

흡연자의 기도 과민반응에 대한 비타민 C의 효과

경상대학교 의과대학 내과학교실

이상갑, 김기량, 임정욱, 김홍업, 이상수, 정이영, 김취중, 이종덕, 황영실

= Abstract =

Effects of Vitamin C on Airway Hyperresponsiveness in Heavy Smokers

Sang Gab Lee, M.D., Ki Ryang Kim, M.D., Jeong Ook Elm, M.D.,
Heung Up Kim, M.D., Sang Soo Lee, M.D., Lee Young Chung, M.D.,
Hwi Jong Kim, M.D., Jong Deog Lee, M.D., Young Sil Hwang, M.D.

Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University College of Medicine, Chinju, Korea

Background : Vitamin C has been reported to have a role in the decrease of airway hyperresponsiveness in animal models. This data is based on some metabolic actions of vitamin C, such as promotion of histamine degradation, producing more PGE_2 than $\text{PGF}_{2\alpha}$ in cyclooxygenase pathway, decrease of smooth muscle contraction, and acting as reducing agent of oxidant. It has been also known that heavy smokers have lower blood levels of vitamin C than nonsmokers and this deficiency in heavy smokers have been explained by several mechanisms, such as increased oxidation by oxidants and free radicals, increased biosynthesis of catecholamine and serotonin released by nicotine, and inadequate dietary intake. In this study, We attempted to assess effect of vitamin C on bronchial hyperresponsiveness in heavy smokers who have bronchial hyperresponsiveness and role of vitamin C on bronchial hyperresponsiveness.

Method : To assess acute effect of vitamin C on airway hyperresponsiveness, blood sample for vitamin C level and spirometry, methacholine challenge test were done in 17 smokers and 8 nonsmokers, and one hour after oral administration of vitamin C 3 g, blood sample for vitamin C level and spirometry, methacholine challenge test were repeated. To assess chronic effect of vitamin C on airway hyperresponsiveness, after daily administration of vitamin C 1 g for one week in 17 smokers, blood sample for vitamin C level and spirometry, methacholine challenge test were done. To assess role of vitamin C, after oral administration of vitamin C 3 g plus indomethacin 100 mg in 12 of 15 smokers who were reactive to methacholine challenge test, spirometry and methacholine challenge test were done and after oral intake of indomethacin 100 mg in 12 smokers who were reactive to methacholine challenge test, spirometry and methacholine challenge test were repeated.

Result : There were no significant differences in whole blood vitamin C levels between smokers (1.17 ± 0.22 mg

/dL) and nonsmokers(1.14 ± 0.19 mg/dL) ($p > 0.05$). Fifteen of the 17 smokers(88.2%) were reactive to methacholine challenge test and 10 of the 15 smokers who were reactive to methacholine challenge test were less than 8 mg/dL in $PC_{20}FEV_1$, and 7 of the 8 nonsmokers(87.5%) were nonreactive to methacholine challenge test. There were significant decrease in bronchial responsiveness after oral administration of vitamin C 3 g in 13 of the 15 smokers who were reactive to methacholine challenge test. This significant decrease persisted with maintenance daily administration of 1 g for one week. $PC_{20}FEV_1$ were not correlated to vitamin C levels in smokers. After oral administration of indomethacin 100 mg, significant reduction of bronchial responsiveness that occurred after oral administration of vitamin C 3 g in smokers were attenuated.

Conclusion : Although there were no significant differences in whole blood vitamin C levels between smokers and nonsmokers, heavy smokers have significant increase in bronchial responsiveness than nonsmokers. This bronchial hyperresponsiveness of heavy smokers can be attenuated by vitamin C supplement. Disappearance of vitamin C effect by indomethacin supplement may suggest that vitamin C exert its effect via alteration of arachidonic acid metabolism. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1998, 45 : 723-735)

Key words : Vitamin C, Airway hyperresponsiveness, Methacholine challenge test, Indomethacin.

서론

비타민 C의 기도에 미치는 영향에 대하여 Reisseisen 이 괴혈병을 가진 환자에서 천명음이 동반된다고 하였고 비타민 C를 투여함으로써 천명음이 호전된다고 하였다¹⁾. 1961년도 비타민 C에 대한 심포지움이 처음 열렸는데 이때는 비타민 C의 기관지 효과에 대한 논의가 없었으나²⁾ 두번째 심포지움부터 즉 Reisseisen 의 비타민 C에 대한 언급으로부터 150년이 지난 후 기도 바이러스 감염에 대한 비타민 C의 효과에 대하여 논의가 있었다³⁾. 그 이후 비타민 C의 기도 긴장도 (tone) 조절과 기도 과민반응 완화에 대한 많은 동물 실험과 임상적 연구가 진행되어왔다⁴⁻⁶⁾.

비타민 C가 기도 과민반응을 완화시키는 기전으로 비타민 C가 히스타민 분해를 촉진하고⁷⁾, cyclooxygenase pathway를 $PGF_{2\alpha}$ 에서 PGE_2 로 이동시키며⁸⁾, 평활근 수축을 감소시키고^{9,10)}, 산화물의 환원제로 작용하는 사실에 기인한다고 한다¹¹⁾.

동물실험에서는 비타민 C가 기도 과민반응을 완화시킨다는 일치된 연구결과를 발표 하였으나¹²⁻¹⁶⁾ 임상 연구에서는 다소 논란이 있었다. 즉 Zuskin¹⁷⁾,

Ogilvy 등¹⁸⁾은 정상인 이 히스타민이나 메타콜린으로 수축 유발검사를 시 비타민 C로 전처치할 때 기관지 수축이 완화된다고 하였고, 나이지리아에서 천식환자에게 비타민 C를 매일 복용함으로써 천식증상의 호전이 있었다고 하였으며¹⁹⁾, Olusi 등²⁰⁾은 천식환자의 전혈과 혈장에서 대조군에 비해 비타민 C 농도가 감소되었는데 전혈에서 35%, 혈장에서 50% 낮았다고 하였다. Schwartz 등²¹⁾은 National Health and Nutrition Examination Survey(NHANES)에서 비타민 결핍식은 폐기능 감소와 천식을 야기하며 혈중 비타민 C 농도는 천식 증상과 상관성이 있었다고 하였다. Aderele 등²²⁾은 소아천식에서도 혈중 비타민 C 농도가 감소하였다고 하였다. 그러나 Hunt⁶⁾는 비타민 C를 매일 복용하였으나 천식 환자에서 임상적 호전을 볼 수 없었다고 하였고 Kreisman 등⁴⁾, Kordansky 등²³⁾, Ting 등²⁴⁾, Malo 등²⁵⁾은 비타민 C 1-2 g 투여 전후 기관지 반응의 호전이 없었다고 하였다.

이와 같이 기도 반응에 대한 비타민 C의 효과에 대한 상반된 임상 연구결과에 대하여 본 연구자들은 기도 과민성이 있는 흡연자에서 비타민 C의 기도 반응

에 대한 효과를 알아보고 또한 비타민 C의 기도 과민성에 대한 역할을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

1. 대 상

1996년 3월 1일부터 8월 31일 까지 경상대학교 부속병원에 근무하는 남자 직원 25명을 대상으로 하였는데 이중 흡연자가 17명, 비흡연자가 8명이었다. 연령은 26세에서 30세까지였고 평균연령은 27.5 ± 1.33 세였다. 검사 전 연구 대상자들의 병력청취와 폐활량을 측정하였고 이들 모두는 기관지 천식이나 아토피의 과거력이 없었고, 최근 6주 이내 기도 감염이 없었고, 비타민 C나 기관지 반응성에 영향을 주는 약물을 복용하지 않았고, 기관지 반응검사 2시간 전부터 금연을 하였다.

2. 방 법

1) 연구 순서

17명의 흡연자와 대조군인 8명의 비흡연자에서 기도 과민반응에 대한 비타민 C의 급성 효과를 알아보기 위하여 혈중 비타민 C 농도 측정을 위한 채혈과 폐기능 검사와 메타콜린 기관지 유발검사를 시행하고 비타민 C 3 g 투여 후 1시간 뒤에 상기 검사들을 다시 시행하였고 1주 후 기도 과민반응에 대한 비타민 C의 만성 효과를 알아보기 위하여 17명의 흡연자에서 1주 동안 매일 비타민 C 1 g 투여 후 혈중 비타민 C 농도 측정을 위한 채혈과 폐기능 검사와 메타콜린 기관지 유발검사를 시행하였다. 또한 기도 과민성에 대한 비타민 C의 역할을 알아보기 위하여 1주 후 메타콜린에 반응하는 15명중 12명의 흡연자에서 비타민 C 3 g 과 cyclooxygenase 억제제인 indomethacin 100 mg을 동시 투여 후 폐기능 검사와 메타콜린 기관지 유발검사를, 1주 후 메타콜린에 반응하는 12명의 흡연자에서 indomethacin 100 mg만 단독 투여 후 폐기능 검사와 메타콜린 기관지 유발검사를 시행하였다(Fig. 1).

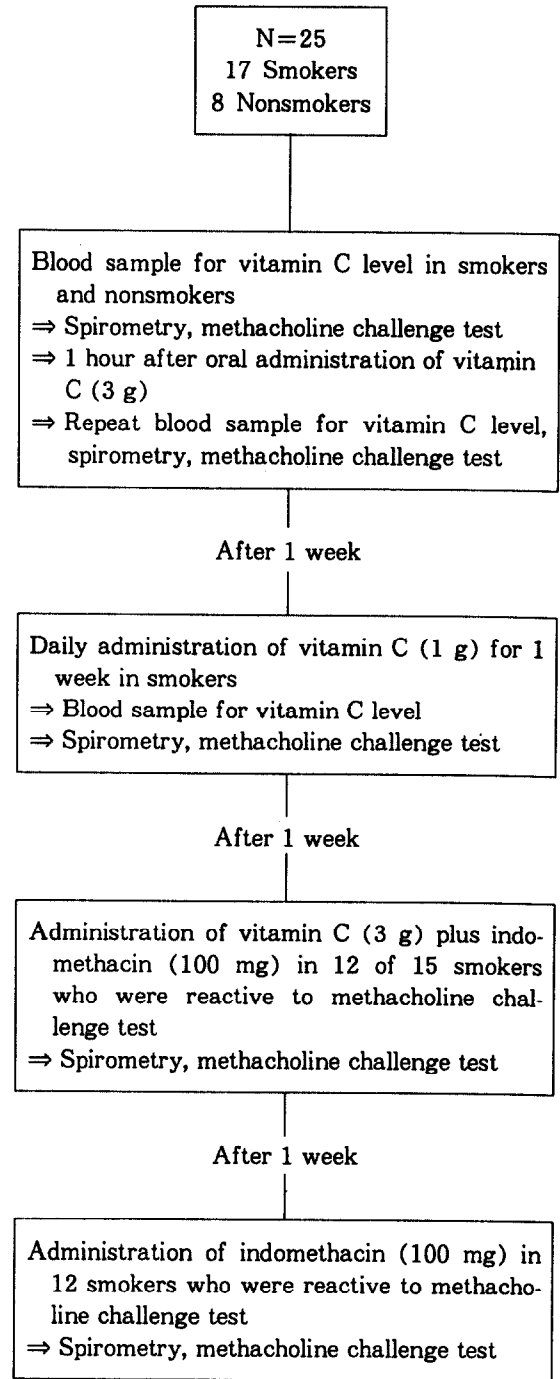


Fig. 1. Study design.

Table 1. Subjects characteristics, FEV₁, MEF₅₀, PC₂₀FEV₁, and vitamin C level in smokers

Subject	Sex/Age (yrs)	Pack (yrs)	FEV ₁ (%)	MEF ₅₀ (%)	PC ₂₀ FEV ₁ (비타민 C 투여 전, 투여 1일 후, 투여 1주일 후)			Wholeblood(Plasma) Vitamin C(mg/dL) (비타민 C 투여 전, 투여 후)	
1	M/27	6	2.9(82)	3.0(56)	4.09	5.70	7.48	1.12(0.76)	1.51(0.91)
2	M/27	6	3.9(103)	6.0(107)	24.04	>25.00	>25.00	1.12(0.47)	1.18(0.12)
3	M/26	5	3.1(91)	4.1(78)	2.93	>25.00	>25.00	1.34(0.78)	1.34(0.77)
4	M/26	7	2.9(84)	3.6(68)	4.05	>25.00	>25.00	1.38(1.05)	1.03(0.44)
5	M/28	10	3.0(86)	2.8(53)	3.59	>25.00	>25.00	0.94(0.49)	1.56(0.91)
6	M/28	6	3.5(102)	5.2(100)	0.18	0.56	0.56	1.27(0.56)	0.98(0.68)
7	M/28	3	3.6(105)	4.5(83)	1.25	>25.00	>25.00	1.50(0.61)	1.50(0.61)
8	M/30	6	2.9(89)	3.3(65)	2.77	>25.00	>25.00	1.14(0.49)	1.50(0.91)
9	M/30	4	3.8(115)	5.5(105)	0.02	2.63	4.28	0.76(0.32)	1.06(0.48)
10	M/27	6	4.1(112)	6.0(109)	22.02	>25.00	>25.00	1.23(0.92)	1.13(0.56)
11	M/27	2	3.8(108)	5.9(109)	>25.00	>25.00	>25.00	1.00(0.36)	1.03(0.27)
12	M/26	2	4.5(122)	5.3(97)	>25.00	>25.00	>25.00	1.52(0.43)	1.03(0.24)
13	M/27	4	3.1(91)	3.9(72)	6.58	20.00	>25.00	0.98(0.50)	0.75(0.41)
14	M/26	10	3.7(126)	5.6(108)	9.24	>25.00	>25.00	1.32(0.38)	1.06(0.12)
15	M/29	10	3.4(105)	4.0(78)	0.15	0.75	>25.00	1.16(0.25)	1.16(0.25)
16	M/27	5	3.2(89)	5.2(95)	10.00	>25.00	>25.00	0.81(0.30)	1.29(0.29)
17	M/29	9	3.3(109)	4.3(83)	10.00	>25.00	>25.00	1.34(0.69)	1.06(0.48)
Mean	27.5	5.9	3.5(102)	4.6(86)				1.17(0.55)	1.19(0.50)
SEM	1.33	2.6	0.47(13)	1.1(19)				0.22(0.22)	0.23(0.27)

2) 메타콜린 기관지 유발검사

Chai 등²⁶⁾이 권장하는 방법에 따라 용량계(Dosimeter)가 부착된 연무기(Devilbis model 646 Rosenthal Co. England)를 이용하여 먼저 생리 식염수로 유발 검사를 시행하여 FEV₁기저치를 정한 후 메타콜린(Sigma chemical Co. USA) 농도를 0.075 mg/mL, 0.15 mg/mL, 0.31 mg/mL, 0.625 mg/mL, 1.25 mg/mL, 2.5 mg/mL, 5 mg/mL, 10 mg/mL, 25 mg/mL로 증가시키면서 각각의 농도를 흡입 시킨 2분후 FEV₁을 측정하여 25 mg/mL 미만농도에서 기저치보다 20% 이상 감소가 있을 때(PC₂₀FEV₁) 양성 반응으로 간주하고 검사를 중단하였다.

3) 비타민 C 측정

혈중 비타민 C 농도 측정을 위하여 항응고제로 EDTA가 0.05 ml 들어있는 vacutainer 시험관을 사용하여 혈액채취 4시간 이내에 Roe와 Kuether²⁷⁾의 방법에 준한 2,4-dinitrophenylhydrazine(2,4-

DNPH) 방법을 이용하여 ascorbic acid, dehydroascorbic acid 및 diketoglunic acid의 총 비타민 C량을 측정하였다.

3. 통계적 처리

실험결과와 통계적 처리는 Spearmans' correlation coefficient, Mann-Whitney test, χ^2 -test를 사용하였으며 p값이 0.05 이하인 경우 통계적으로 유의한 것으로 인정하였고 결과치는 Mean \pm SEM으로 나타내었다.

결 과

1. 연구대상의 특성

흡연자 17명 모두 남자였고, 평균연령은 27.5 \pm 1.33세, 평균 흡연력은 5.9 \pm 2.6 pack years이었으며

Table 2. Subjects characteristics, FEV₁, MEF₅₀, PC₂₀FEV₁, and vitamin C level in nonsmokers

Subject	Sex/Age (yrs)	FEV ₁ (%)	MEF ₅₀ (%)	PC ₂₀ FEV ₁ (비타민 C 투여 전, 투여 후)		Wholeblood(Plasma) Vitamin C(mg/dL) (비타민 C 투여 전, 투여 후)	
1	M/27	3.6(96)	4.9(89)	>25.00	>25.00	1.00(0.20)	1.20(0.58)
2	M/28	3.2(104)	5.1(104)	>25.00	>25.00	0.98(0.69)	1.22(0.81)
3	M/28	3.4(102)	4.1(79)	>25.00	>25.00	1.23(0.98)	1.29(0.67)
4	M/28	3.5(99)	5.0(95)	>25.00	>25.00	1.14(0.96)	1.00(0.18)
5	M/27	3.5(102)	4.2(78)	>25.00	>25.00	1.23(0.45)	1.27(0.74)
6	M/27	3.7(91)	6.5(124)	>25.00	>25.00	1.07(0.65)	1.12(0.87)
7	M/27	3.6(102)	6.0(110)	2.84	>25.00	0.94(0.00)	0.84(0.27)
8	M/28	4.2(119)	7.2(131)	>25.00	>25.00	1.52(1.25)	1.52(1.25)
Mean	27.5	3.5(102)	5.4(101)			1.14(0.65)	1.18(0.67)
SEM	0.53	0.47(13)	1.1(20)			0.19(0.42)	0.20(0.34)

FEV₁ 기저치는 평균 3.5 ± 0.47 L였다. 17명중 15명이 메타콜린에 반응하였고 이중 10명은 PC₂₀FEV₁이 8 mg/mL이하였고 반응하지 않는 2명은 흡연력이 2 pack years였다. 메타콜린에 반응한 15명중 13명은 비타민 C 3 g 투여 후 기관지 반응이 유의하게 감소하였고 1주 동안 매일 비타민 C 1 g 투여 후 감소된 기관지 반응이 지속되었다(Table 1). 비흡연자 8명 모두 남자였고, 평균연령은 27.5 ± 0.53 세, FEV₁ 기저치는 평균 3.6 ± 0.30 L였다. 8명중 7명은 메타콜린에 반응하지 않았고 메타콜린에 반응한 1명은 비타민 C 3 g 투여 후 반응하지 않았다(Table 2).

2. 비타민 C 투여 전후의 비타민 C 농도

전혈 비타민 C 농도는 비타민 C 3 g 투여 전후 흡연자에서 각각 평균 1.17 ± 0.22 mg/dL, 1.19 ± 0.23 mg/dL, 비흡연자에서 평균 1.14 ± 0.19 mg/dL, 1.18 ± 0.20 mg/dL, 비타민 C 3 g 투여 전후 혈장 비타민 C 농도는 흡연자에서 평균 0.55 ± 0.22 mg/dL, 0.50 ± 0.27 mg/dL, 비흡연자에서 평균 0.65 ± 0.42 mg/dL, 0.67 ± 0.34 mg/dL로 비타민 C 투여 전후간에 유의한 변화는 없었고($p > 0.05$)(Table 1, 2) 흡연자와 비흡연자간에도 유의한 변화는 없었다($p > 0.05$)(Fig. 2). 흡연자 및 비흡연자에서의 전혈 비

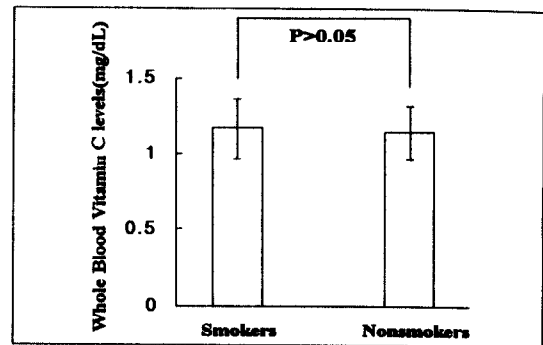


Fig. 2. Whole blood vitamin C levels in the smokers and nonsmokers.

타민 C 농도와 혈장 비타민 C 농도는 서로간에 유의한 상관관계가 있었다.($r = 0.53$, $p = 0.01$)(Table 1, 2).

3. 비타민 C 투여 전후의 FEV₁의 변화

흡연자에서 FEV₁ 기저치는(비타민 C 투여 전) 평균 3.50 ± 0.47 L, 비타민 C 3 g 투여 후 평균 3.40 ± 0.60 L, 1주동안 매일 비타민 C 1 g 투여 후 평균 3.43 ± 0.48 L로 기저치와 비타민 C 3 g 투여 후, 1주 동안 매일 비타민 C 1 g 투여 후 FEV₁ 간에는 유의한 변화는 없었다($p > 0.05$)(Fig. 3). 또한 비흡연자에서 FEV₁ 기저치는 평균 3.60 ± 0.30 L, 비타민

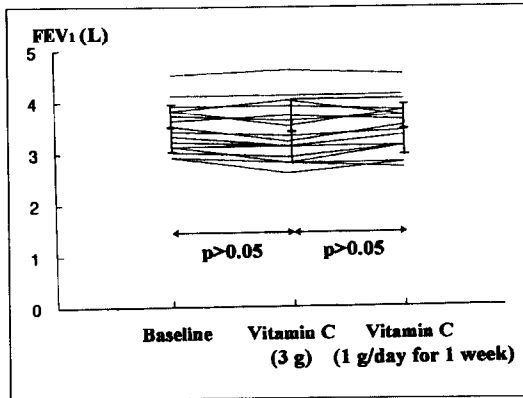


Fig. 3. Values of FEV_1 observed in smokers in baseline, one hour after oral administration of vitamin C(3 g) and after daily administration of 1 g for one week(N=17).

C 3 g 투여 후 평균 3.50 ± 0.30 L로 기저치와 비타민 C 3 g 투여 후 FEV_1 간에는 유의한 변화는 없었다($p > 0.05$)(Fig. 4).

4. 흡연자에서 비타민 C 투여 전후의 $PC_{20}FEV_1$ 의 변화

흡연자에서 비타민 C 투여 전후의 $PC_{20}FEV_1$ 의 변화를 보면 비타민 C 3 g 투여 후 기관지 반응이 유의하게 감소하였고($p < 0.05$) 1주 동안 매일 비타민 C 1 g 투여 후에 감소된 기관지 반응이 지속되었다($p > 0.05$)(Table 3). 흡연자에서 비타민 C 농도와 $PC_{20}FEV_1$ 간에는 유의한 상관관계는 없었다(Table 4).

5. 메타콜린에 반응하는 흡연자에서 비타민 C 및 indomethacin 단독 투여와 동시 투여 전후의 FEV_1 의 변화

메타콜린에 반응하는 15명의 흡연자에서 각 약물 투여 전후의 FEV_1 은 비타민 C 3 g 단독 투여 전후 평균 3.3 ± 0.40 L, 3.2 ± 0.40 L, indomethacin 100 mg 단독 투여 전 후 평균 3.3 ± 0.40 L, 3.3 ± 0.40 L, 비타민 C 3 g과 indomethacin 100 mg 동시 투

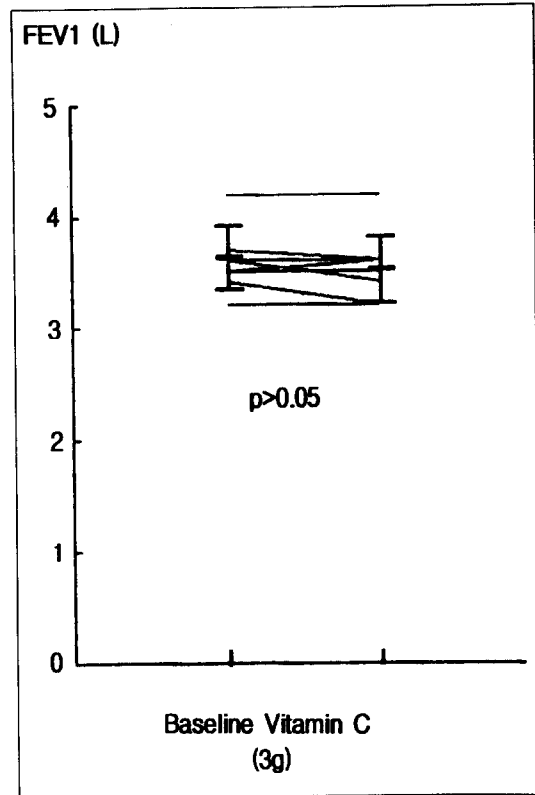


Fig. 4. Changes of FEV_1 observed in nonsmokers in baseline, one hour after oral administration of 3 g of vitamin C. There is no significant change(N=8).

여전후 평균 3.3 ± 0.40 L, 3.3 ± 0.40 L로 각 약물 투여 전후의 FEV_1 간에는 유의한 변화는 없었다($p > 0.05$)(Table 5).

6. 메타콜린에 반응하는 흡연자에서 비타민 C 및 indomethacin 단독 투여와 동시 투여 전후의 $PC_{20}FEV_1$ 의 변화

메타콜린에 반응하는 15명의 흡연자에서 각 약물 투여 전후의 $PC_{20}FEV_1$ 의 변화를 보면 비타민 C 3 g 단독 투여 전에 비해 투여 후 기관지 반응이 유의하게 감소하였고($p < 0.05$) indomethacin 단독 투여 후에

Table 3. Values of $PC_{20}FEV_1$ observed in Smokers in Baseline, One hour after oral administration of vitamin C(3 g) and After daily administration of 1 g for one week

Subject	$PC_{20}FEV_1$			$PC_{20}FEV_1$		
	Baseline	Vitamin C(3 g)	P(value)	Vitamin C(3 g)	Vitamin C(1 g, 1 week)	P
1	4.09	5.70	NS*	5.70	7.48	NS
2	24.04	>25.00	<0.05	>25.00	>25.00	NS
3	2.93	>25.00	<0.05	>25.00	>25.00	NS
4	4.05	>25.00	<0.05	>25.00	>25.00	NS
5	3.59	>25.00	<0.05	>25.00	>25.00	NS
6	0.18	0.56	NS	0.56	0.56	NS
7	1.25	>25.00	<0.05	>25.00	>25.00	NS
8	2.77	>25.00	<0.05	>25.00	>25.00	NS
9	0.02	2.63	<0.05	2.63	4.28	NS
10	22.02	>25.00	<0.05	>25.00	>25.00	NS
11	6.58	20.00	<0.05	20.00	>25.00	NS
12	9.24	>25.00	<0.05	>25.00	>25.00	NS
13	0.15	0.75	<0.05	0.75	>25.00	<0.05
14	10.00	>25.00	<0.05	>25.00	>25.00	NS
15	10.00	>25.00	<0.05	>25.00	>25.00	NS
P value	<0.05			NS		

* NS : not significant

Table 4. Relationship between $PC_{20}FEV_1$ and Vitamin C levels in Smokers

Subject	Whole blood vitamin C(mg/dL)	$PC_{20}FEV_1$
1	1.12	4.09
2	1.12	24.04
3	1.34	2.93
4	1.38	4.05
5	0.94	3.59
6	1.27	0.18
7	1.50	1.25
8	1.14	2.77
9	0.76	0.02
10	1.23	22.02
11	1.00	>25.00
12	1.52	>25.00
13	0.98	6.58
14	1.32	9.24
15	1.16	0.15
16	0.81	10.00
17	1.34	10.00
P value	NS*	

*: NS: not significant

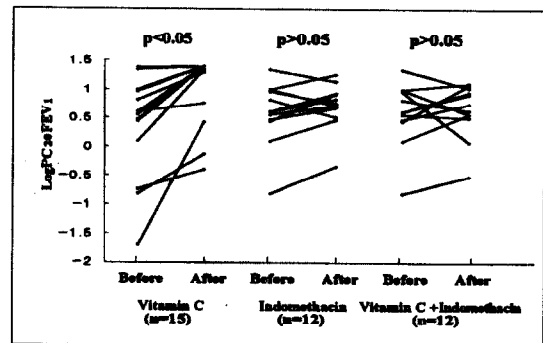


Fig. 5. Graph demonstrating $PC_{20}FEV_1$ after each drug treatment.

는 기관지 반응이 투여 전에 비해 유의한 변화는 없었고($p>0.05$) 비타민 C 3 g과 indomethacin 100 mg 동시 투여 후에도 비타민 C 단독 투여시 나타난 기관지 반응의 감소가 없었다($p>0.05$) (Fig. 5).

Table 5. FEV₁ before and after administration of vitamin C, indomethacin, or vitamin C with indomethacin

Subject	Vitamin C			Indomethacin			Vitamin C + Indomethacin		
	B*	A*(FEV ₁)	P(value)	B	A(FEV ₁)	P	B	A(FEV ₁)	P
1	2.9	2.6	<0.05	2.9	2.8	NS	2.8	2.9	NS
2	3.9	3.9	NS**	3.9	3.9	NS	4.0	4.0	NS
3	3.1	2.8	<0.05	3.2	3.0	NS	3.2	3.0	NS
4	2.9	2.8	NS	3.2	3.1	NS	2.9	3.0	NS
5	3.0	2.9	NS	3.1	3.1	NS	3.2	3.1	NS
6	3.5	3.2	<0.05	3.7	3.5	NS	3.6	3.5	NS
7	3.6	3.7	NS	3.4	3.6	NS	3.5	3.4	NS
8	2.9	2.8	NS	2.6	2.5	NS	2.5	2.6	NS
9	3.8	3.5	<0.05	3.6	3.5	NS	3.7	3.7	NS
10	4.0	4.1	NS						
11	3.1	3.1	NS						
12	3.7	3.6	NS	3.7	3.7	NS	4.0	4.0	NS
13	3.4	3.3	NS	3.5	3.5	NS	3.4	3.5	NS
14	3.2	3.1	NS						
15	3.3	3.1	NS	3.5	3.5	NS	3.2	3.1	NS
Mean	3.3	3.2		3.3	3.3		3.3	3.3	
SEM	0.4	0.4		0.4	0.4		0.4	0.4	
Number	15	15		12	12		12	12	
P value	NS			NS			NS		

B* : before A* : after

** : NS : not significant

고 찰

비타민 C가 기도 과민반응을 완화시키는 기전으로 첫째 기관지 수축작용을 하는 prostaglandin(PG)F₂α을 확장작용을 하는 PGE₂로 이동시키며⁸⁾ 또한 히스타민 분해를 촉진하고⁷⁾, 세제 catecholamine 생합성을 자극하며²⁸⁾, 네제 평활근 수축을 억제하며^{9,10)}, 페 redox 상태를 유지시키는 작용에 기인한다고 한다¹¹⁾.

Puglishi 등¹²⁾은 기니아피크의 기도조직에 비타민 C 첨가후 PGE₂의 생성이 증가하였고 반대로 괴혈병을 유발한 기니아피크의 기도조직에서 PGE₂ 보다 PGF₂α 생성이 증가함을 관찰하였으며 Dawson 등¹³⁾은 비타민 C는 기니아피크에서 히스타민에 의한 기관지 수축에 길항작용을 한다고 하였다. Brink 등¹⁴⁾은 비타민 C

는 PG생성을 변화시킴으로 기니아피크에서 히스타민에 대한 기관지 수축과 기도반응을 변화시킨다고 발표하였다. 또한 Orehek 등¹⁵⁾은 기니아피크 기도조직을 히스타민으로 수축시키면 기본적으로 PGE₂가 생성되나 비타민 C가 이 과정을 증가시키며 평활근 수축이 심하면 심할수록 PGE₂가 증가한다고 하였다. Pugh 등¹⁶⁾은 필수비타민이 결핍된 식이는 PGE₂ 생성을 감소시키고 괴혈병이 있는 기니아피크는 PGF₂α 생성을 증가시킨다고 발표하였다.

이상과 같이 동물실험에서는 비타민 C의 기관지 반응에 대하여 일치된 연구결과를 발표하였으나¹²⁻¹⁶⁾ 임상연구에서는 다소 논란이 있었다. 즉 Zuskin¹⁷⁾, Ogilvy 등¹⁸⁾은 정상인이 히스타민이나 메타콜린으로 수축 유발검사시 비타민 C로 전처치할 때 기관지 수

축이 완화된다고 하였고, 나이지리아에서 천식환자에게 비타민 C를 매일 복용함으로써 천식증상의 호전이 있었다고 하였으며¹⁹⁾, Olusi 등²⁰⁾은 천식환자의 전혈과 혈장에서 대조군에 비해 비타민 C 농도가 감소되었는데 전혈에서 35%, 혈장에서 50% 낮았다고 하였다. Schwartz 등²¹⁾은 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)에서 비타민 결핍식은 폐기능 감소와 천식을 야기하며 혈중 비타민 C 농도는 천식 증상과 상관이 있었다고 하였다. Aderele 등²²⁾은 소아천식에서도 혈중 비타민 C 농도가 감소하였다고 하였다. 이와 같이 비타민 C와 기관지 천식이 상관이 있다는 연구가 있는 반면 1938년 Hunt⁶⁾는 비타민 C를 매일 복용하였으나 천식 환자에서 임상적 호전을 볼 수 없었다고 하였고 Kreisman 등⁴⁾, Kordansky 등²³⁾, Ting 등²⁴⁾, Malo 등²⁵⁾은 비타민 C 1-2 g 투여 전후 기관지 반응의 호전이 없었다고 하였다.

이상과 같은 비타민 C의 기도반응에 대한 상반된 임상 연구 결과에 대하여 본 연구자들은 흡연자에서 비타민 C의 효과를 관찰하여 보았다. 흡연자는 기관지 반응이 증가되고 비타민 C 혈중농도가 낮은 것으로 보고되고 있는데 이는 산화물(oxidant)과 활성산소(oxygen free radical)에 의한 oxidation 증가, 니코틴에 의한 catecholamine, serotonin의 생합성 증가와 불충분한 식사에 기인하는 것으로 알려져 있다²⁸⁾.

연구자들은 흡연자와 비흡연자에서 전혈과 혈장에서 비타민 C의 농도를 측정하고 메타콜린 기관지 유발검사를 시행하여 흡연자에서 기관지 반응이 증가한다면 비타민 C 투여로 증가된 기관지 반응이 완화되는지 여부를 알아보았다. 흡연자 17명중 15명이 메타콜린에 반응하였고 비흡연자 8명중 7명이 메타콜린에 반응하지 않았다. 메타콜린에 반응한 15명의 흡연자에서 메타콜린 기관지 반응은 기저치와 비교시 비타민 C 3 g 투여 후 유의하게 감소하였다. 그러나 혈중 비타민 C 농도와 메타콜린에 반응한 15명의 흡연자에서 PC₂₀FEV₁과는 상관관계는 없었다. 이는 흡연자와 비

흡연자 양군간에 혈중 비타민 C 농도에 유의한 차이가 없는 것에 기인한 것으로 흡연자에서 비흡연자보다 비타민 C 농도 감소가 있다는 Pelletier²⁶⁾의 주장과는 상치되는데 본 연구에서 흡연자와 비흡연자에서 유의한 비타민 C 농도 감소를 관찰할 수 없었던 이유는 첫째, 이전의 여러 연구에서는 대개 평균 흡연력이 20 pack years인 흡연자를 대상으로 한 반면 본 연구에서는 평균 흡연력이 5.9 pack years로서 훨씬 흡연력이 적은 흡연자를 대상으로 하였는데 이로 인해 흡연에 의해 소모되는 비타민 C의 양이 상대적으로 적었을 가능성이 있다. 둘째, 흡연자에서 비타민 C 농도가 감소되는 이유중의 하나로 결핍된 식이를 들었는데 보통 흡연을 하는 경우 식이량이 감소하는데 비해 본 연구에서 대상으로 한 흡연자의 경우에는 평균연령은 27.5세 남자로서 왕성한 식이로 인해 식이 결핍으로 비타민 C의 감소는 없었을 가능성이 있다.

그런데 기도 과민반응에 대한 비타민 C의 효과에 대하여서 앞서 언급하였듯이 효과가 있다는 보고가 있는 반면 반대의 보고도 다수 있다^{4, 6, 23-25)}. 이런 상반된 결과는 첫째, 개체간의 다양성에 기인하는 것으로 사료된다. 즉 기도 염증정도나 기관지 상피세포의 손상 정도에 따라 다른 결과가 나올 수 있을 것이다. 즉 최근에 유발된 기도 과민에 비타민 C가 더 효과가 있을 것으로 생각된다. 실제 상기도 감염이나 SO₂, NO₂ 가스에 일시적으로 노출 될 때도 기관지 반응이 증가하는데 이때 비타민 C 투여로 기관지 과민반응이 완화되었다고 한다²⁹⁾. 본 연구 대상 흡연자들의 평균 흡연력이 5.9 pack years로서 흡연력이 길지 않아 기도 염증의 정도가 심하지 않았으므로 비타민 C가 효과를 나타낸 것으로 생각된다. 둘째, 비타민 C의 하루 필요량이 30~100 mg이라는 주장에 반해서 비타민 C는 micronutrient가 아니고 하루 10 g이 필요량이라는 macronutrient 입장에서 주장하는 학자들이 있다. 1970년대 초부터 비타민 C가 macronutrient라는 입장을 주장하였던 Linus Pauling³⁰⁾은 비타민 C의 하루 권장량이 최소 2.3 g 이상되어야 된다고 주장하였다. 실제로 비타민 C가 macronutrient라는 개

념에 기초하여 Klener³¹⁾, Stone³²⁾, Cameron 등³³⁾, Pauling³⁰⁾, Newbold³⁴⁾, Cathcart³⁵⁾은 바이러스 질환 및 암 질환 환자들에게 하루에 1~20 g의 비타민 C를 투여하였다. 이와 같은 주장을 고려할 때 연구 대상군의 혈중 비타민 C의 기저치가 상이하고 질환의 정도가 다양한 상황에서 1 g이하의 비타민 C 투여로 비타민 C의 효과를 검증하는데는 한계가 있을 것으로 생각되어 연구자들은 3 g의 비타민 C를 대상군에게 투여하여 흡연자에서 증가된 기관지 반응이 유의하게 감소함을 관찰할 수 있었고 또한 비타민 C의 만성 효과를 알아보기 위하여 1주 동안 매일 비타민 C 1 g 투여한 경우 감소된 기관지 반응이 지속됨을 관찰하였는데 이 결과는 비타민 C가 기도 과민성 완화에 효과가 있다는 Chatterjee 등⁷⁾, Fann 등⁸⁾, Dawson 등⁹⁾, Ghouri 등¹⁰⁾, Forman 등¹¹⁾의 주장과 일치하였다.

기도 과민반응이 있는 흡연자에서 비타민 C 투여 후에 기도 과민반응은 의미있게 감소하였으나 FEV₁은 변화가 없었다. 이것은 비타민 C가 기니아피에서는 정상 기도의 기저 긴장도(basal tone)를 변화시킨다고 하지만 정상인의 기도 기저 긴장도에 영향을 미치지 않는 사실에 기인할 것으로 생각된다¹⁴⁾.

또한 비타민 C의 약리학적 작용중의 하나는 prostaglandin 대사작용에 관여하는 것으로 알려져있는데 이것은 앞에 언급한 Puglishi 등¹²⁾의 기니아피 연구 결과에 기초하고 있다. 기도 긴장도 조절과 기도 반응 완화에 대한 prostaglandin 대사작용에 대한 비타민 C의 역할을 알아보기 위해 메타콜린 기관지 유발검사에 반응하는 흡연자에서 첫째날은 비타민 C 3 g 경구 투여 전후 메타콜린 기관지 유발검사를 시행하였고, 둘째날은 비타민 C 3 g과 cyclooxygenase 억제제 역할을 하는 indomethacin 100 mg을 투여 후 기관지 유발검사를 시행하였으며 셋째날은 indomethacin 100 mg만 투여 후 역시 기관지 유발검사를 반복 시행하였다. 결과를 보면 비타민 C 3 g 투여 후 기관지 반응이 감소되었고 indomethacin 첨가 후 이 효과가 소실되었다. 이러한 결과는 비타민 C가 arachidonic acid 대사작용에 관여한다는 이전의 주장⁸⁾을 뒷받

침하고 있다.

이상과 같은 기도 반응이 증가된 흡연자에 대한 비타민 C의 기도 과민반응 완화 효과, 비타민 C의 macronutrient 개념, 이미 알려진 활성 산소에 대한 비타민 C의 항산화 효과 등을 종합적으로 고려할 때 기도 과민반응에 대한 비타민 C의 역할이 재조명 되어져야 될 것으로 사료된다.

요 약

배 경 :

비타민 C가 동물실험에서 기도 과민성을 감소시키는 역할을 하는 것으로 보고되고 있는데 이는 비타민 C가 히스타민 분해를 촉진하고, cyclooxygenase 통로를 PGF_{2α}에서 PGE₂로 이동시키며, 평활근 수축을 감소시키고, 산화물의 환원제로 작용하는 사실에 기인한다고 한다. 또한 비흡연자에 비하여 흡연자에서 혈중 비타민 C 농도가 감소하는데 이는 비타민 C가 흡연시 생성되는 산화물의 환원제로 소모되며, 니코틴에 의해 분비되는 catecholamine, serotonin의 합성에 관여하며, 결핍된 식이로 인한 것으로 알려져있다. 연구자들은 기도 과민성이 있는 흡연자와 대조군인 비흡연자를 대상으로 비타민 C의 기도 과민반응에 대한 효과를 알아보고 비타민 C의 기도 과민성에 대한 역할을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방 법 :

17명의 흡연자와 8명의 비흡연자에서 기도 과민반응에 대한 비타민 C의 급성 효과를 알아보기 위하여 혈중 비타민 C 농도 측정을 위한 채혈과 폐기능 검사와 메타콜린 기관지 유발검사를 시행하고 비타민 C 3 g 투여 후 1시간 뒤에 상기 검사들을 다시 시행하였고 1주 후 기도 과민반응에 대한 비타민 C의 만성 효과를 알아보기 위하여 17명의 흡연자에서 1주 동안 매일 비타민 C 1 g 투여 후 혈중 비타민 C 농도 측정을 위한 채혈과 폐기능 검사와 메타콜린 기관지 유발검사를 시행하였다. 또한 기도 과민성에 대한 비타민 C의 역할을 알아보기 위하여 1주 후 메타콜린에 반응하는

15명중 12명의 흡연자에서 비타민 C 3 g과 cyclooxygenase 억제제인 indomethacin 100 mg을 동시 투여 후 폐기능 검사와 메타콜린 기관지 유발검사를, 1주 후 메타콜린에 반응하는 12명의 흡연자에서 indomethacin 100 mg만 단독 투여 후 폐기능 검사와 메타콜린 기관지 유발 검사를 시행하였다.

결 과 :

전혈 비타민 C 농도를 측정한 결과 흡연자, 비흡연자 각각 1.17 ± 0.22 mg/dL, 1.14 ± 0.19 mg/dL로 유의한 차이는 없었다($p > 0.05$).

흡연자 17명중 15명(88.2%)이 메타콜린 기관지 유발검사 양성이었다고 이중 10명은 $PC_{20}FEV_1$ 이 8 mg/mL 이하였고, 비흡연자군 8명중 7명(87.5%)이 기관지 유발검사 음성이었다.

기관지 유발검사 양성인 15명의 흡연자중 13명에서 비타민 C 3 g 복용 1시간 후 기관지 반응이 유의하게 감소하였고 1 일 비타민 C 1 g 씩 1주간 복용 후에도 기관지 반응의 감소가 계속 유지되었다.

흡연자의 $PC_{20}FEV_1$ 과 전혈 비타민 C 농도 사이에는 유의한 상관관계는 없었다. 비타민 C 3 g 투여 후 흡연자에서 관찰할 수 있었던 기관지 반응의 유의한 감소가 indomethacin 100 mg 첨가 후 소실되었다($p > 0.05$).

결 론 :

이상의 결과로 볼 때 혈중 비타민 C 농도는 흡연자군, 비흡연자군에 있어서 유의한 차이가 없지만 흡연자군은 비흡연자군에 비하여 기도 과민성이 유의하게 증가되어 있었으며, 비타민 C 투여에 의해 증가된 기도 과민성이 유의하게 감소하고 indomethacin 첨가 후 비타민 C의 이러한 효과가 소실됨으로 보아 비타민 C가 arachidonic acid 대사작용에 관여함으로 기도 과민성이 감소되리라 사료된다.

참 고 문 헌

1. Lind J : A Treatise on the Scurvy. Gryphon Editions, Ltd. Birmingham, Ala, 1980

2. Burns JJ, Ed : Ann NY Acad Sci 92 : 1, 1961
3. Coulehan JL, Kapner L, Eberhard S, Taylor FH & Rogers KD : Vitamin C and upper respiratory illness in Navaho children : Preliminary observations(1974). Ann NY Acad sci 258 : 513, 1975
4. Kreisman H, Mitchell C & Bouhuys A : Inhibition of histamine induced airway constriction negative results with oxtriphylline and ascorbic acid. Lung 154 : 223, 1977
5. Cockcroft DW, Killian DW, Adrian-Mellon JJ Hargreave FE : Protective effect of drugs on histamine induced asthma. Thorax 32 : 429, 1977
6. Hunt, HB : Ascorbic acid in bronchial asthma. Report of a therapeutic trial on twenty-five cases. Br Med J 1 : 726, 1938
7. Chatterjee IG, Bupta SD, Majumder AK, Kaudi BK & Subramanian N : Effect of ascorbic acid on histamine metabolism in scorbutic guinea pigs. J Physiol 251 : 271, 1975
8. Fann YD, Rothberg KG, Tremml PG, Douglas JS & Dubois AB : Ascorbic acid promotes prostanoind release in human lung parenchyma. Prostaglandins 31 : 361, 1986
9. Dawson W, Hemsworth BA & Stockham MA : Actions of sodium ascorbate on smooth muscle. Br J Pharmacol Chemother 31 : 269, 1967
10. Ghouri MK, Rhana MW & Haley TJ : Ascorbic acid blockade of muscle contractions by neurotransmitters and 2-aminoethanol. Life Sci 20 : 213, 1977
11. Forman HJ & Fisher AB : Antioxidant defenses. In oxygen and living process : an interdisciplinary approach. Gilbert DL Ed, Springer-Verlage New York : 235, 1981
12. Puglishi L, Maggi F : Respiratory system. In Prostaglandins and Thromboxanes. F. Berti, Ed. Plenum Press. New York : 150, 1977

13. Dawson W, West GB : The nature of antagonism of bronchospasm in the guinea pig by ascorbic acid. *J Pharm Pharmacol* 17 : 595, 1965
14. Brink C, Ridgeway P, Douglas JS : Regulation of guinea pig airways in vivo by endogenous prostaglandins. *Pol J Pharmacol Pharm* 30 : 157, 1978
15. Orehek J, Douglas JS & Bouhuys A : Contractile response of the guinea pig trachea in vitro: Modification by prostaglandin synthesis inhibiting drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 194 : 554, 1975
16. Pugh DM, Sharma SC & Wilson CWM : Inhibitory effect of L-ascorbic acid on the yield of prostaglandin F from the guinea pig uterine homogenates. *Br J Pharmacol* 53 : 469, 1975
17. Zuskin E, Lewis AJ & Bouhuys A : Inhibition of histamine induced airway constriction by ascorbic acid. *J Allergy Clin Immunol* 51 : 218-226, 1973
18. Ogilvy CS, Dubois AB & Douglas JS : Effect of ascorbic acid and indomethacin on the airways of healthy male subjects with and without induced bronchoconstriction *J Allergy Clin Immunol* 67 : 363, 1981
19. Anah CO, Jariké LN & Baig HA : High dose ascorbic acid in Nigerian asthmatics. *Trop Geogr Med* 32 : 132, 1980
20. Olusi SO, Ojutiku OO, Jessop WJE, Iboko MI : Plasma and white blood cell ascorbic acid concentrations in patients with bronchial asthma. *Clin Chem Acta* 92 : 161, 1979
21. Schwartz J, Weiss ST : Relationship between dietary vitamin C intake and pulmonary function in the first National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Am J Clin Nutr* 59 : 110, 1994
22. Aderele WR, Ette SI, Oduwoule O, Ikpeme SJ : Plasma Vitamin C(ascorbic acid) levels in asthmatic children. *Afr J Med Sci* 14 : 115, 1985
23. Kordansky DW, Rosenthal RR, Norman PS : The effects of vitamin C on antigen-induced bronchospasm. *J Allergy Clin Immunol* 63 : 61, 1979
24. Ting S, Mansfield LE, Yarborough J : The effects of ascorbic acid on pulmonary functions in mild asthma. *J Asthma* 20 : 39, 1983
25. Malo JL, Cartier A, Pineau L, L'Archeveque J, Ghezzi H, Martin RR : Lack of acute effects of ascorbic acid on spirometry and airway responsiveness to histamine in subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 78 : 1153, 1986
26. Chai H, Farr RS, Froelich LA, Mathison DA, Mclean JA, Rosenthal RR, Sheffer AL, Spector SL, Tawnley RG : Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 56 : 323, 1975
27. Roe JH and Kuether CA : Determination of ascorbic acid in whole blood and urine through the 2,4-dinitrophenylhydrazine derivative of dehydroascorbic acid. *J Biol Chem* 147 : 399, 1943
28. Pelletier O : Vitamin C and tobacco. In Reevaluation of Vitamin C. Hank A & Ritzel G Eds, Verlag Hans Huber Bern Stuttgart Wien : 147, 1977
29. Mohsenin V : Effect of vitamin C on NO₂ induced airway hyperresponsiveness in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 136 : 1403, 1982
30. Pauling L : Evolution and the need for ascorbic acid. *Proc Natl Acad Sci USA* 67 : 1643, 1970
31. Klener FR : The treatment of poliomyelitis and other viral disease with vitamin C. *J South Med Surg* 110 : 60, 1949
32. Stone I : Healing factor: vitamins against dis-

- ease. Grosset and Dunlop, New York, 1972
33. Cameron E and Pauling L : Cancer and vitamin C. Linus Pauling Institute of Science and Medicine, Melano Park, 1979
34. Newbold HL : Vitamin C against cancer. Stein and Day, New York, 1979
35. Cathcart RF : A unique function of ascorbate. Med Hypothesis 35 : 32, 1991
-