

◀ 총 설 ▶

니코틴의 약리·생리 작용

손형옥 · 현학철 · 이영구 · 이윤환 · 이동욱

KT&G 중앙연구원

(2002년 11 월 15일 접수)

Pharmacology and Physiology of Nicotine

Hyung-Ok Sohn, Hak-Chul Hyun, Young-Gu Lee, Yun-Hwan Lee, and Dong-Wook Lee

KT&G Central Research Institute, Daejeon

(Received November. 15. 2002)

니코틴은 담배, 토마토, 가지, 감자 등 식물에 들어 있는 알칼로이드로 사람이 담배를 즐기는데 중요한 요소의 하나이며 음식물을 통해서도 섭취될 수 있다(Davis, 1991). 니코틴은 다양한 생리활성을 나타내며 담배와 관련된 몇 가지 질환과도 관련이 있는 것으로 보고된 바 있다(Benowitz, 1998). 그러나 니코틴이 인체 또는 체내 기관에 직접적인 독성이 있는지는 아직까지 분명하게 밝혀져 있지 않다. 니코틴에 대한 대다수의 연구는 니코틴의 독성을 구명하는 데 집중되어 있어 실제 니코틴이 지니고 있는 유용한 효과들은 잘 알려져 있지 않고 있다. 니코틴은 니코틴성 콜린 수용체에 작용하여 정신적, 신경 호르몬, 심장 혈관계 등 생리기능에 많은 영향을 준다. 또한 케양성 대장염, 알츠하이머형 치매, 파킨슨씨 병, 뚜레 증후군, 주의 산만, 비만, 수면 무호흡 등 질환에 대한 치료제로 연구 중에 있으며 실제 케양성 대장염의 경우 임상적으로도 활용되고 있다(Domino, 1999).

여기서는 니코틴의 약리·생리 작용 중에서 잘 알려져 있지 않은 니코틴의 효용성 즉 니코틴이 인체에 미치는 긍정적인 효과와 이화학적 특성에

대하여 소개하고자 한다.

니코틴의 이화학적 특성

니코틴($C_{10}H_{14}N_2$ [1-Methyl-2-(3-pyridyl)pyrrolidine] 분자량:162.24)은 가지과(科) 식물인 담배(*Nicotiana tabacum*)에 함유되어 있는 알칼로이드로 구조식은 그림 1과 같다. 니코틴은 피리딘 같은 냄새가 나는 유상(油狀)의 담황색 액체로 실온에서는 상당한 휘발성을 지니며, 빛이나 공기와 접촉하면 쉽게 산화되어 갈색으로 변하며 끓는점은 $247^{\circ}C$ 이며 비중은 1.0097이다. 수용액은 약알칼리성을 보이고, $60^{\circ}C$ 이하 및 $210^{\circ}C$ 이상에서는 물에 쉽게 용해된다.

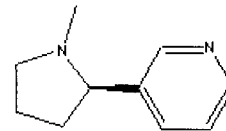


Fig. 1. 니코틴의 구조

*연락처 : 305-805 대전광역시 유성구 신성동 302번지, KT&G 중앙연구원

*Corresponding author : KT&G Central Research Institute, 302 Shinseong-Dong, Yuseong-Ku, Daejeon 305-805, Korea

니코틴의 체내 흡수 및 대사

담배 한 개비에는 약 600mg에서 800mg의 잎담배가 포함되어 있고 약 12-16mg의 니코틴이 함유되어 있다. 흡연 시 잎담배에 함유된 니코틴의 10% 정도가 연기 증으로 이행되며 실제 인체 내로 흡수될 수 있는 니코틴의 양은 0.2~1.0mg에 해당한다. 니코틴은 사람의 폐, 점막, 피부 등을 통하여 흡수되며 폐를 통한 흡수는 매우 빨라서 흡연한 지 10~15초 이내에 동맥 순환계를 거쳐 뇌에 도달하는 데 뇌에서의 분포 반감기는 8분이며 체내에서 니코틴의 반감기는 2-3시간이다 (Benowitz, 1991). 흡연에 의한 혈 중 니코틴 수준은 8~12시간 지속되며 신체에 있는 니코틴의 수준은 흡연량, 니코틴의 흡수율 및 대사속도에 의해 결정된다(Benowitz, 1991). 표 1은 하루에 10~19개피 담배를 흡연하는 흡연자와 비흡연자의 혈장 및 뇨에서 니코틴과 코티닌 농도를 조사한 것으로(Davis 와 Curvall, 1999) 흡연자의 경우 혈중 니코틴 농도는 40ng/ml 이하이며 뇨중 농도는 1,220ng/ml 정도이다. 비흡연자의 경우도 혈액에서 0.3ng/ml, 뇨에서 1.0ng/ml의 니코틴이 검출되었다. 니코틴의 주 대사물인 코티닌은 흡연자의 경우 뇨에서 1,450ng/ml, 비흡연자의 경우 4.8ng/ml

표 1. 흡연자와 비흡연자의 혈장과 뇨 중의 니코틴과 코티닌 농도

분류	혈중 농도(ng/ml)		뇨중 농도(ng/ml)	
	니코틴	코티닌	니코틴	코티닌
비흡연자	0.3	1.1	1.0	4.8
흡연자*	<40	190±6	1220±20	1450±70

*: 흡연량: 10-19개피/일

표 2. 음식물을 통한 니코틴 섭취량

음식물	일일 섭취량 (g wet weight)	일일 니코틴 섭취량 (ug/day)	뇨중 코티닌 량 (ng/ml)
토마토	81	0.8	0.05
	907	8.7	0.54
감자	125	1.9	0.12
	1260	18.9	1.18
양배추	90	1.4	0.09
	800	12.8	0.80
홍차	302	4.7	0.29
	3840	59.5	3.72

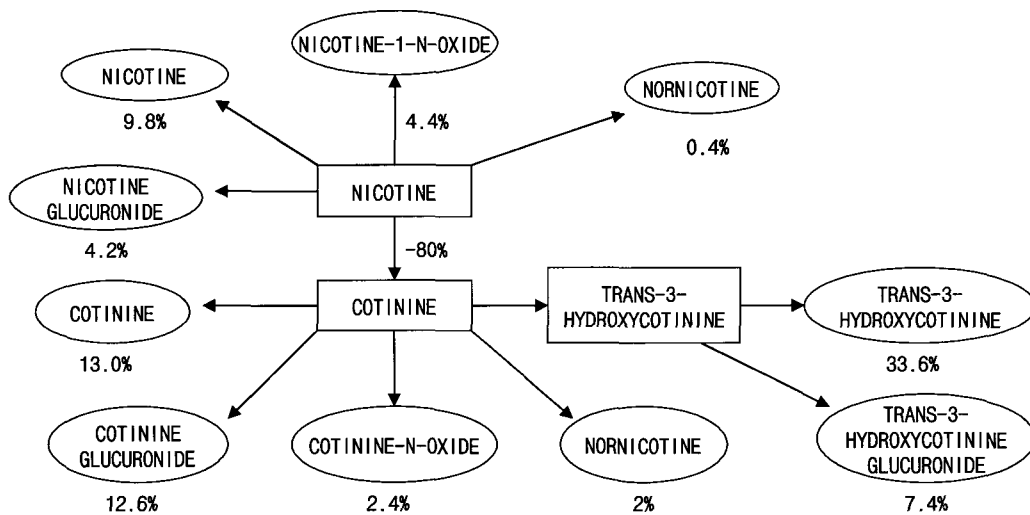


그림 2. 니코틴의 대사경로

정도로 검출된다. 니코틴은 담배 외에도 토마토, 가지, 감자, 파파야, 홍차 등 여러 식물에 함유되어 있어 음식을 통해서도 섭취될 수 있다(표 2, Davis, 1991). 흡연자 또는 비흡연자의 혈액이나 뇨에서 검출되는 니코틴 또는 코티닌의 일부는 음식을 통한 것일 수도 있다.

니코틴은 구조적으로 단순한 물질로서 체내에서 여러 대사효소들에 의해 산화과정을 거쳐 많은 대사산물이 생성되는데(그림 2), 폐에서도 일부 대사가 이뤄지지만 대부분은 간에서 대사가 일어난다(Benowitz, 1995).

니코틴의 주 대사산물인 코티닌은 약 19시간의 반감기를 가지며, 원래의 니코틴 일부와 함께 소변 등으로 배출되게 되는데 체내에 흡수된 니코틴의 약 90%는 오줌으로 배설되거나 대사과정에서 소실된다(Benowitz, 1991).

니코틴의 약리·생리 작용

니코틴이 생체에 미치는 약리 작용은 매우 다양하다. 니코틴은 소량에서는 흡수가 빠르고 흥분 효과를 나타내지만 대량에서는 흡수가 느리고 진정·정온 작용을 나타낸다(Bergen, 1999). 니코틴은 뇌와 신경계의 니코틴성 콜린 수용체에 작용하여 다양한 신경전달물질들을 유리시키거나 방출을 용이하게 하여 각성, 인식력, 기억력 증가, 스트레스 조건하에서는 긴장 감소, 기분 조절, 적응력 향상, 식욕 억제 및 의존 등 다양한 효과를 내게 한다(Wonnacott 등, 1989).

말초신경계에 미치는 영향으로서는 심혈관계, 위장 등 교감, 부교감 자율신경절을 흥분 또는 억제시키고 맛, 냄새 같은 말초적 신경을 자극한다(Domino, 1999).

니코틴은 뇌 신경세포에서 norepinephrine과 부신에서 epinephrine과 같은 신경전달물질을 유리시켜 교감신경계를 활성화시킴으로써 심장혈관계를 자극하여 혈압, 심박도수, 심근수축과 심장 혈액 박출량 증가(Quillen 등, 1993) 효과를 내게 하며 건강한 사람에서는 관상 혈류를 증가시키는 반면 관상동맥성 심장 질환자에서는 α -아드레날린성 자극을 주어 혈관을 수축시키거나 관상동맥을 경직시켜 관상혈류를 감소시킨다. 또한 혈액

중 thromboxane과 prostacyclin을 증가시키고 혈관 세포에서 COX-2 발현을 조절하는 등의 영향을 준다(Domino, 1999).

니코틴은 또한 궤양성 대장염에 치료 효과를 지니며(Pullan 등, 1994), 아프타성 궤양에 덜 걸리게 하는 것으로 알려져 있다(Grady 등, 1992). T-cell의 기능과 항체반응을 포함한 면역기능에 영향을 미침으로써 면역 관련 질환에 대해서는 유익한 반면 면역력 저하로 쉽게 전염 또는 감염될 수 있는 가능성도 있다는 보고도 있다(Sopori 등, 1998).

니코틴은 부신피질 자극 호르몬(ACTH), 성장호르몬, prolactin, epinephrine의 분비를 촉진시키며(Sharp와 Matta, 1991), estrogen 과다와 관련된 몇몇 부인과 질환(자궁 유섬유증, 자궁염, 임신 기간 중의 구토 및 고혈압성 질환)에 좋은 영향을 미칠 수 있는 항 에스트로젠 효과도 보고된 바 있다(Ross 등, 1986, Matorras 등, 1995 ; Salvitz와 Zang, 1992).

니코틴은 생체 에너지 대사에도 영향을 미치는 것으로 보고되고 있다. 즉 에너지 소비 증가(대사를 증가) 등 체중 감소에 영향을 주며 식욕을 억제하는 신경전달물질(norepinephrine과 serotonin)의 유리를 증가시키고 지방조직에서 유리지방산의 방출 촉진으로 지방분해를 가속화시킨다고 알려져 있다(Chajek-Shaul 등, 1991).

니코틴 대사물의 약리작용

니코틴은 대사 되어 많은 대사물이 생성되는데 이들 중 몇몇은 사람에게 니코틴의 효과를 내게 하는 활성을 가진다. 니코틴의 약 80%가 코티닌으로 바뀌게 되며 니코틴의 반감기가 2~3시간 인데 비해 코티닌의 체내 반감기는 19시간으로 비교적 긴 편이다(Benowitz, 1991). 코티닌은 nicotinic cholinergic receptors에는 거의 활성이 없으나(Abood 등, 1983), 뇌에서 신경전달물질의 방출 및 estrogen과 testosterone 합성에 관련된 효소들에 영향을 미친다(Patterson, 1990).

최근의 연구들은 코티닌이 담배 금단증세를 바꿔준다는 것을 제시하였는데 코티닌은 흥분제와 유사한 효과를 내는 것으로 보이며 금단 증세를

줄여준다고 보고된 바 있다(Keenan, 1994). 코티닌과 만성적인 니코틴 노출의 약리효과와의 상관성은 아직까지 풀려지지 않고 있으나 분명히 앞으로 연구할 만한 가치가 있다.

니코틴의 효용 및 작용 기전

흡연 또는 니코틴의 효용은 두 가지 측면에서 생각할 수 있다. 즉 정상적인 생리기능에 대한 영향과 질환에 대한 것이다. 정상생리기능에 대한 효용은 앞에서 언급한 바와 같이 니코틴은 정신기능에 대한 효과이다. 흡연자를 대상으로 행한 연구에서 흡연은 정보처리, 운동 반응의 용이와 기억력 향상 등 유익한 면을 가지고 있다(Levin, 1992).

니코틴은 정신행동학적 측면에서 쾌감을 주는 것으로 알려져 있다. 니코틴은 기호자극(pleasurable stimulation) 면에서 알코올이나 코카인, 헤로인, 마리화나 같은 마약류나 섹스보다는 자극이 약하지만 수면제와 진정제 보다 높았으며 기호 이완(pleasurable relaxation) 면에서는 알코올, 헤로인, 섹스, 수면제, 진정제 보다 효과가 떨어져도 코카인, 커피보다는 이완효과가 높은 것으로 나타났다(Warburton, 1991). Warburton(1991)은 흡연자들이 담배를 피우는 것은 코카인이나 알코올 사용자들 처럼 강한 쾌감을 얻기 위함이 아니라 단순히 순한 쾌감을 경험하기 위해서라고 설명했다.

이와 같은 효과는 뇌에는 니코틴성 cholinergic receptor들이 널리 퍼져있는 데, 니코틴은 이들 수

용체들을 자극하여 쾌감, 각성, 기억력 증진, 긴장 감소, 과제수행 능력 향상, 공격성 감소, 식욕억제 등에 관여하는 다양한 신경전달물질들 즉, 도파민, norepinephrine, acetylcholine, vasopressin, serotonin, beta endorphin 등을 유리시키거나 방출을 쉽게 한다(표 3, Benowitz, 1995). 또한 니코틴은 부신피질 자극 호르몬(ACTH)을 통해 cortisol을 유리시켜 항스트레스 효과를 나타낸다(Benowitz, 1995). 담배를 피우면 머리가 맑아진다고거나 기분이 좋아지고 긴장이 해소된다고 느껴지는 것은 등은 흡연의 이와 같은 작용에 근거한 것으로 보인다.

질환에 대한 효용

흡연과 파킨슨씨병(Parkinson's disease) 사이의 역의 관계가 있다는 것은 잘 입증되고 있다. 많은 역학조사에서 흡연자는 비흡연자에 비해 상대적인 위험률이 약 0.5이하로 보호효과가 있다고 보고되고 있다(Baron, 1995; Tanner, 2002, Shahi 와 Moochhala, 1991). 흡연 또는 니코틴과 파킨슨씨 병의 역의 관계는 실제 생물학적인 영향에서도 잘 확인되고 있다(Carr와 Rowell, 1990; Shahi 등, 1991). 또 몇몇 보고서와 시험에서 파킨슨씨 병에 걸린 환자에게 니코틴의 긍정적 효과가 확인되었다(Kelton, 2000). 파킨슨씨 병은 뇌에서 도파민이라는 신경 전달물질이 부족하게 되어 생기는 퇴행성 질환으로 도파민을 생성하는 뇌의 특정 신경세포인 흑질 부위가 파괴됨으로써 생기는 증상이다. 도파민의 부족은 운동기능의 장애를 초래하여, 파킨슨병의 주 증상인 진전(떨림), 경직, 서동증(행동이 느려짐), 불안정한 자세 유지 등이 나타난다. 니코틴이 뇌의 mesostriatal dopamine 생성계에 대하여 보호효과가 있음이 많은 연구자들에 의하여 밝혀졌으며(Fuxe 등, 1990, 1991), 이는 곧 흡연과 파킨슨씨 병사이의 역관계는 니코틴이 관계하기 때문인 것으로 보는 연구자들도 있다. 니코틴의 anti-parkinsonian 효과를 보이는 징후들은 니코틴의 만성투여가 MPTP의 신경독성작용으로부터 nigrostriatal dopamine neuron들을 보호한다는 실험결과(Janson 등, 1991)로부터 볼 수 있다. 또한 니코틴은 도파민 신경세포에 위치한 nicotinic cholinceptors를 탈감작시킴으로써 도

표 3. 니코틴에 의해 유리되는 신경전달물질과 이들의 효과

신경전달물질	효 과
· Dopamine	- 쾌감, 식욕 억제
· Norepinephrine	- 각성, 식욕 억제
· Acetylcholine	- 인식력, 기억력, 과제수행능력 향상
· Vasopressin	- 기억력 증진
· Serotonin	- 기분 조절, 식욕 억제
· Beta-endorphin	- 욕망과 긴장 감소

파킨 신경세포를 보호하는 효과를 나타낸다. 즉 니코틴은 병변이 있는 도파민계를 보호해 줌으로써 파킨슨씨 병에 걸린 환자의 몸 움직임이나 뇌 기능을 향상시킨다(Kelton 등, 2000).

노인성 치매는 뇌신경의 파괴로 기억력 장애, 엉뚱한 언행, 변 노실금, 편집적 사고, 실어증 같은 정신기능의 전반적인 장애를 일으키는 질환으로 65세 이상 노인의 약 5%에서 발병한다. 치매의 주요 원인은 연령, 성(남성), 고혈압, 심근경색, 관상동맥성 심장병, 당뇨, 죽상 동맥 경화와 중풍 후유증 및 두부외상, 고 지질 농도 등으로 알려져 있다(Ritchie와 Lovestone, 2002). 흡연과 알츠하이머형 치매 사이에도 역의 관계가 있다는 많은 역학조사의 결과가 있으며 흡연자는 비흡연자에 비해 상대적인 위험율이 약 0.7 이하로 보호효과가 있다고 보고되고 있다(Lee, 1994; Wyser와 Bolliger, 1997). 물론 반대의견의 보고도 있지만 대부분의 논문은 역의 관계를 보고하고 있다. 알츠하이머형 치매에 대한 흡연의 보호효과는 여러 보고서에 의해서 확인되고 있으며, 단기간의 니코틴 투여는 알츠하이머형 치매 환자에게 정신적인 기능을 향상시키는 것이 확인되고 있다. 알츠하이머형 노인성 치매는 그동안 베타아밀로이드라는 단백질이 뇌신경세포에 쌓여 뇌세포에 베타아밀로이드라는 비정상적인 단백질이 축적되고 아세틸콜린이라는 뇌신경전달물질이 부족하여 발생하는 것으로 알려져 있으며, 아직까지 정확한 발생원인과 치료대책은 밝혀지지 않고 있다. 니코틴이 알츠하이머형 노인성 치매에 대한 예방 및 치료효과에 작용 기전으로 밝혀진 것들로는 첫째, 아세틸콜린과 같은 신경전달물질을 조절하고 둘째, 아밀로이드 베타 단백질의 신경독성을 중화시키거나, 이의 생성을 억제하는 방어단백질의 생성량을 증가시킴으로써 치매를 예방한다. 셋째로는 니코틴은 치매의 원인물질로 추정되는 C단 단백질의 활동을 억제시키는 것을 들 수 있고, 네째로는 니코틴은 뇌신경 보호효과를 지닌 아밀로이드 전구단백질의 발현 및 대사에 영향을 준다. Newhouse 등(2001)은 알츠하이머형 치매 환자들에게 니코틴을 투여하면 nicotinic cholinergic receptors가 자극되고 이로 인해 언어학습과 기억

력이 증진되는 등 알츠하이머형 치매가 개선된다고 발표한 바 있다. 알츠하이머형 치매 환자들을 대상으로 한 연구에서 급성적인 니코틴 투여가 주의력과 기억력을 증진시키는 것을 확인하였다(Jones 등, 1992 ; Sahakian 등, 1989). 니코틴이 정상적인 APP(amyloid-beta precursor protein) processing pathway를 자극시킴으로써 신경세포 보호작용을 하는 APPs를 증가시키며, 이같은 사실은 인지능력이 저하되어 있는 뇌 질환인 알츠하이머형 치매를 포함한 여러 질병을 치료하는데 주요한 근거자료를 제공할 것으로 사료된다(Suh 등, 1996). 니코틴과 기타 니코틴성 약물들은 다양한 치료제로 유용하다(Levin, 1992). 보편적으로 보이지는 않지만 흰쥐, 원숭이 및 사람을 대상으로 한 많은 연구에서 니코틴이 기억력을 촉진하는 것을 발견하였으며 정상성인에서뿐만 아니라 노화, 알츠하이머형 치매 환자 또는 뇌에 병력이 있는 사람에서도 이 효과가 나타난다. 니코틴과 니코틴의 대사물들은 알츠하이머 질환이나 다른 인지기능 장애를 보이는 증후군에서 인지기능에 대한 치료제로 유용할 수 있다.

정신분열증에 관한 새로운 이론들에 의하면 도파민 과다시 환각이나 망상이 유발되고 도파민 결핍시 무쾌감증, 감정둔마, 이중성향이 유발된다고 한다. 니코틴을 주사하면 도파민 함량이 증가되기 때문에(Clarke, 1992) 정신분열증 환자들의 경우 흡연하는 성향이 있다. 또한 흡연은 몇몇 신경이완제의 대사를 증가시켜(Hughes, 1993) 정신분열환자 중 흡연자는 비흡연자보다 신경이완제(haloperidol) 투여량이 두배 정도 더 많다.

궤양성 대장염(Ulcerative colitis)은 대장(大腸)의 하부를 중심으로 광범위하게 궤양이 발생하는 질환으로 심해지면 독성 장염, 천공 등이 생길 수 있으며 오래 지속될 경우 대장암으로 발전할 위험성이 증가한다. 흡연과 궤양성 대장염과의 사이에 역의 관계가 있다고 자주 보고되고 있다. 흡연자는 비흡연자보다 상대적인 위험율이 현저하게 줄어 들고(0.4~0.7), 전에 흡연했던 사람은 위험율이 증가하기 때문에 그 관계를 설명하는 것은 매우 복잡하다(Thomas와 Rhodes, 1995). 궤양성 대장염의 증세가 호진된다고 하는 보고는 니코틴의 피

하주사 시험에서도 확인되었다(Pullan 등, 1994). 그 반응 양상은 corticosteroid 치료 양상과 비슷하다. 니코틴 피하주사는 재발한 환자를 치료할 때 도움이 되나 낮은 농도의 니코틴 주사는 차도를 연장시키는데 효과가 적었다. 흡연이, 특히 니코틴, 케양성 대장염에 효과가 있다는 보고는 매우 많다(Pullan 등, 1994). 작용기작은 확실하게 구명되어 있지 않으나 mucosal eicosanoids와 intestinal mucus과 관련되는 것 같다(Thomas와 Rhodes, 1995).

흡연 혹은 무연 담배의 흡연은 구강점막에서 주기적으로 재발되는 아프타성 케양 발병을 억제시킨다는 많은 보고가 있다(Grady 등, 1992). 회복 후에 금연했을 때 다시 케양이 악화되었다고 하는 증례도 발표되었다. 니코틴 껌에서도 이러한 효과가 나타나는데 이는 니코틴이 아프타성 케양 예방의 활성성분이라는 것을 암시한다. 또 다른 구강 질환인 herpes labialis(구순 복행진)도 흡연자가 비흡연자에 비해 덜 걸린다는 보고가 있다(Axell과 Liedholm, 1990). 그러나, 그 차이가 적으며 아직까지 검증된 것은 아니다.

니코틴의 anti estrogen 효과는 estrogen 과다와 관련된 몇몇 부인과 질환에 좋은 영향을 미칠 수 있다. 흡연자의 경우 비흡연자에 비해 자궁내막암(Endometrial cancer)에 걸릴 위험율이 0.5 정도로 적다(Wyser와 Bolliger, 1997). 또한 자궁의 유섬유종과 자궁염(Uterine fibroids and Endometriosis)에 걸릴 위험을 역시 흡연자에 비해 50% 정도이다(Ross 등, 1986, Matorras 등, 1995). 니코틴의 anti-estrogenic 효과는 그 자체로는 설명이 되지 않고 있으나 직접 난소의 난포에 대해 toxic하게 작용한다든가 성호르몬 체계의 뇌하수체 조절을 간섭하던지 estrogen의 대사에 변화를 유발할 지 모른다.

투렛 증후군(Tourette's syndrome)은 경련(tics)이라 불리는 음성 통제불능과 반복된 무의식적 행동에 의해 특성화된 신경장애로 유전된다. 이 병은 일반적으로 18세 전에 발생한다. 일반적으로 안면경련(보통 눈이 뻤)이라고 불리는 것이 첫 번째 일반적인 증상이며 이상하게 말하거나 부적절한 소리나 단어, 문장 등을 표현한다. 또한

머리에 경련이 오는 것, 목을 뺏는 것, 발을 구르는 것 또는 몸을 꼬거나 구부리는 같이 보이는 근육 경련이 온다. 치료제로는 haloperidol과 같은 dopamine antagonist 들이 있지만 어떤 환자들은 이런 약에 전혀 효과를 보지 못할 뿐만 아니라 효과를 보더라도 부작용 때문에 완전 치료는 불가능한 것으로 알려져 있다. 니코틴은 투렛 증후군환자에서 신경이완치료(neuroleptic therapy)를 증가시키는데 효과가 있는 것으로 알려지고 있다. 임상시험에서 니코틴 패취는 Tourette's syndrome을 가진 환자에서 경련의 빈도와 심각성을 유의하게 경감시켰다(Silver 등, 1994).

맺는 말

니코틴은 인체에 약이 될 수도 또는 위험요소가 될 수도 있다. 니코틴이 정신적인 지능 수행 능력을 향상시키며 케양성 대장염, 파킨슨씨 병 등 몇몇 질환에 분명 예방적, 치료적 효과가 있음이 확인되었으며 금연 치료를 위해서도 니코틴 제품들이 사용되고 있다. 그러나 문제는 니코틴이 독성이 있는가 여부이다. 케양성 대장염 치료제로 사용 시 3~6달 사용 시에는 큰 문제가 없어 보인다. 다만 만성적 질환 치료시 장기 치료를 요할 경우에는 아직 안전성이 검증되지 않았다.

니코틴의 인체에의 사용 여부는 니코틴 사용시의 독성을 유발할 수 있는 위험과 치료라는 이익의 비율에 따라 결정되어야만 한다. 위험/이익의 분석은 특히 질환에 대한 니코틴의 효과에 의존되는 데 이는 앞으로 해결되어야 할 문제로 남아 있다.

참고 문헌

- Abood L.G., Grassi S. and Costanza M. (1983) Binding of optically pure(-)-[3H] nicotine to rat brain membranes. *FEBS Letters* 157, 147-149.
- Axell T. and Liedholm R. (1990) Occurrence of recurrent herpes labialis in an adult Swedish population. *Acta Odontol Scand* 48,

- 119-23.
- Baron J.A. (1995) The epidemiology of cigarette smoking and Parkinson's disease. In: *Effects of Nicotine on Biological System II*. Clarke PBS, Quik M, Adlkofer F, and Thurau K eds. Basel: Birkhauser, pp. 313-319.
- Benowitz N.L. (1991) Importance of nicotine metabolism in understanding the human biology of nicotine. In: *Effects of nicotine on biological systems*. Adlkofer F and Thurau K eds. Birkhauser Verlag Basel, Germany, pp. 19-24.
- Benowitz N.L. (1995) Acute biological effects of nicotine and its metabolites. In: *Effects of nicotine on biological systems II. Advances in pharmacological Sciences*. Clarke PBS, Quik M, Adlkofer F and Thurau K eds. Birkhauser Verlag Basel, Switzerland, pp. 9-16.
- Benowitz N.L. (1998) Nicotine and cardiovascular disease. In: *Nicotine safety and toxicity*. Benowitz NL ed. New York Oxford, Oxford University Press, pp. 17-27.
- Bergen A.W. and Caporaso N. (1999) Cigarette smoking. *J Natl Cancer Inst* 91(16), pp. 1365-75
- Carr L.A. and Rowell P.P. (1990). Attenuation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced neurotoxicity by tobacco smoke. *Neuropharmacology* 29, 311-314.
- Chajek-Shaul T., Berry E.M., Ziv E., Friedman G., Stein O., Scherer G. and Stein Y. (1991) Smoking and adipose tissue lipoprotein lipase. In: *Effect of Nicotine on Biological Systems*. Franz Adlkofer and Klaus Thurau Eds. Birkhäuser Verlag Press, Germany, pp. 143-145.
- Clarke P.B.S. (1992) Recent advances in understanding the actions of nicotine in the central nervous system. *J Natl Cancer Inst Monograph* 2, 229-238.
- Davis R.A., Stiles M.F., deBethizy J.D. and Reynolds J.H. (1991) Dietary nicotine: A source of urinary cotinine. *Food Chem Toxicol* 29(12), pp. 821-7.
- Davis R.A. and Curvall M. (1999) Determination of nicotine and its metabolites in biological fluids: *in vivo* studies. In: *Analytical determination of nicotine and related compounds and their metabolites*. Gorrod JW and Jacob P 3rd eds, Elsevier, p. 628.
- Domino E.F. (1999) Pharmacological significance of nicotine. In: *Analytical determination of nicotine and related compounds and their metabolites*. Gorrod JW and Jacob P 3rd eds, Elsevier, pp 8-9.
- Fuxe K., Janson A.M., Jansson A., Andersson K., Eneroth P. and Agnati L.F. (1990) Chronic nicotine treatment increases dopamine levels and reduces dopamine utilization in substantia nigra and in surviving forebrain dopamine nerve terminal systems after a partial di-mesencephalic hemitransection. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 341, 171-181.
- Fuxe K., Janson, A.M., Grenhoff J., Andersson K., Kahrstrom J., Andbjør B., Owman C.H., Svensson T. and Agnati L.F. (1991) Mechanisms underlying the protective effects of chronic nicotine treatment against degeneration of central dopamine neurons by mechanical lesions. In: *Effects of Nicotine on Biological Systems; Advances in Pharmacological Sciences*. Adlkofer F and Thurau K eds, Birkhäuser Verlag Press, Germany, pp. 307-322.
- Grady D., Ernster V.L., Stillman L. and Greenspan J. (1992). Smokeless tobacco use prevent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 74, 463-465.
- Grunberg N.E., Raygada M., Popp K.A., Bowen

- D.J., Nespor S.M., Winders S.E. and Eury S.E. (1988) Effects of chronic nicotine administration on insulin, glucose, epinephrine, and norepinephrine. *Life Science* 42, 161-170.
- Hughes J.R. (1993) Possible effects of smoke-free impatient units on psychiatric diagnosis and treatment. *J Clin Psychiatr* 54, 109-114.
- Janson A.M., Moller A., Hedlund P.B., von Euler G. and Fuxe K. (1995) Nicotine and animal models of Parkinson's disease. In: *Effects of nicotine on biological systems II. Advances in pharmacological Sciences*. Clarke P.B.S., Quik M., Adlkofer F. and Thurau K. eds. 1995, Birkhauser Verlag Basel, Switzerland, pp. 321-328.
- Jones G.M.M., Sahakian B.J., Levy R., Warburton D.M. and Gray J.A. (1992) Effects of acute subcutaneous nicotine on attenuation information processing and short term memory in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology* 108, 485-494.
- Keenan R.M., Hatsukami D.K., Pentel P.R., Thompson T.N. and Grillo M.A. (1994) Pharmacodynamic effects of cotinine in abstinent cigarette smokers. *Clin Pharmacol Ther* 55(5), pp. 581-90.
- Kelton M.C., Kahn H.J., Conrath C.L. and Newhouse P.A. (2000) The effects of nicotine on Parkinson's disease. *Brain and Cognition* 43(1-3), pp. 274-282.
- Lee P.N. (1994) Smoking and Alzheimer's disease: a review of the epidemiological evidence. *Neuroepidemiology* 13(4), pp. 131-44.
- Levin E.D. (1992) Nicotinic systems and cognitive function. *Psychopharmacology* 108, pp. 417-431.
- Matorras R., Rodriquez F., Pijoan J.I., Ramon O., Gutierrez de Teran G. and Rodriguez-Escudero F. (1995). Epidemiology of endometriosis in infertile womwn. *Fertil Steril* 63, pp. 34-38.
- National Toxicology Program-Chemical Health and Safety Data
http://ntp-server.niehs.nih.gov/cgi/iH_Indexes/ALL_SRCH/iH_ALL_SRCH_Frames.html
- Newhouse P.A., Potter A., Kelton M. and Corwin J. (2001) Nicotinic treatment of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 49, pp. 268-278.
- Patterson T.R., Stringham J.D. and Meikle A.W. (1990) Nicotine and cotinine inhibit steroidogenesis in mouse Leydig cells. *Life Sci* 46(4), pp. 265-72.
- Pullan R.D., Rhodes J., Ganesh S., Mani V., Morris J.S., Williams G.T., Newcombe R.G., Russell M.A., Feyerabend C., Thomas G.A. et al. (1994) Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 330, pp. 811-815.
- Quillen J.E., Rossen J.D., Oskarsson H.J., Minor R.L.Jr, Lopez J.A.G. and Winniford M.D. (1993) Acute effect of cigarette smoking on the coronary circulation: Constriction of epicardial and resistance vessels. *J Am Coll Cardiol* 22, pp. 642-647.
- Ritchie K. and Lovestone S. (2002) The dementias. *Lancet* 360(30), pp. 1759-1766.
- Ross R.K., Pike M.C., Vessey M.P., Bull D., Yeates D., Casagrande J.T. (1986). Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *BMJ* 293, pp. 359-362.
- Sahakian B., Jones G., Levy R., Gray J. and Warburton D. (1989) The effects of nicotine on attention, information processing, and short-term memory in patients with dementia of Alzheimer type. *Br J Psychiatr* 154, pp. 797-800.
- Savitz D.A. and Zhang J. (1992). Pregnancy-induced hypertension in North Carolina, 1988 and 1989. *Am J Public Health* 82, pp. 675-679.
- Shahi G.S. and Moochhala S.M. (1991) Smoking

- and Parkinson's disease—a new perspective. *Rev Environ Health* 9(3), pp. 123–136.
- Shahi G.S., Das N., and Mochhala S.M. (1991) 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced neurotoxicity: partial protection against striato-nigral dopamine depletion in C57BL/6J mice by cigarette smoke exposure and by b-naphthoflavone-pretreatment. *Neurosci Lett* 134, pp. 88–92.
- Sharp B. and Matta S. (1991) Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by nicotine: Neurochemical and neuroanatomical substrates. In: *Effects of nicotine on Biological systems II*. Clarke P.B.S., Quik M., Adlkofer F. and Thurau K. eds. Birkhäuser Verlag Basel, Germany. pp. 159–166.
- Silver A.A., Shytle R.D., Philipp M.K. and Sanberg P.R. (1994) Transdermal nicotine in Tourette's syndrome. In: *Effect of Nicotine on Biological System II*. Clarke P.B.S., Quik M., Adlkofer F. and Thurau K. eds., Birkhäuser Verlag Basel Press, Germany, pp. 293–299.
- Sopori M.L., Kozak W., Savage S.M., Geng Y., Soszynski D., Kluger M.J., Perryman E.K., and Snow G.E. (1998) Effect of nicotine on the immune system: possible regulation of immune responses by central and peripheral mechanisms. *Psychoneuroendocrinology* 23(2), pp. 189–204.
- Suh Y.H., Kim S.H., Jeong S.J. and Kim Y.K. (1996) Effect of nicotine on the function, expression and metabolism of Alzheimer's amyloid precursor protein(APP). In: *Research Report on Smoking and Health*, pp. 85–98.
- Tanner C.M., Goldman S.M., Aston D.A., Ottman R., Ellenberg J., Mayeux R. and Langston J.W. (2002) Smoking and Parkinson's disease in twins. *Neurology*, 58(4), pp. 581–8.
- Thomas G.A.O. and Rhodes J. (1994) Relationship between smoking, nicotine and ulcerative colitis. In: *Effects of nicotine on Biological systems II*. Clarke P.B.S., QUIK M., ADLKOFER F. and Thurau K. eds., Birkhäuser Verlag Press, Germany, pp. 287–291.
- Warburton D.M. (1991) The Pleasures of Nicotine. In: *Effects of Nicotine on Biological Systems: Advances in Pharmacological Sciences*. Adlkofer F. and Thurau K. eds. Birkhäuser Verlag Press, Germany, pp. 473–483.
- Wonnacott S., Iron J., Rapiet C., Thorne B. and Lunt G.G. (1989) Presynaptic modulation of transmitter release by nicotinic receptors. In: *Progress in Brain Research*. Nordberg A., Uxe K., Holmstedt B. and Sundwall A. eds. pp. 157–163, Elsevier Science Publishers B.V.
- Wyser C. and Bolliger C.T. (1997) Smoking related disorders. In: *The Tobacco Epidemic*. Bolliger C.T. and Fagerstrom K.O. eds., Karger, Basel, Switzerland. p 97.
- 두산세계대백과 EnCyber:
<http://search.encyber.com/wsearch.php?gs=ws&gd=&cd=&k=&d=&p=1&q=니코틴&>