심혈관계 부작용을 보이는 생약재

Medicinal Herbs can Cause Cardiovascular Side Effects

백 상 홍
가톨릭의대 강남성모병원 순환기내과
서울 서초구 반포동 505
Sang Hong Baek, M.D.
Division of Cardiovascular Medicine
The Catholic University of Korea College of Medicine
Kangnam St. Mary's Hospital
E-mail : whitesh@catholic.ac.kr

Abstract

The concerns about the safety issues of medicinal herbs are increasing. There are typical medicinal herbs that affect the cardiovascular system such as digitalis and aconitium. Digitalis is one of the main drugs in use to manage a heart disease under the controlled safety and effectiveness. On the contrary, the Aconitium plant's roots are potentially poisonous and can cause serious complex ventricular arrhythmias and fatalities due to their low safety margin. However, the herb has been used in traditional Chinese medicine mainly to treat musculoskeletal disorders, without any safety control. Natural products including herbs derived from plants are not always safe. The use of medicinal herbs needs medical validation in terms of their safety and effectiveness through a scientific inspection and strict standardization for the quality control. Therefore it is urgent to initiate a nation-wide reporting system to timely document any side effects from medicinal herbs adversely affecting the public health.

Keywords : Medicinal herb; Cardiovascular; Side effects
핵 심 용 어 : 생약재; 심혈관계; 부작용

한국은 중국, 인도와 더불어 각 민족의 전통이 수 천년 이상인 관계로 나름대로 천연물을 이용한 민간요법과 전통의학이 발달하였다. 그러나 생약도 합성물질에 비하여 항상 안전하다고만 할 수는 없으며, 최근에 생약재의 안전성에 관하여 많은 관심이 대두되고 있다.

본 특집에서는 심장에 영향을 미치는 생약 성분의 두 가지를 비교하여, 생약재의 안전성과 유효성을 입증하기 위하여 왜 과학적 검정이 필요한지, 그리고 치료제로서 자리 매김을 위하여 생약재 관리의 표준화 작업의 중요성을 짚어보기로 한다.

식물에서 추출한 디기탈리스가 심장병 치료에 필수 약제가 되기까지

디기탈리스(Digitalis glycoside, 양지황, 洋地黃; 학명 Digitalis purpurea Linne)는 쌍떡잎식물, 합판화군, 통화식물목, 현삼과의 여러해살이 풀로 유럽이 원산지이다. 이 생약이 처음 약용된 기록은 1640년대에 파킨슨병의 치료제로 사용되었고, 1650년에 영국의 런던 약전에 기록되었다. 1775년에 영국 스코트랜드의 의사 William Withering에 의하여 디기탈리스의 근대적인 연구가 시작되었고, 디기탈리스 추출물을 이용하여 163명의 환자

에게 사용한 바, 건조시킨 잎가루가 가장 효과적이라고 1785년에 공식적으로 발표하였다. 이는 부종 치료 등에 사용되었고, 1783년에 영국의 Edinburgh 약전에 등재되었다. Digitalis purpurea는 cardiac glucosides와 여러 가지 사포닌을 함유하고 있으며, 지역과 계절에 따라 농도와 조성이 다르며, 효능과 품질도 다르다. 그러므로 치료 용량은 아주 적으며 안전 용량을 초과하기 쉬웠기 때문에 Withering은 약물을 희석하여 치료 효과가 나타날 때까지 환자에게 반복적으로 투여하는 것을 권유하였다. 1807년에 Westouches에 의해 이 생약의 화학적 성분에 대한 연구가 시작되었으며, 1871년 Nativalle이 이 생약의 유효성분인 digitoxin을 처음으로 분리하여, 그 약효의 정체를 규명하였다. 현재는 digitalis잎을 현대적인 재결정화(recrystallisation) 법에 의하여 정제하여, 의약품으로 생산되고 bio-assay로 제품의 표준화 관리를 하고 있다.

디기탈리스의 약리작용은 Na 펌프의 Na, K-ATPase의 활성을 억제하여 세포 내 Na 농도가 증가함에 따라 Na-Ca 교환에 의해 세포 내의 칼슘 농도가 증가하고 수축장소에 더 많은 칼슘을 전달하여 심근수축력을 증가시킨다. 그리고 전기생리학적 작용으로 심방 및 방실접합부에서 나타나며 미주신경의 흥분도를 증가시킨다. 혈역학적으로는 심근수축력을 증가시켜서 심박출량을 증가시키고, 상승된 심실확장기말 압력을 감소시킨다. 치료 적응증은 울혈성 심부전, 빠른 심실반응을 보이는 심방세동, 심방조동 등에 사용한다. 부작용으로는 식욕감퇴, 오심, 구토, 경련, 색각이상, 심실기외 수축, 방실접합부성 부정맥, 완전방실차단을 포함하는 방실차단 등의 부작용이 유발될 수 있다. 중독위험이 적은 혈중 치료농도는 1.0~1.4ng/ml이다. 통상 용량은 경구로 시작하는 경우 1.25~1.50mg을 24시간에 걸쳐 6~8시간마다 나누어서 투여하며, 정맥으로는 0.75~1.0mg을 24시간에 나누어 투여하고, 유지용량은 1일 0.125~0.5mg이다(1, 2).

이와 같이 디기탈리스는 생약재로서 출발하였지만 과학적으로 규명한 유효 성분을 엄격한 GMP 제품공정을 거쳐 생산하고 있다. 그리고 임상 진료에서는 대상 환자의 적응증을 명확히 하고, 약제 사용시에도 안전성과 유효성을 관리하기 위하여 정기적인 혈액검사로 디곡신 농도를 측정하여 투여 용량을 조절하고 있는 대표적인 약제이다. 한 가지의 약이 환자에게 안전성, 유효성 및 경제성을 감안하여 진정 도움이 되려면, 이와 같은 약품의 생산뿐 아니라 철저한 복용 후 관리가 필요하다.

심각한 부정맥을 유발하지만 사용에 적절한 규제가 없는 초오 또는 부자

초오(草烏, 바꽃, 투구꽃, 압록오두, 학명 Aconitum jaluense Komarov)는 미나리아재비과(Ranunculaceae)의 초오속(草烏屬, Aconitum)에 속하는 다년생 초본으로, 우리나라에서는 재배가 흔한 놋젓가락나물(Aconitum cliliare)을 가리키나, 한방에서는 같은 속 식물의 뿌리를 통틀어서 초오라고 한다(3, 4). 생약학에서는 초오를 오두류(烏頭類)라 하여 이를 다시 초오두(草烏頭), 천오두(川烏頭)로 대별하고, 초오두에는 놋젓가락나물(Aconitum cliliare), 투구꽃(Aconitum jaluense), 이삭바꽃(Aconitum Kusnezoftii) 등의 40여종이 존재하고, 천오두에는 대표적으로 부자(附子, Aconitum Carmichaeli Debx)가 있다(3~5). 일반적으로 초오는 aconitum종 중 투구꽃(Aconitum jaluense), 세잎돌쩌귀(Aconitum triphyllum), 지아비꽃(Aconitum chisanese) 등의 뿌리로서 aconitum종이 공통으로 가지고 있는 독

성의 알칼로이드 제제를 함유하고 있으며, 우리나라와 중국 등에서 민간요법으로 자주 사용되는 aconitum종이다(6, 7). Aconitum종은 전 세계적으로 분포하고 있으며, 세잎돌쩌귀(Aconitum triphyllum)는 우리나라 전국의 산에서 야생하고 있다. 세잎돌쩌귀 및 동속 식물의 모근 및 자근을 한방에서 초오라고 하며, aconitine이라고 하는 맹독을 가진 신진대사 기능을 항진시키는 약물이다. 중국에서는 세잎돌쩌귀의 동속 식물인 Aconitum carmichaeli의 자근을 부자, 모근을 초오라고 한다.

초오는 항염, 진통, 강심작용, 전신 혈류 증가, 소화기관의 소화 능력과 흡수력을 증가시키는 작용을 가지고 있는 것으로 알려져 있어, 우리나라에서는 이러한 이유로 급성 복통, 신경통, 설사, 마비 증상, 관절통 등에서 민간요법으로 사용된다(6).

초오는 세잎돌쩌귀 및 동속 식물의 야생품은 함유성분의 양이 일정하지 않고, 독성이 일정하지 않기 때문에 대단히 위험하지만, 우리나라 전국에 자생하며 오두, 독공, 금아, 독백초, 원앙국 등으로 불리면서 약재 시장에서 쉽게 구할 수 있다(8, 9). 초오는 약 2000년 전부터 살상용이나 화살독, 의료용 약재로 사용된 기록이 있고, 아주 소량으로도 독성 작용을 나타낼 수 있으며(10) 우리나라에서는 '사약'의 재료로 사용된 기록이 있는데, 조제에 있어서 특별한 규정이 없으므로 민간요법으로 많이 사용하여 이로 인한 중독이 드물지 않게 발생하고 있다(11~15). 서양에서는 이미 그 독성으로 인하여 의료용으로는 더 이상 사용하지 않고, 다만 동물실험시 부정맥 유발 약물로 사용하고 있다.

초오속 식물의 뿌리나 줄기에는 같은 속의 식물이 공통적으로 가지고 있는 맹독성의 aconitine계 알칼로이드(C19−diterpenoid alkaloids: C20H32)로 aconitine, mesaconitine, hypaconitine, jesaconitine이 있는데, 이들은 분자량이 645.3이고, 독성은 LD50가 생쥐에서 정주시 0.12mg/kg, 경구 투여시 5.97mg/kg이며 중독을 유발하는 양과 치사량 사이에는 안전역이 매우 좁은 것으로 알려져 있다(16). 이 외에도 비교적 독성이 낮은 atisin, hetisine, higenamide, lucidusculine 등이 함유되어 있다. Aconitine 등의 알칼로이드 조성은 사용된 Aconitium의 종류와 재배 시간, 가공 방법에 의해서 결정된다(17). 예를 들면 끓임으로써 aconitine 알칼로이드의 독성이 저하된 benzylaconitine 유도체로 변화시켜 원래 독성의 90% 정도를 저하시켜 준다. 초오의 양과 조성 뿐만 아니라, 이러한 가공 방법 등도 환자의 중독증의 중증도에 영향을 미친다(18, 19). 가공된 aconitine의 권장량은 8~12g으로 생각되었으나, 계속적인 중독 현상의 발생 보고로 인하여 1.5~3g으로 저하되었다(20).

홍콩의 한 병원의 보고에 의하면 민간요법에 의한 중독 현상의 70% 정도는 초오에 기인한다고 하였다(21). 초오에 대한 조제와 판매는 중국이나 대만에서는 이미 법적으로 규제화되어 있으므로, 우리나라에서도 더 이상 늦기 전에 이의 조제에 대한 규제가 필요하다.

초오 중독 증상의 특징적인 임상양상은 전신 및 입 주위의 감각 이상 등의 신경계 증상과 오심과 구토 등의 소화기계 증상, 다양한 심부정맥과 저혈압의 순환기계 증상 등이 알려져 있다. 초오에 의하여 발생할 수 있는 부정맥은 매우 다양하고, 심실기외 수축이 가장 흔하다. 이외에도 일도 방실차단이 있는 동성서맥, 상심실성 빈맥, 심방 조기수축, 좌각 또는 우각 차단, 방실접합부 이소성 박동, 심실빈맥, 심실세동 등으로 다양하게 나타나며 대부분의 경우는 일시적인 것으로 자연 소실되나, 드물게는 심실세동에 의하여 치명적인 결과를 초래하기도 한다(14, 15, 22).

Aconitine의 작용기전은 신경, 심장 및 근육에 존재하

는 세포막의 전압인 Na^+ 통로를 지속적으로 활성화 상태가 되도록 유지하여, 세포 내의 Na^+를 증가시켜 지속적인 탈분극을 시켜서 재분극을 방해한다. 신경계에서는 감각 및 운동의 신경축삭돌기에 있는 Na^+ 통로에 영향을 미쳐 입 주위의 감각 이상증이나 전신 마비 등의 증상을 유발한다(23, 24). 순환기계에 대한 작용은 직접적으로 심근수축력에 영향을 주며, Na^+－Ca^{2+} 교환을 통한 세포 내 Ca^{2+} 증가로 인해 심방과 심실의 전도저하를 초래하고 이로 인해 자동성이 활성화되어, 심실상성 빈맥, 심실기외수축, triggered activity에 의한 심실빈맥 등의 부정맥을 일으킨다(25~27). Acconitine은 심전도상 PR 간격을 증가시키고, 심근섬유의 자율성을 증가시킨다. 다양한 형태로 나타나는 부정맥은 동물실험에서 aconitine의 투여 용량에 따라 달랐으며, 투여 용량을 증가함에 따라 심실기외수축, 심실성 빈맥, 심실 세동이 차례로 발생됨이 보고되었다(12). 또한 방실접합부 이소성 박동이나 부정 서맥은 아트로핀을 사용함으로써 소실되는데, 이에 대한 정확한 기전은 밝혀지지 않았다(28).

초오 중독의 치료는 특별한 해독제가 없으며 보조 요법을 시행한다. 일단 초오 중독이 의심되는 환자들은 부정맥의 위험성 때문에 입원 치료가 필요하며, 만약 환자가 약물 복용 직후에 내원한 경우는 위세척, 활성탄 등을 사용하여 초오의 위장관 흡수를 최소화한다. 독성 작용에 의한 구토나 설사 등으로 탈수 증세와 전해질 불균형, 특히 저칼륨 혈증이 유발될 수 있으며(22), 환자들은 최소한 24시간의 심전도 감시와 혈압 감시가 필요하다. 혈압 저하에 대한 처치는 수액 투여에 의한 전부하 증대와 혈압 강화제 정주로 충분하다. 심실성 부정맥을 제외한 대부분의 부정맥은 일시적인 것으로 관찰중 대부분 소실되지만, 위험한 심실성 부정맥이 유발되면 적극적인 치료가 필요하다(29). 부정맥에 대한 효과적인 치료제에 대하여 아직 논란이 많으며, Tai 등은 초오로 의한 23명의 심실부정맥 환자에서 9명이 항부정맥 약제에 반응을 보였으며, 이 중 5명에서 amiodarone에 효과를 보였고 리도카인은 효과가 없었다고 보고하였다(30). 이 외에도 마그네슘, bretylium, flecainide도 일부 반응이 있다고 하였다(31). 그러나 전기적 제세동이나 항빈맥 조율은 초오에 의한 심실성 부정맥에 효과가 없는 등(32) 치료에 어려움이 있다.

이상과 같이 초오 중독은 중대하고 다양한 부정맥을 유발시킬 수 있으나 뚜렷한 해독제가 없는 위험한 생약이다. 따라서 안전성을 고려할 때 이러한 약재가 적절한 관리 감독 및 규제 없이 사용되는 것이 과연 적절한 것인지 심사숙고할 문제이다.

최근에 약물의 안전성에 관하여 전 세계적으로 관심을 가지고 있다. 순환기 영역에서 대표적으로 2001년 고지혈증 치료제인 리포바이(Lipobay®, Cerivastatin)는 gemfibrozil과 병용시 심한 횡문근변성(rhabdomyolysis)과 신부전이 유발되어 환자가 사망하자 독일의 Bayer 회사는 제품 판매를 중단하였고, 2004년 관절염과 급성 통증에 사용하였던 진통제인 바이옥스(VIOXX®, rofecoxib)가 고용량에서 심혈관 질환 및 뇌졸중의 발생률이 증가하자 세계적인 제약회사인 미국의 Merck & Co., Inc.가 자발적으로 제품 생산 및 판매를 중단하였다. COX2 선택적 억제제인 바이옥스는 1999년 발매 이후 전 세계적으로 약 8천4백만명이 사용한 것으로 추정되고, 2003년도 전 세계 매출액이 25억 미국달러였던 거대 품목이었다. 이는 약제의 안전성에 관하여 제약회사나 각국의 식품의약품 안전청(FDA)에서 얼마나 신중하고 신속한 반응을 취하는지를 알려주는 주요한 예라고 할 수 있다,

심혈관계에 부작용을 보이는 생약재로 초오를 극단적인 예로 들었지만, 국민의 건강을 위하여 우리나라에서

많이 사용되고 있는 생약, 한약 제제에 대하여 안전성과 유효성의 과학적인 규명이 필요하고, 일반약품과 마찬가지로 철저한 표준화된 관리가 요구된다. 그리고 이들 생약재의 오·남용을 막기 위하여 한약의 함량, 성분표시 등의 표준화 작업 및 적절한 관리 규제가 필요하며, 약재 사용 후 유발할 수도 있는 부작용에 대한 신속한 신고 체계의 확립도 필요하다. 마지막으로 약재의 안전성을 고려할 때 '증거가 없다는 것이, 없다는 증거가 아니다'라는 교훈을 반드시 명심하여야겠다(The absence of evidence is not the evidence of absence).

참 고 문 헌

1. Hardman JG, Limbird LE, ed. Goodman and Gillman's The pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw－Hill, 2001: 916 - 22
2. Local Heroes, BBC2 TV Programme, 1996
3. 생약학 연구회. 현대 생약학. 학창사, 1992: 354 - 6
4. 지형준, 이상인, 안덕균. 대한약전외 한약(생약)규격집 주해서. 한국메디칼인덱스사, 1998: 262, 433, 595
5. 전국한의과대학 본초학교수 공저. 본초학. 영림사, 1991: 267, 331, 333
6. Chan TYK, Tomlinson B, Crichley JAJH. Aconitine poisoning following the ingestine of Chinese herbal medicines: A report of eight cases. Aust NZ J Med 1993; 23: 268 - 71
7. 약초성분과 이용. 일월 서각, 1994: 221 - 3
8. 이준희, 김경래. 초오 중독 환자의 임상적 고찰. 대한응급의학회지 1995; 6: 154 - 61
9. 하지용, 김성남. 명태와 감두탕이 한국산 초오의 독소에 미치는 영향. 동의병리학회지 1994; 9: 59 - 78
10. Ellenhorn MJ, Barceloux DG. Medical toxicology. Elsevier Science Publishing Company, 1991: 1242
11. 이선주, 이용주. 생약학. 동명사, 1981: 10 - 3
12. 정호문, 이현우, 박희명. 급성 초오중독증의 임상적 관찰. 대한내과학회지 1969; 12: 717
13. 이 영, 이성연, 선왕주, 전관선, 백한기, 김교명. 부자중독에 관한 임상적 관찰. 대한내과학회지 1976; 19: 240
14. 문정미, 이병국, 전병조, 윤한덕, 허 탁, 민용일. 초오 중독 환자에서 심혈관계의 변화에 대한 고찰. 대한응급의학회지 2002; 13: 55 - 60
15. 최도일, 진영호, 이재백. 초오가 포함된 단방약에 의한 Aconitine중독. 대한응급의학회지 2002; 13: 175 - 80
16. Sato H, Yamada C, Konno C, Ohizumi Y, Endo K, Hikino H. Pharmacological activities of aconitine alkaloids. Tohoku J exp Med 1979; 128: 175 - 87
17. Hsu HY, Chen YP, Shen SJ, Hsu CS, Chen CC, Chang HC. Oriental Materia Medica: a concise guide. California: Oriental Healing Arts Institute, 1986: 368 - 71
18. Bisset NG. Arrow posionis in China. Part Ⅱ. Aconitum－botany, chemistry and pharmacology. J Ethinopharmacol 1981; 4: 247 - 336
19. Pharmacopocia Committee. Pharmacopocia of the people's republic of China. Beijing: People's health publishing house and chemical technology press, 1990: 26 - 8, 211 - 3
20. Pepper K, Trautwein W. the effect of aconitine on the membrane current in cardiac muscle. Pfluggers Archiv 1976; 296: 328 - 36
21. But PPH, Tai YT, Young KY. The three fetal cases of herbal aconite poisoning. Vet Hum Toxicol 1994; 36: 212 - 5
22. Tai YT, But PPH, Young K, Lau CP. Cardiotoxicity after accidental herb induced aconite poisoning. Lancet 1992; 340: 1254 - 6
23. Lu HR, De Clerck F. R 56 865, a Na^+/Ca^{2+}－overload inhibitor, protects against aconitine induced cardiac arrythmias in vivo. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 22: 120 - 5
24. Tsukada K, Akisuki S, Matsuoka Y, Irimajiri S. A case of aconitine poisoning acompanied by bidirectional ventricular tachycardia treated with lidocaine. Kokyu to Junkan－Respiration & circulation 1992; 40: 1003 - 6

25. Muroi M, Kimura I, Kimura M. Blocking effects of hypoaconite and aconitine of nerve action potential in phrenic nerve diaphragm muscles of mice. Neuropharmacol 1990; 29: 567 - 72
26. Cranefield PF, Arnonson RS. Cardiac arrhythmias: The role of triggered activity and other mechanism. New York: Futura Publishing Company, 1998: 388
27. Winslow E. Hemodynamic and arrhythmogenic effect of aconitine applied to the left atria of anesthetized cats: effects of Amiodarone and atropine. J cardiovasc Pharmacol 1981; 3: 87 - 100
28. Kimura I, Takada M, Nojima H, Kimura M. Aconitine, a main component of aconite, increases spontaneous acetylcholine release from the frontal cerebral cortex of freely moving rats. Biol Pharm Bull 1996; 19: 1440 - 2
29. Christopher H, Linden, Frederick H, Loverjoy Jr. Principle of Internal medicine 1999; 2: 2523 - 9
30. Tai YT, Lau CP, But PP, Fong PC, Li JP. Bidrectional tachycardia indu-ced by herbal aconitine poisoning. PAGE 1992; 15: 813 - 9
31. Kolew ST, Leman P, Kite GC, Stevenson PG, Shaw D, Murray VSG. Toxicity following accidental ingestion of Aconitum containing Chinese remedy. Hum Exp Toxicol 1996; 15: 839 - 42
32. Fatorich DM. Aconite: A lethal Chinese herb. Ann Emerg Med 1992; 21: 309 -11