

## 보조 암 치료를 위한 리오단 IVC 프로토콜 화학요법 및 생물학적 반응 조절제로서의 정맥 내 아스코르빈산염 투여

### 소개

비타민 C(아스코베이트, 아스코르빈산)는 세포 외 콜라겐 생성을 증가시키고 적절한 면역 세포 기능에 중요한 주요 수용성 항산화제입니다(호프만, 1985; 카메론 외., 1979). 또한 L-카르니틴 합성, 콜레스테롤 대사, 시토크롬 P-450 활성화 및 신경전달물질 합성에 중요한 역할을 합니다(Geeraert, 2012). Riordan 정맥 내 비타민 C(IVC) 프로토콜은 체중 1kg당 0.1~1.0g의 아스코르브산염을 천천히 주입하는 것입니다(Riordan, et al., 2003). 2006년부터 2008년까지 약 300명의 의사를 대상으로 실시한 설문조사에 따르면 약 1만 명의 환자가 평균 0.5g/kg의 용량으로 IVC를 투여받았으며, 심각한 부작용이 없었다고 합니다(Padayatty 등, 2010). IVC는 감염 퇴치(Padayatty 등, 2010), 류마티스 관절염 치료(Mikirova 등, 2012) 등 다양한 용도로 사용될 수 있지만, 암 보조 치료에 사용될 수 있다는 점에서 가장 큰 관심을 불러일으키고 있습니다.

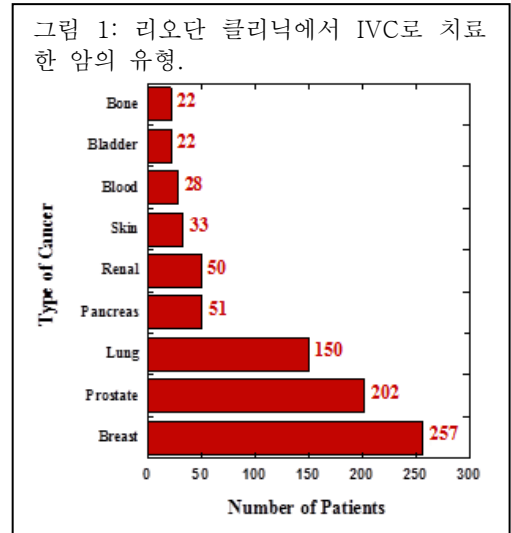
비타민 C는 1950년대에 암 치료를 위한 도구로 처음 제안되었는데, 콜라겐 생성 및 보호에 대한 역할로 인해 과학자들은 아스코베이트 보충이 종양의 침습성과 전이로부터 정상 조직을 보호할 것이라는 가설을 세웠습니다(McCormick, 1959; Cameron 등, 1979). 또한 암 환자는 비타민 C가 고갈된 경우가 많기 때문에(호프만, 1985; 리오단 등, 2005), 이의 보충은 면역 체계 기능을 개선하고 환자의 건강과 웰빙을 향상시킬 수 있습니다(헨슨 등, 1991). 카메론과 폴링은 아스코르빈산염 정맥 주입과 경구 보충제로 치료받은 말기 암 환자의 생존 기간을 4배 연장하는 것을 관찰했습니다(카메론 & 폴링, 1976). 그러나 메이요 클리닉에서 실시한 경구용 아스코르브산염만을 사용한 두 건의 무작위 임상시험에서는 효과가 없는 것으로 나타났습니다(Creagan 등, 1979; Moertel 등, 1985). 그 이후 대부분의 연구는 정맥 내 아스코르브산염에 초점을 맞추었습니다. 아래에서 자세히 설명하는 정맥 내 아스코르빈산염 주입(IVC)을 암 치료에 사용하는 근거는 다음과 같이 요약할 수 있습니다:

- 밀리몰라 범위의 혈장 아스코르빈산염 농도는 IVC 주입으로 안전하게 달성할 수 있습니다.
- 밀리몰 농도에서 아스코르빈산염은 시험관 내 암세포에 우선적으로 독성을 나타내며 시험관 내 및 생체 내 혈관 신생을 억제할 수 있습니다.
- 비타민 C는 종양에 축적될 수 있으며, 1mM 이상의 종양 내 농도에서 유의미한 종양 성장 억제가 관찰되었습니다(기니피그에서)

## 보조 암 치료를 위한 리오단 IVC 프로토콜 화학요법 및 생물학적 반응 조절제로서의 정맥 내 아스코르빈산염 투여

- 발표된 사례 연구에 따르면 항암 효과, 환자 웰빙 개선, 염증 및 종양 성장 표지자의 감소가 보고되었습니다.
- 1상 임상 연구에 따르면 IVC는 비교적 적은 부작용으로 안전하게 투여할 수 있는 것으로 나타났습니다.

리오단 클리닉은 리오단 프로토콜을 사용하여 수백 명의 암 환자를 치료했습니다(그림 1). 동시에 리오단 클리닉 연구소(RCRI)는 30년 이상 정맥 내 비타민 C 치료의 잠재력을 연구해 왔습니다. 이러한 노력에는 시험관 연구, 동물 연구, 약동학 분석 및 임상 시험이 포함되었습니다. Riordan IVC 프로토콜과 이 프로토콜의 사용 동기를 부여한 연구 결과(RCRI 및 기타 연구기관)는 아래에 설명되어 있습니다.

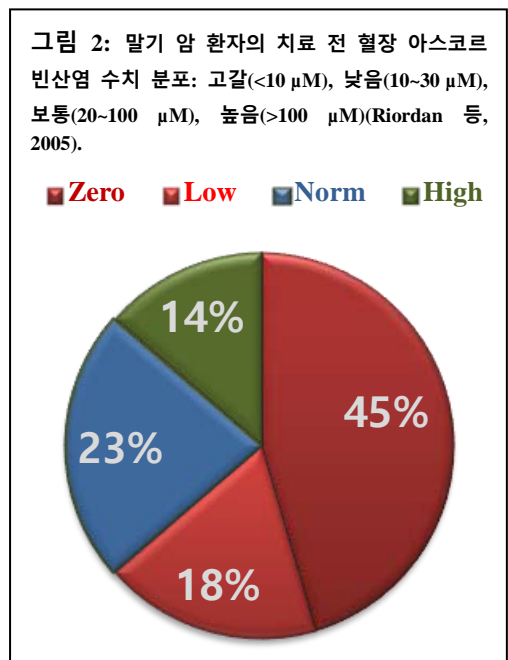


### 과학적 배경

#### 약동학

비타민 C는 수용성이기 때문에 경구 섭취 시 흡수율이 제한적입니다. 아스코르브산염은 부신, 뇌, 일부 백혈구 유형에 축적되는 경향이 있지만 혈장 수준은 상대적으로 낮게 유지됩니다(Hornig, 1975; Keith & Pelletier, 1974; Ginter, 등, 1979; Kuether, 등, 1988). Levine과 동료들의 데이터에 따르면 건강한 성인의 혈장 수치는 경구 경로로 하루에 한 번 2.5g을 복용하더라도 100 μM 미만으로 유지됩니다. (Levine 등, 1996).

암 환자는 비타민 C가 고갈되는 경향이 있습니다. 1상 연구에서 말기 암 환자 22명 중 14명이 비타민 C가



### 보조 암 치료를 위한 리오단 IVC 프로토콜 화학요법 및 생물학적 반응 조절제로서의 정맥 내 아스코르빈산염 투여

고갈되었으며, 그 중 10명은 혈장에서 아스코르브산염이 전혀 검출되지 않았습니다(Riordan 등, 2005). 이는 그림 2에 나와 있습니다. 메이랜드와 동료들은 호스피스 치료를 받는 암 환자를 대상으로 한 연구에서 대상자의 30%가 비타민 C가 결핍되어 있다는 사실을 발견했습니다(메이랜드 등, 2005). 비타민 C 결핍(10 μM 미만)은 염증 표지자인 CRP(c-반응성 단백질) 수치 상승 및 생존 기간 단축과 상관관계가 있었습니다. 콜라겐 생성, 면역 체계 기능 및 항산화 보호에서 비타민 C의 역할을 고려할 때, 아스코르빈산이 고갈된 피험자가 암에 대한 방어력을 높이는 데 실패하는 것은 놀라운 일이 아닙니다. 이는 또한 비타민 C를 보충하는 보충제가 이러한 환자에게 보조 요법으로 사용될 수 있음을 시사합니다.

비타민 C를 정맥주사로 투여할 경우, 수용자에게 심각한 부작용 없이 최고 농도인 10mM 이상에 도달할 수 있습니다(Casciari 등, 2001; Padayatty 등, 2004). 그림 3은 리오단 클리닉에서 정맥주사를 통해 달성한 혈장 아스코르브산염 농도를 보여주고, 그림 4는 80분간 정맥주사를 투여한 두 명의 피험자에 대한 약동학 데이터를 보여줍니다. 이러한 최고 혈장 농도는 경구 보충제에서 관찰되는 것보다 두 배 이상 높습니다. 이는 암 환자의 고갈된 아스코르브산염 저장량을 회복하는데 있어 IVC가 경구 보충제보다 더 효과적일 수 있음을 시사합니다. 리오단 클리닉의 의사들은 (a) IVC 주입 후 도달한 최고 혈장 농도가 건강한 지원자보다 암 환자에서 더 낮은 경향이 있으며, 이는 고갈된 조직이

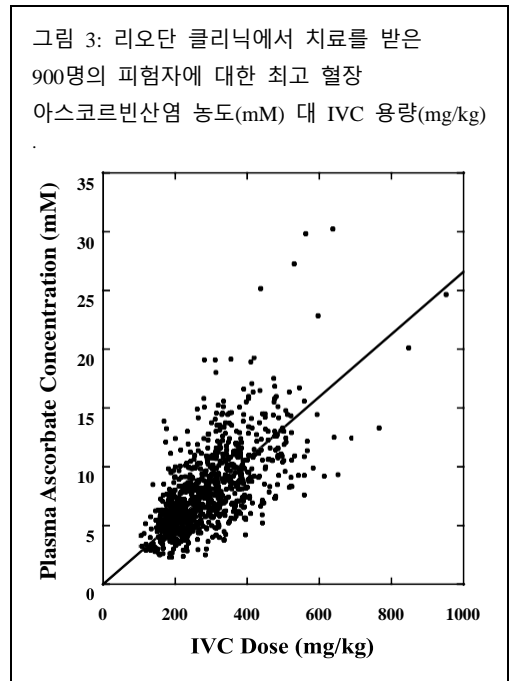
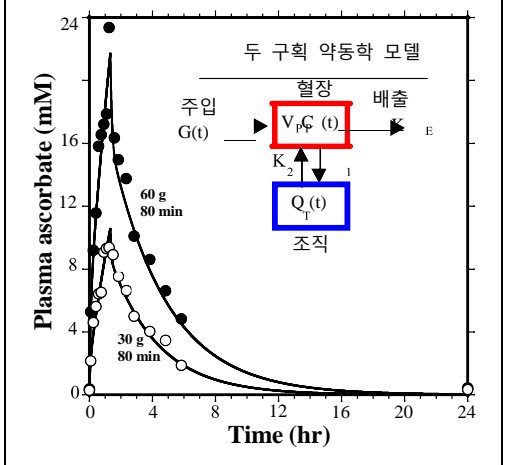


그림 4: 60(실선) 또는 30(열린 원) 그램을 80분 동안 정맥 주입하는 동안과 주입 후 혈장 내 비타민 C 농도. 곡선은 그림에 삽입된 두 구획 약동학 모델에 대한 데이터의 적합도를 나타내며, K1, K2 및 KE 값은 60그램 주입의 경우 0.31분<sup>-1</sup>, 0.091분<sup>-1</sup> 및 0.022분<sup>-1</sup>이고 30그램 주입의 경우 0.21분<sup>-1</sup>, 0.060분<sup>-1</sup> 및 0.027분<sup>-1</sup>입니다(Casciari et al., 2001).



## 보조 암 치료를 위한 리오단 IVC 프로토콜 화학요법 및 생물학적 반응 조절제로서의 정맥 내 아스코르빈산염 투여

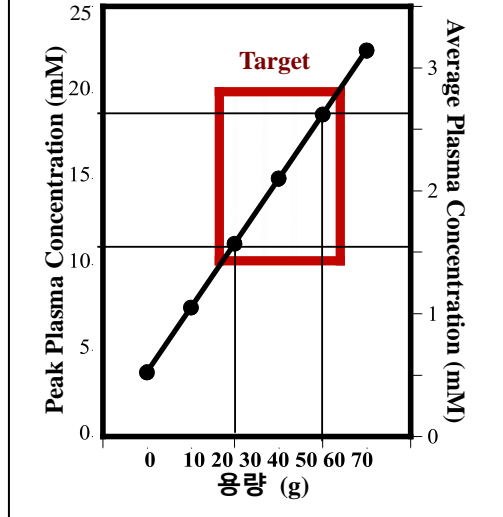
비타민의 "싱크(하수구)" 역할을 한다는 것을 시사하고, (b) 여러 차례 IVC 치료를 받은 암 환자의 경우, 적절한 IVC 투여로 보유량이 회복됨에 따라 기준 혈장 아스코르빈산 농도가 시간이 지나면서 천천히 정상 수준으로 증가하는 경향이 있다는 것을 관찰했습니다.

아스코르빈산염을 보충하는 것 외에도, 종양 전문의는 고용량 IVC를 통해 종양 세포 아포토시스 유도, 혈관 신생 억제, 염증 감소 등 몇 가지 흥미로운 항암 특성을 활용할 수 있습니다. 아래에서 설명하는 이러한 잠재적 작용 메커니즘을 뒷받침하는 시험관 및 생체 내 데이터에 따르면 2mM 정도의 아스코르브산염 농도에서는 이러한 작용이 관련성이 있을 수 있습니다. 그림 3과 그림 4에서 볼 수 있듯이, 이러한 농도는 점진적인 IVC 투여를 통해 혈장에서 달성할 수 있습니다. 2구획 모델을 사용하여 주어진 IVC 용량에서 평균 크기의 성인에 대한 혈장 아스코르빈산 농도의 최고치 및 "평균"(24시간 동안) 혈장 아스코르빈산 농도를 예측할 수 있습니다. 이 계산에 따르면 50그램을 1시간 동안 주입하면 혈장 최고 농도는 약 18mM, 적분 평균은 약 2.6mM가 되며, 이는 항암 효과를 내기 위한 합리적인 목표치라고 할 수 있습니다.

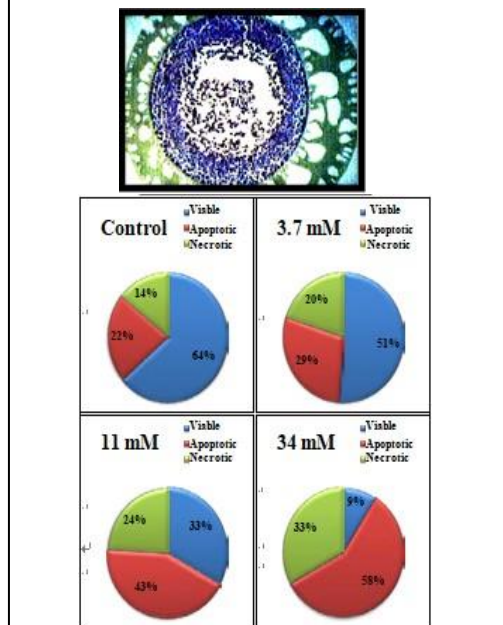
### 과산화물 기반 세포 독성

정상적인 생리적 농도(0.1mM)에서 비타민 C는 주요 수용성 항산화제입니다(Geeraert, 2012). 그러나 1mM 정도의 농도에서 "산화 환원 순환"을 유발하는 용량으

**그림 5:** 항암 효과를 위해 충분히 높은 적분 평균 아스코르빈산염 농도(24시간)에 도달하는 것에 기초한 목표 IVC 용량.



**그림 6:** 아스코베이트 2일 처리 후 생존, 세포사멸 및 괴사 분획과 함께 SW620 중공 섬유 종양(HFST)의 조직학적 단면도 (Casciari, et al., 2001).



## 보조 암 치료를 위한 리오단 IVC 프로토콜 화학요법 및 생물학적 반응 조절제로서의 정맥 내 아스코르빈산염 투여

로 아스코베이트를 지속적으로 관류하면 종양 세포에 우선적으로 독성이 있는 과산화수소가 축적되어 종종 자가포식 또는 세포 사멸을 유발할 수 있습니다 (Benade, et al., 1969; Riordan, et al., 1995; Casciari, et al., 2001; Chen, et al., 2005; Frei & Lawson, 2008). 이러한 세포 독성 효과를 3차원 모델에서 조사하기 위해 RCRI는 속이 빈 체외 고형 종양(HFST)을 사용했습니다. 그림 6은 이 구성에서 성장하는 대장암 세포의 조직학적 단면을 보여줍니다. 이중 염색 아넥신 V 및 요오드화 프로피듐 유세포 분석 결과, 아스코르빈산염 농도가 1mM~10mM 범위에서 세포 사멸이 현저히 증가하고 생존 분획이 감소하는 것으로 나타났습니다. 단 2일 배양한 HFST 모델에서 독성에 필요한 아스코르브산염 농도(LC50 = 20mM)는 세포 단층에서 일반적으로 관찰되는 농도보다 훨씬 높았습니다. 아스코베이트를 알파 리포산과 함께 사용하면 세포 독성 역치를 크게 낮출 수 있습니다(LC50 = 4mM). 다른 보고에 따르면 암세포에 대한 아스코르빈산염의 세포 독성은 메나디온(Verrax 등, 2004) 또는 구리 함유 화합물과 함께 사용하면 증가될 수 있다고 합니다(Gonzalez 등, 2002).

간암, 췌장암, 대장암, 육종암, 백혈병, 전립선암, 중피종 등 다양한 동물 모델을 사용한 여러 실험실의 연구에 따르면 아스코르빈산염은 생체 내에서 세포 독성에 충분한 농도에 도달할 수 있으며 치료로 종양 성장을 줄일 수 있다는 것이 확인되었습니다(Chen, et al., 2008; Verrax & Calderon, 2009; Du, 등, 2010; Belin,

그림 7: L-10 종양 보유 기니피그에서 종양 내 아스코르빈산 농도와 종양 덩어리 사이의 상관관계. (Casciari 등, 2005)

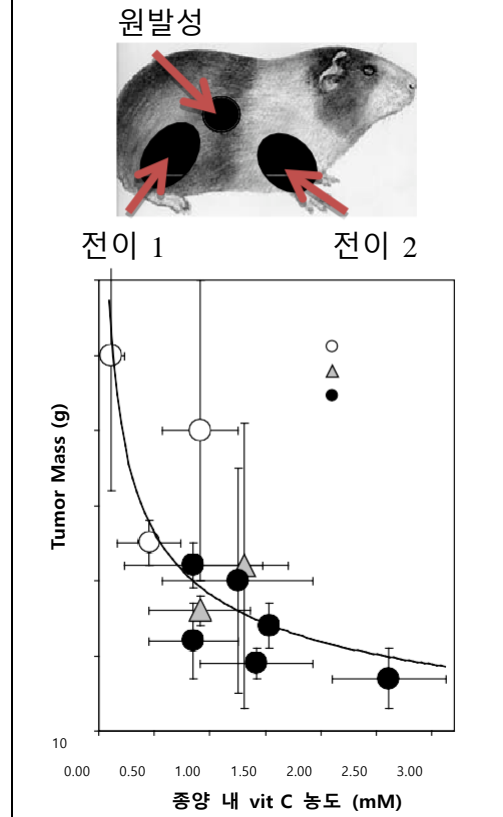
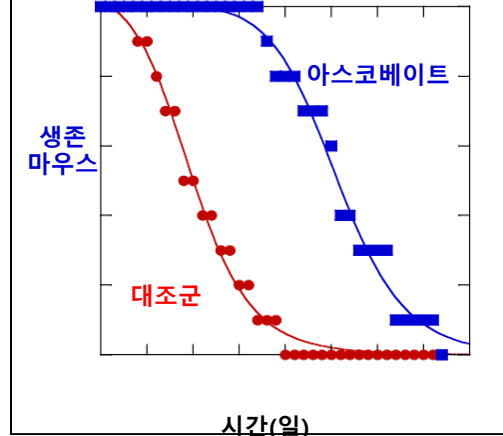


그림 8: 육종이 있는 BALP/C 마우스를 대조군으로 하고 12일부터 아스코르빈산염 700 mg/kg을 처리한 IP를 처리한 마우스의 생존 시간.



## 보조 암 치료를 위한 리오단 IVC 프로토콜 화학요법 및 생물학적 반응 조절제로서의 정맥 내 아스코르빈산염 투여

등, 2009; 염, 등, 2009; Pollard, 등, 2010). 그림 7은 기니피그에서 L-10 모델을 사용한 데이터를 보여줍니다. 피하에 이식된 L-10 종양 세포는 림프절로 전이됩니다. 그런 다음 30일 간의 종양 성장과 18일간의 아스코르빈산염 치료 후 전체 종양 부담(원발성 및 전이성)을 측정했습니다. 여기서 실제 종양 내 아스코르빈산염 농도가 측정되었으며, 아스코르빈산염 투여 방식에 관계없이 종양 질량과 종양 아스코르브산염 농도 간의 상관관계가 강하다는 것을 알 수 있습니다. 대조군 대비 종양 성장 억제율은 종양 내 아스코르빈산염 농도가 1mM인 경우 약 50%, 종양 내 아스코르빈산염 농도가 2mM를 넘으면 약 65%였습니다. 이 연구에 사용된 아스코르빈산염 용량은 500 mg/kg/일입니다. 또한 S180 육종을 가진 BALP/C 마우스의 생존 기간도 조사했습니다. 결과는 그림 8에 나와 있습니다. 치료하지 않은 마우스의 생존 기간 중앙값은 이식 후 35.7일이었고, 아스코르빈산염을 처리한 마우스(700 mg/kg/일)의 생존 기간 중앙값은 50.7일이었습니다. 물론 이러한 동물 연구에서 관찰된 효능은 직접적인 세포 독성과 혈관 신생 억제(Yeom 등, 2009) 또는 기타 생물학적 반응 변형(Cameron 등, 1979)과 같은 기타 요인의 조합에 의한 것일 수 있습니다.

### 혈관 신생 억제

종양 혈관신생은 종양을 향해 그리고 종양으로 새로운 혈관이 성장하는 과정입니다. 이는 종양 성장과 전이에 매우 중요한 것으로 간주됩니다. 문헌에 따르면 아스코르빈산이 콜라겐 합성에 미치는 영향은 새로운 혈관 세노관의 형성을 억제하는 작용을 할 수 있고(Ashino 등, 2003), 아스코르빈산이 혈관신생에 필요한 유전자를 억제할 수 있으며(Berlin 등, 2009), 저산소증 유도 인자에 대한 효과를 통해 혈관신생에 영향을 미칠 수 있다는 보고가 있습니다 (Page 등, 2007).

리오단 클리닉 연구진은 네 가지 실험 모델을 사용하여 혈관 신생 억제 효과를 평가했습니다. 모든 경우에서 아스코르빈산염 농도가 1~10mM일 때 혈관 신생 억제 효과가 있었습니다 (Mikirova 등, 2008; Mikirova 등, 2012).

- 그림 9와 같이 생체 외 대동맥 고리에서 새로운 미세 혈관의 성장은 5mM 이상의

**보조 암 치료를 위한 리오단 IVC 프로토콜**  
**화학요법 및 생물학적 반응 조절제로서의 정맥 내 아스코르빈산염 투여**  
 농도에서 아스코르브산염에 의해 억제됩니다.

- 아스코르브산염은 농도에 의존적인 방식으로 시험관 내 Matrigel에서 내피 세포 세관 형성을 억제합니다. 내피 전구세포의 경우 11mM, HUVEC 세포의 경우 17mM 농도에서 온전한 세관 고리의 수가 절반으로 감소했습니다.
- 내피 세포가 페트리 접시에서 이동하여 세포 사이의 간극을 메울 수 있는 속도는 간극이 생긴 후 5.7mM 아스코베이트를 첨가했을 때 감소했습니다. 또한 아스코베이트는 내피 세포의 ATP 생성을 20퍼센트 감소시켰지만 세포 생존력에는 영향을 미치지 않았습니다.
- 마우스에 피하에 이식한 매트릭셀 플러그의 경우, 2주간 격일로 430 mg/kg을 투여한 마우스에서 미세 혈관 밀도가 현저히 낮아졌습니다.

동물 실험과 임상 사례 연구에서 고용량의 아스코르브산염이 종양에 대한 효능을 보이는 경우, 이러한 이점은 혈관 신생 억제뿐만 아니라 직접적인 세포 독성 또는 기타 원인에 의한 치료 시너지 효과를 나타낼 수 있습니다.

**염증 조절**

리오단 클리닉의 임상 데이터 분석에 따르면 염증은 암 환자에게 문제가 되며, IVC 치료 중에 염증을 완화할 수 있다고 합니다(미키로바 등, 2012). C 반응성 단백질은 염증의 마커로 사용되었는데, 이는 CRP 상승이 환자 예후 불량과 상관관계가 있다는 문헌 보고에 따른 것입니다(St. Sauver 등, 2009). 분석 대상 리오단 클리닉 암 환자의 60% 이상이 IVC 치료 전 CRP 수치가 10 mg/L 이상이었습니다. 이들 중 76 ± 13%의 피험자에서 IVC가 CRP 수치를 감소시켰습니다. 이러한 개선은 CRP 수치가 높은(10 mg/L 이상) 피험자에서 86 ± 13%로 더 많이 나타났습니다. 치료 전과 후의 개별 수치 비교는 그림 10A에 나와 있습니다. 이 데이터베이스의 많은 피험자가 전립선암 환자였기 때문에 치료 전후의 전립선 특이 항원(PSA) 수치를 조사했습니다. 이는 그림 10B에 나와 있습니다. 대부분의 전립선암 환자들은 IVC 치료를 받는 동안 PSA 수치가 감소한 것으로 나타났습니다. 그림 10C에서 볼 수 있듯이 다른

### 보조 암 치료를 위한 리오단 IVC 프로토콜 화학요법 및 생물학적 반응 조절제로서의 정맥 내 아스코르빈산염 투여

마커에서는 그렇지 않았습니다. 일부 피험자에서는 종양 표지자 데이터와 CRP 데이터가 IVC 치료 전후에 모두 사용 가능했습니다. 이러한 경우, IVC 치료 중 종양 표지자의 변화와 CRP의 변화 사이에는 강한 상관관계( $r^2 = 0.62$ )가 있었습니다. 이는 전립선암 환자에서 CRP 수치와 PSA 수치 사이의 상관관계를 보여주는 문헌의 관찰 결과와 일치합니다(Lin, et al., 2010).

염증성 사이토카인인 IL-1 $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-8, IL-2, TNF- $\alpha$  및 eotaxin의 혈청 농도는 50 그램의 아스코르빈산염 주입 후 급격히 감소했으며, 나열된 마지막 세 가지 사이토카인의 경우 IVC 치료 과정 내내 감소가 유지되었습니다 (Mikirova 등, 2012).

#### 화학 요법 논란

아스코르빈산염은 항산화제이며 종양에 우선적으로 축적된다는 관찰 결과(Agus 등, 1999)로 인해 아스코르빈산염 보충제가 화학 요법의 효능을 저하시킬 수 있다는 우려가 제기되었습니다(Raloff, 2000). 이를 뒷받침하기 위해 Heaney와 동료들은 생쥐의 시험관 내 종양 세포와 이종 이식 종양 세포를 디하이드로아스코르브산으로 전처리했을 때 다양한 항암제에 대한 내성이 증가한다는 사실을 발견했습니다(Heaney, et al., 2008). 그러나 아스코르빈산이 아닌 디하이드로아스코르브산이 사용되었다는 점을 고려할 때 Heaney 연구에 사용된 실험 조건이 임상적 또는 생화학적으로 관련이 있는지에 대한 의문이 제기되었습니다(Espey, et al., 2009). 또한 IVC의 목표는 위에서 설명한 이유로 인해 밀리몰 종양 내 농도에 도달하는 것이므로 종양에 아스코르빈산이 축적되는 것이 장점으로 간주된다는 점에 유의해야 합니다.

다양한 실험실 연구에 따르면 아스코르빈산염은 고농도에서 화학 요법이나 방사선 조사를 방해하지 않으며 일부 상황에서는 효능을 향상시킬 수 있다고 합니다(후지타 등, 1982; 오쿠니 에프 & 수트, 1987; 커바허 등, 1996; 테이퍼 등, 1996; 프롬버그 등, 2011; 시노자키 등, 2011; 에스페이 등, 2011). 이는 암과 비타민에 관한 임상 연구의 메타 분석에 의해 뒷받침되며, 이러한 연구들은 항산화 보충제가 화학 요법의 독성을 방해하지 않는다고 결론지었습니다(Simone 등, 2007; Block 등, 2008).

#### 임상 데이터



## 보조 암 치료를 위한 리오단 IVC 프로토콜 화학요법 및 생물학적 반응 조절제로서의 정맥 내 아스코르빈산염 투여

### 사례 연구들

정맥 내 아스코르빈산염 요법의 상황은 의사가 IVC를 투여하기 위해 FDA 승인이 엄격하게 요구되지 않는다는 점에서 새로운 화학요법제의 상황과 다릅니다. 그 결과 임상 조사는 실험실 연구와 동시에 진행되는 경향이 있었습니다. 두 건의 초기 연구에 따르면 아스코르빈산염 정맥 요법이 암 환자의 생존 기간을 기대 이상으로 늘릴 수 있는 것으로 나타났습니다 (Cameron & Pauling, 1976; Murata, et al., 1982). Riordan 클리닉 팀(Jackson 등, 1995; Riordan 등, 1998; Riordan 등, 1996)과 협력자(Padayatti 등, 2006; Drisko 등, 2003)들은 여러 사례 연구를 발표했습니다. 이러한 사례 연구는 잘 설계된 임상 3상 연구와 같은 방식으로 결정적인 증거를 제시하지는 못하지만, 그럼에도 불구하고 방법론을 비교하고 향후 연구에 동기를 부여하는데 흥미를 가질 수 있을 뿐만 아니라 피험자였던 개인에게도 기념비적인 중요성을 지니고 있습니다. 몇 가지 주요 사례 연구를 요약하면 다음과 같습니다:

- A) **신세포암종**(핵 등급 III/IV)과 **폐 전이**가 있는 51세 여성이 화학 요법을 거부하고 대신 아스코르빈산염을 초기 용량인 15그램으로 정맥 주사하기로 결정했습니다. 2주 후에 복용량을 65그램으로 늘렸습니다. 이 용량을 10개월 동안 계속 투여했습니다. 환자는 방사선이나 화학 요법을 받지 않았습니다. 환자는 흉선 단백질 추출물, N-아세틸시스테인, 나이아신아마이드, 베타글루칸, 갑상선 추출물을 보충했습니다. 8개의 폐 종괴 중 7개가 사라졌습니다. 환자는 퇴행의 증거 없이 4년을 보냈습니다. 4년 후, 환자는 새로운 종괴(재발성 신장암 전이가 아닌 소세포 폐암과 일치)를 보였고 얼마 지나지 않아 사망했습니다(Padayatti 등, 2006).
- B) **방광 종양**(침습성 3/3 유두 전이 세포 암종)과 **여러 개의 위성 종양**을 가진 49세 남성이 화학 요법을 거부하고 대신 아스코르빈산염 정맥 주사를 받기로 결정했습니다. 그는 3개월 동안 매주 2회 30그램을 투여받은 후 4년 동안 매월 30그램을 투여받았습니다. 환자에게는 식물성 추출물, 콘드로이틴 황산염, 크롬 피콜리네이트, 아마 오일, 글루코사민 황산염, 알파 리포산, 락토바실러스 아시도필루스, L. 람노서스, 셀레늄을 보충제로 제공했습니다. 치료 시작 9년 후, 환자는 재발이나 전이의 징후 없이 건강 상태가 양호합니다(Padayatti, et al., 2006).
- C) **확산성 3단계의 큰 B세포 림프종**을 가진 66세의 여성은 뼈 침입의 증거를 보여주는

### 보조 암 치료를 위한 리오단 IVC 프로토콜

#### 화학요법 및 생물학적 반응 조절제로서의 정맥 내 아스코르빈산염 투여

활발한 유사분열 속도와 큰 왼쪽 척추 덩어리(횡단 3.5-7 cm, 두개골 11 cm)를 가지고 있으며, 5주간의 방사선 치료 과정에 동의했습니다. 화학요법을 거부하고 대신 방사선과 동시에 아스코르빈산염을 정맥 주사하는 것을 선택했습니다. 그녀는 두 달 동안 일주일에 두 번, 일곱 달 동안 일주일에 한 번, 그리고 한 해 동안 두 세 달에 한 번 15그램을 받았습니다. 보조제에는 코엔자임 Q10, 마그네슘, 베타카로틴, 파라다이스, 비타민 B 및 C 보충제, 파렉스 및 n-아세틸시스테인이 포함되었습니다. 방사선 치료 후에도 원래의 덩어리는 눈에 띄게 남아 있었고 새로운 덩어리가 나타났습니다. 비타민 C 치료는 계속되었습니다. 6주 후, 덩어리들은 눈에 띄지 않았습니다. 4개월 만에 새로운 림프종이 검출됐지만 1년이 지나도 임상적으로 림프종은 나타나지 않았습니다. 10년 진단 결과, 환자는 정상적인 건강 상태를 유지했습니다 (Padayatti, et al., 2006).

- D) **난소 유두 선암종** IIIC 병기, 초기 CA-125인 55세 여성이 수술을 받은 후 경구 및 비경구 아스코베이트와 함께 6주기의 화학 요법(파클리탁셀, 카르보플라틴)을 받았습니다. 아스코르빈산염 주입은 주 2회 15그램으로 시작하여 주 2회 60그램으로 증가했습니다. 주입하는 동안 혈장 아스코르빈산염 수치가 200 mg/dL 이상에 도달했습니다. 6주 후 아스코르빈산염 치료는 1년간 계속되었고, 그 후 환자는 주입 횟수를 2주에 한 번으로 줄였습니다. 이 환자는 또한 비타민 E, 코엔자임 Q10, 비타민 C, 베타카로틴, 비타민 A를 보충했으며, 최초 진단 후 40개월이 넘는 현재까지도 아스코르빈산염 주입을 계속하고 있습니다. 모든 CT 및 PET 스캔에서 질병이 음성으로 판명되었고, 그녀의 CA-125 수치는 정상으로 유지되었습니다(Drisko, et al., 2003).
- E) **난소 선암** IIIC 기 이고 초기 CA-125가 81인 60세 여성이 수술을 받은 후 경구 항산화제와 함께 6주기의 화학 요법(파클리탁셀, 카보플라틴)을 받았습니다. 6주기의 화학 요법 후 환자는 비경구 아스코르빈산염 주입을 시작했습니다. 아스코르빈산염 주입량은 주 1회 15그램으로 시작하여 주 2회 60그램으로 증가했습니다. 주입하는 동안 혈장 아스코르빈산염 수치가 200 mg/dL 이상에 도달했습니다. 치료는 논문 발표일까지 계속되었습니다. 환자는 비타민 E, 코엔자임 Q10, 비타민 C, 베타카로틴, 비타민 A를 보충했으며, 한 번의 화학요법 후 CA-125 수치가 정상화되었습니다. 화학 요법의 첫 번째 주기 후, 환자는 골반에 잔류 질환이 있는 것으로 나타났습니다. 이 시점에서 그녀는 아스코르빈산염 정맥 투여를 선택했습니다. 30개월 후, 환자는



### 보조 암 치료를 위한 리오단 IVC 프로토콜 화학요법 및 생물학적 반응 조절제로서의 정맥 내 아스코르빈산염 투여

(Riordan 등, 2005; Hoffer 등, 2008; Monti 등, 2012). 첫 번째 1상 연구는 24명의 말기 암 환자(대부분 간암과 대장암)를 대상으로 실시되었습니다(Riordan 등, 2005). 이 연구에서는 최대 710 mg/kg/일의 용량을 사용했습니다. 그림 11은 치료 과정에서 신장 기능과 관련된 매개변수가 어떻게 변화했는지를 보여줍니다. 이러한 지표는 시간이 지남에 따라 일정하게 유지되거나 감소했는데, 아스코르빈산염이 신기능에 급성적으로 해로운 영향을 미치는 경우 치료 중에 상승할 것으로 예상되기 때문에 이는 중요한 의미를 갖습니다. 혈액 화학 검사 결과 신장 기능에 손상이 없는 것으로 나타났으며, 환자 한 명은 48주 동안 치료를 지속하면서 질환이 안정된 것으로 나타났습니다. 보고된 부작용은 대부분 경미했습니다(메스꺼움, 부종, 입 또는 피부 건조). 신장 결석 병력이 있는 환자의 신장 결석과 저칼륨혈증을 경험한 환자에서 이 약과 "관련 가능성이 있는" 3등급 이상 반응이 두 건 보고되었습니다. 이 환자들은 치료 시작 시 일반적으로 비타민 C 결핍 상태였으며 혈장 아스코르브산염 농도는 3.8mM를 초과하지 않았습니다.

호퍼와 동료들의 연구(호퍼 등, 2008)에서는 표준 요법에 적합하지 않은 진행성 암 또는 혈액 악성 종양을 가진 24명의 피험자에게 0.4g/kg~1.5g/kg(70kg 성인의 경우 28~125g에 해당)의 용량으로 주 3회 IVC를 투여했습니다. 이 연구에서 혈장 최고 농도는 10mM를 초과했으며 심각한 부작용은 보고되지 않았습니다. 고용량을 복용한 피험자들은 신체적 삶의 질은 유지했지만 객관적인 항암 반응은 보고되지 않았습니다. Monti와 동료들의 연구(Monti 등, 2012)에서는 14명의 환자에게 뉴클레오시드 유사체 젬시타빈과 티로신 키나제 억제제인 엘로티닙과 함께 IVC를 투여했습니다. 관찰된 부작용은 화학요법에 기인한 것이지 아스코베이트에 기인한 것은 아니었지만 아스코베이트에 의한 추가적인 효능은 관찰되지 않았습니다. 지금까지의 임상 1상 연구에 따르면 말기 암 환자에게 고용량(10~100g 이상)으로 IVC를 안전하게 투여할 수 있는 것으로 나타났지만, 사례 연구에서 보고된 종류의 항암 효능은 아직 관찰되지 않았습니다. 물론 임상 1상 연구에 사용된 말기 환자는 치료가 가장 어려울 것으로 예상됩니다. 현재로서는 더 긴 기간의 2상 연구가 필요합니다.

#### 문헌에 보고된 안전성 문제

증거에 따르면 신장 기능 장애의 이전 징후나 병력이 없는 환자는 아스코르빈산염 정맥 투여로 인해 신장 시스템에 악영향을 미칠 가능성이 낮습니다(Riordan 등, 2005). 그러나 기존에

**보조 압 치료를 위한 리오단 IVC 프로토콜**  
**화학요법 및 생물학적 반응 조절제로서의 정맥 내 아스코르빈산염 투여**

신장 질환이 있는 경우에는 주의가 필요합니다. 결석 병력이 있는 한 환자에서 신장 결석이 형성되었고(Riordan 등, 2005), 양측 요도 폐쇄와 신부전증이 있는 환자에서 급성 옥살산 신경병증이 발생했습니다(Wong 등, 1994). 따라서 아스코르빈산염 정맥 요법을 시작하기 전에 전체 혈액 화학 및 소변 검사를 실시하는 것이 좋습니다.

캠벨과 잭(Campbell & Jack, 1979)은 아스코르빈산염을 정맥 내로 처음 투여한 후 중앙 괴사와 출혈로 인해 환자 1명이 사망했다고 보고했습니다. 따라서 치료는 저용량으로 시작하여 천천히 "점적" 주입하는 방식으로 실시하는 것이 좋습니다. 환자가 글루코스-6-인산 탈수소효소 결핍증이 있는 경우 치명적인 용혈이 발생할 수 있습니다. 따라서 치료를 시작하기 전에 G6PD 수치를 평가하는 것이 좋습니다. 이 치료법은 체액, 나트륨 또는 칼레이트의 증가가 심각한 문제를 일으킬 수 있는 상황에서는 금기입니다. 이러한 상황에는 울혈성 심부전, 부종, 복수, 만성 혈액 투석, 비정상적인 철분 과부하, 불충분한 수분 공급 또는 소변량 부족 등이 포함됩니다(Rivers, 1987).

**리오단 IVC 프로토콜**

**포함 기준 및 후보자**

- 1) 표준 치료 요법에 실패한 환자, 표준 압 치료의 효과를 개선하고자 하는 환자, 표준 압 치료로 인한 부작용의 심각성과 발암성을 줄이려는 환자, 건강 증진 전략으로 관해 기간을 연장하려는 환자, 표준 치료를 거부하지만 일차적인 대체 치료를 원하는 환자 등이 후보에 포함됩니다.
- 2) 환자(보호자 또는 법적으로 인정된 간병인)는 IVC 치료에 대한 치료 동의서 또는 해제서에 서명해야 합니다. 환자는 심각한 정신 장애, 말기 만성 심부전 또는 기타 조절되지 않는 동반 질환이 없어야 합니다.
- 3) 기준 및 선별 검사 결과를 확보합니다:
  - A. 전해질을 포함한 혈청 화학 프로필
  - B. 백혈구 유형 감별을 포함한 일반혈액검사(CBC)
  - C. 적혈구 G6PD(정상이어야 함)
  - D. 소변 검사 완료
- 4) 정맥주사 요법에 대한 환자의 반응을 적절히 평가하기 위해, 정맥주사 요법을 시작

**보조 암 치료를 위한 리오단 IVC 프로토콜**  
**화학요법 및 생물학적 반응 조절제로서의 정맥 내 아스코르빈산염 투여**  
 하기 전에 완전한 환자 기록 정보를 확보해야 합니다:

- A. 수술 보고서, 병리 보고서, 특수 시술 보고서 및 기타 병기 정보를 포함한 종양 유형 및 병기. (진단 이후 재발 및 증상 진행이 발생한 경우 병기 재설정이 필요할 수 있습니다.)
- B. 적절한 종양 표지자, CT, MRI, PET 스캔, 뼈 스캔 및 엑스레이 영상.
- C. 이전 암 치료, 부작용을 포함한 각 치료 유형에 대한 환자의 반응.
- D. ECOG 수행 점수를 포함한 환자의 기능 상태.
- E. 환자 체중.

**주의사항 및 부작용**

리오단 클리닉에서 40,000건 이상의 비타민 C 정맥주사 임상 치료를 시행한 경험에 따르면, 고용량 비타민 C 정맥주사 부작용은 매우 드뭅니다. 그러나 고려해야 할 예방 조치와 잠재적인 부작용이 있습니다.

- 1) 인슐린을 사용하는 당뇨병 환자가 혈당 측정기 핑거 스틱을 잘못 해석할 수 있는 위험이 발견되었습니다. 당뇨병 환자의 암 치료를 위해 이 프로토콜을 사용하는 의료진은 15g 이상의 고용량 정맥 비타민 C(IVC)를 투여하면 다양한 혈당계에서 판독되는 핑거스틱 혈당 스트립(전기 화학적 방법)에서 위양성이 발생할 수 있다는 점에 유의해야 합니다(Jackson & Hunninghake, 2006). 용량에 따라, 위양성 포도당 및 때때로 "양성 케톤" 수치는 주입 후 8시간 동안 지속될 수 있습니다. 정맥에서 채취하여 헥소키나아제 혈청 포도당법을 사용하여 실험실에서 실행한 혈액은 영향을 받지 않습니다! 전기 화학 스트립은 높은 수준의 아스코르빈산과 포도당을 구별 할 수 없습니다. 경구용 비타민 C는 이러한 효과가 없습니다. 당뇨병 환자에게 이 잠재적인 합병증에 대해 알려주세요! 혈당을 알고자 하는 당뇨병 환자는 정맥에서 혈액을 채취하여 헥소키나아제 포도당 측정법을 사용하여 실험실에서 실행해야 합니다.
- 2) 고용량 정맥주사 후 한 환자에서 종양 괴사 또는 종양 용해 증후군이 보고된 바 있습니다(Campbell & Jack, 1979). 이러한 이유로 프로토콜은 항상 15그램의 소량으로 시작합니다.
- 3) 60그램 정맥주사를 맞은 신부전 환자 1명에게서 급성 옥살산염 신증(신장 결석)이 보고되었습니다. 고용량 정맥주사 요법을 시작하기 전에 적절한 신장 기능, 수분 공

**보조 압 치료를 위한 리오단 IVC 프로토콜**

**화학요법 및 생물학적 반응 조절제로서의 정맥 내 아스코르빈산염 투여**

급, 소변 배출 능력을 문서화해야 합니다. 그러나 우리의 경험에 따르면, IVC 치료 중 또는 치료 후 칼슘 옥살레이트 결석의 발생률은 무시할 수 있을 정도로 낮습니다 (Riordan 등, 2005).

- 4) 고용량 정맥주사 투여 시 G6PD 결핍 환자에서 용혈이 보고되었습니다(Campbell 등, 1975). 정맥주사를 시작하기 전에 G6PD 수치를 평가해야 합니다. (리오단 클리닉에서 G6PD 수치를 측정한 결과 비정상적으로 낮은 수치를 보인 사례가 5건 있었습니다. 결과적으로, 이들의 경우에서도 25그램 이하의 정맥주사에서는 용혈이나 부작용이 나타나지 않았습니다.)
- 5) 포트가 아니라, 정맥으로 투여할 경우 정맥주사 주입 부위 자극이 발생할 수 있습니다. 이는 분당 1.0그램을 초과하는 주입 속도로 인해 발생할 수 있습니다. 이 프로토콜에서는 정맥 자극 및 경련 발생을 줄이기 위해 마그네슘을 추가할 것을 권장합니다.
- 6) IVC의 킬레이트 효과로 인해 일부 환자는 칼슘 또는 마그네슘 부족으로 인해 떨림을 호소할 수 있습니다. 일반적으로 IVC 용액에 1.0mL의 MgCl을 추가하면 이 문제가 해결됩니다. 심한 경우, 분당 1.0mL의 글루콘산칼슘을 10mL씩 정맥주사로 주입하여 치료할 수 있습니다.
- 7) 혈당 변동을 줄이기 위해 정맥주사 전에 식사를 하는 것이 좋습니다.
- 8) 정맥 내 수액으로 사용되는 수액의 양을 고려할 때, 수액 또는 나트륨 과부하(정맥 내 아스코르빈산염은 수산화나트륨 및 중탄산염으로 완충됨)로 인해 악영향을 받을 수 있는 모든 상태(울혈성 심부전, 복수, 부종 등)는 상대적 금기 사항입니다.
- 9) 비타민 C 요법으로 철분 과부하가 발생했다는 일부 보고가 있습니다. 혈색소 침착증 환자 한 명을 고용량 정맥주사로 치료한 결과, 철분 상태의 부작용이나 유의미한 변화는 없었습니다.
- 10) 다른 정맥주사와 마찬가지로 해당 부위에 침윤이 발생할 수 있습니다. 이는 일반적으로 포트에 문제가 되지 않습니다. 저희 간호진은 #23 버터플라이 바늘을 얇게 삽입하여 사용하면 드물게 침윤이 발생하고, 발생하더라도 매우 안정적이라는 것을 발견했습니다(환자의 정맥 상태에 따라 다름!).
- 11) 정맥주사는 분당 0.5g 의 속도로 천천히 정맥 내 점적 방식으로만 투여해야 합니다. (분당 최대 1.0g/분까지는 일반적으로 견딜 수 있지만 면밀한 관찰이 필요합니다. 환

**보조 압 치료를 위한 리오단 IVC 프로토콜**  
**화학요법 및 생물학적 반응 조절제로서의 정맥 내 아스코르빈산염 투여**  
 (자는 메스꺼움, 떨림, 오한을 경험할 수 있습니다.)

12) 고용량 투여 시 삼투압으로 인해 말초 정맥 경화를 유발할 수 있으므로 정맥으로 밀어 넣듯이(예로, 고농축 주사액을 혈관으로 직접 주사) 투여해서는 안 되며, 근육 또는 피하로 투여해서는 안 됩니다. 첨부된 표에는 다양한 체액량에 대해 계산된 삼투압이 나와 있습니다. 당사의 경험에 따르면 삼투압이 1200mOsm/kg H<sub>2</sub>O 미만이면 대부분의 환자가 견딜 수 있는 것으로 나타났습니다. 낮은 주입 속도(분당 0.5g IVC)도 강직도를 감소시키지만, 분당 최대 1.0g까지 사용하여 더 높은 정맥로 확보 후 포화 수준을 달성할 수 있습니다. (이 용량에서는 사전 및 사후 혈청 삼투압 측정을 권장합니다.)

아스코베이트 Mass(g) → Vol <sup>†</sup> (cc) ( <sup>†</sup> 500 mg/mL stock)	권장 희석 그리고 삼투압	
	Dilute	mOsm/L
15 g → 30 cc	250 mL Ringers	909
25 g → 50 cc	500 mL Ringers	795
50 g → 100 cc	500 mL H <sub>2</sub> O	1097
75 g → 150 cc	750ml H <sub>2</sub> O	1088
100 g → 200 cc	1000 ml H <sub>2</sub> O	1085

로 나타났습니다. 낮은 주입 속도(분당 0.5g IVC)도 강직도를 감소시키지만, 분당 최대 1.0g까지 사용하여 더 높은 정맥로 확보 후 포화 수준을 달성할 수 있습니다. (이 용량에서는 사전 및 사후 혈청 삼투압 측정을 권장합니다.)

13) 현재 아스코르빈산나트륨 용액인 MEGA-C-PLUS®, 500 mg/mL, pH 범위 5.5-7.0(Merit Pharmaceuticals, Los Angeles, CA, 90065)을 사용하고 있습니다.

아스코르빈산 의 치료 용량	용액 용량		제거 용량	남은 용액	용액에 넣을 아스코르 빈산 용량	용액에 넣을 마그네슘 용량	최종 볼륨	투여 속도	총 투여 시간
	링거 락테이트	증류수							
15 그램 (30cc)	250 cc		31cc	219 cc	30 cc	1 cc	250 cc	0.5-1.0 g/min	~ 0.5 h
25 그램 (50cc)	500cc		51cc	449cc	50cc	1cc	500cc	0.5-1.0 g/min	~ 1 h
50 그램 (100cc)		500cc	102cc	398 cc	100 cc	2cc	500cc	0.5-1.0 g/min	~ 1.5 h
75 그램 (150cc)		750cc	152cc	598cc	150cc	2cc	750cc	0.5-1.0 g/min	~ 2.5 h
100 그램		1000c c	202cc	798cc	200cc	2cc	1000c c	0.5-1.0 g/min	~ 3.5 h



## 보조 암 치료를 위한 리오단 IVC 프로토콜 화학요법 및 생물학적 반응 조절제로서의 정맥 내 아스코르빈산염 투여

### 비타민 C 정맥주사 투여

위에 나열된 모든 예방 조치를 취하고 환자로부터 사전 동의를 얻은 후, 투여 의사는 15, 25, 50그램 용량으로 연속 3회의 IVC 주입을 시작하고, 후속 IVC를 최적으로 투여할 수 있도록 환자의 산화 부담을 결정하기 위해 IVC 주입 후 혈장 비타민 C 수치를 측정합니다.

처음 세 번의 주입은 IVC 주입 후 혈장 비타민 C 수치를 모니터링합니다. 위에서 언급한 바와 같이(과학적 근거), 연구와 경험에 따르면 혈장 최고 농도 ~20mM(350~400 mg/dL)에 도달하는 치료 목표가 가장 효과적이라는 것이 밝혀졌습니다. (정맥주사 후 혈장 비타민 C 농도가 780 mg/dL까지 높아져도 독성 증가는 관찰되지 않았습니다.) 15그램 정맥주사 후 첫 번째 혈장 수치는 임상적으로 유익한 것으로 나타났습니다: 100mg/dL 미만의 수치는 높은 종양 부담, 화학/방사선 손상, 숨겨진 감염 또는 흡연과 같은 기타 산화적 자극으로 인한 것으로 추정되는 높은 수준의 기존 산화 스트레스와 상관관계가 있는 것으로 나타났습니다.

처음 세 번의 정맥주사 후, 환자는 실험실에서 정맥주사 후 혈장 수치가 나올 때까지 일주일 에 두 번 25그램 또는 50그램의 정맥주사(의사의 재량)를 계속 투여하도록 일정을 잡을 수 있습니다. 초기 50그램 정맥주사 후 수치가 치료 범위인 350~400 mg/dL에 도달하지 못한 경우, 다음 예정된 50그램 정맥주사 후에 또 다른 정맥주사 후 비타민 C 수치를 측정해야 합니다. 치료 범위에 도달한 경우, 환자는 지속적인 효능을 보장하기 위해 주 2회 50그램 정맥주사 스케줄을 계속 유지하면서 매일 정맥주사 후 수치를 측정합니다. 그래도 치료 범위에 도달하지 못하면 IVC 투여량을 4회 주입 시 1회당 75g의 비타민 C로 늘린 다음, 이후 IVC 주입 후 혈장 수치를 측정합니다. 환자가 치료 미만 범위에 머물러 있는 경우, IVC 투여량을 100g 수준으로 늘립니다.

4회 주입 후에도 IVC 주입 후 혈장 수치가 치료 미만인 경우, 환자에게 잠복 감염이 있거나 몰래 흡연을 하고 있거나 종양이 진행되고 있을 수 있습니다. 이러한 가능성이 해결되는 동안 임상적으 100그램 정맥주사 빈도를 주당 3회로 늘릴 수 있습니다. 생리적 삼투압 범위에 가깝게 유지하기 위해 주입 속도를 적절히 조정하기 위해 주입 전후에 혈청 삼투압 검사를

**보조 암 치료를 위한 리오단 IVC 프로토콜**  
**화학요법 및 생물학적 반응 조절제로서의 정맥 내 아스코르빈산염 투여**  
 실시하지 않고는 100g 이상의 높은 주입 용량을 권장하지 않습니다.

고용량을 견디지 못하거나 치료 범위에 도달했음에도 불구하고 종양이 진행되는 경우, 저용량을 투여해도 면역 반응 강화, 통증 감소, 식욕 증가, 행복감 증진 등 IVC의 생물학적 이점을 높일 수 있습니다.

어린이와 같은 매우 작은 환자와 매우 크고 비만한 환자는 특별한 용량이 필요합니다. 종양 부담이 적고 감염이 없는 110파운드 미만의 체형이 작은 환자는 치료 범위를 유지하기 위해 주 2회 25그램의 비타민 C 주입만 필요할 수 있습니다. 220파운드 이상의 과도한 체중 환자 또는 종양 부담이 크거나 감염이 있는 환자는 주 3회 100g의 정맥주사가 필요할 가능성이 더 높습니다. 정맥주사 후 혈장 수치는 이 특별한 투여량에 대한 훌륭한 임상적 지침이 됩니다.

경험상 대부분의 암 환자는 치료용 정맥 내 혈장 수준을 유지하기 위해 주 2~3회 50그램의 정맥 내 수액을 주입해야 합니다. 치료 범위에 도달한 모든 환자는 치료 후 혈장 수치를 매일 모니터링하여 이러한 수치가 장기간 유지되는지 확인해야 합니다. 특히 수액을 투여하지 않는 날에는 비타민 C "반동 효과"를 예방하기 위해 매일 최소 4g의 비타민 C를 경구로 보충할 것을 환자에게 권장합니다. 경구용 알파 리포산도 경우에 따라 권장됩니다.

## 결론

이 보고서에서 설명한 주의 사항을 준수한다면 비타민 C는 최대 100그램 혹은 그 이하의 용량으로 정맥 주입을 통해 안전하게 투여할 수 있습니다. 이 용량에서는 최고 혈장 아스코르빈산염 농도가 20mM를 초과할 수 있습니다.

암 환자에게 비타민 C 정맥주사를 투여하면 몇 가지 잠재적인 이점이 있어 이상적인 보조 치료 선택이 될 수 있습니다:

- 암 환자는 비타민 C가 고갈된 경우가 많은데, IVC는 조직 저장량을 회복하는 효율적인 수단을 제공합니다.

**보조 암 치료를 위한 리오단 IVC 프로토콜  
화학요법 및 생물학적 반응 조절제로서의 정맥 내 아스코르빈산염 투여**

- IVC는 다양한 지표를 통해 암 환자의 삶의 질을 개선하는 것으로 나타났습니다.
- IVC는 염증(c-반응성 단백질 수치로 측정)을 감소시키고 전 염증성 사이토카인의 생성을 감소시킵니다.
- 고농도에서 아스코르빈산염은 종양 세포에 우선적으로 독성을 나타내며 혈관 신생 억제제입니다.

암에 대한 IVC 사용 연구의 다음 핵심 단계는 2상 연구이며, 그 중 일부는 현재 진행 중입니다. IVC는 감염 퇴치, 류마티스 관절염 치료, 염증이 중요한 역할을 할 수 있는 ADHD 및 기타 정신 질환 치료와 같은 다양한 다른 용도로도 사용될 수 있습니다.

**참고 문헌**

Agus, D., Vera, J. & Golde, D., 1999. 기질 세포 산화 : 종양이 비타민 C를 얻는 메커니즘. *Cancer Res.*, Volume 59, pp. 4555-8.

Ashino, H. et al., 2003. 혈관 신생 인자로서의 아스코르빈산의 새로운 기능. *Angiogenesis*, Volume 6, pp. 259-69.

Belin, S. et al., 2009. 아스코르빈산의 항증식 효과는 세포 주기 진행에 필요한 유전자의 억제와 관련. *PLoS ONE*, Volume 4, p. e4409.

Benade, L., Howard, T. & Burk, D., 1969. 아스코베이트와 3-아미노-1,2,4-트리아졸에 의한 에틀리히 복수 암종 세포의 시너지 효과 사멸. *Oncology*, Volume 23, pp. 33-43.

Berlin, S. et al., 2009. 아스코르빈산의 항증식 효과는 세포주기 진행에 필요한 유전자의 억제와 관련. *PLoS ONE*, Volume 4, pp. E44-0.

Block, K. et al., 2008. 항산화 보충제가 화학 요법 독성에 미치는 영향 : 무작위 대조 시험의 증거에 대한 체계적인 검토. *Int J Cancer*, Volume 123, pp. 1227-39.

Cameron, E. & Pauling, L., 1976. 암의 보조 치료에서 보충 아스코르빈산염: 말기 인간 암의 생존 시간 연장. *PNAS USA*, Volume 73, pp. 3685-9.

Cameron, E., Pauling, L. & Leibovitz, B., 1979. 아스코르빈산과 암, 검토. *Cancer Res*, Volume 39, pp. 663-81.

Campbell, A. & Jack, T., 1979. 악성 질환에서 메가 아스코르빈산 요법에 대한 급성 반응. *Scott Med J*, Volume 24, p. 151.

Campbell, G., Steinberg, M. & Bower, J., 1975. 편지: G-6-PD 결핍에서 아스코르빈산 유도 용혈. *Ann Intern Med*, Volume 82, p. 810.

Casciari, J., Riordan, H., Miranda-Massari, J. & Gonzalez, M., 2005. 고용량의 아스코르빈산염 투여가 기니피그의 L-10 종양 성장에 미치는 영향. *PRHSJ*, Volume 24, pp. 145-50.

Casciari, J., Riordan, N. S. T. M. X., Jackson, J. & Riordan, H., 2001. 속이 빈 시험관 내 종양에서 아스코르빈산, 리포산 및 기타 항산화제의 세포 독성. *Br. J. Cancer*, Volume 84, pp. 1544-50.

Chen, Q. et al., 2008. 아스코르빈산염의 약리학적 용량은 항산화제로 작용하여 생쥐에서 공

**보조 암 치료를 위한 리오단 IVC 프로토콜  
화학요법 및 생물학적 반응 조절제로서의 정맥 내 아스코르빈산염 투여**

- 격적인 종양 이종이식의 성장을 감소시킴. PNAS USA, Volume 105, pp. 11105-9.
- Chen, Q. et al., 2005. 약리학적 아스코르빈산 농도는 암세포를 선택적 사멸: 과산화수소를 조직에 전달하는 전구 약물로서의 작용. PNAS USA, Volume 205, pp. 13604-13609.
- Creagan, E. et al., 1979. 진행성 암 환자에게 도움이 되는 고용량 비타민 C (아스코르빈산) 치료의 실패: 대조 시험. NEJM, Volume 301, pp. 687-690.
- Drisko, J., Chapman, J. & Hunter, V., 2003. 두 가지 난소암 사례에서 1차 화학 요법과 함께 항산화제 사용. Am J Coll Nutr, Volume 22, pp. 118-23.
- Du, J. et al., 2010. 췌장암에서 아스코르빈산염에 의한 세포 독성 메커니즘. Clin Cancer Res, Volume 16, pp. 509-20.
- Espey, M. et al., 2011. 췌장암 전임상 모델에서 약리 아스코르베이트와 잼시타빈의 시너지 효과. Free Radic Biol Med, Volume 50, pp. 1610-19.
- Espey, M., Chen, Q. & Levine, M., 2009. 논평 : 비타민 C는 화학 요법의 세포 독성 효과를 길항합니다. Cancer Research, Volume 69, p. 8830.
- Frei, B. & Lawson, S., 2008. 비타민 C와 암 재검토. PNAS USA, Volume 105, pp. 11037-8.
- Fromberg, A. et al., 2011. 아스코르빈산염은 세포주기 억제를 통해 항 증식 효과를 발휘하고 종양 세포를 세포 증식 억제 약물에 민감하게 만듦. Cancer Chemother Pharmacol, Volume 67, pp. 1157-66.
- Fujita, K. et al., 1982. 생쥐와 기니피그에서 아스코르브산염에 의한 아드리아마이신 독성 감소. Cancer Res, Volume 309-16, p. 42.
- Geeraert, L., 2012. CAM(대체보완의학)-Cancer(암) 컨소시엄. 정맥 내 고용량 비타민 C. [온라인]. 이용 가능: <http://www.cam-cancer.org/CAM-Summaries/Other-CAM/Intravenous-high-dose-vitamin-C>.
- Ginter, E., Bobeck, P. & Vargova, D., 1979. 기니피그의 조직 수준과 최적 비타민 C 용량. Nutr Metab, Volume 27, pp. 217-26.
- Gonzalez, M. et al., 2002. 아스코르빈산염과 구리에 의한 인간 유방암 암종 세포 증식 억제. PRHSJ, Volume 21, pp. 21-3.
- Heaney, M. et al., 2008. 비타민 C는 항암제의 세포 독성 효과 길항. Cancer Res., Volume 68, pp. 8031-8.
- Henson, D., Block, G. & Levine, M., 1991. 아스코르빈산: 생물학적 기능과 암과의 관계. JNCI, Volume 83, pp. 547-50.
- Hoffer, L. et al., 2008. 진행성 악성 종양에서 정맥 아스코르빈산의 1 상 임상 시험. Ann Oncol, Volume 19, pp. 1969-74, p. 19.
- Hoffman, F., 1985. 암 환자의 미량 영양소 요구 사항. Cancer, 55(Supl. 1), pp. 145-50.
- Hornig, D., 1975. 인간과 동물의 아스코르빈산 대사 산물 및 유사체의 분포. Ann NY Acad Sci, Volume 258, pp. 103-18.
- Jackson, J. & Hunninghake, R., 2006. 고용량 정맥 내 비타민 C 투여 후 위양성 혈당 수치. J Ortho Med, Volume 21, pp. 188-90.
- Jackson, J., Riordan, H., Hunninghake, R. & Riordan, N., 1995. 머리 및 췌장 부위 암 환자의 고용량 정맥 내 비타민 C 및 장기 생존. J Ortho Med, Volume 10, pp. 87-8.
- Keith, M. & Pelletier, O., 1974. 아스코르빈산 섭취 증가에 따른 기니피그의 백혈구 및 선택된 장기의 아스코르빈산 농도. Am J Clin Nutr, Volume 27, pp. 368-72.
- Kuether, C., Telford, I. & Roe, J., 1988. 아스코르빈산의 혈중 농도와 이 비타민의 조직 농

## 보조 암 치료를 위한 리오단 IVC 프로토콜 화학요법 및 생물학적 반응 조절제로서의 정맥 내 아스코르빈산염 투여

- 도 및 기니피그의 앞니 치아의 조직학과의 관계. *J Nutrition*, Volume 28, pp. 347-58.
- Kurbacher, C. et al., 1996. 아스코르빈산(비타민 C)은 시험관 내 인간 유방암 세포에서 독소 루비신, 시스플라틴 및 파클리탁셀의 항 종양 활성을 향상시킴. *Cancer Lett*, Volume 103, pp. 183-9.
- Levine, M. et al., 1996. 건강한 지원자의 비타민 C 약동학: 권장 식이 허용량에 대한 증거. *PNAS USA*, Volume 93, pp. 3704-9.
- Lin, A., Chen, K., Chung, H. & Chang, S., 2010. 혈청 전립선 특이 항원 수치가 높은 환자에서 혈장 c-반응성 단백질의 중요성. *Urological Sci*, Volume 21, pp. 88-92.
- Mayland, C., Bennett, M. & Allan, K., 2005. 암 환자의 비타민 C 결핍. *Palliat Med*, Volume 19, pp. 17-20.
- McCormick, W., 1959. 암 : 영양 결핍에 이차적인 콜라겐 질환. *Arch. Pediatr.*, Volume 76, pp. 166-171.
- Mikirova, N., Casciari, J. & Riordan, N., 2012. 생체 외 대동맥 고리 및 생체 내 피하 매트릭스 젤 플러그에서 아스코베이트의 혈관 신생 억제. *J Angiogenesis Res*, Volume 2, pp. 2-6.
- Mikirova, N., Casciari, J., Taylor, P. & Rogers, A., 2012. 암 환자의 염증에 대한 고용량 정맥 내 비타민 C의 효과. *J Trans Med*, Volume 10, pp. 189-99.
- Mikirova, N., Ichim, T. & Riordan, N., 2008. 고용량 아스코르빈산의 항 혈관 신생 효과. *J Transl Med*, Volume 6, p. 50.
- Mikirova, N., Rogers, A., Casciari, J. & Taylor, P., 2012. 류마티스 관절염 환자의 염증 수준에 대한 고용량 아스코르빈산 정맥 주사의 효과. *Mod Res Inflamm*, Volume 1, pp. 26- 32.
- Moertel, C. et al., 1985. 화학 요법 경험이 없는 진행성 암 환자 치료에서 고용량 비타민 C 대 위약 : 무작위 이중 맹검 비교. *NEJM*, Volume 312, pp. 137-41.
- Monti, D. et al., 2012. 전이성 췌장암 환자에서 켈시타빈 및 엘로티닙과 병용하는 정맥 내 아스코르빈산의 임상 1상 평가. *PLoS One*, Volume 7, p. e29794.
- Murata, A., Morishige, F. & Yamaguchi, H., 1982. 다량의 아스코르빈산염 투여에 의한 말기 암 환자의 생존 시간 연장. *Int J Vitam Res Suppl*, Volume 23, pp. 103-13.
- Okunieff, P. & Suit, H., 1987. FSaII 쥐 섬유육종에 대한 생체 내 미소니다졸에 아스코르빈산의 독성, 방사선 감수성 변형 및 병행 약물 효과. *JNCI*, Volume 79, pp. 377-81.
- Padayatti, S. et al., 2006. 암 치료제로서의 정맥 내 비타민 C: 세 가지 사례. *CMAJ*, Volume 174, pp. 937-42.
- Padayatty, S. & Levine, M., 2000. 암 치료에서 아스코르빈산염의 재평가: 새로운 증거, 열린 마음과 우연. *J Am Coll Nutr.*, Volume 19, pp. 423-5.
- Padayatty, S. et al., 2010. 비타민 C: 보완 및 대체 의료 종사자의 정맥 내 사용 및 부작용. *PLoS ONE*, Volume 5, p. 11414.
- Padayatty, S. et al., 2004. 비타민 C 약동학: 경구 및 정맥 사용에 대한 시사점. *Ann. Intern. Med.*, Volume 140, pp. 533-37.
- Page, E. et al., 2007. 비저산소 조건에서의 저산소증 인큐베이터-1 (알파) 안정화: 산화 및 세포 내 아스코베이트 고갈의 역할. *Mol Biol Cell*, Volume 19, pp. 86-94.
- Pollard, H., Levine, M., Eidelman, O. & Pollard, M., 2010. 약리학적으로 아스코르빈산은 호르몬 불응성 전립선 암의 합성 종양 성장과 전이를 억제. *In Vivo*, Volume 2012, pp. 249-55.
- Raloff, J., 2000. 항산화제는 암의 번성을 도울 수 있다. *Science News*, Volume 157, p. 5.
- Riordan, H. et al., 2005. 말기 암 환자에서 지속적인 정맥 내 아스코르빈산염에 대한 파일럿 임상 연구. *PR Health Sci J*, Volume 24, pp. 269-76.

**보조 암 치료를 위한 리오단 IVC 프로토콜  
화학요법 및 생물학적 반응 조절제로서의 정맥 내 아스코르빈산염 투여**

- Riordan, H. et al., 2003. 정맥 내 아스코르빈산: 적용 및 사용 프로토콜. PR Health Sci. J., Volume 22, pp. 225-32.
- Riordan, H., Jackson, J., Riordan, N. & Schultz, M., 1998. 신장의 신세포 암종 환자 치료에 서 고용량 비타민 C 정맥 주사. J Ortho Med, Volume 13, pp. 72-3.
- Riordan, N., JA, J. & Riordan, H., 1996. 말기 암 환자의 정맥 내 비타민 C. J Ortho Med, Volume 11, pp. 80-2.
- Riordan, N., Roirdan, H. & Meng, X., 1995. 종양 세포 독성 화학 요법제로서의 정맥 내 아 스코르빈산염. Med Hypotheses, Volume 44, pp. 207-13.
- Rivers, J., 1987. 높은 수준의 비타민 C 섭취의 안전성. 아스코르빈산에 관한 제 3 차 컨퍼 런스에서. Ann NY Acad Sci, Volume 489, pp. 95-102.
- Shinozaki, K. et al., 2011. 아스코르빈산은 HL60 인간 백혈병 세포주에서 방사선에 의한 세 포 사멸을 향상 시킴. J Ratiat Res, Volume 52, pp. 229-37.
- Simone, C., Simone, N. S. V. & CB, S., 2007. 항산화제 및 기타 영양소는 화학 요법이나 방 사선 요법을 방해하지 않으며 생존율을 높일 수 있다, 파트 1. Atlern Ther Health Med, Volume 13, pp. 22-8.
- St. Sauver, J. et al., 2009. 인구 기반 코호트에서 c-반응성 단백질과 양성 전립선 비대증 사 이의 연관성은 요로 결과를 낮춤. Am J Epidemiol, Volume 169, pp. 1281-90.
- Taper, H., Keyeux, A. & Roberfroid, M., 1996. 고형 이식 가능 종양을 가진 마우스에서 비 타민 C와 K3를 병용한 무독성 전처리에 의한 방사선 치료의 강화. Anticancer Res, Volume 16, pp. 499-503.
- Verrax, J. et al., 2004. 아스코르빈산염은 메나디온의 세포 독성을 강화하여 세포 사멸의 독 립적 형태인 비아포토시스 캡사제-3에 의한 암세포를 사멸시키는 산화적 스트레스를 야기시 킨다.. Apoptosis, Volume 9, pp. 223-33.
- Verrax, J. & Calderon, P., 2009. 아스코르브산염의 약리학적인 농도는 비경구 투여에 의해 달성되며 항종양 효과를 나타낸다. Free Radic Biol Med, Volume 47, pp. 32-40.
- Vollbracht, C. et al., 2011. 정맥 내 비타민 C 투여는 화학 방사선 치료 및 사후 관리 중 유 방 낭종 환자의 삶의 질을 향상시킨다: 독일의 후향적, 다기관, 역학 코호트 연구 결과. In Vivo, Volume 82, pp. 983-90.
- Wong, K. et al., 1994. 대량의 비타민 C 정맥 투여 후 급성 옥살산 염 신증. Aust ZN J Med, Volume 24, pp. 410-1.
- Yeom, C., Jung, G. & Song, K., 2007. 고용량 비타민 C 투여 후 말기 암 환자의 건강 관련 삶의 질 변화. Korean Med Sci, Volume 22, pp. 7-11.
- Yeom, C. et al., 2009. 고용량 농도의 아스코르빈산 투여는 혈관신생 제한을 통해 육종 180 암세포를 이식한 BALB/C 마우스에서 종양 성장을 억제한다. J Transl Med, Volume 7, p. 70.