

1

비타민 B₆의 대사 및 임상 적용

김정인

경남 김해시 인제대학교 의생명공학대학 식품과학부

식품에 존재하는 비타민 B₆는 pyridoxine(PN), pyridoxamine(PM)과 pyridoxal(PL)의 3종 류유리형이 있는데, 이 물질은 각각 인산유도체인 pyridoxine-5'-phosphate(PNP), pyridoxamine-5'-phosphate(PMP)과 pyridoxal-5'-phosphate(PLP)의 형태로도 존재한다. 또한 식물성 식품에는 pyridoxine의 5' 위치에 포도당이 결합된 pyridoxine glucoside도 존재한다. 보충제 또는 식품 강화에 사용되는 비타민 B₆는 주로 pyridoxine hydrochloride이다. 식품으로 섭취한 비타민 B₆ 인산유도체는 소장에서 phosphatase에 의해 가수분해되어 유리형으로 전환된 후, 식품의 유리형 비타민 B₆와 함께 수동적확산에 의해 흡수되는데, 주로 공장에서 흡수가 이루어진다. 식물성 식품에 존재하는 비타민 B₆ 배당체는 흡수율이 아주 낮다. 소장세포로 흡수된 유리형의 비타민 B₆는 일부가 인산화되고, 대부분은 혈액으로 이동하여 간으로 운반된다. 비타민 B₆는 혈액에서 혈장과 적혈구에 의해 운반된다. 혈액에 존재하는 비타민 B₆의 75%가 PLP인데, PLP는 혈장 알부민과 단단히 결합하여 운반된다. PN과 PL은 적혈구 안으로 들어간 후 PLP로 전환되어 헤모글로빈과 결합한다. 혈액으로 운반된 PLP는 세포막의 alkaline phosphatase에 의해 가수분해되어 PL로 전환된 후 간세포로 이동된다.

간으로 들어온 유리형의 비타민 B₆(PN, PM, PL)는 최종적으로 PLP로 전환된다. 간에서 PN, PM과 PL은 아연을 cofactor로 하는 PN kinase에 의해 각각 인산유도체인 PNP, PMP와 PLP로 전환되고, PNP와 PMP는 FMN oxidase에 의해 PLP로 전환된다. PLP는 조효소로서 apoenzyme에 결합되거나 혈장으로 방출되어 알부민과 결합하여 다른 조직으로 운반된다. 각 조직으로 운반된 PLP는 alkaline phosphatase에 의해 PL로 전환된 후 조직으로 들어가고 다시 PLP로 전환된다. PN kinase는 체내 조직에 널리 분포되어 있으나 oxidase는 간을 비롯한 몇몇 조직에만 분포되어 있어, 간은 식이 비타민 B₆를 PLP로 전환하는 주된 기관이다. 허파, 심장, 골격근, 비장, 골수 및 이자에는 oxidase 활성이 극히 낮거나 없다. 체내 비타민 B₆의 80-90%가 근육에 PLP의 형태로 glycogen phosphorylase의 조효소로 존재하는데, 근육의 oxidase 활성은 아주 낮으므로 근육 PLP의 주된 급원은 PL이다. 간에서 PNP, PMP 및 PLP는 alkaline phosphatase에 의해 유리형으로 전환될 수 있다. 또한 PL은 간과 신장에서 aldehyde oxidase(FAD dependent)에 의한 비가역적인 산화 반응으로, 비타민 B₆의 주된 대사산물인 4-PA(pyridoxic acid)로 전환된 후 뇨로 배설된다. 간에 PLP가 과다하게 축적되지 않도록 비타민 B₆ 대사는 몇가지 기전에 의해 엄격히 조절

된다. 간의 PN kinase 활성은 비교적 높으므로, 모든 유리형의 비타민 B₆는 빠른 속도로 인산유도체로 전환된다. PMP와 PLP도 빠른 속도로 PLP로 전환되는데, 이 반응은 product inhibition 기전으로 조절된다. 세포내의 binding protein에 비해 과다하게 존재하는 PLP는 PL로 가수분해되거나 PN으로 산화된다. 생리적 pH에서 kinase 활성과 alkaline phosphatase 활성은 비슷하며, PL oxidase 활성은 과량의 PL을 PA로 전환하기에 충분하다. 사람의 경우 비타민 B₆ 섭취량의 40-60%가 매일 뇨의 PA로 배설되고, 10%는 pyridoxine glucoside 형태로 배설된다. 또한 뇨로 PN, PL, PM 및 PLP이 배설되는데, 이는 비타민 B₆ 영양상태의 지표로 사용될 수 있다. 대변으로 배설되는 PN은 장내세균이 생성한 것으로 식이 비타민 B₆가 손실된 것은 아니다.

비타민 B₆는 체내에서 100개 이상의 효소의 조효소로 작용하는데, 그 주요 기능은 다음과 같다. One-carbon metabolism에 작용하여 핵산 합성에 관여하고 따라서 면역 기능에 중요한 역할을 담당한다. 아미노기전이효소 반응과 글리코젠 포스포릴라제 반응에 작용하여 당신생반응에 관계하고, 헤미의 합성에 작용하고 헤모글로빈의 산소 친화력을 증가시켜 적혈구의 기능을 돕는다. Serotonin, γ -aminobutyric acid, dopamine, histamine, noradrenalin, taurine 등 신경자극전달물질의 합성에 작용하여 신경계의 기능을 돕고, 트립토판이 나리아신으로 전환되는 반응에 작용한다. 카니틴 합성과 인지질 합성에 작용하여 지방대사에 관계하고, 스테로이드 호르몬 수용체에 결합하여 호르몬 작용 조절에 관계한다.

비타민 B₆의 질병 예방 및 치료효과와 임상증세의 치료효과가 일부 연구에서 밝혀지고, 비타민 B₆의 새로운 기능이 주장됨에 따라 비타민 B₆는 영양학의 "silent giant"로 주목받고 있다. 비타민 B₆는 coronary heart disease, premenstrual syndrome(PMS, 월경전 증후군), Carpal tunnel syndrome, sickle-cell anemia, morning sickness 등의 예방 또는 치료제로 시도되었다.

Methionine의 대사과정 중 두개의 반응에 비타민 B₆가 관여하므로, 메티오닌 부하시험은 비타민 B₆ 영양상태 측정법으로 사용된다. 유전적으로 cystathionine synthetase(메티오닌 대사에 관여하는 vitamin B₆-dependent enzyme의 하나)의 결여로 homocystinuria를 나타내는 소아는 혈액에 homocysteine(cystathionine synthetase의 기질)과 homocystine(homocysteine 농도가 비정상적으로 높을 때 나타나는 대사물) 농도가 아주 증가한다. 유전적으로 methyl transferase(folic acid and vitamin B₆-dependent enzyme)가 결여되면 혈중 homocysteine과 cystathionine이 증가하고, methylenetetrahydrofolate reductase가 결여된 경우에도 homocystinuria를 나타낸다. 이 세가지 효소 중 하나가 결여된 경우 모두 arteriosclerosis(동맥경화)와 혈전증이 일어나는데, 그 결과는 치명적일 수 있다. 따라서 고농도의 혈중 homocysteine은 결체조직의 정상적인 형성을 방해하고 혈관내막을 손상하며, 평활근을 비후시켜 동맥경화를 유발한다고 제시되었다. 실험동물에게 homocysteine을 주사한 경우, homocystinuria를 가진 소아에 나타났던 것과 유사한 동맥경화 plaques와 혈전증이 나타났다.

일부 homocystinuria 환자는 다량의 비타민 B₆를 섭취하면 치료효과가 나타나 혈전증이 호전되었다. 혈중 homocysteine 농도가 약간 증가한 경우에도(homocystinuria 환자에 비해

혈전 농도가 낮더라도), 이는 동맥경화, 관상순환계질환의 위험인자가 된다. 이는 혈중 콜레스테롤 농도와 별개의 인자로 작용하며, 혈중 homocysteine과 콜레스테롤 농도가 같이 높으면 이 질환에 걸릴 위험은 더욱 커진다. 혈중 homocysteine과 homocystine 농도는 식이 중 메티오닌의 양과 엽산 및 비타민 B₆, 비타민 B₁₂ 영양상태에 의해 결정된다. 따라서 엽산, 비타민 B₆, 또는 비타민 B₁₂ 영양상태가 불량하면 혈중 homocysteine 농도가 증가하고 동맥경화, 관상순환계질환의 위험이 커질 수 있는데, 일부 연구에서 이 사실이 입증되었다.

엽산, 비타민 B₆ 및 비타민 B₁₂를 충분히 섭취하면 동맥경화, 관상순환계질환, stroke의 예방에 도움이 된다고 기대되는데, 지난 30년간 미국인의 혈중 콜레스테롤치는 큰 변화가 없었으나 관상순환계질환으로 인한 사망자 수가 감소한 것은 식품의 수송과 분배방법의 발달로 인해 신선한 식품의 섭취가 증가하고 비타민의 첨가 및 보충이 증가하여, 위의 세가지 비타민 섭취가 증가한 사실과 관련이 있다고 주장되었다. 일부 연구에서 비타민 B₆의 동맥경화 예방효과가 입증되고 있으나, 명확한 결론을 내리기 위해서는 더 많은 연구가 필요하다.

월경전 증후군(PMS)은 미국의 경우 3명의 여성 중 1명이 경험하는 증상으로, 우울증, irritability, 부종, 두통, 불안, 감정변화, 식욕 변화 및 탐식 등의 증세가 월경 개시 7-10일 전에 시작하여 월경 시작과 함께 없어진다. 이 증후군의 원인은 명확히 밝혀지지 않았으나, 월경주기와 관련된 호르몬의 변화와 관계가 있다. 비타민 B₆는 경구피임약인 oestrogen을 다량 복용할 때 나타나는 부작용 중 일부 즉 우울증, irritability, 부종을 완화하는 효과가 있다. 따라서 비타민 B₆는 PMS 치료효과가 있다고 제안되었는데, 일부 연구에서 부분적인 효과가 있었으나 대부분의 연구에서는 효과가 없었다. 이 분야의 연구를 placebo effect 없이, double blind study로 더 실시할 필요가 있다. 비타민 B₆는 현재 PMS의 공식적인 치료제로 사용되지는 않는다.

Carpal tunnel syndrome은 손목 신경장애로 인한 손의 통증과 무감각 증상인데, 1970대 말부터 비타민 B₆의 치료효과에 대한 관심이 고조되었다. 일부 연구에서 100-200 mg/day를 3주간 복용한 결과, 부작용 없이 이 증상이 치료되었다고 보고되었으나, 다른 연구에서는 효과가 없었다. 다량의 비타민 B₆가 증세 완화에 필요하므로, 이 환자들은 비타민 B₆ 대사적 요구량이 크거나, 비타민 B₆가 조효소 이외의 기능을 담당한다고 제시되었다.

Sickle-cell anemia 환자의 혈중 PLP 농도가 낮음이 보고되었고, 비타민 B₆ 100 mg/day를 2달간 복용한 경우, 환자의 증세가 호전되었음이 보고되었다. 이 효과의 기전은 규명되지 않았으나, PL과 PLP가 헤모글로빈과 결합하는 현상과 관계있음이 제시되었다.

비타민 B₆는 구토완화 효과가 있어, 보통 50-200 mg의 비타민 B₆가 다른 약과 함께 방사선요법을 받는 암환자에게 사용된다. 또한 구토완화 효과 때문에 비타민 B₆는 임신부의 morning sickness 치료에도 사용되는데, morning sickness를 가진 임신부의 비타민 B₆ 영양상태는 그렇지 않은 임신부에 비해 불량하지 않고 비타민 B₆가 치료효과가 있다는 증거도 없다. 오히려 대부분의 경우 비타민 B₆를 다른 약과 함께 복용하고 있어, birth defects의 위험율을 증가시킬 수 있다.

과량의 비타민 B₆를 임상치료의 목적으로 복용할 경우 독증세를 조심하여야 한다. 2-6

g/day의 비타민 B₆를 2달 이상 복용하거나, 500 mg/day를 장기간 복용시 irreversible nerve damage를 초래한다. 보통 body builder 또는 PMS를 치료하려는 사람이 과량의 비타민 B₆를 복용하는 경우가 많다. 초기에는 손발이 무감각해지고, 차차 걷기가 힘들어지며, 나중에는 복구할 수 없는 신경 손상을 초래한다. 따라서 무절제한 과량 복용은 금하고 임상 증세의 치료 목적으로 비타민 B₆를 복용할 때는 의사의 지도를 따라야 한다.