몸에 있는 아주 낮은 농도(~나노몰)의 화학물질에 의해 조절된다.

질병으로 어느 기관의 항상성이 교란되었을 때 우리는 약물을 이용하여 이상 신호를 교정한다. 우리는 이 때 더욱 높은 농도(~마이크로몰)의 화학물질을 약물로 체내에 투입한다. 따라서 사용하는 약물은 용량과 혈중농도가 적절해야 하며, 약물이 작용하는 기관에서 농도가 치료에 적합해야 한다.

약물이 생체내에서 역할을 하기 위해서는 화학물질의 자극을 인식하는 감지기인 수용분자가 필요하다. 여기서 수용분자는 원래 항상성 유지 및 보존에 관여하는 생체 단백질인 거대분자를 의미한다. 많은 약물은 이러한 수용분자를 통하여 그 작용을 나타내는데 이를 수용체 이론이라 한다. 즉, 약물은 몸에 원래 존재하는 수용체에 강한 자극을 주든가 또는 수용체를

통한 신호를 약화시킴으로써 항상성 회복을 돕는 물질로 작용한다.

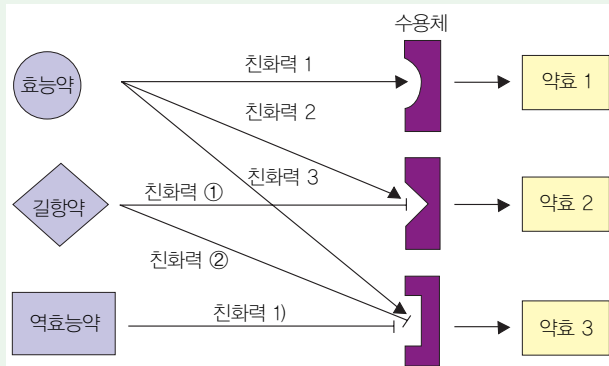
인체 기관과 세포의 기능을 정상으로 유지하기 위해서는 원활한 에너지대사가 필수적이다. 따라서 질병치료에서 약물에 의한 신호조절만으로는 완전한 치료가 될 수 없으며, 인체가 원활한 에너지대사에 기초한 세포의 생존, 성장 및 분화의 리듬을 되찾도록 하는 한편, 영양공급 및 운동을 통한 체력회복이 함께 필요한 것이다.

약물의 인체내 운명 분석 ·· 길항· 효능약 분류

이제 약물 작용의 원리를 알아보자. 우리가 복용하는 약은 대부분 먹는 약이다. 먹는 약은 주사 등 다른 투여경로에 비하여 경제적이고 안전한 것으로 평가된다. 정제의 경우 약물을 복용하면 위장에서 소화액의 작용으로 작게 부서지고, 소장에서 흡수되도록 분자상태로 용해된다. 따라서 약물은 제형에 따라 약효발현시간이 달라지므로 치료에 적합한 제형을 선택하는 것이 필요하다.

약물이 체내에 흡수된 뒤에는 분포, 대사 및 배설의 단계에 접어든다. 약물투여의 최적조건을 확립하기 위해서는 각 약물의 흡수, 분포, 대사 및 배설에 대한 지식이 있어야 하는데 이러한 약의 체내운명을 연구하는 학문을 약물동태학이라 한다. 약물동태학은 약물의 생체내 이용률, 체내분포용적, 반감기 및 청소율 등을 계량적으로 도출하여 우리가 사용하는 약물의 체내운명에 관한 정보를 제공한다.

약물이 혈액순환을 거쳐서 작용 부위에 도달하면 표적부위에 결합하여 약효를 나타내게 된다. 여기서 표적부위라 함은 약물의 작용을 받는 인체의 수용물질을 의미한다. 이러한 수용



수용체를 경유한 약효 및 부작용 발현의 예

물질은 대개 거대 분자로서 수용체, 효소, 이온통로 및 수송단체 등이다. 수용분자는 많은 경우 단백질인데 약물이 수용분자에 결합하여 입체구조를 변형시키므로 원래 수용분자가 나타내던 생리작용이 강화 또는 약화되어 약물작용이 나타난다. 따라서 약물작용은 화학결합에 따라 발생하는 생리작용의 변화로 생각할 수 있다.

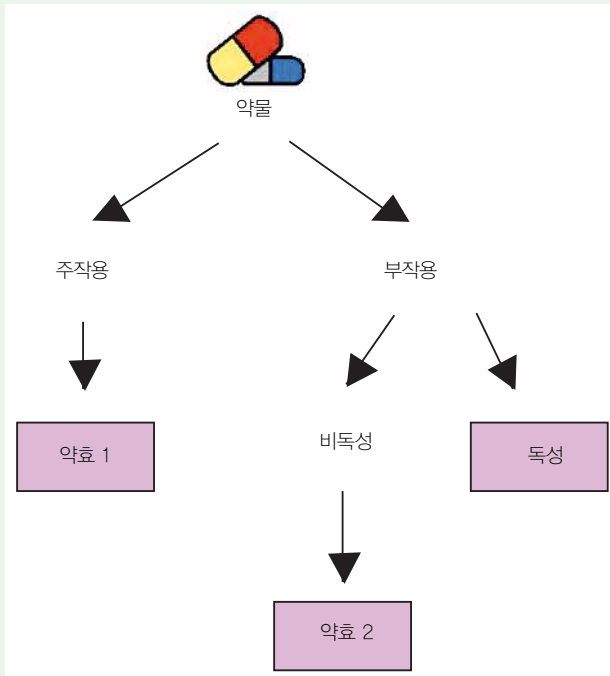
여기서 약물에 의한 주작용과 부작용의 분자적 개념을 이해할 수 있다. 즉, 약물은 목적하는 표적부위의 수용체와 결합하여 그 약효를 발현하는데 이 때 우리 체내에 존재하는 내인성 물질의 효과를 강화하는 약물이 효능약이다. 이들은 해당 수용체에 결합력이 높는데 이를 약물의 수용체에 대한 친화력이라 한다. 반면 어떤 물질들은 수용체와 결합은 하지만 생리활성이 없는데 이들은 길항약이다. 즉, 길항약은 수용체에 결합하여 효능작용을 직접 또는 간접적으로 방해하여 약효를 나타낸다.

약물은 복용량을 증가시킬 때 작용이 강화된다. 약물용량과 약효변화를 수치화할 때 우리는 약물의 용량-반응곡선을 얻을 수 있고 약물작용의 강약을 비교할 수 있다. 이를 약물의 효력이라 하는데 어느 약물이 적은 양으로 다른 비교약물과 같은 효과를 나타낸다면 이 약물은 효력이 큰 것이다. 따라서 약물의 효력은 약물의 용량에 영향을 미치지만 요구되는 용량이 불편 없이 환자가 복용할 수 있다면 효력의 의미는 임상 측면에서 그리 중요한 것은 아니다.

약물이 나타내는 최대 효과를 효능이라 한다. 약물의 최대 효능은 약물이 갖는 고유한 성질에 의해 결정되며 용량을 증가시킬 때 효능이 포화되는 것으로부터 도출된다. 다시 표현하면, 효력의 개념은 약물과 표적부위간의 친화력을 나타내는 것



으로 약효발현에 필요한 활성과는 관련이 없으나, 효능의 경우는 약물과 수용분자가 결합한 후 우리 몸 세포내에 존재하는 일련의 분자들을 자극하여 효과를 나타낼 수 있는나 하는 임상 활용과 관련된 고유작용의 개념이다. 예컨대 말기 암환자에게 진통목적으로 마약성 진통제인 모르핀을 쓰는 반면 소염진통제인 아스피린의 경우는 이러한 환자에게는 효능이 약하여 사



약은 일부 환자에게 부작용 또는 독성을 일으킬 수 있다.

용하지 않는다. 이 때 모르핀은 아스피린에 비해 효능이 매우 큰 약물이 된다.

모든 약에는 부작용, 어떻게 사용하느냐가 열쇠

아스피린을 통하여 약물의 주작용 및 부작용을 알아보자. 약물은 여러 가지 요인에 의해 개개인 환자에서 용량에 따라 약효 반응이 달리 나타날 수 있다. 이러한 요인으로는 유전 요인, 환자가 갖는 질병, 나이 및 성별, 약물의 제형, 투여 경로, 함께 복용한 약물의 유무 및 종류, 그리고 환경 요인이 포함된다. 그러나 실제로 이러한 개체간 반응성의 차이가 대부분 약물에서는 크게 문제가 되지 않으므로 약물은 여러 환자에게 비슷하게 투약된다.

최대 약효를 나타내는 용량으로 약은 일부 환자에서 부작용 또는 독성을 일으킬 수 있으므로 약물의 안전역 개념이 도입된다. 이는 약물이 치료효과를 나타낼 때 부작용 또는 독성이 함께 나타날 수 있으므로 이를 계량적으로 비교하여 약물효능과 부작용/독성간 선택성을 나타내는 개념이다.

예컨대 아스피린의 경우 혈소판응집을 억제하므로 관상동맥 질환이나 혈전질환 치료 혹은 예방 목적으로 사용되는데 이 때

에는 1~2일에 수백mg을 복용하지만 류머티스성 관절염 치료에는 1일 5g, 또는 그 이상을 사용한다. 혈소판응집억제를 위한 아스피린 용량은 부작용이 없는 반면에 관절염치료 용량에서는 부작용으로 위장출혈이나 귀울림 현상이 나타난다.

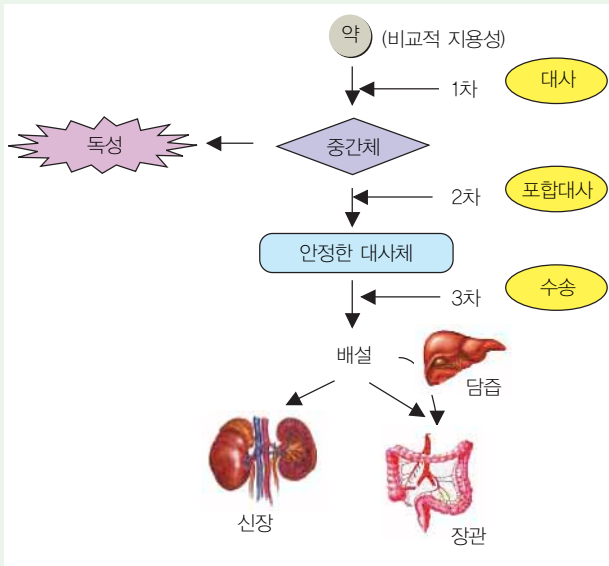
약물의 효능은 앞서 설명한 바와 같이 약과 수용물질간 결합에서 비롯된다. 우리 몸의 여러 조직과 세포에는 많은 수용물질이 있으므로 약물이 결합할 수 있는 수용물질 유사체가 존재할 가능성이 높다. 따라서 약물이 선택성을 나타내느냐의 여부는 약물과 원하는 수용물질간 또는 약물과 유사한 다른 수용물질간 결합 친화력의 차이에 달린 문제다. 이러한 이유 때문에 특정한 하나의 수용체에만 결합하는 약물을 개발하려고 노력하는 것이다.

현재 임상적으로 사용되는 많은 약물은 약물용량이 증가할 때 약물과 원치 않는 수용물질간 결합 비율이 증가하므로 부작용 또는 독성이 생길 수 있는 것이다. 다시 말하면 약물용량을 증가시킬 때는 약물작용의 선택성이 감소하여 아스피린의 경우에서 설명한 바와 같이 부작용 또는 독성이 발현된다. 따라서 모든 약은 어느 정도의 부작용을 갖는다고 할 수 있고 이러한 부작용은 우리가 약물을 어떻게 사용하느냐에 달려 있다.

대사효소 유전자 연구와 응용이 약학의 속제

많은 경우 약물독성은 그 약물의 대사를 통하여 발생한다. 약물은 생체 이물질이므로 이를 체외로 배설하기 위하여 생체는 약을 수용성이 큰 이온형 화합물질로 변환시킨다. 이러한 약물대사는 주로 간에서 일어나지만, 그 밖에 위장관, 혈액, 근육 및 신장에서도 일어난다.

약물대사과정은 화합물질에 높은 에너지가 투입되는 과정이므로 약물대사를 통하여 반응성이 큰 대사중간체가 형성되고 이들이 공격성을 가질 수 있다. 이러한 화합물질에 의한 공격이 특정 약물의 독성으로 나타나므로 약물대사와 독성은 밀접히 관계되고 어느 개인에 있어서 특정 대사효소가 많고 적음이 약효감소 또는 독성발현의 이유가 된다. 따라서 이러한 개인적 차이는 그 사람이 갖는 대사효소의 유전적 차이에서 기원하므로 대사효소 유전자에 대한 연구와 응용은 미래약학의 속제가 된다.



약물의 대사

모체화합물이 일차 대사를 거친 후에는 체내에 존재하는 물질과 포합반응을 할 수 있다. 포합반응은 '진정한 해독' 단계로 평가할 수 있으며, 포합반응체는 극성이 높으므로 배설이 용이하다. 포합반응 효소가 많이 발현되는 사람은 독성발현이 낮고 역으로 포합효소가 적은 사람은 약물독성에 민감할 수 있다.

투약결정은 약물의 혜택과 부작용간의 선택

각국 정부에서 사용을 인정하여 지금까지 사용하는 약물의 경우 용량이 증대될 때는 부작용과 독성이 발생하는 약물이 많이 있다. 이 때 질병으로 인한 불이익과 약물로 인한 부작용간의 저울질에 따라 의약품으로의 선택과 폐기가 결정된다.

예컨대 항암제는 건강한 사람에게 노출될 때는 골수억제 등 독성과 심지어 발암성의 위험이 있지만 암환자에게는 암세포 증식의 억제작용을 이용한 치료효과를 기대하여 임상에서 사용한다. 따라서 어떤 약에 부작용이 있더라도 전체적으로 약물사용으로 인한 혜택과 위험성간 계산에 따라 국가에서는 약물사용여부, 의료인들은 환자에 대한 투약여부를 결정하는 것이다.

지난 80년대 후반 미국 의회의 식약청 업무평가에 따르면 일반 대중은 능동적 행위를 하지 않으므로 발생하는 의료 손실(예, 백신 부재로 인한 인명피해)에 비하여 정책적 행위를 함으

로써 발생한 손실(예, 백신에 의한 소수의 부작용)에 대하여 높게 비판을 하는 속성이 있고, 이로 인하여 대중은 질병으로 인한 피해, 약화된 제약회사 투자여지, 높은 의료개발비용을 떠안는 모순점을 지적한 바 있다.

PPA 사용금지에 대한 보건행정의 조치는 과학적 연구결과의 해석에 근거한다. 우리 국민들 중 일부는 '위험하다는데 왜 판매 중지부터 하지 않았는가?' 라는 의문을 정부 당국에 제기하는데 이는 약물사용이 약물의 혜택과 부작용간의 선택이라는 원리를 간과한 것이다. 부작용이 보고될 때마다 정부가 검토 없이 서둘러 약물사용을 중지시킨다면 좋은 약물이 없어 국민들이 갖는 건강상 손실을 누가 감당하겠는가? 이 사안에 대해 정부의 의사결정 책임자는 약물의 혜택과 부작용간의 적절한 선택을 위하여 고심하는 것이다. 이번 PPA 파동을 접하면서 우리 나라에서 필요한 것은 신뢰도 높은 과학자료의 도출 능력과 전문성 있는 우수한 행정관료의 양성인 것은 의심할 여지가 없다.

새로운 생체수용물질 · 신약 개발은 과학기술의 몫

앞서 설명한 바와 같이 약물이 선택적 작용을 나타내느냐의 여부는 약물과 원하는 수용물질간, 또는 약물과 유사한 다른 수용물질간 결합친화도의 문제이므로 부작용이 적고 효능이 큰 약물을 개발하기 위해서는 유사 수용물질에 비하여 목적하는 수용물질에 친화력이 높은 약물을 개발해야 한다.

나이가 난치성 질병을 치료하기 위해서는 아직 발굴되지 않은 생체 수용물질을 찾아내고 이들 수용물질과 선택적으로 결합하는 효능약을 개발할 때 진정한 의미에서 신약개발이 이룩된다. 새로운 수용분자의 발굴과 약물개발은 기초과학의 발전과 함께하므로 기초체력이 강한 과학기술 강국만이 전세계적으로 신약개발을 독점하는 것이다.

약물을 활용한 질병치료의 궁극적인 목적은 그 혜택이 인류 삶의 질 향상에 있으므로 신약개발, 또 부작용과 독성이 적은 개선된 약물의 개발은 과학기술이 낳는 인류가 공유하는 산물이 된다. **ST**



글쓴이는 서울대학교 약학대학을 졸업 후, 동대학원에서 석사학위를, 미 노스웨스턴 대학에서 박사학위를 받았고, 덕성여대 약물학과 교수를 지냈다.

비아그라는 ‘사랑의 묘약’ 인가?

글_ 권순경 덕성여대 약학대학 교수 skkwon@duksung.ac.kr

본래 수컷과 암컷간의 사랑은 종족보존이 주목적이지만, 인간은 종족보존 이외에도 성적인 쾌감을 위해 성을 즐기는 유일한 존재다. 성행위의 전제조건은 남성성기가 발기되어야 한다. 그러나, 만족스러운 성관계를 가질 만큼 충분히 발기하지 못하거나 이를 유지할 수 없는 상태가 전체 성행위중 25% 이상 지속될 때 이를 임포텐스 또는 발기부전이라고 한다. 발기부전의 원인은 여러 가지가 있겠으나 육체적 원인에 의한 기질적인 것과 정신적인 것에 의한 심인성으로 크게 나눌 수 있다.

발기부전도 일종의 질병이므로 치료법이 전혀 없었던 것은 아니다. 외과적 보형물 삽입, 주사요법, 공기주입법, 또는 요도약물주입법, 국소도포요법 등의 방법이 동원되었으나 사전준비 절차가 불편하고 파트너 앞에서의 자존심 문제로 사랑의 질을 높이는 데 실패를 거듭하기 힘들었다. 또한 과학적으로 효능이 확실하게 입증되지 못한 요힘빈(yohimbine)이 오랫동안 최음제로, 또는 남성의 성기능부전치료제로 사용되기도 했다.

포스포다이에스테라제 효소 억제작용 밝혀

미국에서는 1998년 ‘비아그라’라는 과학적으로 입증된 발기부전 치료제가 최초로 판매되기 시작했다. 남성들의 성문제를 일시에 기적으로 해결할 수 있는 특효약의 출현은 이같은 문제로 고민하는 전세계 남성들에게는 분명 구세주와 같은 희소식이 아닐 수 없었다. 비아그라는 지금까지의 어떤 방법보다도 사용법이 간편해서 한 알의 약을 삼키기만 하면 불과 30분~1시간 이내에 완전하게 발기가 되어 자신감 있게 사랑을 나눌 수 있게 된다.

이 기적의 약은 다른 연구를 수행하는 과정에서 우연히 발견되었다. 미국 화이자사는 당초 협심증 치료제로 심장에 혈액이 잘 통할 수 있도록 하는 혈류개선제를 개발할 목적으로 이 약을 후보물질로 연구중이었으나, 본래 의도했던 심장관상동맥의 혈류량 증가가 실패할 것 같아 폐기대상 목록에 올려놓았었다. 그러나, 운 좋게도 남성 시험대상자들의 성기가 충혈되어 발기되는 예상치 못한 현상이 한 임상실험가에 의해 관찰돼 폐기 대상이었던 이 후보약물은 기사회생, 발기부전치료제로 개발되는 계기가 되었다.

남성 성기는 해면체로 구성되어 있다. 이 해면체에 동맥혈관으로 혈액이 유입되고, 유입된 혈액이 빠져나가지 못하도록 정맥혈관이 차단됨으로써 음경이 발기되고 강직성이 지속된다. 즉, 페니스 해면체에 혈액이 잘 공급되지 않으면 성기가 발기되지 않는 것이다. 이러한 사실을 잘 파악하고 있었던 연구진은 임상실험중 관찰된 성기발기현상을 발기부전 치료에 활용할 수 있을 것으로 판단, 연구방향을 바꾸게 되었다.

음경으로 혈액이 공급되도록 도와주는 데는 음경해면체내의 혈관 확장작용이 있는 사이클릭 지엠피가 관여하는데, 발기부전은 바로 사이클릭 지엠피가 포스포다이에스테라제 효소(PDE-5)에 의해 파괴(가수분해)돼 혈관이 수축되고 이로 말미암아 음경에서 혈액이 빠져나가 일어나는 현상이다. 비아그라는 포스포다이에스테라제 효소를 억제함으로써 발기에 도움을 주는 사이클릭 GMP의 농도를 높이는 작용이 있다는 사실이 규명되었다. 즉, 비아그라는 포스포다이에스테라제의 선택적 억제제인 것이다.

본래 이 약의 성분명은 실데나필(sildenafil)이지만 활력이라는 뜻의 비거(vigor)와 나이아가라(Niagara) 폭포의 어미를 합성해서 ‘비아그라’로 명명했다고 한다. 이 약이 처음 합성될 당시는 UK-92480이라는 암호명을 갖고 있었으며, 결국 여러 시행착오를 겪으면서 세기의 명약으로 탄생하게 되었다.

심장병 환자 복용시 사망위험 높아

다른 한편 비아그라가 매스컴에서 경쟁적으로 다루어짐으로써 일반인들에게 최음제나 정력증강제로 과장되고 왜곡되게 알려져 오남용될 가능성이 없지 않다는 우려의 목소리도 점차 높아지고 있다. 약물의 약효는 개인의 체질에 따라 차이가 크며 또한 부작용이 없을 수 없다. 비아그라도 예외는 아니므로 복용자 중 70% 정도만이 효과를 나타낼 뿐 나머지 30% 가량은 별다른 효과를 경험하지 못한 것으로 알려져 있다. 또한 여러 가지 부작용이 관찰되고 있는데 가장 흔히 나타나는 증상으로 두통, 안면홍조, 시각이상, 지속발기증, 갑작스런 혈압강하로 인한 졸도와 사망까지 보고되고 있다. 특히 심장병 환자는 비아그라를 사용해서는 안 되며 혈압을 내리는 약인 질산염



상품화된 한국산 비아그라 '누에그라'. 농촌진흥청 잠사곤충부의 기술을 이전받아 근화제약주가 생산하기 시작한 누에나방을 재료로 한 천연 정력증강제

계통 혈관확장제와 같이 병용해서는 안 된다. 지금까지 사망한 예는 대부분 심근경색과 같은 심장질환 환자들이므로 국내에서도 의사의 처방을 받은 심장질환이 없는 환자만 사용하도록 허가하고 있다.

또한 사용량이 지나치게 많아서 발기현상이 4시간 이상 지속되어 병원에 입원하는 사례도 적지 않은 것으로 보고되고 있다. 이러한 지속발기증은 즉시 치료하지 않으면 음경조직손상 및 발기력의 영구 상실을 가져온다. 그러므로 자신의 건강상태를 미리 확인하고 전문가의 지시에 따라 복용을 해야 약화사고를 미연에 예방할 수 있다.


또한 건강한 사람이 비아그라를 자주 사용할 경우 약에 대한 의존성이 생겨서 약의 사용을 중단하게 되면 성적 만족도가 떨어지고 또한 정상적인 음경발기 이상이 올 수도 있으므로 각별한 주의를 요한다. 약에 대한 과신은 금물이다.

외국에서는 25mg, 50mg, 100mg 등 3종이 판매되고 있으나 국내에서는 현재 25mg의 50mg 2종이 허가되어 있으며, 기름진 음식을 먹었을 때는 효과가 60% 정도 떨어지므로 고지방식을 피하는 것이 좋다.

비아그라는 여성들에게도 성적 쾌감을 높여주는 약물로 실제로 효

과가 있는 것으로 밝혀졌다. 특히 폐경기 전후의 여성들이 주로 비아그라를 사용하고 있으며 사용자의 대부분이 효과가 있다는 긍정적인 반응을 보인다. 여성이 비아그라를 복용할 경우 성기 주위에 혈류가 증가됨으로써 성감이 커지는 것 같다고 한다.

중국에서는 멸종의 위기에 놓인 판다곰의 증식을 위한 수단으로 비아그라를 이용할 수 있는 방안을 모색하고 있다고 외신은 전하고 있다. 사랑에 소극적인 판다곰에 비아그라가 '사랑의 묘약'으로 지적 같은 신통력을 발휘하여 왕성한 성욕을 갖게 되기를 바라고 있다.

어떤 이유에서건 적지 않은 수의 남성들이 발기부전증으로 실의에 빠져 괴로워할 뿐만 아니라 남성다움에 대한 자신감을 잃고 고개 숙인 남성으로서 자포자기의 심정으로 불행한 삶을 살고 있다. 이러한 남성에게는 21세기형 사랑 묘약인 비아그라의 출현은 커다란 축복이 아닐 수 없다. 



글쓴이는 서울대 약대 졸업 후 동대학원에서 석사학위를, 독일 뮌스터대에서 약물화학을 전공, 이학박사학위를 받았다. 복지부 중앙약사심의위원, 약대협의회 회장, 덕성여대 약대학장, 학생처장, 교무처장, 부총장, 총장을 역임했다.