

고용량 비타민D 용법의 메타연구와 비타민D 용법의 지침소개

전누리, 심다슬, 주상훈*

대구가톨릭대학교 약학대학

(2016년 7월 6일 접수 · 2016년 11월 1일 수정 · 2016년 11월 2일 승인)

Meta-analysis of high-dosage vitamin D supplementation and clinical guidelines for vitamin D supplementation

Noori Jeon, Daseul Sim, and Sang Hoon Joo*

College of Pharmacy, Catholic University of Daegu, Gyeongbuk 38430, Republic of Korea

(Received July 6, 2016 · Revised November 1, 2016 · Accepted November 2, 2016)

ABSTRACT

Keywords:

Vitamin D

Dietary supplements

Megavitamin therapy

Calcium

Object: There have been many studies reporting the benefit of high dose vitamin D supplementations worldwide. We tried to provide unbiased information regarding the safety and efficacy of high dose supplementation of vitamin D. **Method:** PubMed database search was done with key words “vitamin D” and “high dose” to select the original research articles. Final selection comprised two research papers, one reporting the effect of vitamin D on cardiovascular disease, the other on the lowered risk of infection. **Results:** While there could still be some benefits from vitamin D supplementation, both reports failed to demonstrate the statistical significance of the beneficial roles of vitamin D. While the toxicity of high dose vitamin D supplementation is rare and unlikely, there is no strong evidence of the benefit from high dose vitamin D supplementation either. **Conclusion:** Clinical guidelines for vitamin D supplementation are presented here based on guidelines of Institute of Medicine (USA), Endocrine Society, and others explaining the recommended dietary allowances and upper limits, risk groups, pros and cons of supplementation.

서 론

비타민D는 지용성으로 분류되는 비타민으로 골격형성에 필요한 칼슘이 대장과 콩팥에서 흡수할 수 있도록 하며, 흥선에서는 면역세포의 생산에 작용하는 등 다양한 기능을 갖고 있다. 비타민 D는 결핍될 경우 구루병(Rickets) 또는 골연화증을 일으켜 정상적인 뼈 건강을 유지할 수 없는 등, 뼈 건강에 필수적인 기능을 한다. 비타민 D는 다른 비타민들과 달리 적당한 햇빛에 피부가 노출될 경우 우리 스스로 합성할 수 있지만, 실내에서 주로 생활하는 도시 거주민에

게는 결핍될 수 있다. 이에 대해 비타민D가 풍부한 음식의 섭취나, 건강기능식품 또는 의약품으로 판매되는 비타민D를 통한 보충요법을 고려할 수 있는데, 본 연구에서는 비타민D 보충요법, 특히 고용량 비타민D 보충요법이 사람의 건강에 어떠한 영향을 미치는지 조사하고자 하였다.

본 연구에 참여한 학생약사들은 우선적으로 문헌연구를 통하여 비타민D 보충요법에 대하여 정립된 결과가 있는지 확인하고자 하였다. 지난 2011년부터 2015년까지의 PubMed 수재된 문헌들을 탐색한 결과 비타민D에 대한 메타분석연구 보고서¹⁾를 찾을 수 있었지만, 이 보고서가 결론

을 도출하기 위해 인용한 자료들 중에 학생약사들의 객관성 기준에 부합하는 것은 단 1건에 불과하였고, 비타민D 보충요법이 제시하는 긍정적인 효과에 대해 의문이 많았다. 게다가 비타민D는 기본 분자골격이 스테로이드인 지용성 비타민이기 때문에 체외 배출 역시 용이하지 않아 다른 수용성 비타민과 비교해서 부작용의 가능성이 훨씬 높은 비타민이며, 체내에 과량으로 존재할 경우 고칼슘혈증, 고칼슘뇨증 등 다양한 부작용의 우려를 불식하기 어려웠다. 따라서 고용량 비타민D 보충요법에서 어떠한 임상적인 효과나 부작용이 존재하는지 문헌조사를 통해 연구하였으며, 임상적용에 있어서 비타민D 보충요법의 지침을 소개한다.

조사방법 및 결론

1. 자료탐색

학생약사 2인은 PubMed를 이용하여 2016년 4월 중에 문헌 검색을 실시하였다. 문헌 검색에 사용한 검색어는 ‘비타민 D’(비타민 D, 비타민 D2, 비타민 D3), ‘high dose (고용량)’, ‘randomized controlled trials (무작위 대조군 연구)’이다. 실제 임상시험의 결과를 확인하고자 하였으므로 동물 실험이나 분자, 세포 수준에서의 연구결과는 제외하였고, 그 외에는 논문의 종류에 제한을 두지 않았다.

2. 데이터의 획득과 연구 대상 문헌의 선정

두 명의 학생약사는 개별적으로 데이터베이스의 적정성을 평가하였고, 선정하고자 하는 논문자료에 대한 평가가 서로 일치하지 않을 경우에는 해당 문헌이 참고문헌으로 제시하는 논문이나 근거로 실험의 타당성에 관련하여 논의한 후 합의를 통해 해결하였다. 최종적으로 연구 대상으로 선정된 문헌에는 무작위 대조군 연구(randomized controlled trial, RCT), 컴퓨터를 이용한 무작위 배정(computer randomized), 플라시보(placebo), 이중맹검(double-blind) 여부 등을 고려하였다.

3. 임상연구방법의 질 평가와 분석방법

대상 문헌의 선정에 있어서, 임상연구방법의 객관성을 평가하고자 다음 각 항목에 대해 1점씩을 부여하여 논문을 평가하였다. 실험 논문의 경우 5점을 만점으로 하였는데 무작위 대조군 연구(RCT)에 1점을 부여하였고, 이 때 컴퓨터를 이용한 무작위 배정이 적용된 경우 1점을 추가하였다. 또한 임상연구에서 플라시보 효과를 반영했을 경우 1점, 이중맹검 시험이 실시된 경우에도 1점을 주었다. 임상 연구 이후 후속연구(follow-up study)가 진행되는 경우 추가로 1점을

부여하였다. 두 명의 학생약사는 4점 이상을 받은 논문들의 경우 객관성이 보증된 것으로 판단하여 연구 대상 문헌으로 선정하였고, 4점 미만의 문헌들을 전부 제외시켰다. 임상시험 보고논문의 경우 위 4점 만점을 기준으로 대상 문헌을 선정하였으며, 타 문헌의 수치데이터를 인용하여 보고하는 경우에도 동일한 객관성 기준을 적용하여, 인용한 임상시험 결과들이 기준에 부합할 때에만 인정하기로 하였다. 또한 그 주장에 대한 근거의 타당성이 부족할 경우에도 제외시키기로 하였다.

선정된 대상 문헌에 대해서는 문헌이 보고하는 비타민D 보충요법의 기대효과로서 측정/보고한 지표를 확인하고, 이들 지표가 통계적으로 유의성 있는 변화를 가져왔는지에 대해 상대위험도(relative risk), 신뢰구간(confidence interval)을 비교 분석하기로 하였다.

4. 결과

‘비타민 D’, ‘high dose’, ‘randomized controlled trials’라는 키워드를 통해 PubMed에서 검색된 논문은 총 20편으로 그 중에 인용하기에 부적합한 종설(review) 논문 3편과, 근거가 부족한 논문 1편을 제외하여 총 16개를 평가하기로 하였다. 이들 16개 논문은 12건의 임상시험보고, 4건의 자료분석 논문이었다. 임상시험보고의 경우 5점 만점에서 0점을 얻은 것이 1건, 1점이 2건, 3점이 7건, 5점이 2건이었으며, 4점 이상을 선택의 기준으로 하여 2건의 논문을 선정하였다. 자료분석 논문 4건은, 이들 논문이 인용한 임상시험의 평가점수가 모두 4점 미만이거나, 제기된 주장의 근거가 불명확하여 모두 제외하였다. Fig. 1은 이들 연구대상논문의 선정과정을 도식화하여 제시하고 있다.

이번 연구에서는 비타민D 1일 복용량 1,000 IU 이상인 경우의 자료만을 사용하기로 하고, 그 기준에 따라 선정된 2개 연구대상논문에서 해당 자료를 취사선택하였다. 이들 임상연구는 Table 1과 같이 심혈관계질환에 대한 비타민D의 효능에 대한 연구²⁾와 비타민D 보충요법을 통한 항생제 사용빈도의 감소 여부를 조사한 연구³⁾로서, 이들 2개의 개별 연구 모두 제약회사로부터 연구비, 또는 연구에 사용된 비타민D를 제공받았다. 임상연구에 참가한 피험자들의 연령은 60세 이상이었다.

심혈관계질환에 대한 효능연구결과 12개월의 연구기간 동안 위험인자에 변화가 나타나지 않았다. 심혈관계질환의 위험인자를 모니터링 하기 위해 총콜레스테롤, HDL콜레스테롤, LDL콜레스테롤, 트리글리세리드, Apo A-1을 측정하였으며, 염증 표지로서 hsCRP, sICAM-1, IL-6 값을 측정하였는데, 실험집단간에 차이를 확인할 수 없었다. 포도당, 인

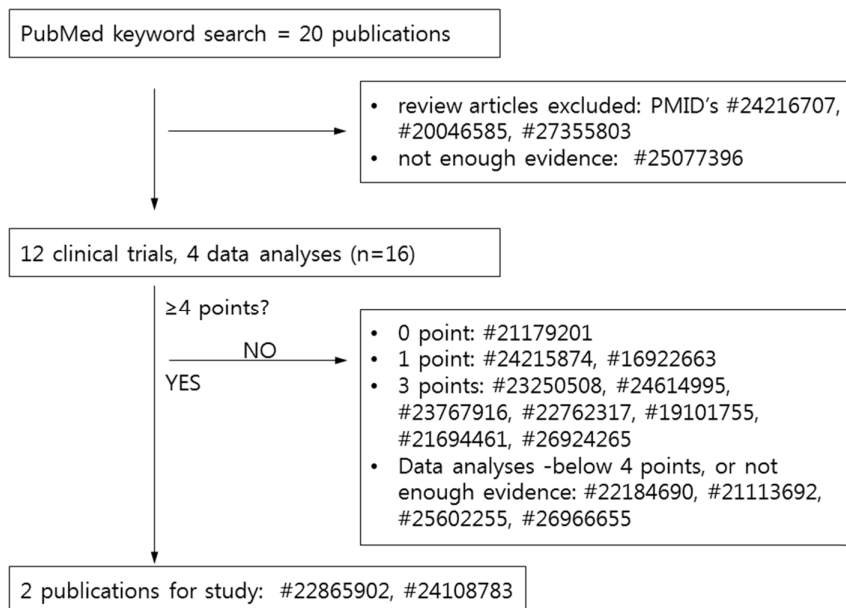


Fig. 1. Study Flow Diagram

Table 1. Two clinical trials used in this study

PMID	Country	Duration of supplementation (months)	Design; intervention	Outcome measure	Participants in each group	
					Intervention	Control
#22865902	UK	12	Daily dose of oral vitamin D	cardiovascular disease	102 (400 IU/day) 101 (1000 IU/day)	102
#24108783	Australia	16	Daily dose of oral vitamin D	antibiotic use	215 (30,000 IU/month) 215 (60,000 IU/month)	214

Table 2. Recommended vitamin D intake

Age	IOM recommended dose (IU)				Patients at risk of vitamin D deficiency*	
	AI	EAR	RDA	Upper limit	Daily requirement	Upper limit
Infants (0~12 mos.)	400	-	-	-	400~1,000	2,000
1~3 yr	-	400	600	2,500	600~1,000	4,000
4~8 yr	-	400	600	3,000	1,500~2,000	4,000
9~18 yr	-	400	600	4,000	1,500~2,000	4,000
19~70 yr	-	400	600	4,000	1,500~2,000	10,000
70 yr or older	-	400	800	4,000	1,500~2,000	10,000

※ The Korean Society of Osteoporosis recommends the daily dose of vitamin D 800 IU along with ~1 g for the patients of osteoporosis¹⁰⁾

※ WHO does not recommend vitamin D supplementation for pregnant, nursing mothers. There is limited evidence on vitamin D supplementation during pregnancy.⁷⁾

※ Ministry of Food and Drug Safety, Korea recommends daily intake of 200~400 IU for adults⁴⁾

*Taken from guideline of Endocrine Society⁹⁾

AI: adequate intake, EAR: estimated average requirement, RDA: Recommended Dietary Allowance

슐린, 인슐린내성(HOMA-IR) 수치에도 실험집단간에 차이를 확인할 수 없었다.

항생제 사용빈도의 감소 여부를 조사한 임상시험에서는

비타민D 투여군에서 항생제사용빈도가 약간 감소하였으나 통계적인 유의성을 보이지 않았다. 1개월간 투여된 비타민 D의 용량에 따라 고용량인 60,000 IU/month의 경우 대조군

에 비해서 항생제 사용빈도가 0.72로 감소하고 p값이 0.10을 보여주었고, 이보다 저용량인 30,000 IU/month의 경우 대조군에 대비하여 0.84로 감소하였으나 통계적인 유의성이 없어 항생제를 필요로 하는 감염을 예방하기 위한 비타민D의 보충요법을 뒷받침할 근거가 되지 못하였다. 해당 임상보고에서 연구자들은 비타민D의 대사산물이 박테리아와 바이러스의 감염을 감소하는 선천면역, 적응 면역 반응을 유도하는 기능을 하고 병원균의 불활성화를 유도하는 항균역할을 촉진하는 자극제 역할을 할 수 있다고 주장하고, 또한 고농도 혈중 비타민 D가 염증의 억제 및 다양한 미생물 종의 제거를 유도하고 감염에 의한 염증성 사이토카인의 생산을 하향 조절할 것으로 기대하였다. 그러나 무작위율이 단지 10%에 불과하고, 임상시험 피험자집단에서 호주(임상시험 실시국가)의 인구 평균과 비교할 때 혈청내 비타민D 농도가 상대적으로 낮았기 때문에 여러 가지 해석상의 어려움을 갖는다.

두 가지 논문을 살펴본 결과 비타민 D 보충요법을 실시했을 때, 플라시보와 비교할 때 차이가 없었거나, 차이가 있더라도 통계적인 유의성을 갖지 못하였다.

비타민D 보충요법 지침

비타민D 보충요법과 관련하여, 우리나라 식약처,⁴⁾ 미국 학술원(National Academy of Sciences) 산하 의학연구소(Institute of Medicine, IOM),⁵⁾ 미국내분비학회(The Endocrine Society),⁶⁾ 세계보건기구(World Health Organization, WHO)⁷⁾ 등에서 발행한 비타민D 보충요법에 관한 지침들을 아래와 같이 정리한다.

비타민D 결핍 위험군

생활습관, 신체적, 지리적/계절적 요인- 사무실 생활, 탄광 근무자, 밤낮이 바뀌는 교대근무자 등이 비타민D 결핍의 위험군에 해당한다. 자외선 차단제를 사용하여 피부의 노출을 차단한 경우, 피부색이 짙어서 피부 자체가 효과적으로 자외선을 차단하는 경우에 결핍의 위험이 있다(미국의 경우 아프리카계 인종에서 결핍이 더 많이 보고됨). 과도한 음주는 소화기관을 통한 칼슘과 비타민D의 흡수를 저해하므로 결핍을 유발할 수 있다. 위도가 높은 지역에서는 비타민D 합성에 충분한 햇빛이 없으며, 계절별로는 겨울에 그 위험이 더 커진다. 지리적으로 우리나라는 위험군에 속하지 않는다.

연령 - 노령층은 전반적인 대사가 떨어지는데, 비타민D

생합성 능력 역시 저하되므로 위험군에 해당한다. 모유 수유중인 유아의 경우에 엄마에게 비타민D 결핍이 있다면, 모유를 통해서 섭취할 수 있는 비타민D가 제한되므로 결핍 위험군에 해당된다. 모든 수유중인 유아가 결핍 위험군에 해당하는 것은 아니다.

체중 - 체지방이 높은 사람은 지용성 비타민D를 섭취하더라도 비타민이 지방조직에 더 많이 분포하여 활용되지 않을 수 있으므로, 비만인 사람은 비타민D 결핍 위험군에 해당한다.

비타민D 결핍의 정의

결핍이란 부족함으로 인해 정상적인 기능 수행이 곤란한 상태를 의미하는데, 특정한 수치를 기준으로 삼을 때는 다양한 전문가들의 의견이 반영되어 결정되기 마련이다. 현재 전세계적으로 통일된 비타민D 결핍의 기준은 정의되어 있지 않으나, 비타민D 중에서 체내 반감기가 길고 안정적인 25-hydroxyvitamin D [25-OHD]의 혈청농도를 측정하여 판단한다.

IOM가이드라인(2011년)은 결핍의 기준으로 12 ng/mL를 제시하고 있다. IOM은 25-OHD의 혈청농도가 16 ng/mL 이내인 경우가 전체 인구의 절반에 해당하며, 전체 인구의 97.5%가 25-OHD의 혈청농도 20 ng/mL 이내라고 밝히고 있다. 이에 대비해 미국내분비학회(2011년)에서는 20 ng/mL을 결핍의 기준으로 정하였다. 그 근거는 20 ng/mL 미만의 혈청농도인 경우 비타민D 보충요법을 통해서 부갑상선호르몬(PTH)의 저하를 유도할 수 있고, 칼슘의 소장흡수를 증가시키는 등 비타민D의 편익을 얻을 수 있기 때문으로,⁸⁾ IOM 가이드라인과 비교할 때 비타민D 결핍을 선제적으로 관리하자는 취지로 볼 수 있다. 결핍 기준점을 20 ng/mL로 정하는 경우 인구의 약 절반 정도가 비타민D결핍에 해당하기 때문에 IOM은 이렇게 높은 수치 기준의 적정성에 대해 회의적이다. 실제 미국내분비학회에서도 혈청농도 20 ng/mL를 결핍의 기준으로 정하기는 하였으나, 결핍 위험군에 속하지 않은 일반인들을 대상으로 비타민D 혈청농도 검사를 권장하지는 않는다.

비타민D의 섭취형태

비타민D는 따로 섭취하지 않더라도 햇빛 노출이 충분하다면 우리 몸에서 충분히 합성이 가능하다. 각종 가이드라인들은 햇빛 노출과 외부활동이 거의 없다는 전제에서 권장 섭취량을 제시하고 있으므로 실제 섭취해야 할 비타

민D의 양은 훨씬 적을 수 있다. 식약처와 IOM 가이드라인은 정상적인 식사를 하는 일반인에게 추가적인 비타민D 보충요법을 권장하지 않는다. 추가적인 비타민D 보충요법이 필요한 경우, 의약품 또는 건강기능식품 형태로 다양한 비타민D 제제가 시중에 유통되고 있어 손쉽게 구할 수 있다. 용량이 1일 권장량의 수 배가 넘는 고용량 비타민D 제제 역시 쉽게 찾아볼 수 있다.

햇볕 노출이 과하여 비타민D에 중독될 수는 없는데, 이는 햇볕에 의해 비타민D의 생합성이 촉진되기도 하지만, 생성된 비타민D가 햇볕에 의해 분해될 수도 있기 때문이다. 음식을 통해서 중독을 일으킬 정도로 과량의 비타민D를 섭취하는 것은 불가능하다. 시중의 비타민D 단일제제의 경우 과량을 복용할 경우 중독의 위험이 충분히 있다.

비타민D 섭취 권장량과 1일 최대허용량

2015년 한국인 영양소 섭취기준, 세계보건기구, IOM, 미국 내분비학회별로 차이는 있으나, 1일 200~400 IU 정도의 섭취가 필요하며 1일 추천 식이 섭취용량(Recommended Dietary Allowance, RDA)으로 600 IU 이내를 권장하고 있다. 미국 내분비학회에서 더 높은 용량을 제시한 것은 결핍 위험군에 해당하는 환자를 위한 것이지 일반인들에게 고용량의 비타민D 복용을 제안한 것은 아니다. 노인의 경우에는 앞에서 밝힌 바와 같이 결핍위험군에 해당하므로 800 IU가 제시되어 있다. IOM에서 제시된 섭취용량은 전체인구를 기준으로 필요한 섭취용량의 중간값에서 2 표준편차값을 더한 값으로 대다수의 인구에서 충분하다.⁹⁾ 1일 최대허용량(Upper Limit)의 경우 IOM은 4,000 IU를 제시하고 있으며, 청소년에서는 더 낮은 양을 제시한다. 미국 내분비학회에서는 IOM 권고와 비교해서 두 배 가량 더 높은 값을 1일 최대허용량으로 제시하고 있는데, 이러한 수치에 근거가 아주 높지 않음을 스스로도 인정하고 있다. 또한 1일 최대 허용량은 매일매일의 섭취를 위해서 제시된 값이 아니라, 비타민D 결핍환자에게 일시적으로 고용량을 투여할 때 기준이 되는 값으로 해석하는 것이 바람직하다.

비타민D와 칼슘의 섭취/복용

비타민D는 소화기관에서는 칼슘의 흡수를 돕고, 신장에서는 칼슘의 재흡수를 촉진하여 혈중의 칼슘 농도를 상승시키는 작용을 하지만, 뼈에서는 오히려 파골세포를 촉진하여 골흡수를 유발한다. 물론 골흡수 과정은 뼈의 리모델링과 재생에 필수적인 과정이지만, 골흡수과정과 골생성

과정의 균형이 깨져 골흡수가 더욱 활발히 일어난다면 효과적으로 뼈의 골밀도 감소, 즉 골다공증을 유발할 수 있다. 폐경기 여성의 경우 뼈의 칼슘 균형에서 골흡수와 골생성 과정 중 뼈흡수가 더욱 활발히 일어나 골다공증의 위험이 커지게 되는데, 이를 예방하기 위해 칼슘과 비타민D의 동시 섭취가 권장된다. 대한골다공증학회의 진료지침은 골다공증 환자의 예방과 치료를 위해 1일 800 IU의 비타민D와 함께, 1 g 내외의 칼슘을 함께 복용하도록 권고하고 있다.¹⁰⁾ 비타민D제제를 통한 보충요법을 실시할 때에는 상응하는 칼슘의 음식을 통한 섭취 내지는 칼슘 보충제의 복용이 병행되는 것이 바람직할 것이다.

비타민D의 효용성에 대한 근래의 임상연구 결과와 고용량 비타민D 보충요법에 대한 견해

근래에 다수의 임상연구결과가 비타민D의 효용성에 대해 보고하고 있다. 이들 연구들은 비타민D의 효용성이 칼슘과 골격에 대한 영역에 그치지 않으며, 사망률을 낮추고, 심혈관질환이나 암은 물론 감염질환 등의 발생 비율을 감소시키는 등 매우 다양한 것으로 보고하고 있다. 최신 연구결과들의 혜택을 더 많은 사람들이 누리도록 하는 것도 매우 중요한 일이지만, 아직까지 1일 용량 1,000 IU를 초과한 고용량 비타민D 보충요법에 대해서는 객관성과 안전성이 보장된 것으로 볼 수 없다. 비타민D 제제를 고용량으로 지속적으로 복용할 경우에도 그 부작용이 거의 없다는 의견들이 있으나, 고용량 비타민D로 인한 심각한 부작용이 보고된 사례들이 있는 등, 고용량 비타민D의 지속적인 복용은 바람직하지 않다. 유럽 대부분의 나라에서 우유에 비타민D가 보강되지 않는 이유는, 과거 비타민D 보강의 부작용이 있었기 때문이다. 세계보건기구 WHO의 최신 가이드라인을 살펴보면, 임산부에게 비타민D제제의 복용을 권고하지 않으며, 임신기간 중 비타민D 보충요법에 대한 안전성도 확립되어 있지 않다고 강조하고 있다. 마찬가지로 수유중인 여성에 대해서도 WHO는 비타민D 보충요법을 따로 권고하지 않는다. 이러한 지침을 염두에 둘 때, 비타민D 보충요법은 결핍 위험군에 해당하는 경우에 1일 권장량을 기준으로 실시되는 것이 바람직하다. 미국내분비학회에서 정한 1일 최대 허용량은 결핍이 확인된 환자에게 일시적으로 사용할 수 있는 용량이지 지속적인 복용량으로 제시된 것이 아니며, 고용량 비타민D 보충요법의 편익을 뒷받침할 객관적인 근거는 아직 미약하다.

결론적으로, 현재까지 축적된 자료들을 바탕으로 볼 때 비타민D 보충요법은 대다수의 일반인에게 권장할 필요가

없으며, 특히 1일 1,000 IU가 넘어서는 고용량 비타민D 보충요법은 기대하는 편익에 대한 객관적인 근거가 미약하다.

참고문헌

- 1) Weaver CM, A.D., Boushey CJ, Dawson-Hughes B, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2016;27(1):367-76.
- 2) Wood AD, et al. Vitamin D3 supplementation has no effect on conventional cardiovascular risk factors: a parallel-group, double-blind, placebo-controlled RCT. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(10):3557-68.
- 3) Tran B, et al. Effect of vitamin D supplementation on antibiotic use: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2014;99(1):156-61.
- 4) Ministry of Food and Drug Safety, Guideline for the proper use of vitamin supplements, 2006.
- 5) Institute of Medicine, Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D, 2011/08/06 ed. 2011, Washington, DC.
- 6) Holick MF, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-30.
- 7) World Health Organization, Guideline: Vitamin D supplementation in pregnant women, 2012.
- 8) Holick MF. The Vitamin D Deficiency Pandemic: a Forgotten Hormone Important for Health. *Public Health Reviews* 2010;32(1):267-283.
- 9) Ross AC, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(1):53-8.
- 10) The Korean Society of Osteoporosis. Treatment guideline for osteoporosis. 2015.