

임신기와 수유기의 엽산 영양

- 총 설 -

임 현 숙

전남대학교 식품영양학과

Folate Status in Pregnant and Lactating Women

Hyeon-Sook Lim

Dept. of Food and Nutrition, Chonnam National University, Kwangju 500-757, Korea

Abstract

During pregnancy and lactation, folate status is important because folate requirements increase during the periods as well as maternal folate status influences on pregnancy outcome and human milk folate; especially folate deficiency around periconceptional period may induce neural tube defects(NTDs) of fetus. There have been a plenty of evidences that maternal folate status deteriorates during pregnancy and lactation if folate needed is not sufficiently provided. The Public Health Service of the United States recommends all child-bearing women to intake 0.4mg of folate daily, and the Food and Drug Administration passed the rules and regulations which permit to enrich folate to cereal products in 1996 to improve the folate status of child-bearing women and to reduce the rate of occurrence of NTDs. Many authors have insisted that the current recommended dietary allowances of folate for Americans are too low to maintain good folate status. There are little data about Korean folate status including pregnant and lactating women. A couple of reports indicated that the folate intakes of Korean pregnant and lactating women are below the Korean RDAs of folate and serum folate levels of them are subnormal. The authors insisted that folate deficiency may be a nutritional problem as prevalent as iron deficiency in Korean pregnant and lactating women. Therefore, it is worth to review the assessment methods of folate status of pregnant and lactating women, folate RDAs for them, the relationships between maternal folate status and pregnancy outcome as well as human milk folate, the methods to increase folate intake, and the problems of large dose of folic acid supplementation.

Key words: folate, pregnancy, lactation

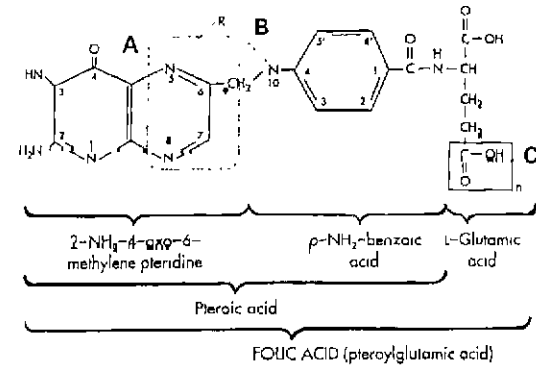
서 론

비타민 B 중의 하나인 folate는 1945년에 악성 빈혈에 치료 효과를 나타내는 간에 들어 있는 인자를 찾던 중에 발견되었다. Folate는 통상 folic acid라 불리는 pteroylmonoglutamic acid와 분자구조 및 영양적 기능이 유사한 화합물들을 일컫는다. Folic acid는 pteridine 고리구조에 methylene 결합으로 연결된 *p*-amino-benzoic acid(PABA)분자와 peptide 결합으로 연결된 glutamic acid 한분자를 지니고 있다(Fig. 1). 합성 비타민인 folic acid는 folate 중 가장 산화된 상태로 안정하며 자연계에는 거의 존재하지 않으나 비타민 제제 또는 식품 강화에 folate 급원으로 사용된다. 대부분의 식물체나 동물체에 존재하는 자연계의 folate는 산화 상태

에 따라 단일탄소 단위가 formyl, methyl, methylene, 또는 methenyl기 등 다양하며 carboxyl기에 하나에서 열한개까지의 glutamic acid가 결합되어 있다. Folate 함량이 높은 식품은 밀배아, 간, 신장, 이스트, 녹색 채소류, 감귤류 및 두류이며(1) 150여종의 다양한 folate 분자가 존재한다. 이 비타민의 수송 형태는 5-methyl tetrahydrofolate이며, 활성형 조효소 형태는 주로 다섯 개의 glutamic acid 분자를 지닌 polyglutamate로 5, 6번 및 7, 8번 위치에 수소 원자가 첨가된 tetrafolate이다. 이 조효소는 단일탄소 단위의 운반체로 중심 역할을 수행한다. 따라서 이 비타민은 핵산 또는 아미노산의 대사와 관련된 반응에 필수적으로 요구된다.

그러므로 적절한 folate 영양상태의 유지는 평생을 통해 중요하나 특히 DNA, RNA 및 아미노산의 생합

⁸ 이 논문은 1995년도 전남대학교 연구년 교수 연구비에 의해 지원되었음



- A: Area of molecule that can be reduced to form 7,8-dihydrofolate and 5,6,7,8-tetrahydrofolate. Foliates carry out their metabolic function as carriers of one-carbon units in tetrahydroforms.
- B: One-carbon units are attached to positions 5 or 10 or may bridge between carbons 5 and 10.
- C: Site of attachment of extra glutamic acid residues for formation of polyglutamates, $n=1$ to 10. Most naturally occurring forms of folate are polyglutamates.

Fig. 1. Chemical structure of folic acid.

성, 조혈, 태아의 성장 등으로 동화작용이 촉진되어 있는 임신기에 그 중요성이 더욱 강조된다. 임신기에 folate의 체내 저장량이 고갈되면 세포분열에 손상이 야기되며, 그 결과 거대적아구성 빈혈 등의 임상증상이 나타나고 유산, 태반박리, 태아의 신경관 손상(neural tube defects: NTDs) 등의 기형 유발 등 부정적인 결과가 초래될 수 있다(2). 임신기에 규칙적으로 folate 보충제를 섭취하지 않은 임신부의 24~60%에서 거대적아구가 생성된다는 보고가 있다(3). 이러한 이유로 임신과 folate 영양과의 관계에 대해 많은 연구가 수행되었다.

수유기에는 모유생성을 위해 평상시보다 folate 필요량이 증가되므로 임신기와 마찬가지로 수유기도 folate의 영양면에서 볼 때 취약한 시기라 할 수 있다. 수유로 인해 모체의 folate 영양상태가 악화될 수 있다는 사실이 보고되었으며, 수유부도 folate 섭취량이 부족할 때 거대적아구성 빈혈증을 보인다(4). 모유의 folate 함량은 상당히 일정하게 유지되는데 모체의 folate의 섭취량이 부족할 때에는 모체의 저장분을 사용하여 모유의 folate 함량을 유지한다는 점이 밝혀졌다(5,6). 그럼에도 불구하고 임신기간 중 folate를 보충급여받은 여성 중 분만 후 수유기간에 계속해서 folate를 보충섭취하는 경우는 드물다. 아직까지 모유분비를 통한 1일 folate 손실량이 얼마인지 확실하게 알려져 있지 않으며, 따라서 수유부의 folate 권장량 설정의 배경도 확신을 주지 못하고 있다. 모유는 영아의 성장에 요구되는 적정량의 folate를 공급하는 것으로 알려져 있으나 이와같

은 이유로 영아에게 공급되는 folate량이 얼마인지 아직 정확하게 모른다.

또한 최근에는 folate 결핍이 동맥경화증의 독립적 위험인자인 homocysteine의 혈장 수준을 높인다는 점(7-9), 결장암 발생율을 증가시킨다는 점(10) 및 자궁경부에 이형성증을 야기시킬 수 있다는 점(11,12) 등에서 folate 영양의 중요성이 새로운 측면에서 인식되고 있다.

그럼에도 불구하고 한국의 경우 folate 영양에 관한 연구는 거의 없는 실정이다. 1996년에 비로소 folate 권장량(13)이 설정되기는 하였으나 한국인에 관한 기초 자료가 없어 FAO/WHO의 기준(14)과 Sauberlich(15)의 연구 성적을 이용하였다. 한국인의 경우 채소류 섭취량이 많은 인구 집단으로 생각되나 장 등(16,17)의 보고에 따르면 약 40%의 가임기 여성이 혈청 folate 농도로 판단할 때 folate 결핍상태에 있었으며, 일부 임신부, 수유부 및 가임 여성의 folate 섭취량이 권장량에 비해 낮았다. 또한 임신부의 거대적아구성 빈혈 발생율이나 NTDs 발생율에 관한 통계자료도 없는 실정이다. Folate 영양의 중요성에 비추어 볼 때 이 분야에 대한 많은 관심이 요청된다.

따라서 본 고에서는 임신기와 수유기 여성을 중심으로 folate 영양상태와 임신의 소산 및 태아의 신경관 손상과의 관계, 모유의 folate 농도, folate 영양상태의 평가 방법, folate 섭취량 증가 방안, folic acid 다량 섭취에 따른 문제점 등에 대해 살펴보고자 한다.

임신·수유 여성의 folate 영양상태의 평가

임신·수유 여성의 folate 영양상태를 평가하는 생화학적 지표의 기준에 대해 아직 체계적으로 연구된 바 없다. 비임신 여성의 경우 folate 영양상태는 일차적으로 혈청 folate 수준으로 평가된다. 혈청 folate 수준은 조직의 folate 저장량을 정확하게 반영하지 못하나 단기간의 folate 평형상태는 예민하게 나타낸다. 극저 folate 식사를 섭취하면 약 일주일 후에 혈청 folate 농도가 저하되는데(4), 일반적으로 3ng/ml 미만을 결핍 상태로, 3~6ng/ml을 결핍 경계역으로 평가한다(18-21). 따라서 이보다 높은 수준인 60ng/ml 이상이 바람직한 수준이다. Lewis 등(22)은 혈장 homocysteine 농도의 상승을 억제할 수 있는 바람직한 혈청 folate 수준은 6.6ng/ml 이상이라고 하였다.

그러나 혈청 folate 수준만으로는 체내 저장량에 관한 정보를 알 수 없다. 따라서 음성 평형의 제 2단계는 조직 folate의 고갈상태로 적혈구의 folate 함량을 측정

함으로써 평가되는데 이는 조직(간)의 folate 저장량이 적혈구 folate 수준의 감소와 평행하여 일어나기 때문이다(23). 그러나 임신기에 folate가 급속히 고갈되는 경우 적혈구의 folate 농도를 통한 folate 결핍증의 진단은 결핍상태를 낮게 평가하는 문제점을 갖는다. 대체로 140 ng/ml(24), 150ng/ml(19), 또는 157ng/ml(21) 미만을 결핍상태라고 판정한다.

임신·수유부의 folate 영양상태를 평가하는 기능적 지표에 관한 연구도 거의 이루어진 바 없다. 비임신 여성에 일반적으로 사용되는 지표로 중성구핵 과분절도, formiminoglutamic acid의 뇨중 배설량, deoxyuridine suppression test(dUST) 및 거대적아구 생성도 등이 있다. 중성구핵 과분절도는 folate 결핍시 DNA 생합성의 장애로 인해 혈구의 형태가 변화되어 혈액학적 또는 기능적 초기 증상으로 중성구핵의 과분절증을 나타낸다(25). 그러나 임신기 중에 중성구는 저분절 경향을 보이기 때문에 임신부의 경우 이 지표의 진단적 가치가 약하다는 지적이 있다(26). Folate의 결핍증 진단에 histidine 부하 실험이 사용되기는 하는데 이는 folate 결핍시 histidine의 대사산물인 formiminoglutamic acid가 glutamic acid로 원활히 전변되지 못하고 축적되어 이의 뇨중 배설량이 증가되기 때문이다(27). Folate의 저장량이 고갈되었음을 나타내주는 생화학적 지표로 dUST가 이용되기도 하는데, 골수 또는 임파구 등 분열하는 세포를 배양하여 측정하는 이 방법은 folate에 의존적인 효소반응이 저하된 정도를 나타내 준다(28,29). 그러나 dUST가 혈청 또는 적혈구 folate와의 상관성이 약하다는 평가가 있으며(30), 임신·수유 여성에게서는 아직 평가된 일이 없다. 조직의 folate 저장량이 고갈되었을 때 마지막으로 나타나는 임상증상은 거대적아구성 빈혈이다. Folate 결핍 한달 이내에 골수에서 거대적아구가 생성되며 이들이 순환혈에 나타나기까지는 서너달 걸린다. 이때는 거의 모든 생화학적 지표들이 비정상 수준을 보이게 된다. Jacob 등(31)은 최근 혈장 homocystine 수준의 증가 정도로 기능적 folate 결핍증을 진단할 수 있다고 하였고, 한편 혈장 homocystine 농도로 적정한 혈청 folate 수준을 판정하기도 한다(22).

임신·수유 여성의 folate 권장량

임신기간 중 folate의 보충급여 계획이 여러 나라에서 실시되고 있음에도 불구하고 임신의 소산에 좋은 영향을 나타내는 folate의 효과적인 최소 필요량이 얼마인지에 대해 아직 확실하게 알려져 있지 않다. 한국인의 folate 권장량은 FAO/WHO의 기준(14)과 Sauberlich

(15)의 연구결과를 절충하여 남녀 성인의 권장량을 모두 250 μ g으로 정하였고, 임신부의 경우 200~300 μ g이 추가로 소요된다는 동 FAO/WHO의 기준에 따라 250 μ g을 추가하여 500 μ g으로 설정하였다. 현행 미국의 folate 권장량(32)은 무folate 식사시의 folate 불가피 손실량을 남녀 성인 모두 체중 kg당 1 μ g으로 추정하였고, 이에 식품에 함유된 folate의 이용율 50%와 확실한 자료는 없지만 무folate 식사시에 folate의 이용이 보다 효율적일지도 모른다는 점을 감안해 최저 요구량을 체중 kg당 3 μ g으로 보정하였으며, 여기에 개체간 변이 30%를 적용하여 18세 이상 성인 여성에게는 180 μ g을, 남성에게는 200 μ g을 설정하였다. 임신부에게는 임신으로 인한 일일 부가요구량을 220 μ g으로 추정하여 400 μ g을 섭취하도록 하였다. 그러나 현행 folate 권장량은 1989년에 공포된 이후 임신·수유 여성을 포함하여 특정 위험집단의 경우 안전섭취량을 충족시키지 못할 수 있다고 비판받아 왔다(1,33), 즉, O'Keefe 등(34)은 비임신·비수유성인 여성이 현행 folate 권장량(0.2mg)을 섭취하면 혈청과 적혈구의 folate 농도가 저하되며 혈장 homocysteine 수준은 상승되는 경향을 나타내므로 양호한 folate 영양상태를 유지하는데 충분하지 않다고 하였다. Sauberlich(15)도 잘 조절된 분석적 연구를 통해 folate가 고갈된 비임신 비수유 여성이 정상적인 혈청 folate 수준을 회복하고, 고갈분을 보충하기 위해서는 최저 0.2~0.25mg의 folate를 섭취해야 하며, 따라서 권장량은 0.3mg이 되어야 한다고 하였다. Jacob 등(31)은 성인 남성에게 folate 결핍증을 야기시킨 후 현행 성인 남성의 folate 권장량(0.2mg)을 이들에게 급여하였으나 대부분의 피험자에서 혈장 homocysteine 수준이 정상화되지 않았다고 보고하였다. 이러한 결과들은 folate의 섭취량이 부족하였거나 전변율이 증가되었거나 등의 이유로 기능적 folate 결핍증을 보이는 경우 현행 권장량은 개체간 변이를 충분히 보장하는 안전한 선이 못된다는 점을 시사하여 준다.

한편 임신 중 특정 조직의 folate 필요량이나 folate 대사에 관해서도 잘 알려진 바 없으나 태아와 태반의 총 folate 함량은 만기시 약 0.8mg으로, 이값은 임신기간 중 모체로부터 태아쪽으로 수송되는 folate량이 하루에 5 μ g 정도임을 나타내 준다(19). 그러므로 이들 조직에서의 folate 이용율에 대한 지식은 없으나 태아쪽으로의 folate 수송량은 임신으로 인한 folate 요구량 증가에 크게 영향을 끼치지 않는다고 볼 수 있다. 이외에 임신기간 중의 folate 요구량 증가에 영향을 끼치는 다른 이유로 임신기간 중 folate 이화속도의 증가(35,36) 또는 folate 재흡수율의 감소(37)를 들 수 있다. Folate 이화

속도의 증가는 본질적으로 임신에 따른 현상으로 이해되며, 이로 인한 잉여의 folate 요구량은 하루에 약 0.2~0.3mg으로 추정된다. Hansen과 Rybo(38)는 임신부에게 매일 100mg의 folic acid를 보충급여한 결과 일반적으로 임신이 진행되면서 나타나는 혈청 folate 수준의 감소현상을 막을 수 있었으나 50mg의 보충급여로는 이러한 효과를 얻을 수 없었다고 하였다. Chanarin 등(39) 역시 임신부에게 매일 100mg의 folic acid를 보충급여한 실험을 수행하였는데 적혈구의 folate 함량이 증가되는 현상을 보고하였다. 한편 Colman 등(40,41)은 식품에 함유된 folate로는 매일 300mg을 추가로 섭취해야 임신기에 나타나는 folate 결핍증을 예방할 수 있다고 하였다.

수유를 유지하는데 요구되는 folate량이나 수유부에서의 folate 이용성에 대해서도 확실하게 알려진 내용이 없다. 따라서 수유부의 folate 요구량은 모유로 분비되는 folate 함량을 추정하여 비수유·비임신 성인 여성의 folate 요구량에 이를 더하여 간접적으로 얻어지고 있다. 미국(32), 영국(42), 캐나다(43) 및 FAO/WHO(14)의 권장량이 상당히 일치되는 것은 모두 근사한 방식으로 권장량을 설정하였기 때문이다. 즉, 모유의 folate 함량을 40~60mg/ml로 보고 1일 모유 분비량을 750~850ml로 보아 모유를 통한 1일 folate 분비량을 60~100 μ g으로 추정하였으며, 식사를 통해 섭취되는 folate의 흡수율을 50~70%로 추정하여 수유에 요구되는 folate량을 100 μ g으로 계산하였다. 그후 이를 비임신·비수유 성인 여성의 folate 권장량에 더하였다. 미국인 수유부의 folate 권장량이 280 μ g인 것은 비임신·비수유 성인 여성의 folate 권장량 180 μ g에 이를 더하였기 때문이다. 한국인 수유부의 경우(13)는 모유의 folate 함량을 50~60ng/ml로 보았고 1일 모유 분비량은 750ml로 보았으며 여기에 folate 흡수율 50% 및 변이계수 12.5%를 적용하여 100 μ g을 비임신·비수유 성인 여성의 folate 권장량 250 μ g에 더하여 350 μ g으로 정하였다. 그러나 최근 Picciano(6)는 모유의 folate 함량이 100ng/ml에 달한다는 보고(44)를 하였으며, 혼합식사에 함유된 folate의 흡수율이 약 50% 정도라는 점(15) 등을 고려하여 수유부의 folate 권장량은 500 μ g이 되어야 한다고 하였다. 그러나 최근에 보고된 Tamura 등(45)의 실험 결과에 따르면 지금까지 식품의 folate 함량이 5배 정도 낮게 평가되었으며 따라서 folate의 이용율은 5배 정도 높게 평가되었음을 알 수 있다. 그러므로 보다 신뢰성있는 권장량을 얻기 위해서는 folate 측정방법의 확립은 물론 체계적인 대사 실험이 수행되어야 할 것이다.

임신기의 folate 영양상태와 임신의 소산

임신기에 folate를 보충섭취시킨 실험결과는 피험자가 저개발국의 여성인 경우 일관성있게 신생아의 출생시 체중을 증가시키는 효과를 나타내었으며(46,47), 이외에도 신생아의 Apgar score에 바람직한 영향을 끼쳤고 모체의 감염율을 저하시켰다는 보고(48) 등은 임신기간 중 적정한 folate 영양상태의 유지는 임신의 소산에 긍정적인 결과를 가져온다는 점을 시사하여 준다. 한편, 피험자가 개발국의 여성인 경우에는 신생아의 체중에 대한 영향보다는 NTDs의 발생 위험을 감소시키는 효과에 관해 초점이 맞추어져 왔다. 왜냐하면 anencephaly, spina bifida, encephalocele 등을 포함하는 NTDs는 영유아의 사망과 심각한 장애를 야기시키는 가장 흔한 출생시 결함 중의 하나이기 때문이다. 미국의 NTDs 발생율은 대략 1000명 출생아당 1명이며 감소되는 추세를 보이고 있으나(49) 다른 출생시 결함의 발생율과 비교할 때 오히려 증가현상을 보이고 있다고 분석된다(50). NTDs 발생율의 감소현상은 부분적으로 산전 진단기술의 발달과 folic acid 또는 folic acid를 포함하는 복합비타민제의 복용효과 때문이라고 설명되고 있다. 미국에서는 1950년대 말부터 임신기간 중에 호발되는 거대적아구성 빈혈의 발생을 예방하기 위해 folic acid 보충제가 광범위하게 사용되고 있으며, 일반적으로 임신 전후기용 복합비타민제는 0.4~1.0mg의 folic acid를 포함하고 있다. Spina bifida를 포함해 NTDs의 발생에 여러 유전적인 요인 또는 지리적, 사회 경제적 및 영양적인 환경요인이 관여하리라 생각되나 folic acid의 보충급여에 의해 NTDs 발생이 예방될 수 있다는 점이 밝혀지기 전까지는 NTDs의 일부 사례만이 염색체 이상 등 유전적인 원인에 의해 발생된다고 밝혀졌을 뿐 대부분의 원인은 모르는 상태였다. 유전적인 원인으로 인한 folate 흡수과정의 결함, 이용단계의 결함 또는 표적기관의 감수체의 결함 등을 생각해 볼 수 있다(2).

지난 20여년 동안 임신 전후기에 복합비타민제를 복용하는 것이 NTDs의 재발율을 감소시킬 수 있는지에 대해 많은 관심이 주어져 왔다. 이는 한번 NTDs를 경험한 여성의 경우 다음번 임신에서의 재발율이 2~3% 정도로 높기 때문이다(51). Smithells 등(52)은 1976년에 NTDs를 지닌 영아를 분만한 여성은 적혈구의 folate 함량이 정상아를 분만한 여성에 비해 낮으며, 사회경제적 수준이 낮은 집단의 여성은 NTDs를 지닌 영아를 분만하는 사례가 높다는 점을 보고하였으며, 이후 동 연구자들은 이들에게 매일 0.36mg의 folic acid를 보충급여하여 NTDs의 재발을 예방하는데 상당한 효과를 얻었다(53,54). 이외에 여러 연구들(55,56)도 임신 전후

기에 하루에 0.4~0.8mg의 folic acid를 함유하는 복합 비타민제를 복용하거나 또는 식사를 통해 다량의 folate를 섭취하는 것이 NTDs 재발생율 감소와 상관이 있음을 밝혔다. 그러나 80년대에 수행된 이 연구들은 실험대상자를 임의 선정하지 않은 점(53,54), 대조군을 설정하지 않은 점(55), folic acid 급여량을 밝히지 않은 점(56), 또는 피험자가 대표 집단이 아닌 점 등의 제한점들 때문에 신뢰성을 인정받지 못하였다. 그리하던중 1991년에 Medical Research Group에 의해 5개 국가에서 공동으로 NTDs를 경험한 임신부를 대상으로 수행된 대규모의 연구결과를 이를 확증하여 주었다(57). 즉, 임신 전후기에 하루 4mg의 folic acid를 보충급여한 결과 NTDs 재발율을 72% 감소시켰음을 보여주었다. 이 연구는 저수준의 folic acid 보충급여가 NTDs 재발율의 감소에 미치는 효과에 대하여는 언급하지 않았다. 그러나 이후 Werler 등(58)은 사례 조절 연구를 통해 임신 전후기에 매일 복합 비타민제를 섭취한 집단의 NTDs 초발 위험율은 0.4(95% 신뢰구간)이었는데 비해 섭취하지 않은 집단은 0.9로 NTDs 초발율도 하루에 0.4mg 정도의 folic acid 보충급여로 감소시킬 수 있음을 시사해 주었다. Daly 등(59)은 아일랜드 여성을 대상으로 한 연구에서 산전관리를 받고자 첫 내원했을 때 측정된 임신 여성의 혈장 및 적혈구의 folate 수준과 NTDs 발생율 사이에 강력한 음의 상관이 있음을 발견하였다.

그러나 folic acid의 보충이 NTDs 발생을 어떻게 예방하는지 그 기전이 아직 분명하지 않다. Wild 등(60)은 NTDs를 경험한 여성과 그렇지 않은 여성 간에 folate의 대사가 다를지도 모른다고 언급하였다. 즉 정상 여성은 folate의 섭취량이 적거나 요구량이 많을 때 간으로부터 folate를 용이하게 방출하여 혈청 folate 수준을 정상적으로 유지하는데 비해 NTDs를 경험한 여성의 경우는 이러한 대사적 적응에 문제가 있는 것으로 보인다. 이러한 내용은 Hibbard와 Smithells(61)가 제안한 것처럼 folate 대사의 결함이 유전적으로 결정될 수도 있으며 인종마다 다를 수 있음을 시사하여 준다. 만일 인종 간에 신경관이 folate에 반응하는 정도가 상이하거나 또는 folate 요구량이 다르다면 영국이나 항가리 등 NTDs 발생율이 높은 나라에서 보이는 NTDs 감소율이 미국처럼 발생율이 낮은 나라에서도 나타날 것 인가하는 의문이 제기된다.

수유기의 folate 영양상태와 모유의 folate 함량

수유부의 folate 영양상태는 일반적으로 그들 영아의 성장이 양호하고 모유의 folate 함량이 정상치를 보

이는 경우 적합한 것으로 추정된다. 그러나 부유한 인구 집단의 건강한 수유부들이 folate가 고갈된 상태를 보인다는 보고가 있다. 즉 스웨덴 여성의 경우, 적혈구의 folate 함량이 극히 낮은(<66ng/ml) 여성이 분만시에는 10%이었으나 수유 9주에는 33%로 증가되었다고 하였고(62), 매일 100µg의 folic acid 보충제를 섭취한 핀란드 수유부 중 3~5%가 정상치(<3ng/ml)보다 낮은 혈청 folate 농도를 보였다(63). 그럼에도 불구하고 이들 영아의 folate 영양상태나 성장상태는 정상이었다. 임신기에는 folic acid 보충제를 섭취하였으나 수유기에는 섭취하지 않은 미국 여성의 경우 식사를 통한 1일 folate 섭취량이 290µg이었음에도 수유 1개월에 모체의 folate 영양상태가 불량해졌다고 하였다(64). Metz(4)는 혈청과 모유의 folate 함량이 모두 5ng/ml 미만을 보이는 거대적아구성 빈혈증의 수유부들에게 100 또는 200µg의 folic acid를 매일 공급하였는데 4일 후에 모유의 folate 함량은 60ng/ml로 증가되었으나 모체의 혈청 folate 농도는 18일까지도 상승되지 않았다고 하였다. 한편 모체의 folate 영양상태가 정상이고 모유의 folate 함량도 정상인 경우, folic acid의 보충급여는 모체의 혈청 또는 적혈구의 folate 농도는 높이나 모유의 folate 함량에는 영향을 끼치지 않는다는 보고들(65,66)도 모유의 folate 함량이 일정하게 유지되는 기전이 있음을 다른 측면에서 확인하여 준다. 이러한 내용들은 모체의 folate 저장분이 모유의 folate 함량을 유지하는데 사용되며, 따라서 수유는 모체의 folate 영양상태를 악화시킬 수 있으며, 모유의 folate 함량은 모체의 folate 결핍이 극히 심한 경우에는 저하된다는 점 및 이때 섭취되는 folate는 조혈조직보다는 유선 상피세포에서 우선 사용된다는 점을 시사하여 준다.

그럼에도 불구하고 지금까지 보고된 모유의 folate 함량은 23~141ng/ml로 연구자 간에 상당한 변이를 보이고 있다(64-70). 이러한 변이는 각 연구마다 피험자의 folate 영양상태, 시료 채취 시기 및 방법 또는 folate 분석방법의 상이함 때문이라 생각된다. Udipi 등(69)은 모유의 folate 함량이 1일 변이를 보인다는 점을 발견하여 대표성있는 시료 채취의 필요성이 있음을 보여주었고, 생물학적 시료에 미량으로 들어있는 folate 함량을 정확히 분석하기 위한 시도들(45)이 계속되고 있어 모유의 folate 함량을 정확하게 얻어내기 위한 보다 개선된 분석방법이 곧 확립되리라 생각된다.

Folate 섭취량 증가 방안

위에서 살펴본 바대로 임신 전후기에 일상식사에 함유된 folate 이외에 folic acid 보충제를 섭취하면 신생

아의 NTDs 발생 재발을 및 초발율을 감소시킬 수 있다는 증거가 축적되면서 1992년에 미국의 Public Health Service에서는 모든 가임기 여성(15~44세)은 하루에 0.4mg의 folic acid를 섭취하도록 권장하였고 이미 NTDs를 경험한 여성이 다시 임신을 계획하는 경우 임신 한달 전부터 임신 일삼분기까지 매일 4mg의 folic acid를 섭취하도록 권장하는 지침을 발표하였다(50). 현재까지 알려진 증거로는 NTDs의 발생을 예방하려면 folic acid의 보충이 임신 전에 시작되어 적어도 임신 4주까지 지속되어야 한다. 이 권장사항을 약 6천만명에 달하는 모든 가임기 여성에게 적용한 이유는 NTDs는 임신 여부를 스스로 알 수 없는 시기인 임신 초기에 일어나며 미국 여성의 약 반수는 계획없이 임신하기 때문이다(51). 따라서 가임기에 있는 모든 여성은 규칙적으로 또한 지속적으로 folic acid를 보충섭취해야 한다. 위의 권장사항을 실천할 수 있는 방법으로 3가지가 제안되었는데 첫째는 folate 함량이 높은 식품의 섭취량을 증가시키는 방법이며, 둘째는 folic acid를 함유하는 비타민제의 섭취를 증가시키는 방법이고, 셋째는 주곡류에 folic acid를 강화시키는 방법이다. 첫번째 방법은 현재 미국인의 평균적인 식사가 하루에 약 0.2mg의 folate를 공급하고 있는 점과 식사에 영향을 끼치는 경제적인 또는 사회적인 환경을 고려할 때 충분한 양의 folate 섭취는 어려울 것으로 추측되며 또한 식사를 통한 0.4mg의 folate 섭취가 0.4mg의 folic acid를 보충하는 것만큼 NTDs 발생을 예방하는데 효과적이지도 불분명하다. 따라서 현재까지 이 목적을 달성하는 가장 직접적인 방법은 0.4mg의 folic acid 보충제를 섭취하는 두번째 방법이다. 대부분의 종합 비타민제들은 0.4mg의 folic acid를 함유하고 있다. 그러나 임신 가능기에 있는 인구 집단은 상당히 크며 이들 모두에게 folic acid 보충제를 급여하는 일은 경제적인 면에서나 현실적인 면에서 쉬운 일이 아니다. 이와같은 이유로 학계에서는 세번째 방법의 실천, 즉 folic acid를 식품에 널리 첨가시켜야 한다는 의견을 계속 제시하여 왔다. Schorah와 Wild(71)는 folate가 강화된 cereals를 섭취하는 집단이 그렇지 않은 집단보다 folate 섭취량이 약 50% 정도 많음을 확인한 후 cereals 이외에 식빵과 같은 주곡류의 제품에 folate를 강화시킨다면 folate 섭취량을 증가시키는데 크게 기여할 수 있을 것이라고 하였다. Daly 등(59)도 Wald와 Bower(72)가 그랬듯이 공중보건정책으로 가장 바람직한 것은 밀가루와 같은 주곡류에 folic acid를 강화시키는 방법이라 하였다. Blushey 등(8)과 Berford(73)는 곡류 100g당 0.35mg의 folic acid를 강화시켜야 한다고 주장하였다. Romano 등(74)은 곡류에 folic acid를 강화시키는

사안의 경제성을 분석하였는데 저수준(140 μ g/100g)의 강화보다 고수준(350 μ g/100g)의 강화가 경제적 이점이 높다고 하였다. 우유류나 음용수에 folate를 강화시키는 것도 한 방법이 될 수 있다. 1996년에 미국의학협회의 3명의 편집자들은 folic acid의 섭취량을 긴급히 증대시킬 필요가 있음을 당 학회지에 기고한 바 있다(75). 미국의 National Academy of Science에서도 모든 가임기 여성이 하루에 0.4 mg의 folic acid를 섭취할 수 있도록 식품강화와 같은 방법을 고안하도록 Department of Health and Human Service에 권유하여 왔다. 그러나 가임기 여성 이외의 모든 인구 집단에 folate의 보충급여가 무해할 것인가에 대한 안전성과 관련된 합리적인 대답을 찾느라 결정이 유보되어 왔었으나 드디어 1996년 4월에 Food and Drug Administration은 모든 곡류 제품에 folic acid를 강화시킬 수 있도록 하는 법령을 통과시켰다(76). 이것은 대사이상을 완화시키기 위해 일반적으로 공급되는 식품에 특정 영양소를 강화시키는 첫 예이다. Folic acid를 강화시킴으로써 야기될 수 있는 몇가지 문제점이 있음에도 불구하고 이와같은 결정이 내려진 것은 NTDs 예방의 중요성과 이의 예방에 미치는 folic acid의 효과를 인정한 것으로 생각된다.

Folic acid 다량 섭취에 따른 문제점

Folic acid는 수용성으로 일반적으로 독성이 없다고 알려져 있지만 매일 4mg의 folic acid를 장기간 투여하는데 따른 안정성에 관해서는 아직 알려진 바 없다. 그러나 하루 1.0mg 이상 다량의 folate를 장기 투여하는 경우 몇가지 문제점을 야기시킬 수 있다고 보고되어 있다.

첫째, folic acid의 다량 투여는 비타민 B₁₂ 결핍을 잠재적으로 증가시킬 수 있다는 점이다(77,78). 왜냐하면 folic acid가 일시적으로 또는 부분적으로 비타민 B₁₂ 결핍환자의 혈액학적 상태를 호전시키나 근원적인 치료가 되는 것이 아니기 때문에 비타민 B₁₂ 결핍 증상이 folic acid 섭취로 인해 가려진다면 비타민 B₁₂ 결핍의 진단을 지연시키나 치료의 적기를 놓쳐버림으로써 비가역적인 신경계 이상이 초래될 수 있기 때문이다. 이러한 문제점은 특히 노년층에서 많이 발생될 수 있다. 그러나 Dickinson (79)은 광범위한 문헌 고찰을 통해 folic acid의 보충급여로 인해 비타민 B₁₂로 인한 빈혈 증상의 발현이 지연되어 이의 치료가 늦추어진 사례가 없었으며, folic acid를 매일 4~5mg 투여한 경우도 악성 빈혈에서 보이는 신경계 손상이 야기되거나 촉진되지 않았다고 하였다. 현재 folic acid 섭취량과 비타민 B₁₂ 결핍증의 기간별 진단과의 관련성에 대한 연구가 진행되고 있어

그 연구결과가 주목되나 지금까지 알려진 바로는 비타민 B₁₂ 결핍자 중 다만 25% 정도가 신경계 증상을 보이며 또한 신경성 합병증은 가임기 연령층에는 희소하므로 크게 문제되지 않을 것으로 생각된다. 아울러 혈청 비타민 B₁₂ 수준을 측정하는 방법이 개발되어 비타민 B₁₂ 결핍을 쉽게 진단할 수 있다는 점도 이 문제의 해결에 도움이 된다.

둘째, folic acid와 Zn과의 상관에 관하여 학계에 다양한 견해가 표출되어 있다. Ghishan 등(80)은 소장 내에서 folic acid와 Zn은 복합체를 형성해 상호간에 흡수를 저해한다고 밝힘으로서 folic acid의 다량 투여는 Zn 상태에 잠재적으로 부정적인 영향을 끼칠 수 있다는 앞서 발표된 내용(81,82)을 확인하였다. Simmer 등(83)은 건강한 사람을 대상으로 folate를 보충급여한 실험에서 Zn 상태가 악화됨을 증명한 후 특히 임신기에 Zn이 처방되지 않은 상태에서 folate나 Fe가 보충급여될 때의 위험성을 경고하였다. Mukherjee 등(84)도 혈청 folic acid 농도가 높고 Zn 농도가 낮을 때 태아와 모체에 감염 등 합병증이 야기될 수 있다고 하였으며, 특히 모체의 Zn 결핍이 만연되어 있는 특정 인구집단의 경우 자궁내 성장저해나 선천성 기형이 유발될 수 있다고 하였다. 그러나 이들 연구는 생리적 범주에서는 있을 수 없는 다량의 folic acid를 사용한 제한점을 가지고 있다. 한편 Keating 등(85)은 상동 문헌들이 사용한 높은 분자량비를 적용하여 흰쥐와 인체 실험을 수행하였으나 흡수 저해 현상을 볼 수 없었다고 하였다. Fuller 등(86)도 흰쥐에 다량의 folic acid를 장기간 섭취시킨 결과 모체나 태아 조직의 Zn 농도에 영향을 끼치지 않았으며 임신의 소산에 아무런 결정적인 영향이 나타나지 않았다고 하였다. Tamura 등(48)은 임신부의 혈청 및 적혈구의 folate 농도와 Zn 농도 사이에 오히려 정상관이 있으며, 혈청 Zn 농도와 신생아 체중 사이에는 아무런 상관이 없다고 보고하였다. 이는 아마도 수행된 연구 방법이 다양하고 folate와 Zn의 분자량 비가 상이한 점 등이 원인일 것으로 생각된다. 따라서 Tamura 등(48)은 결론짓기를 지난 30년간 임신부에 folic acid 보충급여 실험이 있어 왔지만 이로 인해 임신의 소산이 불량했다는 직접적인 증거가 전혀 없었음을 지적하면서 Zn 영양상태에 대한 부정적인 영향이 있다 하더라도 경미할 것이라고 하였다. 그러나 folic acid와 Zn간의 상호작용이 확실히 이해되기 전까지는 folic acid의 다량 섭취시 적정량의 Zn을 섭취하도록 유의하는 것이 좋으리라 여겨진다.

셋째, folic acid의 다량 투여는 항경련제를 투여받는 간질 환자에서 약효를 감감시켜 발작의 조절을 방해할 수 있다는 점이 알려져 있으며(87,88), 기타 발열, 두드

러기 등 folic acid에 과민성을 보이는 개인의 사례도 보고된 바 있다(89).

결 론

Folate 영양상태를 양호하게 유지하는 것은 일생에 걸쳐 중요한 일이나 특히 임신기와 수유기는 모체의 건강 뿐만 아니라 태아와 영아의 정상적인 성장발달을 위해 관심을 가져야 할 시기이다. 미국의 Public Health Service가 임신 가능기의 모든 여성에게 하루에 0.4mg의 folic acid를 섭취하도록 권장하였으며, 1996년에는 Food and Drug Administration에서 곡류에 folic acid를 강화할 수 있도록 입안한 것은 심각한 출생시 장애인 NTDs 발생을 50% 이상 예방할 수 있는 기회를 제공하려는 의미를 지닌다고 보겠다. 특히 이전에 NTDs 임신을 경험한 경우, 가까운 친척 중에 NTDs 사례가 있는 경우, 인슐린 의존형 당뇨병을 지닌 여성 및 seizure disorders가 있어 carbamazepine 치료를 받는 여성은 특히 이 권장사항을 따르도록 격려되고 있다. 미국의 경우 1998년부터 folic acid가 곡류제품에 강화되면 folic acid 섭취량이 바람직한 수준으로 증가될 것으로 기대되고 있다. 한국의 경우도 이러한 사건들을 계기로 하여 folate 영양에 대한 관심이 제고되길 바란다.

문 헌

1. Baily, L. B. : Evaluation of a new recommended dietary allowance for folate. *J. Am Diet. Assoc.*, **92**, 463 (1992)
2. Hibbard, B. M. : Folate and fetal development. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, **100**, 30(1993)
3. Health and Welfare, Nutrition Canada : *Food Consumption Patterns Report*. Canadian Government Publishing Centre. Ottawa(1980)
4. Merz, J. : Folate deficiency conditioned by lactation. *Am. J. Clin. Nutr.*, **23**, 843(1970)
5. Milunsky, A., Jick, H., Jick, S. S., Bruell, C. L., MacLaughlin, D. S., Rothman, K. J. and Willett, W. : Multivitamin folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. *J.A.M.A.*, **24**, 2847(1989)
6. Picciano, M. F. : Folate nutrition in lactation. In "*Folate in health and disease*" Baily, L. B.(ed), Marcel Dekker, New York, p.153(1995)
7. Morrison, H. I., Schaubel, D., Desmeules, M. and Wiggle, D. T. : Serum folate and risk of fatal coronary heart disease. *J.A.M.A.*, **275**, 1893(1996)
8. Boushey, C. J., Beresford, S. A. A., Omenn, G. S. and Motulsky, A. G. : A quantitative assessment of plasma homocystein as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *J.A.M.A.*,

- 274, 1049(1995)
9. Selhub, J., Jacques, P. E., Bostom, A. G., D'Agostino, R. B., Wilson, P. W. F., Belanger, A. G., O'Leary, D. H., Wolf, P. A., Schaefer, E. J. and Rosenberg, I. H. : Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N. Engl. J. Med.*, **332**, 286(1995)
 10. Mason, J. B. . Folate status . Effect of carcinogenesis. In "Folate in health and disease" Baily, L. B.(ed.), Marcel Dekker, New York, p.361(1995)
 11. Butteworth, C. E., Hatch, K. D., Gore, H., Mueller, H. and Krumdieck, C. L. : Improvement in cervical dysplasia associated with folic acid therapy in users of oral contraceptives. *Am. J. Clin. Nutr.*, **35**, 73(1982)
 12. Butteworth, C. E., Hatch, K. D., Macaluso, M., Cole, P., Sauberlich, H. E., Soong, S-J., Borst, M. and Baker, W. : Folate deficiency and cervical dysplasia. *J.A.M.A.*, **267**, 528(1992)
 13. 한국영양학회 : 한국인 영양 권장량 제6차 개정. 중앙문화 진수출판사, 서울(1995)
 14. F.A.O. : Requirements of vitamin A, iron, folate and vitamin B₁₂ In "Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation" F. A. O. Food and Nutrition Series No. 23, Rome, p.107(1988)
 15. Sauberlich, H. E. : Evaluation of folate nutrition in population groups In "Folic acid metabolism in health and disease" Picciano, M. F., Stokstad, E. L. R. and Gregory, J. F. III(eds), Wiley-Liss, New York, p.211(1990)
 16. 강명화, 장남수 : 임신부와 수유부의 엽산 섭취량이 혈청 엽산 농도에 미치는 영향. 한국영양학회지, **26**, 433(1993)
 17. 장남수, 강명화, 백희영, 김익환, 조용옥, 박상철, 신영우 . 임신부, 수유부의 혈청 엽산과 철 수준에 관한 연구. 한국영양학회지, **26**, 67(1993)
 18. Cooper, B. A. : Reassessment of folic acid requirement. Proceeding of the 5th Western Hemisphere Nutrition Congress, Quebec, p.15(1977)
 19. Huber, A. M., Wallins, L. L. and DeRusso, P. : Folate nutrition during pregnancy. *J. Am. Diet. Assoc.*, **88**, 791(1988)
 20. W. H. O. : Nutritional anemias. In "Report of a Scientific Group of Experts" W. H. O. Technical Report Series No. 503, Geneva, p.11(1971)
 21. Lehti, K. K. . Iron, folic acid and zinc intakes and status of low socio-economic pregnancy and lactating Amazonian women. *Euro. J. Clin. Nutr.*, **43**, 505(1989)
 22. Lewis, C. A., Pancharuniti, N. and Sauberlich, H. E. . Plasma folate adequacy as determined by homocysteine level. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **30**, 360(1992)
 23. Hervert, V. : Development of human folate deficiency. In "Folic acid metabolism in health and disease" Picciano, M. F., Stokstad, E. L. R. and Gregory, J. F. III. (eds.), Wiley-Liss, New York, p.211(1990)
 24. Baily, L. B., Mahan, C. S. and Dimperio, D. . Folic acid and iron status in low-income pregnant adolescents and mature women. *Am. J. Clin. Nutr.*, **33**, 1997(1980)
 25. Sauberlich, H. E., Skala, J. H. and Dowdy, R. P. . Laboratory tests for the Assessment of Nutritional Status. CRC Press, Cleveland, p.49(1974)
 26. Gardowsky, S. L., Wolfe, S. A., Jory, J., O'Conner, D. L. and Gibson, R. S. : Laboratory folate and iron indices of pregnant adolescents accessed through public health in Southern Ontario. *F.A.S.E.B.J.*, **6**, A5922(1992)
 27. Gibson, R. S. and Rosalind, S. . *Principles of Nutritional Assessment* Oxford University Press, New York(1990)
 28. Das, K. C., Manusselis, C. and Herbert, V. : Simplifying lymphocyte culture and the deoxyuridine suppression test by using whole blood(0.1ml) instead of separated lymphocytes. *Clin. Chem.*, **26**, 72(1980)
 29. Tamura, T., Soong, S. J., Sauberlich, H. E., Hatch, K. D., Cole, P. and Butterworth, C. E. Jr. : Evaluation of the deoxyuridine suppression test by using whole blood samples from folic acid-supplemented subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*, **51**, 80(1990)
 30. Sauberlich, H. E., Kretsch, M. J., Skala, J. H., Johnson, H. L. and Taylor, P. C. : Folate requirement and metabolism in nonpregnant women. *Am. J. Clin. Nutr.*, **46**, 1016(1987)
 31. Jacob, R. A., Wu, M. M., Henning, S. M. and Swendsen, M. E. : Homocysteine increases as folate decreases in plasma of healthy men during short-term dietary folate and methyl group restriction. *J. Nutr.*, **124**, 1072(1994)
 32. Food and Nutrition Board . *Recommended Dietary Allowances*. 10th ed., National Academy of Sciences, Washington, D.C.(1989)
 33. Bendich, A. : The RDA process : Time for a change. *J. Nutr.*, **12**, 911(1994)
 34. O'Keefe, C. A., Bailev, L. B., Thomas, E. A., Hofler, S. A., Davis, B. A., Cerda, J. J. and Gregory, J. F. : Controlled dietary folate affects folate status in nonpregnant women. *J. Nutr.*, **125**, 2717(1995)
 35. McNulty, H., McPartlin, J. M., Weir, D. G. and Scott, J. M. . Folate catabolism is increased during pregnancy in rats. *J. Nutr.*, **123**, 1089(1993)
 36. McPartlin, J., Hallmgan, A., Scott, J. M., Datling, M. and Weir, D. G. : Accelerated folate breakdown in pregnancy. *Lancet*, **34**, 148(1993)
 37. Hall, M. H., Pirami, B. B. K. and Campbell, D. : The cause of the fall in serum folate in normal pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, **83**, 132(1976)
 38. Hansen, H. and Rybo, G. : Folic acid dosage in prophylactic treatment during pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, **46**(supp 7), 107(1967)
 39. Chanarin, I., Rothman, D., Ward, A. and Perry, J. : Folate status and requirement in pregnancy. *Br. Med. J.*, **2**, 390(1968)
 40. Colman, N., Barker, M., Green, R. and Metz, J. . Prevention of folate deficiency in pregnancy by food fortification. *Am. J. Clin. Nutr.*, **27**, 339(1974)
 41. Colman, N., Larsen, J. V., Barker, M., Barker, E. A., Green, R. and Metz, J. . Prevention of folate deficiency by food fortification. III. Effect in pregnant subjects of varying amounts of added folic acid. *Am. J. Clin. Nutr.*, **28**, 465(1975)
 42. Report of the Panel on Dietary Reference Values of the Committee on Medical Aspects of Food Policy . *Dietary Reference Values for Food Energy and Nutrients for the United Kingdom*. Department of Health,

- Report on Health and Social Subjects, No.41, London (1991)
- 43 Health and Welfare Canada : *Nutrition Recommendations*. The Report of the Scientific Review Committee, Canadian Government Publishing Centre. Ottawa (1990)
 - 44 O'Connor, D. L., Tamura, T. and Picciano, M. F. : Presence of pteroylpolylglutamates in human milk. *Am. J. Clin. Nutr.*, **53**, 930(1991)
 - 45 Tamura, T., Mizuno, Y., Johnston, K. E. and Jacob, R. A. : Food folate assay with protease. α -amylase, and folate conjugase treatment. *J. Agri. Food Sci.*, **45**, 135 (1997)
 - 46 Baumslag, N., Edeostein, T. and Metz, J. : Reduction of incidence of prematurity by folic acid supplementation in pregnancy. *Br. Med. J.*, **1**, 16(1970)
 - 47 Iyengar, L. and Rajalakshmi, K. : Effect of folic acid supplement on birth weights of infant. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **122**, 332(1975)
 - 48 Tamura, T., Goldenberg, R. L., Freeberg, L. E., Cliver, S. P., Cutter, G. R. and Hoffman, H. J. : Maternal serum folate and zinc concentration and their relationships to pregnancy outcome. *Am. J. Clin. Nutr.*, **56**, 365(1992)
 - 49 Yen, I. H., Khoury, M. J., Erickson, J. D., James, L. M., Waters, G. D. and Berry, R. J. : The changing epidemiology of neural tube defects. *A.J.D.C.*, **146**, 857(1992)
 - 50 Centers for Disease Control and Prevention. : *Recommendation for the use of folic acid to reduce the numbers of cases of spina bifida and other neural tube defects*. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 41(No RR-14), p.1(1992)
 - 51 Committee on Genetics : Folic acid for the prevention of neural tube defects. *Pediatrics.*, **92**, 493(1993)
 - 52 Smithells, R. W., Sheppard, S. and Schoran, C. J. : Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Arch. Dis. Child.*, **51**, 944(1976)
 - 53 Smithells, R. W., Sheppard, S., Schorah, C. J., Seller, M. J., Nevin, N. C., Harri, R., Read, A. P. and Fielding, D. W. : Apparent prevention of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Arch. Dis. Child.*, **56**, 911(1981)
 - 54 Smithells, R. W., Nevin, N. C., Seller, M. J., Sheppard, S., Harris, R., Read, A. P., Fielding, D. W., Walker, S., Schorah, C. J. and Wild, J. : Further experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defect recurrences. *Lancet*, **1**, 102(1983)
 - 55 Laurence, K. M., James, N., Miller, M. H., Tennan, G. B. and Campbell, H. : Double-blind randomized controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural-tube defects. *Br. Med. J.*, **282**, 1509(1981)
 - 56 Mulinare, J., Cordero, J. F., Erickson, J. D. and Berry, R. J. : Periconceptional use of multivitamins and the occurrence of neural tube defects. *J.A.M.A.*, **260**, 3141 (1988)
 - 57 M. R. C Vitamin Study Research Group : Prevention of neural tube defects : Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet*, **338**, 131(1991)
 - 58 Werler, M. M., Shapiro, S. and Mitchell, A. A. : Periconceptional folic acid exposure and risk of occurrent neural tube defects. *J.A.M.A.*, **269**, 1257(1993)
 - 59 Daly, L. E., Kirke, P. N., Molloy, A., Weir, D. G. and Scott, F. M. : Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. *J.A.M.A.*, **274**, 1698(1995)
 - 60 Wild, J., Schorah, C. J., Sheidon, T. A. and Smithells, R. W. : Investigation of factors influencing folate status in women who had a neural tube defect-affected infant. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, **100**, 546(1993)
 - 61 Hibbard, E. D. and Smithells, R. W. : Folic acid metabolism and human embryopathy. *Lancet*, **i**, 1254(1965)
 - 62 Quist, J., Abdulla, M., Jagerstad, M. and Svensson, S. : Iron, zinc, and folate status during pregnancy and two months after delivery. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, **65**, 15(1986)
 - 63 Salmenpera, L., Perheentupa, J. and Siimes, M. A. : Folate nutrition is optimal in exclusively breast-fed infants but inadequate in some of their mother and in formula-fed infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, **5**, 283(1986)
 - 64 Butte, N. F. and Calloway, D. H. : Evaluation of nutritional performance of Navajo women. *Am. J. Clin. Nutr.*, **34**, 2210(1981)
 - 65 Smith, A. M., Picciano, M. F. and Deering, R. H. : Folate intake and blood concentrations in term infants. *Am. J. Clin. Nutr.*, **41**, 590(1988)
 - 66 Tamura, T., Yoshimura, Y. and Arakawa, T. : Human milk folate and folate status in lactation mothers and their infants. *Am. J. Clin. Nutr.*, **33**, 193(1980)
 - 67 Ek, J. : Plasma, red cell, and breast milk folacin concentrations in lactating women. *Am. J. Clin. Nutr.*, **38**, 929 (1983)
 - 68 Udipi, S. A., Kirksey, A., West, K. and Giacola, G. : Vitamin B₆, vitamin C and flacin levels in milk from mothers of term and preterm infants during the neonatal period. *Am. J. Clin. Nutr.*, **42**, 522(1985)
 - 69 Udipi, S. A., Kirksey, A. and Roepeke, J. L. B. : Diurnal variations in folacin levels of human milk : use of a single sample to represent folacin concentration in milk during a 24-h period. *Am. J. Clin. Nutr.*, **45**, 770 (1987)
 - 70 Eitenmiller, R. R., Bryan, W. D., Khalsa, I. K., Feeley, R. M. and Barnhart, H. M. : Folate content of human milk during early lactational stages. *Nutr. Res.*, **4**, 391(1984)
 - 71 Schorah, C. J. and Wild, J. : Fortified foods and folate intake in women of child-bearing age. *Lancet*, **341**, 1417(1993)
 - 72 Wald, N. J. and Bower, C. : Folic acid and the prevention of neural tube defects. *Br. Med. J.*, **310**, 1019(1995)
 - 73 Bereford, S. A. A. : How do we get enough folic acid to prevent some neural tube defects? *Am. J. Public Health*, **84**, 348(1994)
 - 74 Romano, P. S., Waitzman, M. J., Scheffler, R. M. and Pi, R. D. : Folic acid fortification of grain : An economic analysis. *Am. J. Public Health*, **85**, 667(1995)
 - 75 Oakley, G. P., Erickson, J. D. and Adams, M. J. : Urgent need to increase folic acid consumption. *J.A.M.A.*, **274**, 1717(1995)
 - 76 Food and Drug Administration : *Rules and Regulations*.

- Fed. Reg. 61(44), Mar, p.8752(1997)
77. Butterworth, C. E. and Tamura, T. : Folic acid safety and toxicity : A brief review. *Am. J. Clin. Nutr.*, **50**, 353 (1989)
 78. Zimmerman, M. B. and Shane, B. : Supplemental folic acid. *Am. J. Clin. Nutr.*, **58**, 127(1993)
 79. Dickinson, C. J. : Does folic acid harm people with vitamin B₁₂ deficiency? *Q. J. Med.*, **88**, 357(1995)
 80. Ghishan, F. K., Said, H. M., Wilson, P. C., Murrell, J. E. and Greene, H. L. : Internal transport of zinc and folic acid : a mutual inhibitory effect. *Am. J. Clin. Nutr.*, **43**, 258(1986)
 81. Milne, D. B., Canfield, W. K., Mahalko, J. R. and Sandstead, H. H. : Effect of oral folic acid supplements on zinc, copper, and iron absorption and excretion. *Am. J. Clin. Nutr.*, **40**, 535(1984)
 82. Wilson, P. C., Greene, H. L., Murrell, J. E. and Ghishan, F. K. : The effect of folic acid on the intestinal absorption of zinc. *Am. J. Clin. Nutr.*, **31**, 760A(1983)
 83. Simmer, K., Iles, C. A., James, C. and Thompson, R. P. H. : Are iron-folate supplements harmful? *Am. J. Clin. Nutr.*, **45**, 122(1987)
 84. Mukherjee, M. D., Sandstead, H. H., Ratnapakhi, M. V., Johnson, L. K., Milne, D. B. and Stelling, H. P. : Maternal zinc, iron, folic acid, and protein nutrition and outcome of human pregnancy. *Am. J. Clin. Nutr.*, **40**, 496(1984)
 85. Keating, J. N., Wada, L., Stokstad, E. L. R. and King, J. C. : Folic acid : effect on zinc absorption in humans and in the rat. *Am. J. Clin. Nutr.*, **46**, 835(1987)
 86. Fuller, N. J., Evans, P. H., Howlett, M. and Bates, C. J. : The effect of dietary folate and zinc on the outcome of pregnancy and early growth in rats. *Br. J. Nutr.*, **59**, 251(1988)
 87. Ralson, A. J., Snaith, R. P. and Hinley, J. B. : Effect of folic acid on fit-frequency and behaviour in epileptics on anticonvulsants. *Lancet*, **i**, 867(1970)
 88. Chien, L. T., Krumdieck, C. L., Scott, C. W. and Butterworth, C. E. : Harmful effect of megadoses of vitamins: electroencephalogram abnormalities and seizures induced by intravenous folate in drug treated epileptics. *Am. J. Clin. Nutr.*, **28**, 51(1975)
 89. Sesin, G. P. and Kirschenbaum, H. : Folic acid hypersensitivity and fever : a case report. *Am. J. Hosp. Pharm.*, **36**, 1565(1979)

(1997년 5월 20일 접수)

■ 바로 잡습니다.

26권 4호(1997년 8월호) p.647 논문제목 '냉장우육의 숙성도 지표로 활용하기 위한 물리화학적 특성'의 저자 '정인철'의 소속을 '대구대학교 식품공업과'에서 '대구공업전문대학 식품공업과'로 수정합니다.