

영양소 섭취의 안전상한한계 필요성

장 남 수

호서대학교 자연과학대학 식품영양학과

Is There a Need for an Estimate of an Upper Safe Limit of Nutrient Intake ?

Namssoo Chang

Department of Food and Nutrition, College of Natural Sciences, Hoseo University, Chungnam, Korea

영양소는 에너지를 공급하고 신체성장과 유지, 파손부위 보완 등 신체에 유익한 효능을 가진 성분이지만 섭취량에 따라 유익하기도 하고 유해하기도 하다. 일찌기 AD 1500년경 Paracelsus가 이 점을 인식했는데 그는 우리가 섭취하는 모든 것이 양에 따라 약이나 독으로 작용할 수 있다고 하였다. 하지만 동양의학에서는 아마도 이보다 훨씬 더 이전에 이러한 사실을 인식했으리라 생각된다. 본 논문에서는 비타민과 미네랄에 중점을 두어 영양소 섭취수준이 건강에 미치는 효과에 대하여 살펴보고, 영양보충제 섭취상태를 분석해 볼때 과연 영양소의 과잉 섭취가 문제가 되는가 알아보고, 영양소의 과잉섭취가 문제라면 안전상한선을 설정할 필요가 있는데 그 설정방법에 대하여 다루어 보겠다.

1. 영양소 섭취수준과 건강과의 관계

Bertrand는 영양소 섭취수준과 생물학적 기능과의 관계를 Fig. 1과 같이 도식화 하였다¹⁾. 이론적으로 볼때 영양소섭취량이 완전히 결여된 상태에서는 영양소의 필수기능이 매우 낮거나 전혀 없다. 영양소 섭취량이 증가하면서 영양소의 생물학적 기능은 점차 증가하다가 항상성기전에 의해 최적기능이 유지되는 플라토(plateau)에 이른다. 영양소 섭취량이 더 이상 증가하면 항상성을 유지시키는 조절기전이 압도당하면서 독성이 생겨 생물학적 기능이 다시 0을 향해 감소한다. 각 영양소마다 곡선의 모양이 다르기는 해도(예 : 영양소마다 plateau 부분의 넓이가 다름) Bertrand 모델의 원리는 모든 영양소에 다 적용될 수

있다. 이 모델을 통해 영양소에 관한 두가지 사실을 끌어낼 수 있는데 첫째, 각 영양소마다 항상성 기전에 의해 조직농도와 기능이 최적상태로 유지될 수 있는 안전하고 충분한 폭로범위가 존재한다는 사실과 둘째, 모든 영양소는 안전하고도 충분한 폭로의 범위를 초과하면 잠재적으로 독성이 있다는 사실이다.

Hathcock는 이 모델을 조금 변형시켜 영양소 섭취량과 건강과의 관계를 다음과 같은 그림(Fig. 2)으로 나타냈다²⁾. 그림에서 X축은 영양소 섭취수준, Y축은 건강에 미치는 영향을 나타내고 가운데 직선을 중심으로 윗부분은 건강에 유익한 효과, 아랫부분은 건강에 유해한 효과를 나타낸다. 점 A, B, C, D, E는 각각 치사성 결핍(lethally deficient), 건강유지에 필요한 최소 섭취량, 최적 건강을 위한 섭취량, 건강과 양립할 수 있는 최대섭취량, 치사성 과잉 섭취량을 나타낸다. 이 그림에서 볼 수 있듯이 영양소 섭취수준은 치사성 결핍에서부터 치사성 과잉에 이르는 범

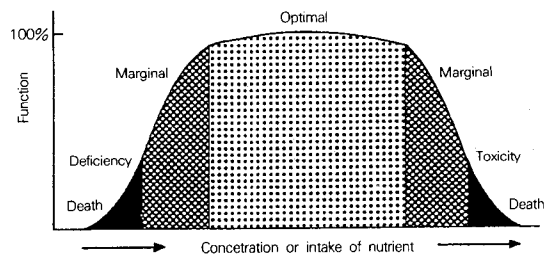


Fig. 1. Dependence of biological function on tissue concentration on intake of a nutrient. Reprinted from Mertz W. Science 213 : 1332, 1981.

영양소 섭취의 안전상한한계 필요성

위를 다 포함하고 있다.

2. 영양소 과잉섭취와 특성

지구상에 인류가 출현한 이래 비교적 최근에 이르러까지 상당히 오랜 기간에 걸쳐 인류는 늘상 에너지와 영양소 결핍 위험에 처해 있었다고 볼 수 있다. 그러나 최근에 와서는 만성퇴행성질환 유병율과 사망율이 증가하며, 이러한 질환이 식사패턴과 관련성이 깊다는 사실이 밝혀지면서 차츰 영양과잉이 영양결핍

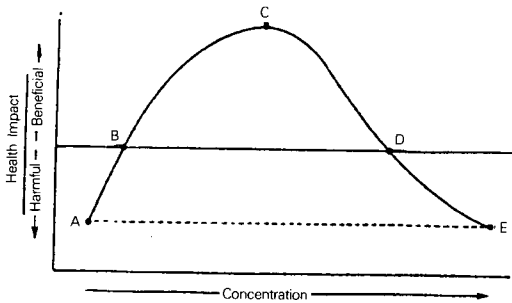


Fig. 2. Impact of nutrient concentration on health. The concentration referred to may be in diet or tissues. A, lethally low concentration ; B, minimum concentration compatible with good health ; C, concentration for optimal health ; D, maximum concentration compatible with good health ; E, lethally high concentration.

못지않게 중요한 영양문제로 대두되고 있다. 또한 이러한 문제는 더 이상 미국과 서구국가 등 일부 개발국가의 문제로 국한되어 있는 것이 아니라 우리나라를 포함하는 개발도상국가의 일부 계층 사람들의 문제로 까지 확산되고 있는 실정이다.

이에 1991년 WHO에서는 만성퇴행성질환을 예방 또는 감소시키기 위해 Table 1과 같이 그러한 질환과 관련이 있는 것으로 알려진 영양소, 즉 총지방, 포화지방산, 불포화지방산, 설탕, 단백질, 식염, 콜레스테롤의 섭취상한선(upper limit)을 제안하기에 이르렀다³⁾. 이 표에서 Lower limit는 결핍증을 예방할 수 있는 최소섭취량을 의미하며, Upper limit는 만성 퇴행성질환을 예방할 수 있는 최대섭취량을 의미한다. 총지방, 포화지방, 불포화지방은 각각 에너지의 30%, 10%, 7%로, 콜레스테롤은 하루 300mg으로, 탄수화물과 단백질은 각각 총 에너지의 75%, 15%로 상한선을 설정했으며, 설탕은 에너지의 10%, 식염은 하루 6g으로 섭취량에 상한선을 설정하였다.

탄수화물, 단백질, 지질 등 macronutrient 뿐 아니라 비타민과 미네랄 등 micronutrient의 영양과잉도 문제가 되고 있다. 물론 평상시 식사만으로는 독성을 일으킬 만큼 비타민과 미네랄을 과잉섭취하기가 매우 어렵다. 하지만 영양보충제를 사용하는 경우에는 영양소 섭취량이 보충제 없는 식사를 통해 얻을 수 있는

Table 1. The population nutrient goals

	Limits for population average intakes	
	Lower Limit	Upper Limit
Total fat	15% of energy	30% of energy
Saturated fatty acids	0% of energy	10% of energy
Polyunsaturated fatty acids	3% of energy	7% of energy
Cholesterol	0 mg/day	300 mg/day
Total Carbohydrates	55% of energy	75% of energy
Complex Carbohydrates	50% of energy	75% of energy
Dietary fiber		
non-starch polysaccharides	16 g/day	24g/day
total dietary fiber	27 g/day	40 g/day
Free sugars	0% of energy	10% of energy
Protein	10% of energy	15% of energy
Salt	not defined	6 g/day

lower limit : the minimum intake needed to prevent deficiency diseases

upper limit : the maximum intake compatible with the prevention of chronic diseases

Adapted from Nutr Rev 49 : 291, 1991

섭취량을 훨씬 증가하게 되므로 생체축적이 높게 일어나지 않는다 해도 독성이 발생할 수 있다.

여러 영양소중 독성에 대한 연구가 비교적 잘 증명되어 있는 영양소는 비타민 A이다⁴⁾. 비타민 A 섭취수준이 상피세포에 미치는 영향을 Fig. 3에서 볼 수 있다⁵⁾. 이 그림은 일반적으로 비타민 A의 결핍량과 독성량 사이의 적정섭취수준에는 약 100배의 섭취 범위가 있고, 결핍과 과잉단계가 점진적이고 양-반응(dose-dependent) 관계를 지니며, 생리적 기능이 부족하거나 과도하게 활성화되면 치사성 결핍이나 치사성 독성이 나타난다는 사실을 제시해 준다.

Fig. 3의 윗그림을 보면 비타민 A의 적정섭취범위에서는 상피세포에 squamous cell과 mucous cell이 균형을 잘 이루고 있으나 섭취량이 부족 또는 과잉

이면 상피세포의 세포분포 균형이 squamous cell 쪽으로 기울게 되며 독성량을 섭취하면 세포가 죽게 된다. Fig. 3의 밑에 있는 그림은 비타민 A 섭취수준이 기관에 미치는 영향을 나타낸 것이다. 비타민 A가 결핍되면 야맹증에서 시작하여, 각막연화증(xerophthalmia), 뇌척수압 증가(cerebrospinal fluid pressure increase), 각막각질화(keratinization), inanition, death에 이르고, 반면에 비타민 A를 과잉으로 섭취하면 홍반(erythema), 습진, 탈모증, 뼈의 exostosis, 출혈, 골절, 간독성(hepatotoxicity), 사망에 이른다. 이렇게 비타민 A를 과잉으로 섭취하면 독성이 나타나고 비록 비타민 A 처럼 독성연구가 잘 되어있지 않다 하더라도 다른 영양소들도 역시 과잉섭취하면 독성이 나타날 가능성이 있다.

하루 100,000 IU의 비타민 D를 복용시키면 특발성 고칼슘혈증(idiopathic hypercalcemia)이 나타나며⁶⁾ 임부가 과량의 비타민 D를 복용하면 태아의 생육에 장애가 생기는 것으로 보고되었다⁷⁾. 비교적 독성이 없는 것으로 알려진 비타민 E의 경우 100~1,000 IU의 복용량에서도 두통, 피로감, 근육무력감, 혈액 응고 지연, 고지혈증, 상처회복 지연 등의 부작용이 나타날 수 있다^{8,9)}. 질병치료나 예방을 위해 비타민 K를 과량으로 투여하면 고칼슘혈증, 골격형성 저해 등 독성이 나타나며 특히 인공합성된 menadione은 자연적으로 존재하는 비타민 K에 비해 독성이 크다¹⁰⁾.

한편 질병의 치료나 예방, 또는 건강 증진을 위해 자발적으로 과량의 수용성 비타민을 복용하는 사람들에게서 독성이 보고되었다. 고지혈증이나 신경증세의 치료에 사용되는 나이아신은 소화기 궤양, 간독성, 당내용력 감소 등의 독성을 나타낸다¹¹⁾. 가장 흔히 과량으로 복용되는 비타민 C는 설사, 복통, 철과잉증, 구리결핍, 수산결석 등의 부작용을 일으킨다^{12,13)}. 비타민 B⁶를 장기간 과량복용하면 감각상실, 보행장애 등의 신경증세가 나타난다^{14,15)}. 미네랄은 다른 영양소에 비해 결핍량과 독성량 사이의 적정섭취 범위가 상당히 좁은 편이며 따라서 과량을 섭취하면 독성이 쉽사리 나타날 수 있는 영양소이다.

독성이 보고되었던 비타민과 미네랄의 종류와 추정독성량을 Table 2에 종합해 보았다^{16,17)}. 체내에

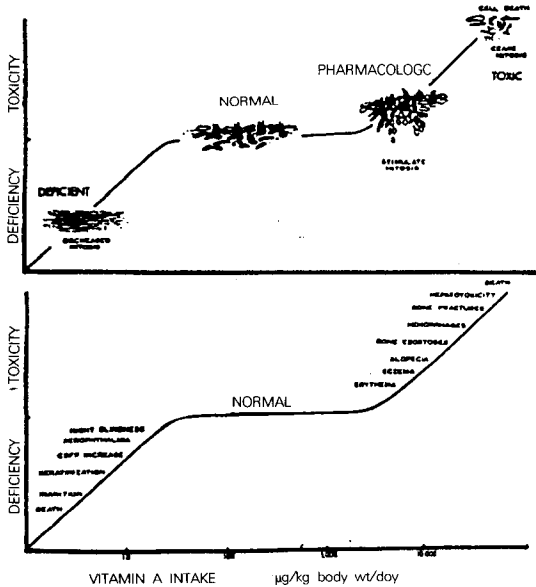


Fig. 3. (Top). Although some species variation exists in the degree of response, the effect of graded doses of vitamin A on a mucous-secreting epithelium is depicted. The physiological balance between squamous and mucous cells is depressed in favor of the former during deficiency and the latter at pharmacologic doses. Toxic levels lead to cell death. (Below). This scheme depicts the systemic expression of different organ responses to varying levels of vitamin A. Reprinted from Miller DR, Hayes KC, Nutritional Toxicology, 1982.

영양소 섭취의 안전상한한계 필요성

저장이 잘되는 지용성 비타민 A, D, E의 독성량은 각각 25,000IU, 50,000IU, 1,200IU로 보고되었다. 과잉을 섭취해도 체내에 저장이 잘 되지 않고 뇨로 배설되는 수용성 비타민의 경우도 독성이 전혀 없는 것은 아니다. 여러 수용성 비타민 중 독성이 보고된 것과 독성량은 Thiamin 300mg, 비타민 B₂ 1,000mg, niacin 500mg, 비타민 B₆ 50mg, folate 400mg, Biotin 50mg, Pantothenic acid 1,000mg 이다. 한편 미네랄의 독성에 대한 연구 보고도 있어 지금까지 알려진 이들의 독성량은 칼슘과 인이 각각 12,000mg, 마그네슘 6,000mg, 철 100mg, 아연 64.5mg, 구리 100mg, 불소 4~20mg, 요오드 2mg, 셀렌 853µg 이다. 비타민이나 미네랄의 독성 연구에 대한 자료가 축적되면서 추정 독성량에 대한 수치는 변할 가능성이 있다. 아울러 위 자료는 외국에서 행해진 연구보고를 바탕으로 종합된 것이며 비타민과 미네랄의 독성에 대한 국내 연구자료는 매우 미흡한 실정이다.

Table 2. Estimated daily adult oral minimum toxic dose

Nutrient	Estimated toxic dose
Vitamin A	25,000 IU
Vitamin D	50,000 IU
Vitamin E	1,200 IU
Vitamin C	2,000 mg
Thiamin	300 mg
Riboflavin	1,000 mg
Niacin	500 mg
Pyridoxine	50 mg
Folate	400 mg
Biotin	50 mg
Pantothenic acid	1,000 mg
Calcium	12,000 mg
Phosphorus	12,000 mg
Magnesium	6,000 mg
Iron	100 mg
Zinc	64.5 mg
Copper	100 mg
Fluoride	4-20 mg
Iodine	2 mg
Selenium	853 µg

Adapted from Hathcock JN. Pharm Time 51 : 104, 1985

3. 비타민, 미네랄 과잉섭취 위험집단과 과잉섭취원

비타민과 미네랄 과잉 섭취 위험집단으로는 어린이, 중년, 노인, 간 질환 환자, 장기건강식품 사용자, 기타 보충제 과용 우려를 지닌 특수집단이 있다(Table 3). 아직 간이나 신장 기능이 완전히 성숙되지 않아 해독이나 배설기능이 약하기 때문에 일반적으로 어린이들은 과량의 영양소를 잘 처리해내지 못할 가능성이 있으며, 반면 부모들은 좀 더 건강하고 튼튼한 아이로 키우고자 아이들에게 영양소를 필요이상으로 섭취시킬 수 있다. 신체기능이 저하되기 시작하는 중년층은 보충제에 의존하려는 경향이 높은 집단이며, 신체 허약, 질병 등으로 약물과 영양 보충제 복용 빈도가 타 연령층에 비해 높은 노인 역시 보충제 과용 위험이 있다고 볼 수 있다¹⁸⁾.

간염, 간경화, 간암 등 각종 간 질환 환자에게는 영양소 독성위험이 더욱 문제가 될 수 있는데 그 이유는 과량의 영양소도 간에서 대사가 되어야 하기 때문이다. 주기적으로 수혈을 받아야 하거나 장기간 철보충제를 복용해야 하는 경우 간비대증, 심장기능 이상, 당뇨, 내분비 변화 등의 만성 철독성이 나타난다. 특히 코가서스 인종의 남자중 6%가 철 부하에 예민한 집단으로 알려져 있다. 윌슨씨 병(Wilson's disease)을 지닌 사람은 구리중독에 특히 예민하며 신부전환자는 인(P) 독성에 예민하다¹⁹⁾.

이밖에도 장기간 동안 건강식품을 사용하는 사람, 여러가지 보충제를 많이 복용하는 임신부, 수유부, 운동경기 수행능력을 조금이라도 향상시키기 위해 여러가지 ergogenic aids를 찾게되는 직업 운동선수들²⁰⁾, 우리나라의 경우 입학시험을 준비하는 수험생들(수험생을 위한 영양제로 선전하는 제품이 있음) 역시 영양소 과잉 섭취 위험을 지닌 집단이다.

비타민과 미네랄의 과잉 섭취를 방지시키는 원천으로는 비타민과 미네랄 정제, 원기회복용 음료, 아

Table 3. Population groups susceptible to nutrient toxicity

Age groups : young, middle-aged, elderly
Patient groups : liver disease
Other subgroups : Long-term health food users, Pregnant, lactating women, Professional athletes, Vegetarians, Entrance exam preparers

침식사용 씨리얼과 음료 등 영양소가 강화된 식품, 식품 첨가물로 영양소가 첨가된 제품, 미네랄의 함량이 높은 약수의 장기음용, 각종 보약 등이 있다(Table 4).

비타민의 인공합성이 가능해지면서 비교적 저렴한 비타민 정제가 출현하였고 식품의 강화, 간 기능회복, 기억력 증진, 시력 증진, 미용, 원기회복 등의 이유로 비타민 보충제들이 시중에서 팔리며 따라서 섭취량이 증가하고 있다. 보충제를 떠나서라도 식품산업에서는 가공과정중 상실되었으리라 생각되는 비타민이나 미네랄을 식품에 강화시키는 경향이 늘어나고 있다. 비타민 C나 비타민 E는 보존제, 항산화제로 식품에 첨가되고 있다. 식품의 영양소 함량을 높여 상품가치를 높일 목적으로 영양소를 첨가하기도 한다(예 : 칼슘과 철이 강화된 치즈, 칼슘이 강화된 오렌지 주스). 많은 사람들이 음용하는 약수나 보약의 미네랄 함량에 관한 체계적인 연구조사가 없어 알 수는 없으나 이를 통한 미네랄의 섭취량도 상당히라 짐작된다.

4. 한국인의 영양보충제 섭취실태

우리나라 사람을 대상으로 보충제 섭취실태를 조사한 몇가지 연구결과를 종합하여 분석해보았다. 식생활 범국민 운동본부에서 발표한 자료에 의하면 전국민의 약 30%가 보충제를 사용하는 것으로 나타났다²¹⁾, 서울지역의 경우 18세 이상 성인의 40~80%가 앞서 이야기한 형태의 보충제를 복용하는 것으로 나타났다^{22,23)}. 노인층일수록, 수입과 생활수준 그리고 교육수준이 높을수록 보충제 복용율이 높게 나타났는데 이러한 경향은 미국과 마찬가지로였다(Table 5)²⁵⁾.

또한 비타민과 미네랄제를 보충하는 인구비율은 서울지역의 경우 18세 이상 성인의 15% 이었으며²²⁾, 전국을 대상으로 했을때 40~59세의 중년은 40%²⁶⁾,

Table 4. Sources of excessive nutrient intake

Vitamin and mineral preparations
Tonic drinks
Food fortification
Food additives
Underground mineral water
Oriental herb medicine

서울과 중소도시 임신, 수유부의 약 1/3 가량이 된다^{27, 28)}. 참고로 미국 성인의 1/3~45% 가량이 비타민, 미네랄제를 규칙적으로 복용하고 있으며 그 밖에 다른 형태의 보충제 복용까지 합하면 보충제 복용자는 55%가 된다고 보고되었다(Table 6)²⁹⁻³¹⁾. 이와같이 많은 사람들이 비타민, 미네랄, 기타 다른 영양보충제를 사용한다면 영양소의 과잉섭취에 대한 염려를 하지 않을 수 없다.

우리나라 중년 성인(40~59세)의 보충제를 통한 영양소 섭취량을 조사한 바에 의하면 일부 사람들이 영양소를 과잉섭취하고 있다는 사실이 드러난다(Table 7)²⁶⁾. 이들의 섭취량을 앞서 열거된 영양소의 추정 독성량과 비교해 볼 때 비타민 E, 비타민 B₆, 비타민 C, 철 등을 독성이 발생할 만큼 과량으로 섭취하는 사람들이 있는 것으로 나타났다. 더욱이 보충제를 복용하는 사람들이 그렇지 않은 사람들에 비해 식사를 통한 영양소 섭취량도 많을 것임을 미루어 볼 때 이들의 영양소 과잉섭취는 매우 심각하리라 판단할 수 있다.

권장량 이상으로 영양소를 섭취할때 얻을 수 있는 유익한 점에 대해서는 논란이 있다. 하지만 질병의 예방과 치료, 건강증진 등의 이유로 권장량의 몇배 내지 몇천배에 달하는 양을 상용하기도 하며 영양소로

Table 5. Use of nutritional supplements in Korea

Approximately 30 % of the total population (국민생활의식구조조사 보고서, 식생활개선범국민 운동본부, 1992)
Approximately 40-80% of the adults (이상선 등, 1990 ; 김미경 등, 1993)
Age, Income , Education, etc influence the use of supplements

Table 6. Use of vitamin and mineral supplements

Approximately 15% of the adults(≥18 yr) in Seoul area (Lee SS, et al, 1990)
Approximately 40% of the middle-aged adults(40-59 yrs) (Kim SH, 1994)
Approximately 1/3 of all adults in the US(National Health Interview Survey, 1986)
Approximately 1/3 of pregnant and lactating women (Chang NS, et al 1993)

영양소 섭취의 안전상한한계 필요성

Table 7. Nutrient intake from vitamin/mineral supplements

Nutrients	RDA	Mean Intake	Range	X RDA		
				Mean	Range	(%)
Vitamin A (IU)	2,330	6,306	2,500-11,000	2.8	1- 2	(14.8)
					2- 3	(59.3)
					≥ 4	(25.9)
Vitamin E (IU)	10	367	30- 1,401	30.2	1-24	(52.6)
					25-39	(29.0)
					≥40	(18.4)
Vitamin B ₁ (mg)	1.0-1.2	53.1	2.0-153.5	49.6	<20	(24.2)
					20-49	(28.4)
					50-79	(36.9)
					≥80	(10.5)
Vitamin B ₂ (mg)	1.2-1.5	7.8	1.4- 49.3	6.1	1- 2	(29.5)
					2- 3	(34.7)
					4- 9	(17.9)
					≥10	(17.9)
Vitamin B ₆ (mg)	1.5	5.3	1.7- 54.5	4.2	1- 2	(67.8)
					3- 4	(11.1)
					≥ 5	(21.1)
Vitamin B ₁₂ (mg)	2.0	20.4	5.0- 33.1	10.2	3	(14.3)
					3- 5	(28.6)
					≥ 6	(57.1)
Niacin (mg)	13-17	121.3	10-300	8.7	2	(7.5)
					2- 6	(45.0)
					≥ 7	(47.5)
Pantothenic acid (mg)	5.5	26.5	16.9- 50.7	4.8	1- 3	(55.2)
					≥4	(44.8)
Vitamin C (mg)	55.0	556.5	90- 2,250	10.1	1- 4	(55.2)
					5- 9	(16.7)
					≥10	(33.3)
Iron (mg)	12-18	62.0	27.0-188.2		1- 2	(56.5)
					≥ 3	(43.5)

Adapted from Kim SH. Kor J Nutr 27 : 236. 1994

강화된 식품의 이용 등으로 장기간에 걸쳐 영양소 섭취량이 권장량 이상으로 유지될 수 있으며 따라서 만성독성 위험이 발생할 수 있다. 다른 연령층에 비해 보충제 사용빈도와 유병율이 높은 노인 인구의 증가, 산업화, 소득수준 향상 역시 영양소의 만성독성 위험을 증가시키는 요인으로 작용할 수 있다.

5. 영양권장량 설정

대부분의 영양소의 경우 권장량은 질병이 없는 건

강한 집단 전체 (98%)의 필요량을 충족시키는 수준으로 설정되어 있다. 권장량은 평균필요량에다 변이 계수의 두배 (2SD) 값을 더하여 거의 모든 개인의 요구량을 충족시키도록 설정되었다. 하지만 영양소의 권장량은 영양소의 유익한 필수기능을 충족시키는 양이어야 할 뿐 아니라 모든 사람들이 섭취하기에 어떤 질병을 유발시키거나 과잉증 또는 독성을 일으키지 않는 안전한 수준으로 설정되어야 한다.

캐나다에서는 영양소 섭취수준에 결핍량, 평균 필

요량, 권장량, 안전상한선 등 4가지 기준점 (reference point)을 설정하였다(Fig. 4)³²⁾. 이중 안전상한선 (upper safe)이란 이 수준의 영양소 섭취량이 대부분의 건강한 사람에게는 안전하지만 섭취량이 더 이상 증가하면 일부 사람들에게 독성이나 과잉증, 부작용이 발생할 수 있는 수준을 의미한다. 영국에서는 Dietary reference value를 평균필요량(estimated average requirement), 평균필요량에서 표준편차의 2배 값을 뺀 수치로 몇몇 개인의 필요량을 충족시킬 수 있는 최소섭취량(lower reference nutrient intake), 그리고 표준섭취량(reference nutrient intake ; RNI) 등 세 수준으로 나누어 설정하였다³³⁾. RNI는 평균필요량에 2배의 표준편차를 더한 것으로 미국이나 우리나라의 권장량과 유사한 개념이다. 과잉증이나 독성이 알려진 영양소의 경우에는 적정섭취범위와 함께 영양소 독성을 예방할 수 있는 안전한계를 설정하는 것이 바람직하다고 생각된다.

6. 영양소의 안전한계

영양소의 독성연구를 할 때와 안전한계를 설정할 때는 식품첨가물이나 환경화학물질의 독성연구에 대한 접근방법과 유사한 방법을 이용할 수 있다³⁴⁾.

어떤 화학물질이건 안전성을 평가할 때는 독성검사를 한다. 독성검사의 목표는 독성효과의 종류, 독성의 강도 등을 정하고자 하는 것이고 특히 NOAEL (No observed adverse effect level)을 설정하고자 하는

것이다. NOAEL은 일종의 역치 (threshold)로 이 수준이하의 섭취량에서는 아무런 부작용이 나타나지 않는 수준이다. 만약 NOAEL을 알아낼 수 없다면 NOAEL 양을 많이 능가하지 않는다는 확신이 설 때 LOAEL(Lowest observed adverse effect level)을 사용하기도 한다.

화학물질의 독성평가를 할 때는 인체대상실험, 동물실험, 역학연구에서 얻은 data를 기초로 할 수 있다. 독성연구에 사람을 대상으로 하는 것은 윤리적으로 어긋난다. 따라서 대부분의 인체 독성 data는 영양소가 약물로 이용될 때에 나온 것이다. 만약 동물실험을 통해 NOAEL이나 LOAEL을 정하는 경우 영양소의 섭취는 일생내내 이루어지는 것이므로 chronic exposure 즉 생애의 85%, 또는 subchronic exposure (생애의 10% ; 쥐의 경우는 90일) data를 기초로 하는데 동물실험 data를 인체에 확대적용하는데는 여러가지 무리가 있다.

인체에 유해한 환경화학물질이나 식품첨가물의 일일 섭취허용치(acceptable daily intake ; ADI)를 설정할 때는 NOAEL을 안전계수(safety factor)로 나누어 정한다. ADI란 the maximal daily dose that is accepted for human at life-long exposure이며 안전성에 관여되는 개념이다. 일반적으로 식품첨가물이나 환경화학물질의 ADI는 NOAEL이나 LOAEL을 안전계수(동물실험의 경우는 100, 인체연구결과의 경우는 10)로 나누어 설정된다(Table 8). 안전계수는 독성실험 데이터를 확대적용하는데 고려해야할 여러가지 불확실성을 나타낸다. 예를 들면 독성물질에 대한 sensitivity의 차이(개인차, 연령차, 특별한 생리적 상태)와 대상자 수의 차이(제한된 실험동물의 수에 비해 집단 크기가 크고 다변적인 인구) 등 불확실성을 보상하는 것이다.

영양소의 경우에는 ADI 개념을 그대로 사용할 수

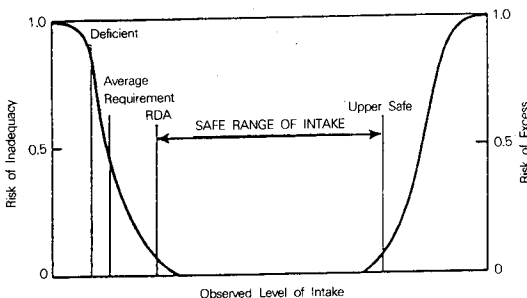


Fig. 4. The concept of a safe intake range. The safe intake range is associated with a very low probability of either inadequacy or excess for an individual selected at random from the population.

Adpted from Food and Nutritional Board, National Academy Press, Washington, DC, 1994.

Table 8. Acceptable daily intake of substances

ADI indicates the maximal daily dose of a substance that is accepted for human at life-long exposure(a safety-related concept)

In general $ADI = NOAEL / \text{safety factor}$ (100 or 10) safety factor is considered to compensate many uncertainties

영양소 섭취의 안전상한한계 필요성

없다. 식품첨가물의 ADI는 0에 가까울수록 좋다. 하지만 영양소는 필수기능을 담당하는 것으로 반드시 어느 정도 섭취해야 한다. 따라서 ADI 개념을 그대로 사용하기는 어렵고 이와 유사한 개념인 safety limit를 도입할 수 있다. 영양소의 안전한계란 우리가 잘 알고 있는 영양소의 유익한 기능을 제공하면서도 부작용을 발생시키지 않는 최대섭취량이라고 정의할 수 있고 안전한계섭취량과 독성 사이에는 충분한 여유분이 있어야 한다(Table 9).

여러 영양소의 상대적 안정성을 비교하기 위해 안전지표(safety index)라는 개념을 도입할 수 있다. 이는 약물의 therapeutic index와 유사한 개념이다. 약물의 therapeutic index (TI)는 독성량의 중앙값을 치료량의 중앙값으로 나누어 결정되며 이와 같이 영양소의 안전지표는 LOAEL을 치료량의 중앙값과 유사하다고 생각할 수 있는 영양권장량으로 나누어 계산할 수 있다(Table 10). SI 값은 여러 영양소의 상대적 독성위험도를 비교하는데 유용하다. 예를 들어 SI가 10이라는 것은 권장량의 10배까지 섭취해도 안전하다는 것이 아니라 그러한 섭취량이 안전여유분이 없다는 것을 뜻한다.

만약 인체독성 data가 충분히 있다면 영양소의 safety limit는 LOAEL을 안전계수로 나누어 정할 수 있다. 이 때 고정된 안전계수 10 을 사용할 수도 있겠으나 안전지표가 적은 영양소는 안전한계치가 권장량 이하로 내려가는 불상사가 생기므로 고정된 안전계수치를 일률적으로 적용하는 데는 무리가 따른다.

Hathcock은 권장량에 접근하면서 안전계수치가 차츰 감소하여 1에 접근하도록 조정시켜 영양소의 안전한계를 계산해냈다³⁵⁾. 이렇게 하면 안전한계가

Table 9. Safety limits of nutrients

Highest intake levels that will probably provide the recognized benefits without causing unacceptable risks of adverse effects
There should be a comfortable margin between the 'safe' and 'toxic' intakes

Table 10. Safety index of nutrients

analogous to the therapeutic index (TI) for drugs
TI=median toxic dose ÷ median therapeutic dose
for nutrients : SI=LOAEL ÷ RDA

권장량보다 적게되는 일이 없다. 그는 LOAEL과 권장량 값의 산술평균치(midpoint method ; MPM)와 기하평균치(square root method ; SRM)로 산출한 영양소의 안전한계를 추정한 바 있다(Table 11). 일반적으로 SRM이 MPM 보다 낮은 안전한계 값을 주며 따라서 SRM에 의해 계산된 Safety Limit이 안전하지 못하게 되는 확률이 더 적다. 또한 인체독성 data가 충분히 있다면 안전계수 5 이상의 값이 불필요하다고 생각되므로 안전지표 값이 25 이상인 영양소의 SL은 안전계수 5를 사용하고, 안전지표값이 25 미만인 영양소의 SL은 SRM에 의해 계산된 값을 사용할 수 있다.

비타민 A와 C의 안전한계를 위와 같은 여러 방법으로 계산해 보면(Table 12) 우선 비타민 A의 LOAEL이 25,000IU, 임신, 수유부를 제외한 비타민 A의 권장량 최고치가 2,330IU(700 RE) 이므로 따라서 안전지표는 10.7이 된다. MPM에 의한 안전한계는 13,655IU, SRM에 의한 SL은 7,632IU, 고정된 SF 10, 5, 3, 2를 사용할 때는 각각 2,500IU, 5,000IU,

Table 11. Calculation of safety limits(SL)

Midpoint method :

$$SL = (LOAEL + RDA) \div 2 \text{ (the arithmetic mean)}$$

Square-root method :

$$SL = (LOAEL \times RDA)^{0.5} \text{ (the geometric mean)}$$

from : Hathcock JN. Nutr Rev 51 : 278, 1993

Table 12. Tentative LOAEL, RI, calculated SL for vitamins A and C

Value or Method	Vitamin A (IU)	Vitamin C (mg)
Tentative LOAEL	25,000	2,000
Recommended Intake	2,330	55
Safety Index	10.7	36.4
Safety Limit, MPM	13,665	1,027
Safety Limit, SRM	7,632	332
Safety Limit, SF 10	2,500	200
Safety Limit, SF 5	5,000	400
Safety Limit, SF 3	8,300	667
Safety Limit, SF 2	12,500	1,000

Recommended Intake : The highest RDA for persons >4 years age, excluding pregnant and lactating women Adapted from Hathcock JN. Nutr Rev 51 : 278, 1993

Table 13. Tentative LOAEL, RI, calculated SL for niacin and pyridoxine

Value or Method	Niacin (mg)	Pyridoxine (mg)
Tentative LOAEL	500	50
Recommended Intake	17	1.6
Safety Index	29	31
Safety Limit, MPM	258	25.8
Safety Limit, SRM	92	8.9
Safety Limit, SF 10	50	5
Safety Limit, SF 5	100	10
Safety Limit, SF 3	166	17
Safety Limit, SF 2	250	25

Recommended Intake : The highest RDA for persons >4 years age, excluding pregnant and lactating women
Adapted from Hathcock JN. *Nutr Rev* 51 : 278, 1993

Table 14. Comparison of RfD and calculated safety limits of selected minerals

Value or Method	Manganese (mg)	Selenium (µg)	Zinc (mg)
LOAEL	10	853	64.5
RDA or ESADDI	5	70	15
RfD	7	350	20
Safety Limit, SRM	7.1	244	31.27
Safety Limit, MPM	7.5	462	40.33

ESADDI : Estimated safe and adequate daily dietary intake
Adapted from : Hathcock JN. *Nutr Rev* 51 : 278, 1993

Table 15. Application of safe limit of nutrients

Food manufacturer—food and beverage fortification
infant formula and baby food health food
Pharmaceutical Company—vitamin and mineral preparations
Tonic drink
Special formular for patients
Nutritional Policy Maker
General Public

8,300IU, 12,500IU 이다. 비타민 A의 안전지표가 25 미만이므로 이때는 SRM 에 의한 SL을 채택한다면 안전한계 값이 7,632IU가 된다. 이와 같은 방법으로 다른 비타민의 안전한계 값을 계산할 수 있다. 나이

아신과 피리독신의 safety limit에 대한 계산치가 Table 13에 있으며 이렇게 계산한 몇몇 미네랄의 safety limit양은 미국의 환경보호국(EPA)이 설정한 reference dose와도 유사한 값을 나타낸다(Table 14). 미국환경보호국의 reference dose는 평생동안 폭로되어도 아무런 해로운 효과가 발생되지 않으리라고 전문가들에 의해 결정된 수준이다.

영양소의 안전한계를 정하는 일은 비단 영양학자 뿐만 아니라 일반대중, 식품제조업체나 의약학계 종사자, 나아가서는 영양정책 수립자들 모두의 관심이 된다(Table 15). 영양소의 안전한계를 정량적으로 바르게 설정하려면 과량의 영양소를 장기간 섭취할 때 나타나는 만성독성 data 를 충분히 확보해야겠고 영양소 독성 데이터 수락기준(acceptance criteria)이 잘 설정되어야 겠으며 이를 위하여는 영양학자, risk assessment 전문가들로 구성된 특별한 위원회 구성이 필요하다고 생각된다.

Literature cited

- 1) Mertz W. The essential trace elements. *Science* 213 : 1332-1338, 1981
- 2) Hathcock JN. Nutritional toxicology introduction and scope. In : Hathcock JN, ed. *Nutritional toxicology*, Vol 1. New York, Academic Press 1982
- 3) Anonymous. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. A report of the WHO study group on diet, nutrition and prevention of noncommunicable diseases. *Nutr Rev* 49 : 291-301, 1991
- 4) Hathcock JN, Hattan DG, Jenking MY, McDonald JT, Sundaresan PR, Wilkening VL. Evaluation of vitamin A toxicity. *Am J Clin Nutr* 52 : 183-202, 1990
- 5) Miller DR, Hayes KC. Vitamin excess and toxicity. In : Hathcock JN, ed. *Nutritional toxicology*, Vol 1, New York, Academic Press, 1982
- 6) Paterson CR. Vitamin D poisoning : Survey of causes in 21 patients with hypercalcemia. *Lancet* 1 : 1164, 1980
- 7) Chan GM, Buchino JJ, Melhorn D, Bove KE, Steichen JJ, Tsang RC. Effect of vitamin D on pregnant rabbits and their offspring. *Pediatr Res* 13 : 121, 1979
- 8) Ehrlich HP, Tarver H, Hunt TK. Inhibitory effects

영양소 섭취의 안전상한한계 필요성

- of vitamin E on collagen synthesis and wound repair. *Ann Surg* 175 : 235, 1972
- 9) Farrell PM, Bieri JG. Megavitamin E supplementation in man. *Am J Clin Nutr* 28 : 1381, 1975
 - 10) Hayes KC, Hegsted DM. Toxicity of the vitamins. In : Toxicants occurring Naturally in Foods. (ed. National Research Council), Natl Acad of Scie, Washington, DC, 1973
 - 11) Patterson DJ, Dew EW, Gyorkey F, Graham DY. Niacin hepatitis. *South Med J* 76 : 239-241, 1982
 - 12) DuBruyn DB, DeKlerk WA, Liebenberg NW. High dietary ascorbic acid levels and oxalate crystallization in soft tissues of baboons. *S Afr Med J* 52 : 861, 1977
 - 13) Roth DA, Breitenfeld RV. Vitamin C and oxalate stones. *J Am Med Assoc* 237 : 768, 1977
 - 14) Schaumburg H, Kaplan J, Windebank A, Vick N, Rasmus S, Pleasure D, Brown M. Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. *N Engl J Med* 309 : 445-448, 1983
 - 15) Parry GJ, Bredesen DE. Sensory neuropathy with pyridoxine abuse. *Neurology* 35 : 1466-1468, 1985
 - 16) Hathcock JN. Quantitative evaluation of vitamin safety. *Pharm Times* 51 : 104-117, 1985
 - 17) National Research Council (US) Committee on Diet and Health. Diet and Health : implications for reducing chronic disease risk. *National Academy of Sciences* pp509-525, 1989
 - 18) Read MH, Graney AS. Food supplement usage by the elderly. *J Am Diet Assoc* 80 : 250-253, 1982
 - 19) Campbell TC, Allison RG, Fisher KD. Nutrient toxicity. *Nutr Rev* 39 : 249-261, 1981
 - 20) Weight LM, Myburgh KH, Noakes TD. Vitamin and mineral supplementation : effect on the running performance of trained athletes. *Am J Clin Nutr* 47 : 192-195, 1988
 - 21) 국민 식생활 의식구조 조사보고서. 식생활개선 범 국민운동본부, 1992
 - 22) 이상선 · 김미경 · 이은경. 서울지역 성인의 영양보충제 복용실태. *한국영양학회지* 23 : 287-297, 1990
 - 23) 김미경 · 최보율 · 이상선. 영양보충제 복용에 영향을 미치는 인자에 관한 연구. *한국영양학회지* 25 : 264-274, 1992
 - 24) Gregor JL. Food, supplements and fortified foods : Scientific evaluations in regard to toxicology and nutrient bioavailability. *J Am Diet Assoc* 87 : 1369-1373, 1987
 - 25) Block G, Cox C, Madans J, Schreiber CB, Licital L, Melia N. Vitamin supplement use by demographic characteristics. *Am J Epidemiol* 127 : 297-309, 1988
 - 26) 김선효. 중년기의 비타민, 무기질 보충제 복용실태 조사. *한국영양학회지* 27 : 236-252, 1994
 - 27) 강명화 · 장남수. 임신부와 수유부의 엽산섭취량이 혈청엽산농도에 미치는 영향. *한국영양학회지* 26 : 433-442, 1993
 - 28) Chang NS, Kim KH, Chung HK, Song ES. Maternal vitamin B-6 intake and pyridoxine status of Korean newborns at parturition. *Kor J Nutr* 27(9), 1994
 - 29) Stewart ML, McDonald JT, Schucker RE, Henderson DP. Vitamin/Mineral supplement use : Telephone survey of adults in the United States. *J Am Diet Assoc* 85 : 1585-1590, 1985
 - 30) Medeiros DM, Bock MA, Ortiz M, Raab C, Read M, Schutz HG, Sheehan ET, Williams DK. Vitamin and mineral supplementation practices of adults in seven western states. *J Am Diet Assoc* 89 : 383-386, 1989
 - 31) Anonymous. Use of vitamin and mineral supplements in the United States. *Nutr Rev* 48 : 161-162, 1990
 - 32) Food and Nutrition Board. How Should the Recommended Dietary Allowances be Revised ? National Academy Press, Washington, DC, 1994
 - 33) COMA(Committee on Medical Aspects of Food Policy). Dietary Reference Values for Food Energy and Nutrients for the United Kingdom. Report of the Panel on Dietary Reference Values of the Committee on Medical Aspects of Food Policy. Department of Health, Report on Health and Social Subjects, No. 41. London : HMSO, 1991
 - 34) Hathcock JN. High nutrient intakes - the toxicologist's view. *J Nutr* 119 : 1779-1784, 1989
 - 35) Hathcock JN. Safety limits for nutrient intakes : Concepts and data requirements. *Nutr Rev* 51 : 278-285, 1993