

Vitamin C 장기복용이 혈중 Ascorbic Acid 농도에 미치는 영향

이화여자대학교 의대과학 약리학교실

박 영 자

=Abstract=

Effect of Long-term Mega Vitamin C Ingestion on the Blood Ascorbic acid Concentration in Man

Young Ja Park

Department of Pharmacology, College of Medicine, Ewha Womans University

Daily 1 gm of ascorbic acid was administered to 5 healthy adult volunteers who had not been taking any vitamin preparations for at least 2 months prior to present study. Periodical determination of plasma and RBC ascorbic acid concentrations were carried out throughout 9 weeks of administration and after cessation of ascorbic acid. Mean baseline (0 day) ascorbic acid concentrations were low normal ($4.416 \pm 1.03 \mu\text{g/ml}$) in plasma and $4.05 \pm 1.14 \mu\text{g}/10^{10}\text{RBC}$. Plasma concentrations were raised and remained higher throughout 9 weeks and slowly returned to baseline level after cessation of ingestion.

According to baseline plasma ascorbic acid concentrations and responses to vitamin C administrations, subjects were divided into suboptimal ($1.55-2.4 \mu\text{g/ml}$) and normal ($6-8 \mu\text{g/ml}$) group. After rise of concentrations in RBC, there was decreasing tendency in spite of continuous ingestion of ascorbic acid. Blood concentrations of suboptimal group responded more rapidly and in greater rates than that of normal group. At 7 weeks RBC concentrations of normal group were decreased below baseline and did not return to baseline until 2 weeks after cessation of ascorbic acid ingestion. Therefore it is concluded that routine or habitual long-term ingestion of Mega Vitamin C is not desirable. Whenever it is necessary, intermittent short term therapy is highly recommended to prevent rebound lowering and hypoascorbicacidemia after cessation of therapy.

서 론

Vitamin C(ascorbic acid)는 오래전부터 괴혈병 치

료 및 예방에 효과가 있음이 알려져 있고(Sherman, I.M. 1974), guinea pig과 마찬가지로 사람은 자신이 이를 생합성 할 수 없으므로 자국마다 매일 30~125mg 의 권장량을 정하고 있다(Lewin, S. 1976, Rolfe, E.J,

1974). 낮은 용량의 권장량은 괴혈병을 예방하는데 필요한 최소량을 목표로 함이고, 높은 용량은 괴혈병의 예방뿐만 아니라 좀더 적극적으로 체내조직의 vitamin C 함유량을 높임으로서 각 장기 및 조직의 기능을 더욱더 효율화시키는데 있다.

최근에 Pauling등이 orthomolecular therapy를 제창하여 항상 스트레스속에 살고 있는 현대인의 정신기능을 원활하게 하고, 신체기능을 충분히 발휘하여 질병에 저항하기 위하여는 수 gram(multigram)의 ascorbic acid가 필요하다고 주장하였다(Pauling, 1968, 1970, 1974).

한편 이와같은 거대용량(mega dose)의 ascorbic acid를 장기간 복용한 사람의 혈중농도가 습관적으로 복용하지 않았던 사람에서보다 높지않고, 오히려 다량의 vitamin에 의존적으로 만들것을 우려하여 다량을 장기적으로 복용하는 것에 반대하는 의견도 있다(Rhead, W.J. & Schrauzer, G.N. 1971, Spero, L.M. & Anderson, T.W. 1973). 특히 이들은 ascorbic acid를 처음 투여할때는 혈청과 백혈구의 ascorbic acid 농도가 증가하다가 계속 투여함에도 낮아져서 더 이상 용량을 증가시켜도 혈중농도가 높아지지 않으며 갑자기 중단하였을때 반동저하(rebound lowering)를 보이며 이것이 예기치 않았던 ascorbic acid 결핍증을 초래할 위험성이 있다고 주장하였다.

저자는 습관적으로 음식이외의 vitamin을 섭취하지 않았던 정상인에게 장기간 ascorbic acid를 투여하는 동안과 중단하였을 때의 혈중농도를 측정함으로써 장기복용이 과연 합리적인가를 규명하려 하였다.

실험방법

1) 실험대상 및 방법

Table 1. Changes of plasma ascorbic acid concentration (ug/ml) during and after cessation of daily ingestion of 1gm ascorbic acid

Subject (age, sex)	Ascorbic acid(1gm/day)*									No ascorbic acid		
	0	3day	1wk	10day	2wks	3wks	4wks	7wks	9wks	3day	1wk	2wks
A(37, F)	2.04	5.17	7.59	—	7.50	6.47	6.87	6.69		5.35	5.57	4.66
B(25, M)	2.44	8.02	10.66	10.12	8.96	8.58	9.22	8.73		5.96	4.25	4.01
C(40, M)	1.55	7.39	9.41	8.15	7.66	8.85	9.16	5.39		8.22	8.17	5.24
D(25, F)	6.36	8.68	8.96	8.54	9.81	8.42	8.26	8.95		8.13	6.51	7.73
E(40, F)	7.86	10.16	9.41	8.04	11.11	7.99	11.02	8.49		6.83	5.69	7.91
Mean	4.05	7.88	9.21	8.71	9.00	8.06	8.90	7.68		6.90	6.03	5.91
SE	1.14	0.73	0.33	0.42	0.61	0.38	0.61	0.61		0.51	0.58	0.72

* Plasma concentrations during ascorbic acid ingestion are significantly higher ($P < 0.05$) than 0 day concentration.

실험 시작하기전 최소한 2개월이상 아무런 vitamin 계제를 복용하지 않았던 건강한 성인 남녀 5명의 지원자를 택하였다. Ascorbic acid를 투여하기전의 혈장 및 적혈구(10^{10}) 농도를 측정한 후 매일 1gm씩 아침식사 후 복용케 하고, 혈중농도는 다음 복용 직전의 혈액을 채취하여 30분 이내에 ascorbic acid를 측정하였다. 항응고제로는 heparin을 사용하였다. Ascorbic acid는 씨씨 S정(홍일약품)을 9주간 투여하며 3일, 1주, 10일 2주, 3주, 5주, 7주에 측정하고 9주까지 계속 복용하다가 중단한후 3일, 1주, 2주에 다시 측정하였다. 채혈후 혈액은 혈장과 적혈구로 원심분리하여, 적혈구는 생생리적식염수로 세번 세척한후 사용하였고 매번 적혈구 1 ml내의 RBC수를 측정하였다. 모든 분석은 두 번씩하여 평균하였다.

2) Ascorbic acid 측정

Ascorbic acid를 강산에서 산화시켜 diketogulonic acid로 만들어 2,4-dinitrophenylhydrazine과 반응시켜 diphenylhydrazone을 형성시킨후 강산에 용해시켜 적색으로 발색시킨후 500nm에서 흡광도(optical density)를 측정하였다(Caraway, W.T. 1970).

실험성적 및 고찰

1) 혈장농도(표 1)

Ascorbic acid 투여하기전의 평균 농도는 $4.05 \pm 1.14 \mu\text{g/ml}$ 로서 낮은 정상치를 보이며 복용하는동안 복용전보다 계속해서 높은 농도($P < 0.05$)를 유지하였고 regression analysis에서는 유의하게 감소하는 추세를 보이지 않았다.

각 피험자의 혈장농도를 개별적으로 검토하면 비록 피험자의 수는 많지않으나 혈장농도가 낮은(Suboptimal; $1.55 \sim 2.4 \mu\text{g/ml}$)군(피험자 A.B.C)과 보통($6 \sim$

Table 2. Changes of ascorbid acid concentration in RBC ($\mu\text{g}/10^{10}\text{RBC}$) during and after cessation of daily ingestion of 1gm ascorbic acid

Subject (age, sex)	Ascorbid acid(1gm/day)									No ascorbic acid		
	0	3day	1wk	10day	2wks	3wks	5wks	7wks	9wks	3day	1wk	2wks
A(37, F)	2.96	8.77	8.38	—	7.28	6.97	4.44	4.12		2.89	3.36	3.31
B(25, M)	3.08	13.52	6.43	6.42	5.64	5.19	4.54	5.08		4.87	2.64	2.84
C(40, M)	2.01	6.57	5.61	4.26	4.68	4.92	5.51	3.24		3.70	5.09	2.86
D(25, F)	6.43	6.99	6.57	7.59	9.37	6.73	6.57	5.46		5.52	6.12	5.86
E(40, F)	7.97	7.11	6.29	7.56	7.91	6.52	7.35	4.99		4.55	4.56	6.51
Mean	4.49	8.59	6.62	6.21	6.98	6.07	5.68	4.58		4.31	4.36	4.28
SE	1.03	1.15	0.42	0.61	0.74	0.38	0.51	0.36		0.41	0.55	0.70

8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 군(피험자 D.E)으로 구별할 수 있으며 ascorbic acid 복용중 혈장농도 증가율에 차이가 있음을 볼 수 있다. 낮은 군에서는 ascorbic acid 투여후 1주일에 이미 최대 2.8~5배로 상승하였고, 보통군에서는 서서히 1.5배정도(2주에)로 증가함을 볼 수 있다.

복용중단후에도 혈장농도가 계속 감소하고 있으나 복용전보다 더 낮아지지는 않았다.

2) 적혈구농도(표 2, 그림 1)

Ascorbic acid 투여하기전의 RBC(10^{10})내 평균 농도는 $4.49 \pm 1.03 \mu\text{g}/10^{10}$ 이며, 그 증가가 통계적으로 유의하지는 않으나 복용후 3일에 최대(8.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$)로 상승

하였다가 계속 ascorbic acid를 복용함에도 유의한 감소추세를 보였다(regression analysis $r^2=0.3028$, F 13,895, Sig 0.001; 그림 1).

혈장농도에서와 마찬가지로 농도가 낮은군(피험자 A.B.C)과 보통군(피험자 D.E.)으로 구별할 수 있다. 낮은군에서는 복용시작하자 3일에 이미 RBC의 ascorbic acid 농도가 최대(3~4배)로 증가하여 7주까지도 복용전수준으로 돌아오지 않았고, 복용중단후 복용전과 비슷한 정도로 감소하였다. 보통군에서는 RBC 농도의 증가가 거의 없거나 미미 하였으며 계속 ascorbic acid를 복용하였어도 7주에는 오히려 복용전보다 낮아졌고 복용중단후 2주가 되어도 회복되지 않았다. 전체 평균농도의 증가가 통계적으로 유의하지 않은 것은 이 두군간의 농도변화(반응)가 너무 다른데 원인이 있다고 생각된다.

Rhead와 Schrauzer(1971)에 의하면 하루 1~3gm의 ascorbic acid를 습관적으로 3~36개월간 복용해온 17명의 학생들에게 2gm씩 10일간 투여한 후의 혈청농도는 $1.45 \pm 0.55 \text{mg}\%$ 였다. 반면 음식외에는 ascorbic acid를 전에 따로 복용한적이 없었던 16명의 대조군에서는 혈청농도가 복용전 $1.2 \pm 0.55 \text{mg}\%$ 에서 2gm씩 8일간 복용한후 $2.75 \pm 0.65 \text{mg}\%$ 로 상승되었다. 본 실험에서 혈장농도 증가가 위와같이 현저한 감소를 보이지 않았으나 투여한 용량(2gm:1gm), 투여기간이 습관적으로 복용한 기간보다 훨씬 짧았으므로 비교하기는 힘들다.

혈장농도보다 먼저 적혈구의 ascorbic acid 농도가 계속 복용중에도 유의할만한 감소추세를 나타냈음은 비록 RBC가 ascorbic acid 저장역할은 하지 않는다 하여도 RBC로부터 ascorbic acid가 혈장을 거쳐 백혈구로 운반되는 점(Wilson, C.W.M. 1974)을 생각할 때 중요한 의미를 갖는다고 생각된다.

특히 두군간의 투여전 ascorbic acid 농도와 vitamin

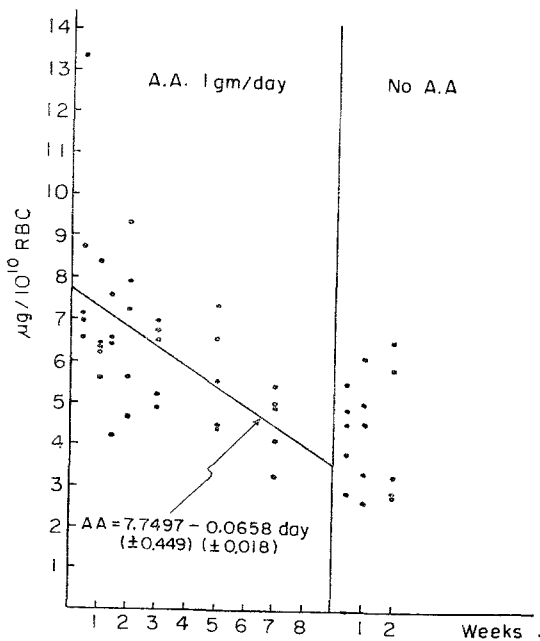


Fig. 1. Ascorbic acid concentrations in RBC ($\mu\text{g}/10^{10}\text{RBC}$).

C를 투여한후의 반응(농도증가)의 차이는 확실히 ascorbic acid의 필요량이 개인에 따라 다름(Wilson, C. W.M. 1974, Lewin, S. 1976)을 의미하며 보통군이 적응을 더 빨리한다고 생각할 수 있다. 적혈구나 백혈구 또는 혈장농도가 ascorbic acid를 외부에서 다량을 계속 투여함에도 불구하고 감소하는 기전은 현재로서는 확실치 않다.

Ascorbic acid는 신장의 사구체를 통해 여과된후 혈장농도 14 μ g/ml까지는 세뇨관에서 97~99.5%가 능동적으로 재흡수되며 혈장농도의 상한선은 14~40 μ g/ml이다(Lewin, S. 1976). 뇨에는 dehydroascorbic acid, 2,3-keto gulonic acid, ascorbic acid-2-sulfate와 oxalate로 나타나며(Burns, J.J. 1975) 4gm 이상의 vitamin C를 섭취할때는 oxalate의 뇨배설이 증가된다(Wilson, C.W.M. 1974). 이로 미루어보아 본 실험중 적혈구 농도가 계속 증가하지 않고 감소추세를 보인 이유를 신장을 통한 배설의 증가때문으로 생각하기는 어렵다.

사람은 guinea pig과 같이 ascorbic acid 생합성 과정중 D-glucuronolactone, L-gulonolactone을 거치는 과정에 결함이 있어 합성을 못하는 것으로 알려져있다(Burns, J.J. 1975). 그러나 건강한 사람에게 D-glucuronolactone-6-C¹⁴을 투여하였을때 약 25%가 L-ascorbic acid로 전환되고 뇨에서 ascorbate 유도체가 검출된 사실(Baker, E.M. 1962)로 미루어 사람도 어느 정도는 ascorbic acid를 생합성 할 수 있으며 그 능력 정도에 따라 개인의 Vitamin C 필요량이 달라질 것으로 논의되었다(Wilson, C.W.M. 1974, Lewin, S. 1976). 본 실험결과 두군간에 복용전혈중 농도나 복용후 그 반응에서 보인 차이로 개개인의 잠재적인 ascorbic acid 생합성 능력의 차이와 외부에서 투여한 ascorbic acid에 의한 생합성 과정의 억제로 설명할 수 있지 않을까 생각된다.

또한 외부에서 투여한 다량의 ascorbic acid로 인하여 체내 조직의 ascorbic acid 이용도가 높은 상태로 적응이 되어 일정한 양만이 흡수되는 조건에서 조직의 농도가 감소될 가능성도 배제할 수는 없다(Lewin, S. 1976).

Guinea pig에 Vitamin C를 21일간 공급하지 않았을때 hexobarbital의 mixed function oxidation이 50%나 감소하였고 이때 다른 장기보다도 간장의 ascorbic acid 함량이 감소되며 cytochrome P-450양이 감소된 것을 볼 수 있다. Ascorbic acid 결핍된 guinea pig에서 감소되었던 cytochrome P-450가 phenobarbital에 의해 정상 guinea pig과 같은 정도로 증가되고 pheno-

barbital과 ascorbic acid를 같이 투여하던 정상 guinea pig에서 phenoarbitol이 보인 cytochrome P-450 증가와 같은 정도의 결과를 보였다(Dekewitz, E. & Staudinger, H.J. 1974). Ascorbic acid는 in vitro뿐만 아니라 in vivo에서도 nitrosamine 형성을 억제하며 이들의 급성독작용, 발암 및 최기형 작용을 억제함이 보고되었다(Walters, C.L. 1974). 만성으로 Vitamin C가 결핍된 guinea pig에서는 혈청내 총 cholesterol양을 증가시켰고 이는 cholesterol의 분해가 감소되어 cholesterol의 반감기가 증가되고 대동맥이나 관상동맥에 atherome 변화를 초래하였다(Ginter, E. 1974).

Boxer등(1976)은 Chediak-Higashi 증후군을 가진 9개월된 여아에 ascorbate를 하루 200mg씩 투여함으로써 비정상적이었던 백혈구의 수, 화학주성 및 탐식기능이 증가되고, 상승되었던 백혈구의 cyclic AMP 함량이 정상치로 감소되고 임상증상도 호전되었다고 보고하였다. Wilson(1974)는 혈중 ascorbic acid 농도가 감소되며 국소조직의 ascorbic acid 요구가 증가되는 여러 질병상태를 장관의 질환; 순환기계통 질환으로 심근경색, 동맥경화증; 호흡기 질환으로 감기, 알려지성 감기, 기관지염, 천식등; 조혈장기 질환으로 빈혈; 골관절 질환으로 rheumatic fever, rheumatoid arthritis 등; 세포성장, 악성종양으로 위암, 폐암, 급성백혈병 등을 문헌을 통해 요약하였다. Lewin(1976)은 이들 효과에 관한 기전을 설명하려하였다.

본 실험결과가 Mega Vitamin C(1일 권장량 이상의 용량)을 투여하여 위와같은 질환에 얼마나 큰 효과나 이익이 있는가에 어떤 반응이나 증명을 할수는 없지만 다량을 장기간 계속 복용하는 것이 반드시 혈중 또는 조직의 농도를 계속 증가시키지도 않으며 때로는 오히려 감소시킬수도 있으므로 꼭 바람직하지는 않다는 의견을 확인할 수 있다(Rhead, W.J. & Schrauzer, G.N. 1971, Spero L.M. & Anderson, T.W. 1973).

Stone-Pauling의 가설에 의하면 사람도 흰쥐나 다른 동물들이 하루에 ascorbic acid를 합성하는 양(50mg/kg)만큼 즉 체중 70kg인 사람에선 하루 3~4gm이 필요하다 하였고 이를 동물조직의 ascorbic acid 농도가 하루 50~100mg을 섭취하는 사람과 별차이가 없음(Rolfe, E.J. 1974)을 생각하여 vitamin C가 크게 필요한 질병이나 스트레스 상태일때는 짧은 기간씩 간헐적으로 투여하는 것이 바람직하다. 특히 혈중농도가 낮은 사람에서 더 큰 반응(증가)을 가져올수 있으므로 투여하기전 한번쯤 혈중농도를 측정해 보는 것이 높이 바람직하다. 또한 장관내에서의 ascorbic acid는 능동

적으로 흡수되므로 같은 용량을 투여하여 흡수를 최대한으로 높이기 위하여는 다량을 1회 투여하는 것보다 소량씩 여러번 투여하는 것이 바람직하다(Mayersohn, M. 1972).

결 론

습관적으로 다량의 vitamin을 복용하지 않던 건강한 성인 남녀 5명에게 매일 ascorbic acid 1g씩 9주간 투여하는 동안과 투여를 중단한후 혈중농도를 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) Ascorbic acid 투여하기전의 전체평균 혈장농도는 $4.49 \pm 1.03 \mu\text{g/ml}$ 로서 낮은 정상치를 보였다. ascorbic acid를 계속 복용하는동안 복용전의 농도보다 높은 농도를 유지($P < 0.05$)하였고, 유의할만한 감소경향은 보이지 않았다.

2) 혈장농도를 개별적 검토한 결과 농도가 낮은(Sub-optimal: $1.55 \sim 2.4 \mu\text{g/ml}$)군과 보통 ($6 \sim 8 \mu\text{g/ml}$)군으로 구별되고 ascorbic acid 투여기간동안 혈중농도의 증가는 낮은군에서 빨리 나타나고 높은 증가율을 보였다.

3) Vitamin C를 투여하기전의 적혈구(10^{10}) 농도는 평균 $4.05 \pm 1.14 \mu\text{g}/10^{10}$ 을 보였다. Vitamin C 투여후 그 농도의 증가는 통계적으로 유의하지는 않았으나 계속 투여하는동안에도 적혈구 농도가 감소하는 추세를 보였다(ascorbic acid concentration = $7.7497 - 0.0658 \cdot \text{day}$). 적혈구에서도 혈장과 마찬가지로 농도가 낮은군과 보통군으로 구별되었다. 특히 보통군에서는 계속 ascorbic acid를 투여함에도 불구하고 7주에는 이미 투여전 농도보다 낮아졌으며, 투여를 중단한후 2주까지도 회복되지 않았다.

4) 위의 결과로 보아 vitamin C의 필요량은 개인에 따라 큰 차이가 있음을 알 수 있고, 장기간 계속 다량을 복용하는 것이 반드시 체내조직의 농도를 계속 증가시키지도 않으며 때로는 오히려 감소시킬수도 있으므로 스트레스 또는 질병상태와 같이 꼭 필요한 경우에만 짧은 기간적 간헐적으로 투여하는 것이 바람직하다.

—References—

- 1) Baker, E.M., Sauberlich, H.E., Welfskill, S.J., Wallace, W.T. & Dean, E.E.: Tracer studies of Vitamin C utilisation in man: Metabolism of D-glucuronolactone-6- C^{14} , D-glucuronic-6- C^{14} acid and L-ascorbic-1- C^{14} acid. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 109 : 737—741, 1962.
- 2) Boxer, L.A., Watanabe, A.M., Rister, M., Bech, H.R. Jr., Alen, J., and Baehner, R.L.: Correction of leukocyte function in Chediak-Higashi Syndrome by ascorbate. N.E.J.M. 295 (19) : 1041—1045, 1976.
- 3) Burns, J.J.: Ascorbic acid, Chpt. 74, pp. 1564—1569, in *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 5th ed. ed. by L.S. Goodman and A. Gilman. Macmillan Publisher Co. Inc. N.Y. 1975.
- 4) Caraway, W.T.: Carbohydrate. Chpt. 4. pp. 173—176, in *Fundamentals of Clinical Chemistry* ed. by Nobert W. Tietz, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1970.
- 5) Dekewitz, E. and Staudinger, H.J.: Role of Vitamin C on microsomal cytochromes. pp. 166—178, in *Vitamin C* ed. by Birch and Parker Applied Science Publisher LTD. London, 1974.
- 6) Ginter, E.: Vitamin C in Lipid metabolisms and Atherosclerosis. pp. 179—202, in *Vitamin C* ed. by Birch and Parker, Applied Science Publisher LTD. London, 1974.
- 7) Lewin, S.: *Vitamin C: Its Molecular Biology and Medical Potential*, Academic Press, N.Y. 1976.
- 8) Mayersohn, M.: Ascorbic acid absorption in man-Pharmacokinetic implication. Eur. J. Pharmacol 19 : 140—142, 1972.
- 9) Pauling, L.: Orthomolecular Psychiatry, Science. 160 : 265—271, 1968.
- 10) Pauling, L.: *Vitamin C and the Common Cold*, W.H. Freeman & Co., San Francisco, 1970.
- 11) Pauling, L.: On the orthomolecular environment of mind: Orthomolecular theory. Am. J. Psychiatry. 131 : 1251—1257, 1974.
- 12) Rhead, W.J. & Schrauzer, G.N.: Risks of long-term ascorbic acid overdosage. Nutr. Rev. 29 (11) : 262—264, 1971.
- 13) Rolfe, E.J.: Opening Remarks pp. xiii—xx, in

Vitamin C ed. by Birch & Parker, Applied Science Publisher LTD. London, 1974.

- 14) Sherman, I.M.: Vitamin C: Historical Aspects. pp. 1—15, in *Vitamin C* ed. by Birch & Parker, Applied Science Publisher LTD. London, 1974.
- 15) Spero, L.M. and Anderson, T.W.: ascorbic acid and Common colds. Br. Med. J. 4 : 354, 1973.
- 16) Walters. C.L.: Vitamin C and Nitrosamin For-

mation. pp. 78—90, in *Vitamin C* ed. by Birch and Parker, Applied Science Publisher LTD. London, 1974.

- 17) Wilson, C.W.M.: Vitamin C: Tissue Metabolism, Oversaturation, Desaturation and Compensation. pp. 203—220, in *Vitamin C* ed. by Birch and Parker, Applied Science Publisher LTD. London, 1974.