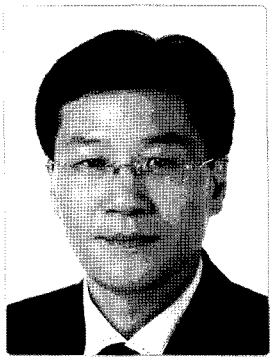
류마티스 관절염을 치료하는 식물특허



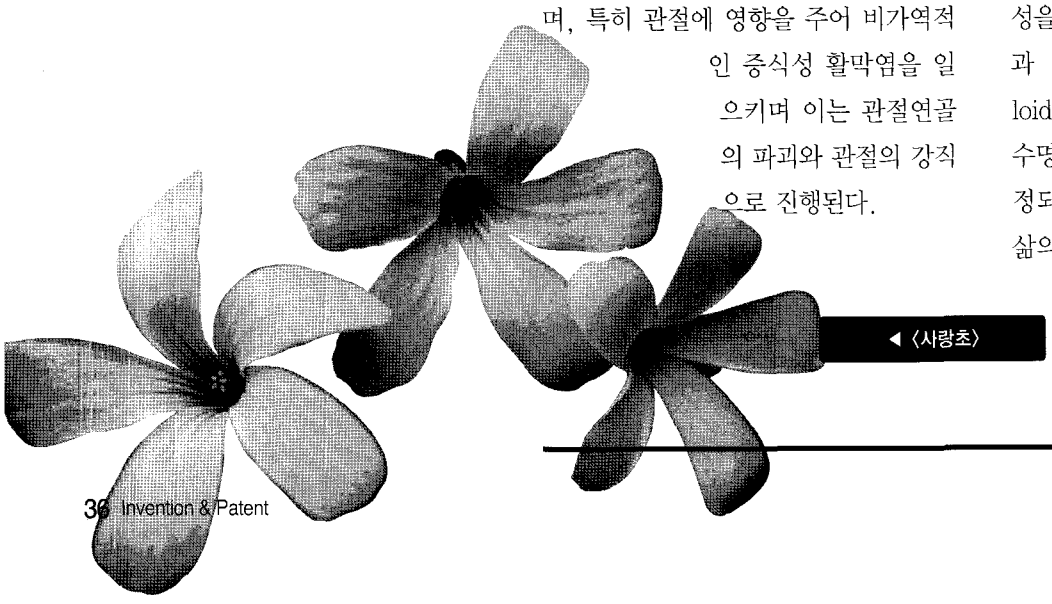
조식제
특허청 상표디자인심사국 서기관

관절염 중 가장 빈번히 발병하는 것은 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis : RA)과 골 관절염이다.

골 관절염은 신진대사 및 세포 재생능력이 저하되어 있는 고연령층에서 일어나는 퇴행성 질환인 반면, 류마티스 관절염(RA)은 정확한 원인은 아직 밝혀지지 않았지만 자가면역현상이 주요 기전으로 알려져 있다. RA는 전신성 염증반응으로 인체 내 많은 조직과 기관(피부, 혈관, 심장 폐, 근육)들에 영향을 주며, 특히 관절에 영향을 주어 비가역적인 증식성 활막염을 일으키며 이는 관절연골의 파괴와 관절의 강직으로 진행된다.

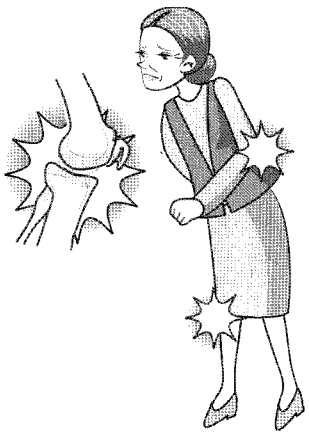
류마티스성 관절염의 결과는 매우 심각하다

류마티스성 관절염의 표시 범위는 광범위하지만, 질환의 개시는 대부분의 경우 잠행성이고, 제1증상은 관절에서 통증, 붓기 및 경직으로 나타난다. 류마티스성 관절염의 특징은 지속적인 염증성 말초 관절염이지만, 류마티스성 소결절, 혈관염, 폐 섬유증, 신경학적 징후 및 펠티 증후군(Felty's syndrom)과 같은 다양한 관절 이외의 징후가 나타날 수 있다. 류마티스성 관절염은 관절의 운동성을 손상시키고, 지속적인 염증이 신장과 관련된 제2아밀로이드증(amyloidosis)의 발병을 야기시킬 경우, 기대수명은 단지 약 4 내지 5년인 것으로 추정되었다. 류마티스성 관절염은 비용, 삶의 질의 무력 및 생산성 손실의 관점



◀ 〈사랑초〉

에서 상당한 사회적 영향을 갖고 있다. 인구의 약 1%가 (여성/남성 비율 3/1) 류마티스성 관절염에 걸려 있다고 하는데, 미국에서만 약 2백만의 사람들이 류마티스성 관절염에 걸려 있는 것으로 알려졌다. RA는 임의의 나이에서 발병할 수 있지만, RA에 걸린 사람의 약 80%가 35 내지 50세인 것으로 규명되었고, 그것의 발병률은 나이에 따라 증가하고 있다. 또한 RA를 진단할 수 있는 시험의 부재로 인해, 여러 달을 지연시킨 후에야 류마티스성 관절염의 확실한 진단을 확인할 수 있다.



류마티스성 관절염은 적절한 치유법이 없다

RA에 대한 치료적 선택에는 질병개질 항류마티스성 약물(DMARD)이 이용된다. DMARD는 염증성 증상을 개선시키거나, 관절 침식(jointero-sion)의 진행을 늦추지만, 대개는 단지 부분적으로만 효과적이고 장기간 치료에 있어서 내성이 불충분하였다. 모든 DMARD는 상당한 독성 부작용을 가지고 있어서, 건강 관리 전문가가 이러한 약물와 관련된 위험성과 이점을 주의 깊게 비교하는 것이 필요하였다. RA의 치료에 사용되는 메토트레사트(methotrexate) 투여량은 적지만 (매주 1회 7 내지 20 mg), 이것은 때때로 간 섬유증 또는 폐렴과 같은 심각한 부작용과 관련될 수 있다. 메토트레사트 치료를 받고 있는 환자의 50 내지 80%는 기능성 상태가 장기간 안정화되어 있음에도 불구하고, 영속적인 완화는 전혀 보고되지 않았다. 또한, 중증 RA는 대개 독성을 없애고 투여하여 치료하지만, 그 반응은 불충분할 수 있다. RA의 치료에 대해 신규로 입증된 약물 중에서, 소위 항종양 괴사 인자(anti-Tumor Necrosis Factor) α 치료법(인플릭시맵 (infliximab) 및 에타르네셉트 (etarnecept))은 매우 효과적인 것처럼 보이지만, 환자의 약 30 내지 40%는 이 치료법에 대해 반응조차 하지 않는다. 시클로옥시게나제 (COX)-2 억제제(셀레코시브)는 전형적인 DMARD와 유사한 효능 및 필적할 만한 안전 프로필을 갖고 있지만, 환자에서 심혈관 질환이 일어날 위험이 있으며, 또한 궤양 병력을 가진 환자 및 중장년층에서는 주의해서 사용해야 한다는 것이다.(핀랜드, HYKS-INSTITUUTTI OY의 국제출원특허 PCT/EP2003/000802호, 류마티스성 관절염의 치료 ; Treatment of Rheumatoid Arthritis using Imatinie 참조)

그러나 류마티스 관절염의 진단에 대한 연구는 많은 진척이 있다.

일본국, 시오자와 순이찌의 국제출원특허(PCT/JP2000/001697) "만성 류마티스성 관절염질환 유전자" 라는 연구는 마이크로위성마아커(mirco satellite marker)를 사용한 연쇄해석을 만성 류마티스성 관절염 환자 및 그 혈연자에 대해 실시함으로써 사람의 X염색체에 존재하는 만성 류마티스성 관절염 유전자가 위치하는 3개의 장소에 유전자 자리를 특정하고, 만성 류마티스성 관절염의 진단을 간편하고 확실하게 실시할 수 있는 방법을 고안하였다. 이는 만성 류마티스성 관절염의 새로운 치료법 및 치료약제의 개발에 매우 유용한 도구가 될 것이다.

우리나라에는 경북대학교 산학협력단에서는 "DNA-메틸전이효소-3B를 이용한 류마티스 관절염 예후진단용 마커 및 이를 이용한 류마티스 관절염 중증도 예측 및 판단방법"이라는 특허(특허등록 제937144호)를 가지고 있다. 본 발명은 DNA-메틸전이효소-3B(DNMT3B) 유전자의 다형성에 근거한 류마티스 관절염 예후진단용 마커, 이를 이용한 류마티스 관절염 예후 진단키트, 마이크로어레이 및 류마티스 관절염에 대한 유전적

〈삽주〉

〈현호색〉

중증도를 예측 및 판단하는 방법에 관한 것으로서 류마티스 관절염의 관절 파괴위험도가 높은 유전자형을 밝혀 류마티스 관절염 중증도가 높은 환자를 용이하게 진단하고 이를 예방할 수 있는 효과가 있다.

류마티스 관절염의 치료제에 대한 연구는 활발하게 진행되고 있다

스위스의 게슈벤트 노르베르트 등의 국제출원특허(PCT/CH2000/00027, 한국공개 10-2001-0113657호)인 "황, 겨자씨 및 구리염을 함유하는 류마티스 증후군 치료용약학 조성물"이라는 발명은 류마티즘, 관절염, 좌골신경통 및/또는 통풍 등의 류마티스 증후군의 치료용 약학제제로서 황, 겨자씨 및 구리(II)염을 활성 물질로 함유하고, 필요에 따라 카모밀레, 감포 및/또는 요오드산칼륨을 추가하는 것으로서 두가지 처방(1, 황 : 약 30 중량% 내지 50 중량%, 바람직하게는 30 중량% 내지 40 중량%, 카모밀레 : 0~10%, 바람직하게는 5~10%, 캄포 : 0~25%, 바람직하게는 15~25%, 탈크(잔여량) : 20~65%, 배치 1의 총량: 85~95%, 2, 겨자씨 : 0.5~2.5%, 바람직하게는 1~1.5%, 황산구리(II) : 0.05~0.3%, 바람직하게는 0.1~0.15%, 요오드산칼륨 : 0~0.15%, 바람직하게는 0.05~0.1%, 탈크(잔여량) : 3~13%, 배치 2의 총량: 5~15%)이 가능하고, 본 약학 제제는 좌골신경통, 근육 류마티즘, 관절염, 정맥염, 고혈압 또는 저혈압, 마비 기형, 척수염 후 마비, 소아마비, 뇌성마비, 신장염 또는 요독증 이후의 마비, 알리큐이아 매카니카(alicuia machanica)에 의한 병변 후 마비,습진, X선 화상에도 사용하기에 적합하다는 것이다.

충청북도의 "신경통, 관절염, 류마티스, 골다공증(퇴행성관절염)에 고통을 받고 있는 환자 등에 통증을 완화시키는 통증 완화입욕제(X-007G)(특허등록 제526228호, 발명자 세명대학교 한의과대학 경혈학교실 김**)"라는 특허는 한방생약재인 천수근(일명악마의 발톱:Devils claws)과 현호색, 창출의 혼합 추출 엑기스에 키토산과 게르마늄(GE)를 첨가한 목욕제로서 동물실험에서 신경통, 관절염, 류마티스, 골다공증의 질병에 최대한 빠르고 깊숙하게 피부속까지 침투시켜 통증을 완화시키는 효과가 있었다고 한다. 목욕제는 천수근, 현호색, 창출 3가지를 추출한 엑기스를 70%와, 키토산 엑기스 10%와 중화시킨 게르마늄 엑기스20%를 첨가하여 제조한다.

※ 구성약재인 천수근은 아프리카 남부의 보츠와나, 나미비아 칼라하리 사막 등에서 자생하는 식물로서 사

막의 척박한 토양에서 자라나고 뿌리가 땅속으로 아주 깊이 뻗으며 그 뿌리가 고래로부터 통증 완화의 약재로서 사용되어 오고 있다. 우리나라의 감자처럼 괴경덩어리들이 매달려 있는 생약으로 천수근의 괴경덩이는 80 ~ 90cm 땅속에서 발견된다고 한다. 현호색은 양귀비과의 여러해살이 풀로서 모르핀에 견줄 정도로 강력한 진통작용이 있다고 알려진 바 있고, 창출은 삽주의 묵은 뿌리를 말하는데 주로 위장병에 사용하는 약재이나 진통효과도 있다.

천수근을 이용한 다른 특허로는 특허등록 제515826호 "구척 및 천수근을 주성분으로 함유하는 약학적 제제"는 열대지방에 서식하는 고비 일종인 금모구척과 천수근의 분말을 주성분으로 하고, 여기에 맥아, 우슬, 당귀, 숙지황, 두충, 육계, 홍화자, 구판, 오공, 오가피, 방풍, 감초, 구기자, 속단, 녹각, 단삼, 산사, 현삼, 익모초, 신곡, 약콩, 적두중에서 선택된 1종 이상의 보조생약으로 조성된 것으로 골다공증, 류마티스 관절염, 디스크 증상의 예방과 치료에 탁월한 효과가 있다고 하였다.

〈수리취〉

학교법인 영남학원의 "수리취 추출물을 유효성분으로 함유하는 항류마티스 효과를 가지는 조성물"이라는 발명(특허등록 제541249호)에 의하면, 수리취(Synurus deltoides Aiton, Nakai)는 전국의 산지에 분포하고 있는 여러해살이 식물로서 초록색의 착색매체로 이용되는 식용색소로 사용되어왔던 식물로 예로부터 봄에 식용하며, 한방에서는 종창, 부종, 지혈, 토혈, 안태, 이뇨, 방광염 등에 이용하였으며 독특한 향취가 미각을 돋구며 식품의 노화를 지연시키는 기능이 있는 초본식물로 알려져 왔다. 현재까지 발표된 연구결과는 Ham 등이 보고한 수리취 추출물의 in vitro에서의 돌연변이 억제작용이 있다는 정도이다. 연구자 등은 항염증제로 사용할 가능성이 있는 국내 자생식물들을 연구하던 중, 취나물류, 특히 수리취 지상부의 75% EtOH 추출물이 유의성 있게 만성염증 동물모델에서 용량의존적으로 활성을 보이는 것을 발견하고 급성독성실험 등을거쳐 본 발명을 완성한 것이다.

수리취는 떡취라고도 하는데 예전에는 쑥떡처럼 수리취떡을 만들어 먹기도 하였다. 수리취떡을 많이 해먹으면 류마티스에 도움이 될 것이다.

공개 미등록 특허인 "지실, 금은화 및 백지의 생약 혼합 추출물을 함유하는 류마티스성 관절염 예방 및 치료용 약학조성물"이라는 특허(공개 10-2006-0008572호)에서 항염증 효과를 갖는 지실(탱자), 금은화(인동덩굴의 꽃) 및 백지(구릿대의 뿌리)의 생약 혼합추출물은 항염증 및 통증억제 효과가 있으므

〈인동덩굴〉 ▶

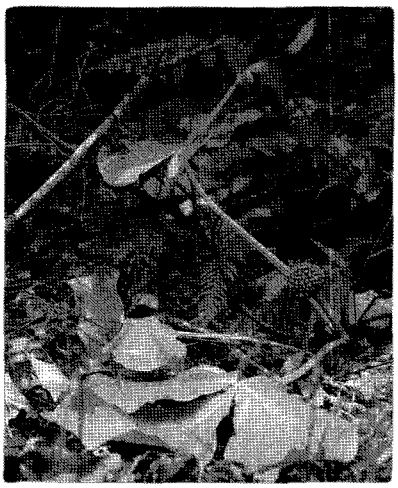
〈구릿대〉

로, 류마티스성 관절염 예방 및 치료에 효과적이다는 내용도 찾아볼 수 있다.

생화학적 접근방식의 특허로는 주식회사 뉴로넥스의 "파프 수용체의 활성을 억제하는 캅사제핀을 포함하는 류마티스성 관절염 또는 알러지성 질환의 예방 및 치료용 악제학적 조성물(특허등록 제433940호)"이라는 특허는 캅사제핀을 유효성분으로 하여, 면역계에 중요한 역할을 하는 파프 수용체의 활성을 특이적으로 억제함으로써 과다한 면역반응을 억제하고 이를 통해 류마티스성 관절염 및 알러지 치료제로서 유용하게 이용될 수 있는 파프 수용체 반응억제제에 관한 것으로서, 본 발명에 의한 캅사제핀은 파프 수용체에 작용하여 파프 수용체의 활성화에 의한 칼슘의 증가를 억제하고, 활성산소기의 생성 및 유리를 억제하는 등 파프에 의한 면역반응을 저해하므로, 부작용이 적으며 안전성이 높은 파프 수용체 활성과 관련된 질병의 치료제로 유용하게 이용될 수 있는 효과가 있고, 특히, 류마티스성 관절염 및 알러지 치료제로 효과적으로 이용될 수 있다는 것이다.

※ 새로운 대상으로 주목받고 있는 파프는 1971년 백혈구에서 유리되어 혈소판의 응집을 유도하는 물질로 처음 발견되었다. 파프는 모세혈관 투과성의 증가와 혈관 확장작용을 가지고 있으며, 백혈구의 유도작용을 유도하고 이들에 작용하여 활성산소기 형성 등 면역반응을 유도한다. 파프는 파프 수용체에 작용하여 포스포라이페이즈 씨(phospholipase C)의 활성화를 일으키고 이로 인해 이노시톨 삼인산(inositol 1,4,5-trisphosphate)과 다이아실글라이세롤(diacylglycerol)의 생성을 유도한다. 이들은 세포내에서 칼슘의 증가와 단백질 인산화 효소 씨(protein kinase C)의 활성화를 가져오게 되는데 이들이 파프에 대한 염증반응을 직접적으로 매개하는 인자로 알려져 있다. 최근 파프의 신호전달을 억제하는 물질을 염증, 가관저전식 치료 등에 이용하고자 하는 시도가 국내외에서 추진되고 있다.

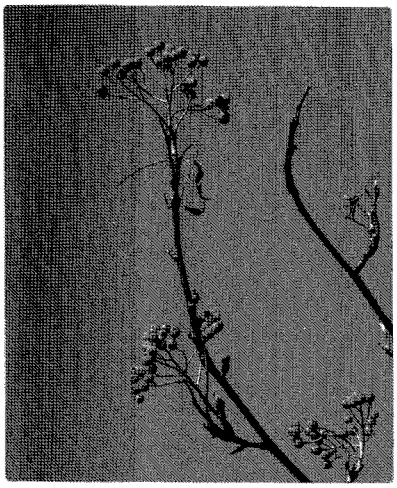
또한 한국화학연구원의 "신규한 카보니트릴 화합물, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 류마티스성 관절염, 골관절염, 파제트병, 악성고칼슘혈증, 대사성골질환 및 각종 암의 치료 및 예방을 위한 약제학적 조성물(특허등록 제883963호)"이라는 발명은 새로운 화학구조식을 가지고 있는 신규한 화합물인 카보니트릴 화합물로서, 시스테인 프로테아제인 카텝신 B, L 및 S에 대하여 우수한 저해활성과 카텝신 B, L 및 S에 대한 높은 선택성을 가지고 있고, 또한 동물실험에서 우수한 골관절염 치료효과를 나타내어, 골관절염 질환뿐만 아니라, 카텝신 B, L 및 S 저해에 근거한 류마티스성 관절염, 파제트병, 악성고 칼슘혈증, 대사성골질환 및 각종 암의 예방 및 치료제로 부작용 없이 사용이 가능하다는 것이다.



〈천남성〉

북한의 과학백과사전출판사의 "동약처방집"에는 여러 가지 류마티스관절염 치료법들이 게재되어 있다.

바꽃(법제한 것)10, 강황 10, 함박꽃뿌리 10, 구릿대 10, 천남성 10, 육계 5 중량부를 가루내어 와셀린에 갠 "초오고" 를 만들어서 환부에 바른다거나, 왕지네의 머리와 발을 떼어내고, 잘게 부스러뜨려서 25% 알콜을 전량이 1,000ml가 되도록 넣고 1~2일간 뚜껑을 막았다가 거른 "오공약주" 를 한번에 3~5ml씩 하루 3번 식후에 복용한다. 또 다른 처방으로 곰뼈약술, 초오둥근알약, 가미회양옥룡고 등을 찾아볼 수 있는데 북한에서는 주로 부자나 초오, 천남성 등 강력한 독초를 이용하는 처방이 많은데, 전문 한의사가 아니면 함부로 사용할 수 있는 방법이 아니다.



〈마가목〉

국내에서 자생하는 생약자원으로는 곰취(자완), 삼지구엽초(음양곽), 쇠무릎(우슬), 마가목(정공등), 개다래(목천료), 노루발풀(녹수초) 등이 류마티스 관절염에 효과가 있다는 연구결과가 있다.

류마티스 관절염은 원인 불명의 만성 염증성 질환으로서 서울대학병원에서 제공한 자료에 의하면, "어떠한 약제도 류마티스 관절염을 완치시키지는 못한다"라고 공언하리만치 난치성 질병임은 틀림없다. 하지만 그 치료법에 대하여 위에서 소개한 바와 같이 동서양의 많은 연구들이 있고, 류마티스관절염 표적치료제인 레미케이드 바이오시밀러에 대한 글로벌 임상이 진행 중이라는 뉴스도 있으니 곧 극복가능한 질병이 될 것이다.

〈복분자〉

스위스 제네바대학 악셀 핑크 박사팀은 류마티스 관절염 환자 2,900명을 대상으로 술이 관절과 질환에 어떠한 영향을 미치는지 조사한 결과, 적당한 음주를 즐기는 환자는 관절손상이 느리게 진행되는 것으로 나타났고, 반면 술을 많이 마시는 사람은 손상이 빨랐다. 또 술은 여자보다 남자에게 더 효과적이었다고 한다. 아마도 복분자나 머루주 같이 안토시아닌이 풍부한 약주를 적절하게 즐긴다면 류마티스 관절염 예방에도 도움이 될 것이다. 2011. 10