

페니실린 발견의 뒤안길

잊혀진 이름 노만 히트리

편역 林 福 萬

자유기고가

노만·히트리(Norman Heatley)의 이름은 간과되었지만 페니실린을 개발함에 기여한 그의 과학적 공적은 플로리(Florey)와 체인(Chain)의 임상실험에 결정적인 역할을 했다.

지난 반세기동안 그는 알렉산더 프레이밍(A. Fleming)과 호워드 플로리(Howard Florey), 그리고 에른스트 체인(Ernst Chain)의 명성 그늘에 가려진 채 살아왔다. 조용히 말하는 온순한 성격의 생화학자인 그는 옥스포드 대학교 연구팀의 핵심멤버로서, 50년전 놀랄만한

치료력이 입증된 페니실린—잘 알려져 있지 않던 곰팡이로부터 추출한—을 개발하여 의약의 신기원을 여는데 크게 기여한 바 있다.

그러나, 플레밍이 1928년에 곰팡이를 발견했고 그로부터 12년후에는 플로리와 체인이 페니실린의 약성분을 증명하여 계속해서 명성과 영광과 노벨상을 수상하였어도 히트리는 최근까지도 제대로 인정받지 못하고 지내왔다.

'금년 80세인 그에게 작년 10월에 옥스포드 대학에서 명예

의학박사학위를 수여했는데 그의 명예를 더욱 돋보이게 한 것은, 옥스포드대학 800년사에 그가 이 학위를 받은 유일한 사람이라는 점이다. 이 학위수여로, 그가 충분한 양의 페니실린을 생산하여 최초로 임상실험을 할 수 있도록 지원함으로써, 페니실린개발에 바친 그의 비할바 없는 공로를 널리 인정받게 되었다.

그 이전의 연구가들은 페니실린 대량생산에 모두 실패했지만, 히트리는 새로운 추출방법의 고안과 놀랄만치 수많은 임시변통장치들을 껴어맞추어냄으로써 드디어 성공할 수 있었다.

1930~41년에 그라미사이딘(Gramicidin)에 관하여 연구한 바 있는 '록펠러대학의 명예교수인 호츠키스(Hotchkiss)는 "옥스포드 프로젝트에 종사했던 우리 모두는 노만 히트리의 비범한 노력에 관해 알고 있었다"고 말했다. 또한 그는 기억하건대 "1945년도 노벨의학상에 히트리의 동료들에게 일단 수여되고, 전후 페니실린의 상품화와 시장점유를 놓고 뜨거운 경쟁이 시작되자 히트리의 결정적인 역할도 세계인들의 기억에서 사라지게 되었다"고 말했다.

■ 겸손과 임시변통력

겸손하기로 유명한 히트리는 조금도 피로워하는 흔적을 보이지 않았으며, 페니실린발명

50주년을 기념하여 그에게 주어진 수상에 관한 소감에서 그는 부드러운 목소리로 조심스럽게 말했다. “이번 수상은 생각지도 못했던 엄청난 영광이다. 나는 이 상을 받을 자격이 없는데... 페니실린을 추출하고 정제하는 어려운 과정에 종사했던 모든 이들을 대표하여 내가 선택되었을 뿐이며, 이번 수상결정에 나는 정말 깜짝 놀랐습니다”라고.

그는 체구가 작고 매우 여윌었으며 눈과 입언저리가 장난꾸러기같이 반짝이는 활달한 노인인데 그의 주된 관심은 사물을 성장토록 훈련시키는 것이다. 아직도 그는 그의 관심은 계속되고 있는데, 그의 저택 정원에 있는 엄청나게 큰, 지주를 받친 배나무 한그루를 보여주었다. 그가 알고 있는 것중 가장 큰 배나무중의 한그루. 사물이 성장하기를 바라는 그의 욕망에서 유일한 예외라 할 수 있다면 그것은 분명 그 자신의 명성일 것이다. 그가 1940~41년에 옥스포드에서 발육시켰던 그 귀한 페니실린에 관하여 토론하자 그는 말 수가 적어졌으며, “나는 그저 3류과학자로서 단지 적기에 적소에서 일하게 되었다는 장점밖에 없는 사람이다”고 겸손히 말했다. 그러나 결코 그렇지 않으며 그의 겸손한 성격탓에 인정하려 하지는 않지만 그가 바로 적격자였다는 점이 중요하다.

1939년 플로리가 11년전에 런던에서 플레밍에 의해 발견

된 페니실린을 포함하여, 항생균물질을 연구하는 단체를 구성했을 때, 플로리는 화학자인 체인을 페니실린 성질을 분석하고 페니실린 활성성분을 정제하도록 선발했고 그 자신은 페니실린의 생물학적, 임상학적 효과를 조사하는 작은팀을 맡았고 히트리를 그의 개인조수로 발탁하여 연구원들에게 충분한 양의 페니실린을 공급하는 책임을 맡겼다.

그당시, 페니실린을 함유한 곰팡이원즙(原汁)을 쉽게 성장시킬 수 있었으나, 번덕이 극심한 곰팡이 배양에서 항생물질을 추출하는 방법은 아무도 모르고 있었다. 이전에도 많은 화학자들이 시도했으나 번번히 악명높은 페니실린의 불안정성에 봉착했으며 관찰중에 페니실린은 사라져 버린다고 결론지었다.

히트리는 플로리팀의 연구개발 임무에는 아주 적격자였다. 플로리의 전기작가인 역사가 맥파렌(Gwyn Mcfarlane)에 의하면, 캠버리지 대학출신의 생화학자 히트리는 “광학유리 및 금속작업, 배관과 목수일 뿐만 아니라 필요시에는 전기작업도 할 수 있는 기능을 소유했으며, 무엇보다도 그는 하잘데없는 실험도구나 가재도구를 활용하여 짧은 시간안에 작업이 가능한 임시변통력이 대단한 사람이다.”

그의 천부적 임시변통력과 마이크로 엔지니어링(micro-engineering)에 힘입어 옥스포드

대학교부설 sir William Dunn School의 병리학실험실에 세계 최초의 페니실린공장을 세울 수 있었다.

■ 페니실린 생산과 실험

히트리의 많은 눈부신 공로중에서 최초의 것은, 이 미지의 물질이 얼마나 강력한가를 결정하는 “cylinder plate” 또는 “penicillinder”이다. 이 분석판에는 세균배양기가 박혀있는 길이가 짧은 유리관이 있는데 관에는 각각 다른 페니실린용액이 채워져 있다. 각관 주위의 세균배양기의 원지름은 아래에 비취진 유리자로 측정되었는데, 이 분석으로 소위 페니실린 “옥스포드 단위”가 생기게 되었고, 몇년후에는 국제연맹에서 최초로 채택된 페니실린단위가 되었다. 이 분석방법으로서 히트리는 항생물질을 생산하는데 처음으로 주요한 공정을 개발하였다고 역사가들은 평가한다.

이 분석방법에는 한가지 더 주요한 가능성이 있는바, 배양균을 항박테리아활동의 절정기에서 채취할 수 있는 결정적인 시점을 알 수 있다는 점이다. 더구나 그는 사용한 곰팡이를 재사용함으로써 곰팡이 성장에 소요되는 시간을 크게 단축시킬 수 있었고 한개의 곰팡이 깔판에서 페니실린액을 12배나 생산할 수 있음도 발견했다.

1940년 3월에는 생산증가에 열중한 가운데서도, 노란곰팡이즙에서 활성페니실린을 분리하

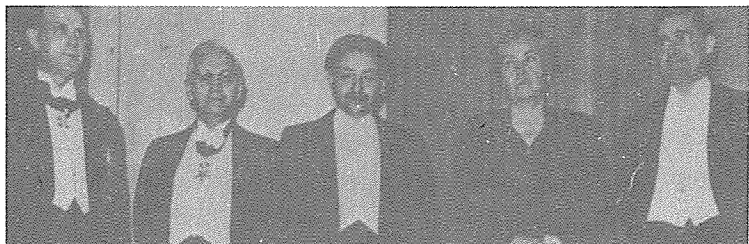
는 정교한 방법을 고안했다. 플레밍을 포함한 이전의 과학자들을 실패의 늪으로 몰아갔던 페니실린의 불안정성은 갖가지 재래식 분리기술로는 불가능했다.

페니실린은 열과 강산성과 알칼리와 일부금속과 술한 화학물질에 파괴되었다. 그러나 히트리는 역추출이라 불리는, 액을 액에 주입시키는 2단계방법을 개척하여 첫단계에서는, 차가우면서 약간 산성화된 배양균을 에테르(ether)와 혼합한 후 아밀 아세트(amy acetates) 산염과 혼합하면 페니실린은 흡수하고 불순물은 남겼다. 오늘날 2단계방법이라 할 수 있는 방법을 그당시 그가 문득 생산해냈다. 에테르액은 약한 알칼리물에서 역추출했다.

히트리의 역추출방법은 눈부신 역할을 하였다. 페니실린 용액은 얼려 말려져서 1대 100만 비율로 희석하여, 강력한 약효를 가진 갈색가루로 안정하게 보관할 수 있었다. 그러나 옥스포드 대학연구팀이 그후에 알게되었지만 그 가루는 단지 1%의 순수페니실린만을 함유하고 있었다.

그럼에도 불구하고 이 방법으로 플로리가 7주간 동물에 항생제실험을 하는데 충분한 양의 페니실린을 공급할 수 있었다.

이때로부터 앞으로의 향방을 결정하는 중대한 예방실험이 1940년 5월25일에 있었는데, 8마리 쥐의 배에다 악성 연쇄상구균을 주입시킨후 1시간만에



◇ 옥스포드의 자택 배나무 고목 앞에서 히트리 박사(상)와 노벨상 시상식에서의 플레밍(좌에서 2번째), 체인(좌에서 3번째), 플로리(맨 오른쪽)의 모습.

그중 4마리의 피하에 페니실린 최초시약을 주사한 후 히트리는 쥐들의 죽음을 예의 주시했다. 그는 일기에 “실험용대조쥐는 많이 아파보였으나 치료받은 쥐는 괜찮아 보였다. 대조쥐 4마리가 모두 죽은 새벽 3시45분까지 나는 계속 지켜 보았다. 페니실린이 주요한 역할을 한 것 같다”라고 적고 있다.

페니실린의 치료력에 관한 옥스포드 연구팀의 보고서는 1940년 8월24일자 「The Lancet」지에 게재되었는데 연구원 7명의 명단을 알파벳순으로 Chain, Florey, Gardner, Heatley, Jennings, Orr-Ewing과 Sanders로

되어 있다.

■ 대량생산과 환자용변기

플로리는 즉시 인체임상실험을 희망했으나 이에 많은 양의 페니실린을 필요로 했다. 쥐의 예방실험에 사용됐던 페니실린의 600단위(units)는 적어도 1주일간의 생산량이었다. 히트리는 “그렇지만, 쥐실험에 필요한 양은 겨우겨우 조달했지만 인체실험에 필요한 양의 준비—쥐의 3,000배—는 만만치 않은 문제”였다고 회고했다. 가혹한 전시상황하에 있는 영국의 이화학계통 공장들은 도움을

줄 수 없었고 그래서 플로리는 몇 “페니실린 소녀들”을 고용하여 히트리를 도우도록 했다. 다음 몇달동안내에 6명의 환자를 치료함에 충분한 페니실린을 확보하기 위하여 Dunn School 공장에서는 매주 500리터의 곰팡이 거른액을 생산해야 했다.

두가지 생산방법은 향상되었어도, 분명히 기계화생산이 절실히 필요한 시점에 와 있었다. 우선 그는 가용한 모든 장치와 기구를 활용하여 그의 역추출 방법을 자동화했다. 이 기기들이란 우유젓는통, 유리병창고에 연결된 음료수 빈병, 고무판과 브드레이언 도서관에서 버린 책장을 고쳐 만든 스탠드위에 경고벨이나 표지등 등을 설치한 것들이었다고 그는 회고했다.

“역류”장치의 아밀아세트산(amyl acetate)의 6개기둥에서 산성화된 배양에서 일정하게 떨어지는 소적(小滴)으로 페니실린을 추출해냈다. 페니실린을 많이 함유한 솔벤트용제는 기동꼭대기 방향으로 역류시켜 채취한 후 사용한 액은 아래로 버리는 그런 어설픈 방법이었다.

그다음, 히트리는 시간당 12리터의 매질(媒質)을 처리하는 추출기에 맞추어 더많은 곰팡이 즙을 배양할 필요가 있었다. “전쟁중이었으므로 모든 물자가 극도로 부족해서, 약간의 페니실린을 생산하기 위해 우리는 수천리터의 매질을 얻어내는 용기를 구해야 했고 온갖 종류의 유리병, 쟁반, 파이접시,

석유통과 심지어 비스켓 빈깡통까지도 동원했다. 임시변통 배양기중에서 제일 좋은 것은 옆에 손잡이가 달린 에나멜칠을 한 구식 환자용변기(Bedpan)였는데, 손잡이를 통하여 배양균을 주입시킬 수도, 채취할 수도 있었다”고 한다.

그 환자용변기에서 영감을 얻어, 히트리는 Slipcast 요법으로 쉽고 값싸게 구워낼 수 있는 네모진 도자기용기를 고안해냈다. 각 용기에는 1리터의 매질을 담아 인큐베이터속에 수평으로 저장하여 가압증기가마에 수직으로 쌓아서 Dunn School의 극장담벽에 보기좋도록 나란히 줄세워 두었다. 그는 500개 주문품중 최초 74개의 환자용 변기를 인근 도자기제조소에서 그 무게에 짓눌려 신음하면서도 운반하여, 1940년 크리스마스날 매질을 넣고 보온조치했다.

그로부터 한달이내에, 지금에 와서 유명해진 「Bedpan」을 플로리의 임상실험을 시작하기에 충분한 양의 페니실린을 생산해냈다. 항생제는 또한 체인과 함께 연구했던 화학자 아브라함(Edward Abraham)에 의해서 발열성물질(pyrogen)에서도 정제되었으며, 1941년 옥스포드 라드크리프 진료소에서 치료중이던 6명의 환자들은 총 약200만 단위의 페니실린을 사용했다. 그럼에도 불구하고 그중 한명은 염증을 치료중 약이 모자라 사망했다. 그럼에도, 1941년 8월에는 「The Lancet」지에 계

재된 이 옥스포드 임상실험으로, 페니실린이 박테리아 감염에는 안정되고 강력한 치료법으로 입증되었다.

팔목할만한 것은, 여기까지의 옥스포드팀의 연구기간은 불과 18개월이었고 히트리가 손으로 만든 겨우 400만단위의 페니실린에 기초하고 있었으며 이 양은 오늘날 환자 1명의 1일 처방분량에 불과하다.

플로리는 보다 규모가 큰 실험을 계획했으나 역시 충분한 양의 페니실린을 어떻게 구하느냐가 문제였다. 1941년 6월 그와 히트리는 미국의 화학산업에 지원을 요청하려고 도미하게 되는데 이 방안이 계기가 되어 미국에서는 깊은 탱크발혼 방법으로 대량생산단계를 촉발한다. 그러나 미국이 1941년 12월에 전쟁에 개입하게 되자 모든 페니실린생산량은 전상차치료에 전용되고 옥스포드에서 기대한 공급은 끝내 도착하지 않고 만다. 이때 히트리는 그의 전문지식을, 영국의 생산에 마침내 자극받아 대량생산에 돌입한 미국의 페니실린 생산기업에 전수했다.

히트리가 모았던 빈병, 튜브, 환자용 변기들은 적당한 용기를 사서 쓸 수 있을 때까지 계속 사용되었고, 그의 재치풍부했던 공장덕택으로 그는 금년 봄 옥스포드 페니실린 50주년 기념식에서 다시 영광을 안게 되었다. 린컨대학학장은 축배의 잔을 들고 “노만 히트리와 그의 환자용 변기”에 경의를 표했다.