

# 維生素 D

李美璇 駱菲莉 林以勤

## 營養生化生理功能

### 一、理化性質

維生素 D 是對所有具 cholecalciferol 之生物活性的固醇類物質之統稱，又名「陽光維生素」，是天然存於少數食物中的維生素<sup>(1)</sup>。脊椎動物皮膚經紫外光 UVB 照射後，可將膽固醇的先質 7-dehydrocholesterol 之 B 環進行光分解作用，保留 A、C、D 環而合成維生素 D。自然界中的維生素 D 有二種主要的生理型態：(1) 維生素 D<sub>2</sub> (ergocalciferol)：來自如菇菌類之植物固醇 ergosterol 經 UV 照射而得；(2) 維生素 D<sub>3</sub> (cholecalciferol)：由皮膚的膽固醇之先質 (7-dehydrocholesterol) 經陽光照射而得。二者主要代謝途徑相似。具有生物活性的維生素 D 必須在 C-1 與 C-17 支鏈上 C25 位置羥化，形成 1,25-dihydroxycholecalciferol (以下簡稱 1,25(OH)<sub>2</sub>D) 才能發揮其生理功能<sup>(2)</sup>。

維生素 D 是黃白色的粉末，不溶於水，略溶於油脂與乙醇，易溶於丙酮、乙醚、石油醚，對氧氣、光線與碘十分敏感。加熱與微酸環境很容易使維生素 D 喪失其活性<sup>(2)</sup>。

### 二、營養生化功能

維生素 D 在人體的主要生理功能由其活化型式 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 執行，作用機制與固醇類荷爾蒙相似，係透過其專一性之維生素 D 受器。其主要功能為促進飲食

鈣、磷之吸收以及造骨。活化型維生素 D 藉促進腸道自十二指腸及空腸吸收飲食中的鈣與在小腸各處吸收磷之效率，維持正常血清鈣、磷濃度於正常範圍<sup>(3)</sup>藉以維持骨骼與牙齒的健康。血清鈣離子濃度降低時，維生素 D 與副甲狀腺素共同動員骨髓之單核幹細胞成爲成熟的蝕骨細胞，再經多種細胞激素及其他因子之刺激，增加骨骼鈣之釋放<sup>(1,4)</sup>。若沒有維生素 D，僅有 10–15 % 的膳食鈣能被吸收，膳食磷則約爲 60 %。在 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 與維生素 D 受體的交互作用下，增加小腸吸收鈣的效率達 30–40 %，磷則將近 80 %<sup>(5)</sup>。生理濃度之 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 可透過促進骨吸收與骨重塑，增進造骨作用及骨礦物質化。

### 三、生理吸收代謝、個體存量與排泄

#### (一) 吸收

食物中的維生素 D 藉膽汁的協助，在小腸以被動擴散方式吸收後，併入乳糜微粒，由淋巴系統運送，吸收率約在 80 % 以上<sup>(1,2)</sup>。維生素 D 主要由膽汁排除，少部份由小腸經過腸肝循環再吸收；但腸肝循環並非保留維生素 D 的主要機制<sup>(6)</sup>。

#### (二) 分佈

維生素 D 普遍分佈於人體各組織的脂肪成分，因此脂肪含量高的組織（如脂肪組織）之維生素 D 濃度較高；肝臟爲維生素 D 的代謝處而非儲存處。人體血液循環中 25-hydroxyvitamin D（以下簡稱 25(OH)D）之半生期，僅爲 10 天至 3 週，很快便儲存於脂肪組織或由肝臟代謝<sup>(7)</sup>。

### (三) 代謝

皮膚製造或自飲食吸收的維生素 D 經血液循環在肝臟停留數小時，於其粒線體中進行 C25 之羥化作用，產物 25(OH)D 被釋放至血液循環<sup>(8)</sup>。因此血液中 25(OH)D 之濃度是反映皮膚製造與飲食攝取共同結果的良好指標<sup>(1)</sup>。肝臟之 vitamin D-25-hydroxylase 之活性由維生素 D 及其代謝產物調控。日曬或攝食維生素 D 後，肝臟之維生素 D 累積增加，會適度反映於血液循環之 25(OH)D 濃度<sup>(9)</sup>。在治療佝僂症時，投予 25(OH)D 對刺激腸道鈣磷吸收與骨鈣釋放的效力約為維生素 D 的 2-5 倍；在一般生理狀況下，25(OH)D 之生物活性不高<sup>(8)</sup>。

25(OH)D 在腎臟經 C1 羥化後，被活化為具生理活性的 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sup>(10)</sup>。腎臟活化維生素 D 之速率由副甲狀腺素 (PTH) 隨血液鈣、磷濃度嚴密調控<sup>(3,8)</sup>，且 1,25(OH)<sub>2</sub>D 之半生期僅 4-6 小時，因此並非評估維生素 D 營養狀況的理想指標。

### (四) 排泄

1,25(OH)<sub>2</sub>D 可促進 calcitriol 24-hydroxylase 之表現，使 25(OH)D 與 1,25(OH)<sub>2</sub>D 經過 C24 羥化後，分別產生 24,25(OH)<sub>2</sub>D 與 1,24,25(OH)<sub>3</sub>D，最後被此酵素繼續氧化為水溶性增加之代謝產物（如：calcitroic acid），由尿液排除<sup>(2)</sup>。

## 維生素 D 需要量評估與營養缺乏症

### 一、維生素 D 缺乏症

維生素 D 缺乏的特徵為骨骼的礦化作用

(mineralization) 不足，或有去礦化 (demineralization) 的現象。在兒童出現的缺乏症狀則因骨礦化作用不足而導致佝僂症 (rickets)，症狀包括長骨端變寬、佝僂病性串珠 (rachitic rosary)、骨骼變形，如前額凸出 (frontal bossing)、弓形腿 (bowed legs)、膝內翻 (knocked knees)。在成人則導致骨軟化症 (osteomalacia)。續發性副甲狀腺機能亢進會導致維生素 D 缺乏，進而促使鈣自骨骼流失而造成骨質疏鬆<sup>(4)</sup>。

維生素 D 缺乏會導致血液鈣與磷的濃度下降，進而使 PTH 分泌增加、血清鹼性磷酸酶濃度上升<sup>(4)</sup>。PTH 濃度上升會促進骨骼組織的破壞，釋放其中的鈣，以維持血鈣濃度，尿液中排出的骨骼膠原蛋白代謝產物（如：hydroxyproline、pyridinoline、deoxypyridinoline、N-telopeptide）之濃度隨之上升<sup>(11)</sup>。

## 二、生化/功能性指標

美國之 Food and Nutrition Board 之 Institute of Medicine (IOM)<sup>(12)</sup> 在查證超過千篇以上的研究報告後，於 2010 年 11 月釋出最新版的維生素 D 建議量。建議量是假設北美洲的人，在最低陽光暴露 (minimal sun exposure) 情境下，平均每天需要 10  $\mu\text{g}$  (400 IU)，71 歲及以上的老人則建議每日最多可攝取 20  $\mu\text{g}$  (800 IU)。換算其 RDA，分別為每天 15 及 20  $\mu\text{g}$  (600 及 800 IU)。這些劑量是前一版之 2-3 倍。然而，在考慮臺灣之地理位置、陽光照射的天數、食物的可獲性及國人的飲食習慣等因素後，除非未來有更明顯的維生素 D 的缺乏事實，否則應不宜再提高建議量。本版之建議量，仍遵循前一版之

IOM 建議。

### (一) 需要量之研究方法

IOM 係考慮以下項目，以選擇適當的指標評估維生素 D 的需要量。

#### 1. 血清 25(OH)D 濃度：

血清 25(OH)D 濃度代表人體自製與飲食攝取的維生素 D 之總和，是目前認為評估維生素 D 營養狀況較可靠的生化指標<sup>(2)</sup>。Holick 認為此指標之參考範圍為 20–100 ng/mL (50–250 nmol/L)，較佳的範圍為 30–60 ng/mL (75–150 nmol/L)<sup>(5)</sup>。然而各國報導之數值會因地理條件而異。例如：中國報導因季節差異，其居民冬季血清 25(OH)D 濃度之範圍為 8–18 ng/mL，夏季為 15–35 ng/mL<sup>(13)</sup>。

研究顯示骨骼放射醫學證據、生化檢驗證據（如：鹼性磷酸酶、副甲狀腺素濃度）與血清 25(OH)D 濃度之相關程度很高<sup>(4)</sup>。新生兒與嬰幼兒研究的資料一致顯示，維生素 D 缺乏指標的參考數值為血清 25(OH)D 濃度低於 27.5 nmol/L (11 ng/mL)<sup>(14)</sup>，是評估維生素 D 營養狀況時的重要依據。許多研究證據支持老年人需要較高的維生素 D，以維持正常鈣的代謝與最佳骨骼健康狀況<sup>(15-17)</sup>。研究顯示血清副甲狀腺素濃度與維生素 D 濃度成反比，二者合用是非常有價值的維生素 D 營養狀況指標。維生素 D 的主要功能是促鈣吸收。但有研究顯示人體之血清 25(OH)D 濃度與小腸鈣吸收（以 Ca 同位素追蹤）不相關，故其似非良好之功能性指標<sup>(18)</sup>。

## 2. 骨骼健康之評估

維生素 D 在人體的最終效用是維持骨骼系統的健康。當評估維生素 D 的營養狀況時，結合血清 25(OH)D 與 PTH 濃度，用於評估新生兒與兒童骨骼發展狀況、佝僂症之防範，或在成人的骨骼礦物質含量 (bone mineral content, BMC)、骨礦物質密度 (bone mineral density, BMD)、骨折的危險性，均為有價值的參考證據<sup>(4)</sup>。

### (二) 影響需要量的因素

由於健康人體的皮膚有相當好的自製維生素 D 之能力，除非主動或被動的避開陽光曝曬，只有特定人口群之維生素 D 之需要量必須特別留意。其一為老年人：研究顯示老化使人體皮膚製造維生素 D 的能力降低<sup>(19)</sup>。六十五歲老人之維生素 D 製造能力約為 20–30 歲者之 20 %<sup>(20,21)</sup>。老化雖不影響腸道對藥物劑量維生素 D 之吸收<sup>(22)</sup>；但對生理劑量維生素 D 吸收之影響則不詳。其二為患有吸收不良之症狀者，如：嚴重肝臟衰竭、Crohn's disease、Whipple's disease、熱帶口瘡等疾病患者，因無法吸收維生素 D 而須補充<sup>(23)</sup>。

## 維生素 D 參考攝取量

在訂定維生素 D 的飲食參考攝取量時，因考慮皮膚自行合成維生素 D 的程度受許多因素影響而不易量化，很難確切決定「估計平均需要量」(Estimated Average Requirement, EAR)，同時缺乏確切的飲食攝取量資料，因此決定採用「足夠攝取量」(Adequate Intake, AI) 作為飲食參考攝取量。維生素 D 的 AI 是指：假設皮膚不自

製維生素 D，足夠防止血清 25(OH)D 濃度下降至正常值以下的維生素 D 飲食攝取量。此數值應超過真正的生理需要量<sup>(4)</sup>。

#### 1. 出生至 6 個月嬰兒：AI = 10 µg (400 IU)/d

估計此年齡層嬰兒之 AI 時所用的指標為母乳維生素 D 含量。母乳的維生素 D 含量並不高；研究指出初乳的維生素 D 濃度為 397±216 ng (15.9±8.6 IU)/L<sup>(4)</sup>。雖然母親的維生素 D 攝取量影響母乳的維生素 D 含量，但嬰兒血清 25(OH)D 濃度主要決定於嬰兒的日曬程度，而與母乳維生素 D 含量的相關性不高。根據血清 25(OH)D、骨骼生長、骨質量等因素分析顯示：維生素 D 攝取量在每日 8.5–15 µg (340–600 IU) 時，對骨骼的線性生長最有益；當維生素 D 攝取量大於每日 45 µg (1800 IU) 時，骨骼的線性發展速度反而會受阻。

除了母乳維生素 D 含量之外，緯度、季節會影響日曬時間長短，進而影響嬰兒血清 25(OH)D 濃度。Specker 等人在中國大陸的研究發現緯度與維生素 D 攝取量均影響嬰兒維生素 D 營養狀況<sup>(14)</sup>。在中國大陸北方 (北緯 40–47 度) 地區，受試的嬰兒均無佝僂病症狀，每日補充 2.5 µg (100 IU) 之維生素 D，有 36.2 % 的嬰兒之血清 25(OH)D 濃度低於 11 ng/mL；若每日補充 5 µg (200 IU) 則降至 29.7 % 的嬰兒之血清 25(OH)D 濃度低於 11 ng/mL 的情形。當維生素 D 補充量達到每日 10 µg (400 IU)，33 位嬰兒中僅有 2 位之血清 25(OH)D 濃度低於 11 ng/mL。在中國大陸南方的二個城市 (北緯 22 度、30 度)，受試嬰兒之維生素 D 攝取量僅為每日 2.5 µg (100

IU)，但維生素 D 營養狀況卻正常。中國大陸的研究顯示，在南方每日補充 8.75 μg (350 IU) 可預防佝僂症；在北方則須補充 13.75 μg (550 IU) 方可預防佝僂症<sup>(13)</sup>。

根據美國與挪威研究，僅接受母乳的嬰兒，冬季因陽光曝曬減少，血清 25(OH)D 濃度下降<sup>(4)</sup>。出生三週起每日補充 10 μg (400 IU)，則無冬季血清 25(OH)D 下降的季節性改變，且其他指標並無明顯變化<sup>(24)</sup>。

目前一般嬰兒配方乳之維生素 D 含量為每公升 10 μg (400 IU)。由生理觀點而言，若不接受日曬，以母乳或配方乳哺餵的嬰兒之維生素 D 需求是相同的。完全以配方乳哺餵的挪威嬰兒之每日維生素 D 攝取量為 7.5 μg (300 IU)，血清 25(OH)D 濃度都在 27.5 nmol/L (11ng/mL) 以上，與母乳哺餵嬰兒在夏末之血清 25(OH)D 濃度相當，沒有過量的問題<sup>(4)</sup>。根據上述研究結果，假設無皮膚合成的維生素 D，將 AI 訂為 10 μg (400 IU)/d，以維持血清 25(OH)D 濃度。

## 2. 7-12 個月嬰兒：AI = 10 μg (400 IU)/d

根據挪威學者的研究，在冬季較大嬰兒每日攝取平均 5 μg (200 IU)，可維持與母乳哺餵嬰兒在夏末或配方乳哺餵嬰兒相似的正常血清 25(OH)D 濃度<sup>(4)</sup>。美國研究指出，母乳哺餵嬰兒每天日曬 35 分鐘，不論接受 10μg (400 IU) 維生素 D 與否，均不影響血清 25(OH)D 濃度。香港的研究指出，餵予配方奶的嬰兒於 6、8、12 個月大時接受 8.6、3.9、3.8 μg (354、154、153 IU) 之維生素 D 補充，於 18 個月大時，血清 25(OH)D 濃度皆大於 25 nmol/L (10 ng/mL)；這些嬰兒在五、六月間的血清



25(OH)D 濃度均高於一至四月的數值<sup>(25)</sup>。

根據以上結果，將定 AI 訂為 10 µg (400 IU)，確保日曬機會少的嬰兒在冬季之血清 25(OH)D 濃度可維持於正常範圍。而一般嬰兒配方乳之維生素 D 含量為每公升 10 µg (400 IU)，並無造成過量之問題。

3. 1–3 歲，4–6 歲，7–9 歲：AI = 5.0 µg (200 IU)/d

對這個年齡層幼兒及兒童，目前國內外均缺乏系統化的資料，難以評估維生素 D 攝取量對血清 25(OH)D 濃度及骨骼生長代謝相關指標之影響。血清 25(OH)D 濃度與兒童骨骼之成長狀況相關性很高，是合宜的評估指標；但大多數研究未對日曬程度或飲食攝取量做良好的控制。針對血清 25(OH)D 濃度的變化，一個荷蘭的研究發現 8 歲兒童血清 25(OH)D 濃度低於 20 nmol/L (8 ng/mL)，同時也觀察到血清 PTH 濃度上升<sup>(26)</sup>。南非全年日曬充足，當地 1–8 歲各族裔兒童之血清 25(OH)D 濃度皆大於 77.5 nmol/L (31 ng/mL)，但該研究未評估維生素 D 的攝取量<sup>(27)</sup>。一個美國波士頓針對 6 歲以下素食兒童之研究，發現每日維生素 D 攝取量低於 2.5 µg (100 IU) (平均攝取量：0.6 ± 1.8 µg/d；27 ± 70 IU/d)。在 3 年的研究中，70 位兒童中有 4 位產生維生素 D 缺乏的骨骼健康變化<sup>(28)</sup>。其他各國研究顯示，即使皮膚維生素 D 之合成因日曬不足或膚色而有限時，每日 1.9–2.5 µg (75–100 IU) 之維生素 D 攝取亦足夠<sup>(4)</sup>。

整合各方研究，1–9 歲之兒童戶外活動與日曬時間增加，身體經日曬而自製的維生素 D 應是其體內維生素 D 的主要來源，所以訂定 AI 為 5.0 µg (200 IU)/d，同時積

極鼓勵兒童參加戶外活動，以維持理想的維生素 D 營養狀況及健康。

4. 10–12 歲，13–15 歲，16–18 歲：AI = 5.0  $\mu\text{g}$  (200 IU)/d

青春期間維生素 D 代謝速率上升，25(OH)D 活化為 1,25(OH)<sub>2</sub>D 的量增加，促進鈣在小腸的吸收以提供足夠的鈣質供骨骼生長之用；但無研究顯示維生素 D 的需要量因而增加<sup>(29)</sup>。北歐學者估計此年齡層之男女維生素 D 攝取量為每日 2.5  $\mu\text{g}$  (100 IU)，平均血清 25(OH)D 濃度為  $55 \pm 2.5$  nmol/L ( $22 \pm 1$  ng/mL) (於三月底測得)，與接受每日 10  $\mu\text{g}$  補充劑者相同<sup>(4)</sup>。土耳其研究指出 12–17 歲青少年之維生素 D 攝取量低於每日 2.5  $\mu\text{g}$  (100 IU) 時，平均血清 25(OH)D 濃度低於 27.5 nmol/L (11 ng/mL)<sup>(4)</sup>。因此住在高緯度地區的青少年皮膚合成之維生素 D 可能不足，需要補充。

因此，皮膚經陽光照射合成維生素 D，可減少飲食需求。血清 25(OH)D 濃度低於 27.5 nmol/L (11 ng/mL) 似乎仍可作為界定青少年族群維生素 D 是否缺乏的標準。由於臺灣地區日照充足，青少年從事戶外活動時間充足，將 AI 訂定為之 5.0  $\mu\text{g}$  (200 IU)/d，應可涵蓋所有此年齡範圍青少年的需求。

5. 19–30 歲與 31–50 歲：AI = 5.0  $\mu\text{g}$  (200 IU)/d

英國曾研究 7 位婦女其每日維生素 D 攝取量僅為 0.4–1.7  $\mu\text{g}$ ，而日曬程度不詳，一至數年後出現骨軟化症現象；每日補充 2.5  $\mu\text{g}$  (100 IU) 的維生素 D 後，體內鈣的平衡轉為正常<sup>(4)</sup>。美國研究指出，飲食攝取與日曬程度

相似時，白人與黑人婦女的血清 25(OH)D 與 PTH 濃度相似，但黑人婦女的腰椎、橈骨之 BMD 較高<sup>(30)</sup>。

美國北部冬季日曬少的族群，每日維生素 D 攝取量為 3.3–3.4  $\mu\text{g}$  (131 –135 IU)，絕大多數可維持 25(OH)D 濃度高於 12  $\text{ng/mL}$ <sup>(31)</sup>。Holick 研究 22 位 18–34 歲潛水艇工作人員的血清 25(OH)D 變化狀況，發現他們在潛水艇內工作 1.5 及 3 個月時，血清 25(OH)D 濃度下降 38 %。若補充較大量維生素 D (每日 15  $\mu\text{g}$  或 600 IU) 可使血清 25(OH)D 維持於入潛艇前的濃度；而未補充維生素 D 者在接受日曬 1 個月後可使血清 25(OH)D 濃度恢復 80 %<sup>(1)</sup>，顯示日曬對維持成人血清 25(OH)D 濃度的重要性<sup>(1)</sup>。純素食者因為維生素 D 食物來源有限，在冬季有維生素 D 缺乏之虞。

由上述研究結果可知，日曬是這個年齡層成人獲得足夠維生素 D 的重要途徑。臺灣地區全年陽光充沛，適度日曬足以在體內產生足量維生素 D。為涵蓋所有此年齡範圍成人的需求，訂定 AI 為 5.0  $\mu\text{g}$  (200 IU)/d，並鼓勵民眾積極養成從事戶外活動的習慣，以維持理想的維生素 D 的營養狀況與骨骼健康。

#### 6. 51–70 歲：AI = 10 $\mu\text{g}$ (400 IU)/d

老化會降低維生素 D 的皮膚合成量，使此年齡層族群維生素 D 缺乏之危險性增加<sup>(1,20)</sup>。由於婦女停經後有骨質流失的問題，應同時以骨骼健康狀況為參考指標。若以骨質流失程度為指標，顯示婦女之每日飲食攝取應高於 2.5  $\mu\text{g}$  (100 IU)，以預防日曬不足時，較高速率的骨質流失。Krall 等人針對 333 位平均年齡為 58 歲的白人婦女

進行之研究發現，若每日飲食維生素 D 攝取量低於 5.5  $\mu\text{g}$  (220 IU)，冬季血清 PTH 濃度會上升；若維生素 D 攝取量高於 5.5  $\mu\text{g}$  (220 IU)，則不見血清 PTH 濃度的季節性變化<sup>(15)</sup>。Dawson-Hughes 等人之研究結果顯示平均年齡為 62 歲的婦女，由日常飲食所攝取的維生素 D 為每日 2.5  $\mu\text{g}$  (100 IU)，每日補充 10  $\mu\text{g}$  (400 IU) 為期一年，可以有效的減少脊椎骨質之流失，每日補充 17.5  $\mu\text{g}$  (700 IU)者，其骨密度降低的情況較補充 2.5  $\mu\text{g}$  (100 IU) 者緩和<sup>(14)</sup>。

1997 年蔡等人評估 262 名居住在臺北市區 40–72 歲之健康婦女，其平均血清 25(OH)D 濃度為  $76.8 \pm 20.5$  nmol/L (約 31 ng/mL)，其值與美國近似，但較歐洲高<sup>(32)</sup>。儘管作者認為這些婦女的血清 25(OH)D 濃度正常，然而從其結果，可以發現最低的三分之一的婦女，其平均值為  $55.5 \pm 1.0$  nmol/L，已接近正常範圍的下限。2002 年李等人發表一篇在屏東地區的研究，34 名無代謝疾病老年女性其平均血清 25(OH)D 濃度為 88.6 nmol/L。在陽光充足的南臺灣，其值超越了「較佳」的下限 (75 nmol/L)<sup>(33)</sup>。然而，分析 2005–2008 年的營養調查對象的血清 25(OH)D，不論男女，65 歲以上的老年人均較該性別整體平均值高 (男：20.8 vs. 18.9；女：19.9 vs. 17.4 ng/mL)。不同地區的比較，客家地區男性為各區中最低 (17.2 ng/mL)，顯著低於最高的山地地區男性 (20.9 ng/mL)；女性也有類似狀況 (16.3 vs. 19.1 ng/mL)。南部地區女性只低於山地地區，雖然未達統計顯著，這可能與南臺灣全年日照時間長有關；男性則無此現象<sup>(34)</sup>。

綜合上述研究，當老年女性以骨質流失程度為評估指標時，反映出膳食之維生素 D 每日攝取量 2.5  $\mu\text{g}$  (100 IU) 是不足的；而男性的膳食需要量應與女性相同。當膳食攝取增加至每日 5.5  $\mu\text{g}$  (220 IU)，則血清 PTH 濃度之季節性變化可消失。由於臺灣地區陽光充沛，我國中老年婦女之血清 25(OH)D 濃度較其他國家為高；但老化過程確實會降低血清 25(OH)D 濃度。因此，若能維持固定的戶外活動與日曬時間，應可維持血清 25(OH)D 濃度於正常範圍內。反之，活動量較低的中老年人，就需要特別注意。為涵蓋這個年齡範圍所有人的需求，將 AI 訂定為 10  $\mu\text{g}$  (400 IU)/d。

#### 7. 70 歲以上：AI = 10 $\mu\text{g}$ (400 IU)/d

許多研究顯示 70 歲以上老年人血清 25(OH)D 濃度隨老化過程而下降，而骨折危險性隨之上升<sup>(4)</sup>。Villareal 等人報導血清 25(OH)D 濃度降至 15 ng/mL (37.5 nmol/L) 以下時，維生素 D 營養狀況為臨界缺乏，常伴隨出現續發性副甲狀腺機能亢進、低血清鈣磷濃度、低尿鈣及血清鹼性磷酸酶等現象<sup>(35)</sup>。

減少日曬及維生素 D 攝取也是造成老年人血清 25(OH)D 降低的原因。美國 1990 年代有許多對居住在冬季較長的地區的老年人進行之研究。Kinyamu 等人調查 60 位平均年齡為 84 歲的養老院住民及 64 位平均年齡為 71 歲的居家老人，他們的平均每日維生素 D 攝取量分別為 5.2  $\mu\text{g}$  (207 IU) 及 3.4  $\mu\text{g}$  (135 IU)，而血清 25(OH)D 濃度低於 10 ng/mL (25 nmol/L) 的老人高達 45 %<sup>(31)</sup>。

每日補充 10  $\mu\text{g}$  (400 IU)至 25  $\mu\text{g}$  (1000 IU)，可使老年人的血清 25(OH)D 濃度與 PTH 濃度維持於正常範圍<sup>(36)</sup>。若長期補充 (1–3.5 年) 或配合補充鈣，可有效防範骨密度之下降，減少骨質之再吸收<sup>(4)</sup>，甚至增加骨礦物質含量 (BMC) 並降低骨折率<sup>(37)</sup>。因此為確保此年齡範圍所有老年人的需求，訂定 AI 為 10  $\mu\text{g}$  (400 IU)/d。

抗發炎藥物 Glucocorticoids 主要的副作用之一為抑制維生素 D 依存性的腸道鈣之吸收，進而造成嚴重的骨軟化症，需額外補充維生素 D 以維持正常的血清 25(OH)D 濃度<sup>(38)</sup>。使用抗癲癇藥物如 phenobarbital、dilatant，會改變維生素 D 的代謝與半生期。患者亦因日曬不足，飲食攝取應增加至 25  $\mu\text{g}$  (1000 IU)/d<sup>(4)</sup>。

8. 懷孕期：AI = 10  $\mu\text{g}$  (400 IU)/d [14–18 歲，19–30 歲，31–50 歲]

估計維生素 D 之 AI 所用的指標亦為血清 25(OH)D 濃度。Paunier 等人研究 40 名於冬季生產婦女，其每日維生素 D 攝取量低於 3.8  $\mu\text{g}$  (150 IU)，平均血清 25(OH)D 濃度為  $9.1 \pm 1.5 \text{ ng/mL}$ 。當維生素 D 攝取量每日大於 12.5  $\mu\text{g}$  (500 IU) 時，血清 25(OH)D 濃度為  $11.1 \pm 1.3 \text{ ng/mL}$ ，二組間無顯著差異。而補充維生素 D 之孕婦的新生兒在出生後第四天之血清鈣濃度顯著高於低維生素 D 攝取者之新生兒<sup>(39)</sup>。懷孕中期起每天補充 10 或 25  $\mu\text{g}$  (400 或 1000 IU)，可增加懷孕婦女血清 25(OH)D 濃度，改善新生兒代謝鈣的能力<sup>(4)</sup>。懷孕期間，胎盤活化、運送維生素 D 的能力上升，有助於維持母親與胎兒血液的 1,25(OH)<sub>2</sub>D 的濃度<sup>(40)</sup>。

由於胎盤會由母體運送 25(OH)D 至胎兒，但量有限，且不影響母親維生素 D 營養狀況<sup>(39)</sup>。婦女不論懷孕與否，若固定日曬，均無需補充維生素 D。居住在冬季長、高緯度地區的孕婦維生素 D 攝取量若低於每日 3.8  $\mu\text{g}$  (150 IU)，血清 25(OH)D 濃度為  $9.1 \pm 1.5 \text{ ng/mL}$ ，但仍在正常範圍內。臺灣地區日照充足，應無以上疑慮；然而，為確保新生兒代謝鈣的能力之正常，因此將各年齡層孕婦之維生素 D 的 AI 增加至 10  $\mu\text{g}$  (400 IU)/d。

9. 哺乳期：AI = 10  $\mu\text{g}$  (400 IU)/d [14–18 歲，19–30 歲，31–50 歲]

哺乳期間，維生素 D 及其代謝產物由母親血液循環進入母乳的量小而不顯著。Ala-Houhala 等人的研究<sup>(41,42)</sup> 給予在一月份生產的健康、哺乳母親每天不補充、補充 25  $\mu\text{g}$  (1000 IU) 或 50  $\mu\text{g}$  (2000 IU) 的維生素 D，而其嬰兒僅接受母乳；只有未補充的母親之嬰兒，每日接受 10  $\mu\text{g}$  (400 IU) 的維生素 D。哺乳 8 週後，補充 50  $\mu\text{g}$  維生素 D 哺乳母親之嬰兒的血清 25(OH)D 濃度與直接接受 10  $\mu\text{g}$  維生素 D 補充之嬰兒的數值相似；接受 25  $\mu\text{g}$  維生素 D 之母的嬰兒血清 25(OH)D 濃度則較低。但這些嬰兒的生長狀況均正常，沒有佝僂症的臨床或生化現象。因此，該研究的結論為產後哺乳婦女須補充 50  $\mu\text{g}$  (2000 IU) 維生素 D，才能維持僅以母乳哺餵的嬰兒在冬季之血清 25(OH)D 濃度。然而若以哺乳婦女本身的血清 25(OH)D 濃度為考量，每日補充 25  $\mu\text{g}$  或 50  $\mu\text{g}$  均能使婦女血清 25(OH)D 濃度提高。

目前尚無維持哺乳期間正常血清 25(OH)D 濃度所需的最低維生素 D 攝取量的證據，亦沒有證據指出哺乳會增加母親維生素 D 的 AI，因此推論自健康的非哺乳婦女，若陽光曝曬充足，每日維生素 D 的足夠攝取量可訂定為 5 μg (200 IU)。在產後，由維生素 D 補充劑提供 10 μg (400 IU) 並不會造成過量，加上國人婦女產後坐月子可能有一整個月足不出戶，因此訂定哺乳婦女維生素 D 的 AI 為 10 μg (400 IU)/d。

## 國人維生素 D 營養狀態與慢性疾病風險相關性

### 一、主要食物來源

#### (一) 計量方式

食物與補充劑之維生素 D 含量以「國際單位」(international units, IU) 或微克 (μg) 表達。「國際單位」(IU) 之維生素 D 定義為 0.025 微克之 cholecalciferol，在以大鼠或雞進行之生物評估法中所發揮之功用，相當於 0.005 微克之 25(OH)D。而 1 微克之 cholecalciferol 之生物活性相當於 40 國際單位。

#### (二) 來源

##### 1. 陽光

皮膚經陽光照射之合成是人類主要的維生素 D 來源。皮膚的 7-dehydrocholesterol 吸收 UVB 光子 (290–315 nm) 的能量形成 split (seco) sterol previtamin D<sub>3</sub>。皮膚製造維生素 D 的量很難精確測量。估計人體皮



膚合成維生素 D 的量可達 6 IU vit. D/cm<sup>2</sup>/hr。一個 minimal erythema dose (MED) 相當於 10000–25000 IU 的口服維生素 D。對白皮膚的人，在夏季午間，4-10 分鐘日曬便足以在人體產生 1 個 MED 的維生素 D；膚色較深者，曝曬時間則需要延長。一個澳洲的研究建議，未塗抹防曬品的情況下，於上午 10 點到下午 3 點日照較強的時段，每週 3-4 次將臉部、手臂及手日曬 10-15 分鐘，即可獲得足夠的維生素 D<sup>(43)</sup>。在緯度高的地區，冬天若只露出臉頰，約需日曬 2 小時以上，才可得到足夠的維生素 D<sup>(44,45)</sup>。過度陽光曝曬會造成維生素 D 及維生素 D 先質的光分解作用，以防維生素 D 中毒之產生<sup>(1)</sup>。

限制皮膚維生素 D 生成的因素包括：皮膚黑色素的沉積量、防曬劑的使用。這些因素會吸收 UVB 光子，而降低皮膚維生素 D 的產量<sup>(46)</sup>。此外，日曬的時間、季節，亦是影響因素。在南、北緯 40 度以上，冬季長達三、四個月，皮膚自製的維生素 D 量很有限<sup>(47)</sup>。緯度更高的區域，冬季可長達 6 個月，更須注意飲食中維生素 D 的攝取。

## 2. 食物來源

天然界含維生素 D 的食物種類不多，僅如：魚肝油、高油脂魚類的肉 (5–15 μg 或 200–600 IU/100 g)、海洋動物的肝臟、餵予維生素 D 的雞所產的蛋、菇菌類。

美國北部及加拿大因有緯度高冬季長的顧慮，故於牛奶中強化維生素 D 的政策，因此強化維生素 D 的乳製品成爲重要的維生素 D 食物來源。不論牛奶的脂質含量爲何，強化量均應爲 10 μg (400 IU)/quart 或 9.6 μg (385

IU)/L。然而過去十年於美、加的調查顯示：約有 70 % 的牛奶維生素 D 含量不在 8–12  $\mu\text{g}$  (320–480 IU)/quart 的標示範圍 (20 % 誤差容許範圍)；62 % 的各類牛奶維生素 D 含量低於 8  $\mu\text{g}$  (320 IU)/quart；14 % 的脫脂奶之維生素 D 含量無法測得；嬰兒配方奶中的維生素 D 含量差異亦很大<sup>(48,49)</sup>。

### 3. 飲食攝取

Moore 等人在 2004 年取材自 NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) III 及 CSFII (Continuing Survey of Food Intakes by Individuals) 兩個營養調查，首次報告美國人無法從飲食及補充劑達到維生素 D 的 AI。攝取量最低者為青少年及成年女性，最高者為青少年男性；奶類為最主要的食物來源<sup>(50)</sup>。隔年再發表分析 NHANES 1999–2000 的結果，發現兒童與青少年攝取最多，老年族群最低。在 1–8 歲的兒童中，墨裔有 69 %、非拉丁裔白人有 59 %、非拉丁裔黑人有 48 % 的比例從飲食攝取可以達到 AI；而在 51 歲以上老人中只有 4 % 可從食物攝取達到 AI；飲食加上補充劑的維生素 D 攝取以非拉丁裔白人最高。老人部分，只有少數其維生素 D 攝取超過 AI，實際維生素 D 攝取量與建議攝取量之間有很大的差異，尤其在非拉丁裔黑人及墨裔部分<sup>(51)</sup>。

黎巴嫩的研究，發現該國民眾平均攝取維生素 D  $100.6 \pm 71.0$  IU/天，來源為奶類 ( $30.4 \pm 46.4$  IU)、肉類 ( $28.2 \pm 26.3$  IU)、魚 ( $25.8 \pm 25$  IU)、蛋 ( $8.5 \pm 8.6$  IU) 及甜味劑 ( $7.8 \pm 14.3$  IU)。並發現性別、居住地 (城鄉) 對於維生素 D 攝取具有預測性 (男性居住於城市者較高)<sup>(52)</sup>。

在美國維生素 D 補充劑之使用狀況約為 2–6 歲兒童：33 % 以上；女性：25 % 以上；男性：約 20 %。用量之中數皆為每日 10  $\mu\text{g}$  (400 IU)。維生素 D 補充劑使用者之第 95 百分位之攝取量，在兒童其值與中位數相同，代表百分位高者之間差異不大。成人第 95 百分位之攝取量在男性為 20  $\mu\text{g}$  (800 IU)，女性為 17.2  $\mu\text{g}$  (686 IU)<sup>(4)</sup>。

### (三) 國人維生素 D 食物來源<sup>(52)</sup>

魚類 (鹹水魚及淡水魚)、魚肉製品、奶類及蕈類為國人最重要的維生素 D 來源。以學童為例，「鹹水魚」、「魚肉加工製品」及「乳類及其製品」三項佔總攝取量的 55 % 之多。綜合觀之，魚類 (鹹水魚、淡水魚及魚肉製品) 是最主要的維生素 D 來源，從最低的 6–12 歲女童的 37 % 到 46–64 歲男性的 64 %。蛋類在較年輕族群約佔 10 %，但是在老人就僅剩下 5 % 左右，可能因為膽固醇含量高，老人對蛋類的攝取有所顧忌所致。鮮奶本身並不含維生素 D，只有進口的奶粉會因為輸出國的政策而有所差異。例如：美國的奶粉就必然添加維生素 D，紐澳的產品則因品牌而異。奶類的維生素 D 在老人族群中，可佔總攝取量的 1/4。雖然食物的重量不大，但是可能因為習慣使用奶粉沖泡，比起年輕人喝鮮奶的維生素 D 值含量高。

使用維生素 D 補充劑部分，學童約佔 13 %，13–15 歲青少年男女分別為 13 % 及 9 %，到 16–18 歲男性只剩下 2 %。之後緩步上升，到老年期，男女性其補充劑可達 16 % 及 19 %。

蕈類，雖然總食用量每天僅有幾公克，但是卻可以佔 3–5 %。對於純素者，蕈類變成最重要的維生素 D 食物來源。

## 二、攝取量

目前國內之食物營養成分資料庫並無維生素 D 含量之資料；歷次國民營養調查亦無關於國人維生素 D 攝取狀況之資訊。以下以衛生署自民國 82 年完成的三次國民營養調查為材料 (不含 NAHSIT 2005–2008)，採用其中的 24 小時飲食回憶及補充劑攝取兩部分，估算國人維生素 D 攝取情形<sup>(53)</sup>。

### 1. 6–12 歲學童

6–12 歲學童每天從食物獲得維生素 D，男女分別是 4.52  $\mu\text{g}$  與 3.91  $\mu\text{g}$ 。低年級的女童較高年級攝取得少 (3.50 vs. 4.32  $\mu\text{g}$ )；男童則無此現象。不論男女，單從飲食的來源，已達維生素 D 的建議量之 2/3 以上 (66.7%)。加上補充劑，男童已超過建議量，女童則達到建議量的 90% 以上。與美國 NHANES III<sup>(50)</sup>的資料比較，國內學童的攝取量略低。

### 2. 13–18 歲青少年

這個年齡層的資料取自 1993–1996 年國民營養健康狀況變遷調查。男生的攝取狀況延續學童時期，總量稍有增加，但變化不大。就分佈狀況而言，13–15 歲青少年，有 50% 以上已達 DRIs 之 2/3，16–18 歲則為超過 75%。16–18 歲男生因為補充劑攝取較學童期少，所以總攝取量稍降 (5.02  $\mu\text{g}$ )。青少年的攝取狀況不及學童時期，

13–15 歲及 16–18 歲時的攝取量只有 3.56 及 3.24  $\mu\text{g}$ ；其中 16–18 歲尚不及 DRIs 的 2/3。女生的補充劑比學童期之攝取量減少甚多，即使加上補充劑，總攝取量仍不及 DRIs 的 80 %。13–15 歲女生有 80 % 不及 DRIs 的 2/3，16–18 歲者有 50 % 不及 DRIs 的 2/3。

與 NHANSE III 的結果比較，這種青少年攝取較低的情形無獨有偶。美國 14–18 歲女生之膳食攝取為 4.3  $\mu\text{g}$ ，加上補充劑後也只有 5.3  $\mu\text{g}$  <sup>(50)</sup>。可能與這個時期青少年之家庭關係、飲食習慣的變化有關。尤其女生是否因為怕胖而節制飲食，造成攝取量的不足？都值得再進一步探討。

### 3. 19–44 歲成人

這個年齡層的男性維生素 D 攝取量較青少年時略低，但是補充劑卻較 16–18 歲時略微提高。從飲食來源已達 94 % DRIs，加上補充劑，則達 102 %。從分佈上看，一半以上超過 2/3 的 DRIs。女性的狀況較青少年時期稍有改善，從 3.24  $\mu\text{g}$  提升至 3.85  $\mu\text{g}$ ，加上補充劑後達 4.39  $\mu\text{g}$  (87.8 % DRIs)。美國的女性在這個年齡層，比青少年時期從食物攝取更少的維生素 D (3.9  $\mu\text{g}$ ，與我國類似)<sup>(50)</sup>。

### 4. 45–64 歲成人

不論男女，這個年齡層的維生素 D 攝取量均比較其年輕族群多，男性已達 5.26  $\mu\text{g}$ ，女性也達到 4.20  $\mu\text{g}$ 。若加上補充劑，則男女分別可達 5.47  $\mu\text{g}$  及 4.61  $\mu\text{g}$ 。51–64 歲者之食物維生素 D 攝取量為 5.70  $\mu\text{g}$ ，加上補充劑之

後，也只有 5.97  $\mu\text{g}$ 。雖然已經較前面幾個年齡層高，但是因為建議量改變，所以僅能達 DRIs 的 59.7 %；女性僅達 52.7 % DRIs。因此，低於建議量的人大幅上升。男性只有 25 %，女性只有 20 % 超過 2/3 DRIs。

### 5. 65 歲及以上的老人

在 65 歲以前，男性的食物維生素 D 攝取量較女性多，然而 65 歲以後的結果卻是相反。老年男性的食物來源及補充劑分別為 5.36  $\mu\text{g}$  及 0.99  $\mu\text{g}$ ，女性則為 5.69  $\mu\text{g}$  及 1.37  $\mu\text{g}$ 。女性總量為 7.06  $\mu\text{g}$ ，較男性之 6.34  $\mu\text{g}$  高。除了男性 80 歲組以外，隨著年齡上升，總維生素 D 攝取隨之上升。男女最大的差異在 80 歲以上組，男性是四組中最低，而女性反而是四組中最高（包括補充劑）。與上述各年齡組相比，儘管攝取量已經增加很多，仍有超過 50 % 的人，其攝取量不及 2/3 的 DRIs。

純素者的每日維生素 D 攝取量 (3  $\mu\text{g}$ ) 顯著的較非素食者低 (5.57  $\mu\text{g}$ )；血清 25(OH)D 也是素食者顯著低於非素食者 (10.8 vs. 18.3 ng/dL)。

## 過量危害與毒性

### 一、毒性與症狀

(一) 危害確認 (hazard identification)：

血漿 25(OH)D 濃度上升至 400–1,250 nmol/L (160–500 ng/mL) 是維生素 D 中毒的指標<sup>(54)</sup>。使用血清 25(OH)D 作為指標有助於釐清維生素 D 中毒 (hypervitaminosis D) 與其他原因，如：副甲狀腺機能亢進、甲狀腺中毒症、惡性腫瘤與淋巴瘤造成之高血鈣症<sup>(55)</sup>。

維生素 D 中毒的主要症狀為高鈣血症 (hypercalcemia)，是因維生素 D 促進小腸細胞鈣的吸收與骨骼礦物質的再吸收 (resorption) 所造成<sup>(56-58)</sup>。當維生素 D 攝取量高達每日 1,250 µg (50,000 IU) 時，血漿或血清 25(OH)D 濃度可達 2.82–4.00 mmol/L (正常範圍是 2.15–2.62 mmol/L)。高血鈣症會導致腎小管的尿液濃縮機制喪失、正常的再吸收機制受破壞而產生多尿、劇渴及高尿鈣的現象。高血鈣及高尿鈣曾出現於維生素 D 攝取量為 1,250 µg (50,000 IU)/週，為期 6 週，至 1,250 µg (50,000 IU)/d，為期 5 年的中高齡婦女。長期高血鈣症造成腎臟、血管、心臟、肺臟等軟組織的轉移性鈣化 (metastatic calcification)<sup>(4)</sup>。攝取量為 1,250–5,000 µg (50,000–200,000 IU)/d 時，有中樞神經系統方面的症狀包括：憂鬱、厭食、噁心、嘔吐等的報導。

Parfitt 的研究給予副甲狀腺功能低下患者每天 2,100 µg (84,000 IU) 之維生素 D 長達 5 年，認為腎臟、心臟等軟組織的鈣化是維生素 D 的直接影響，而非高血鈣現象的影響<sup>(59)</sup>。

動物研究顯示軟組織鈣化現象會出現在腎臟以外的組織，如心血管系統。人體研究的結果並不一致。雖然軟組織鈣化方面的研究證據尚不足以決定 UL，但顯示長期維生素 D 中毒或過量對健康的負面影響有很大的不確定性，在訂定 UL 時，應採取保守策略。

## (二) 暴露程度評估 (exposure assessment)

若不補充維生素 D，美國女性飲食的維生素 D 攝取

量可達每日 2.5  $\mu\text{g}$  (100 IU)。若多攝取魚類與強化維生素 D 的乳製品，亦可增加維生素 D 的攝取量。美國維生素 D 補充劑使用者的第 95 百分位的維生素 D 攝取量男性為每日 20  $\mu\text{g}$  (800 IU)，女性為 17.2  $\mu\text{g}$  (686 IU)。

日曬造成的內生性維生素 D 合成不致造成維生素 D 的中毒，因為持續的陽光曝曬會破壞皮膚內的維生素 D 及其先質。因此除非長期大量使用補充劑，否則一般人由飲食、補充劑及日曬得到的維生素 D 並不足以造成維生素 D 中毒。

### (三) 危險因素特色 (risk characterization)

大多數人由食物與補充劑得到的維生素 D 不易超過 UL。但大量使用補充劑，且大量攝取高維生素 D 含量食物者，可能有中毒的危險。

## 二、過量危害及上限攝取量之訂定

### 劑量效應評估 (dose-response assessment)

#### 1. 19 歲以上成人之 UL：50 $\mu\text{g}$ (2,000 IU)/d

評估成人的維生素 D 之過量危害時，選用維生素 D 攝取量對血清鈣濃度影響的人體研究，為決定 UL 的依據。高血鈣的定義是指血清鈣濃度高於 2.75 mmol/L。Narang 等人的研究採用 30 位健康男女受試者，年齡 21–60 歲，每日補充 10、20、30、60 或 95 微克 (400、800、1200、2400 或 3800 國際單位)維生素 D，為期 3 個月。維生素 D 補充量為 60  $\mu\text{g}/\text{d}$  與 95  $\mu\text{g}/\text{d}$  者，血清鈣濃度顯著較補充維生素 D 前高。補充 60  $\mu\text{g}/\text{d}$  者，血清鈣濃度上升至 2.62 mmol/L；補充 95  $\mu\text{g}/\text{d}$  者，血清鈣濃



度上升至 2.83 mmol/L，高於高血鈣的標準，但並不嚴重<sup>(60)</sup>。雖然補充 60 µg/d 者，血清鈣濃度顯著上升，但在正常範圍內，所以訂 NOAEL (No-Observed-Adverse-Effect Level) 為 60 µg (2,400 IU)/d。補充 95 µg/d 者，血清鈣濃度上升至高血鈣範圍，所以訂 LOAEL (Lowest-Observed-Adverse-Effect Level) 為 95 µg (3,800 IU)/d。

由於不確定血清鈣濃度升高但仍在正常範圍對較敏感的人之影響程度有多大，又因為研究期限短、受試者人數少，所以訂 UF (uncertainty factor) 為 1.2<sup>(4)</sup>。因此，UL = NOAEL/UF = 60/1.2 = 50 µg (2,000 IU)/d。

## 2. 出生至 12 個月的嬰兒之 UL：25 µg (1,000 IU)/d

在評估嬰兒的維生素 D 之過量危害值時，採用早年具體說明維生素 D 攝取量與期限，並證實劑量效應關係的嬰兒研究。Jeans 與 Stearns 於 1938 年報導 35 位 1 歲以內的嬰兒，補充 45–112.5 µg (1,800–4,500 IU)/d 長達 6 個月以上，相較於補充量低於 8.5 µg (340 IU)/d 相同期間的控制組，生長現象顯著下降。在嬰兒年齡為 45 週時，身長 (linear growth) 較控制組低 7 公分。該研究並未考慮夏季日曬所得之維生素 D<sup>(4)</sup>。Fomon 等人於 1966 年報導 13 名嬰兒之維生素 D 攝取量為 34.5–54.3 µg (1,380–2,170 IU)/d，平均攝取量為 44.4 µg (1,775 IU)/d，自出生後 9 天至 6 個月，生長現象與維生素 D 攝取量為 8.8–13.8 µg (350–550 IU)/d 的控制組嬰兒無顯著差異。因此訂立 NOAEL 為 45 µg (1,800 IU)/d<sup>(4)</sup>。

Graham 於 1959 年報導 38 位高血鈣症的嬰兒，血鈣濃度最高者 [4.65 mmol/L (18.6 mg/dL)] 之維生素 D

攝取量估計為 33  $\mu\text{g}$  (1,320 IU)/d<sup>(4)</sup>。由上述研究結果可知，過量維生素 D 攝取確實可能造成高血鈣症。然而這些研究並無法估算來自日曬、飲食及食物強化的維生素 D 之量，因此不易確切評估造成危害的劑量。

由於攝取過量的生理指標靈敏度不高、研究的受試者數量少，因此將 UF 訂為 1.8。UL = NOAEL/UF = 45 /1.8 = 25  $\mu\text{g}/\text{d}$ 。中國訂為 20  $\mu\text{g}/\text{d}$ 。

3. 年齡為 1–18 歲的兒童及青少年之 UL：50  $\mu\text{g}$  (2,000 IU)/d：

除嬰兒與成人外，無研究資料可供訂定此年齡層 UL 之參考。此年齡層者骨骼生長快速，須有正常血鈣濃度支持，腎臟功能亦正常，因此將 UL 訂為與成人相同，UL 為 50  $\mu\text{g}$  (2,000 IU)/d。

4. 懷孕及哺乳婦女 (年齡範圍 14–50 歲) 之 UL：50  $\mu\text{g}$  (2,000 IU)/d

目前並無研究資料顯示懷孕及哺乳婦女之 UL 會與其他年齡層不同。Ala-Houhala 等人<sup>(40,41)</sup>之研究報導補充 25 或 50  $\mu\text{g}$  (1,000 或 2,000 IU)/d 維生素 D，對子宮與嬰兒的血液維生素 D 與血清鈣濃度影響有限。懷孕哺乳期的敏感性可能較高，因此 UL 仍訂為 50  $\mu\text{g}$  (2,000 IU)/d。

5. 特殊考量

UL 只適用於健康人。肉芽腫病患 (如：肉狀瘤病、結核病、組織漿菌病) 的飲食維生素 D 攝取量可能正常或稍低、日曬正常，但有高血鈣與高尿鈣現象。患者因活化的巨噬細胞在腎臟活化 25(OH)D，加上 glucocorticoids

的使用，使腸道鈣的吸收增加與骨骼之再吸收，血鈣與尿鈣濃度因而上升<sup>(4)</sup>，故上述 UL 並不適用於病患。

## 參考文獻

1. Holick MF. McCollum Award Lecture. Vitamin D: New horizons for the 21th century. *Am J Clin Nutr.* 1994;60:619-30.
2. Combs GF Jr. Ch. 6. Vitamin D. In: *The vitamins. Fundamental Aspects in Nutrition and Health.* 2<sup>nd</sup> ed. Academic Press, New York, pp. 1998;155-87.
3. Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The role of vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med.* 1989;320:980-91.
4. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride.* National Academy Press, Washington, DC, pp. 1997:250-87.
5. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Eng J Med.* 2007;357:266-81.
6. Fraser DR. The physiological economy of vitamin D. *Lancet.* 1983;1:969-72.
7. Vicchio D, Yergey A, O'Brien K, Allen L, Ray R, Holick MF. Quantification and kinetics of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> by isotope dilution liquid chromatography/thermospray mass spectrometry. *Biol Mass Spectro.* 1993;22:53-8.
8. Henry HL, Norman AW. Vitamin D: metabolism and biological actions. *Annu Rev Nutr.* 1984;4:493-520.
9. Holick MF, Clark MB. The photobiogenesis and metabolism of vitamin D. *Fed Proc.* 1978;37:2567-74.
10. DeLuca HF. The vitamin D story: A collaborative effort of basic science and clinical medicine. *FASEB J.* 1988;2:224-36.
11. Kamel S, Brazier M, Picard C, Boitte F, Samson L, Desmet G, Sebery JL. Urinary excretion of pyridinolines

- crosslinks measured by immunoassay and HPLC techniques in normal subjects and in elderly patients with vitamin D deficiency. *Bone Miner.* 1994;26:197-208.
12. Institute of Medicine. Report Brief. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. National Academy Press, Washington, DC, 2010.
  13. 中國營養學會。第八章，第二節：脂溶性維生素，維生素D。中國居民膳食營養素參考攝入量。北京：中國輕工業出版社，pp. 2000:280-8.
  14. Specker BL, Ho ML, Oestreich A, Yin TA, Shui QM, Chen XC, Tsang RC. Prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China. *J Pediatr.* 1992;120:733-9.
  15. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Harris S, Sokoll LJ, Falconer G. Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. *Ann Intern Med.* 1991;115:505-12.
  16. Aksnes L, Aarskog D. Plasma concentrations of vitamin D metabolites in puberty: Effect of sexual maturation and implications for growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;55:94-101.
  17. Lips P, Wiersinga A, vanGinkel FC, Jonger MJ, netelenbos JG, Hackeng WH, Delmas PD, vander Vijhg WJ. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67:644-50.
  18. Aloia JF, Chen DG, Yeh JK, Chen H. Serum vitamin D metabolites and intestinal calcium absorption efficiency in women. *Am J Clin Nutr.* 2010;92:835-40.
  19. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D<sub>3</sub>. *J Clin Invest.* 1985;76:1536-8.
  20. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D,

- and solar ultraviolet. *Lancet*. 1989;2:1104-5.
21. Need AG, Morris HA, Horowitz M, Nordin C. Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Clin Nutr*. 1993;58: 882-5.
  22. Holick MF. Vitamin D requirements for the elderly. *Clin Nutr*. 1986;5:121-9.
  23. Lo CW, Paris PW, Clemens TL, Nolan J, Holick MF. Vitamin D absorption in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption syndromes. *Am J Clin Nutr*. 1985;42:644-9.
  24. Greer FR, Searcy JE, Levin RS, Steichen JJ, Steichen-Asche PS, Tsang RC. Bone mineral content and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in breast-fed infants with and without supplemental vitamin D: one-year follow-up. *J Pediatr*. 1982;100:919-22.
  25. Leung SSF, Lui S, Swaminathan R. Vitamin D status of Hong Kong Chinese infants. *Acta Paediatr Scand*. 1989;78:303-6.
  26. Meulmeester JF, vanden Berg H, Wedel M, Boushuis PG, Hulshof KF, Luyken R. Vitamin D status, parathyroid hormone and sunlight in Turkish, Moroccan and Caucasian children in The Netherlands. *Eur J Clin Nutr*. 1990;44: 461-70.
  27. Pettifor JM, Ross P, Wang J, Moodley G, Couper-Smith J. Rickets in children of rural origin in South Africa: Is low dietary calcium a factor? *J Pediatr*. 1978;92: 320-4.
  28. Dwyer JT, Dietz WH, Haas G, Suskind R. Risk of nutritional rickets among vegetarian children. *Am J Dis Child*. 1979;133:134-40.
  29. Aksnes L, Aarskog D. Plasma concentrations of vitamin D metabolites in puberty: effect of sexual maturation and implications for growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;55:94-101.
  30. Meier DE, Luckey MM, Wallenstein S, Clemens TL, Orwoll ES, Waslien CI. Calcium, vitamin D, and parathyroid hormone status in young white and black

- women: Association with racial differences in bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:703-10.
31. Kinyamu HK, Gallagher JC, Balhorn KE, Petranick KM, Rafferty KA. Serum vitamin D metabolites and calcium absorption in normal young and elderly free-living women and in women living in nursing homes. *Am J Clin Nutr.* 1997;65:790-7.
  32. Tsai, KS, Hsu SHJ, Cheng JP, Yang RS. Vitamin D stores of urban women in Taipei: effect on bone density and bone turnover and seasonal variation. *Bone.* 1997;20:371-4.
  33. Lee WP, Lin LW, Yeh SH, Liu RH, Tseng CF. Correlations among serum calcium, vitamin D and parathyroid hormone levels in the elderly in southern Taiwan. *J Nursing Res.* 2002;10:65-70.
  34. 李美璇、林以勤、黃怡真、黃琳媛。國人維生素 D 營養狀況初步分析結果：由 NAHSIT 1993–1996 到 2005–2008。2005–2008 臺灣國民營養健康狀況變遷調查結果，pp. 103-122。臺北市：行政院衛生署，民國一百年。(http://consumer.fda.gov.tw/Files/doc/7.國人維生素 D 營養狀況初步分析結果 %20 由 NAHSIT1993-1996到2005-2008.pdf)
  35. MLVillareal DT, Civitelli R, Chines A, Avioli LV. Subclinical vitamin D deficiency in postmenopausal women with low vertebral bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:628-34.
  36. O'Dowd KJ, Clemens TL, Kelsey JL, Lindsay R. Exogenous calciferol (vitamin D) and vitamin D endocrine status among elderly nursing home residents in the New York City area. *J Am Geriatr Soc.* 1993;41:414-21.
  37. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Celmas PD, Meunier PJ. Vitamin D<sub>3</sub> and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med.* 1992;327:1637-42.

38. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med.* 1990;39:23-30.
39. Paunier L, Lacourt G, Pilloud P, Schlaeppli P, Sizonenko PC. 25-Hydroxyvitamin D and calcium levels in maternal, cord and infant serum in relation to maternal vitamin D intake. *Helv Paediatr Acta.* 1978;33:95-103.
40. Gray TK, Lester GE, Lorenc RS. Evidence for extra-renal 1-hydroxylation of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> in pregnancy. *Science.* 1979;204:1311-3.
41. Ala-Houhala M. 25-Hydroxyvitamin D levels during breast-feeding with or without maternal or infantile supplementation of vitamin D. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1985;4:220-6.
42. Ala-Houhala M, Koskinen T, Terho A, Koivula T, Visakorpi J. Maternal compared with infant vitamin D supplementation. *Arch Dis Child.* 1986;61:1159-63.
43. Samanek AJ, Croager EJ, Gies P, Milne E, Prince R, McMichael AJ, Lucas RM, Slevin T. Skin Cancer Prevention. Estimates of beneficial and harmful sun exposure times during the year for major Australian population centres. *Med J Aust.* 2006;3:338-41.
44. Morley JE. A place in the sun does not guarantee adequate vitamin D. *J Am Geriatr Soc.* 1989;37:663-4.
45. Ryan C, Eleazer P, Egbert J. Vitamin D in the elderly. *Nutr Today.* 1995;30: 228-33.
46. Matsuoka LY, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D<sub>3</sub> synthesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64: 1165-8.
47. Ladizesky M, Lu Z, Oliveri B, San Roman N, Diaz S, Holick MF, Mautalen C. Solar ultraviolet B radiation and photoproduction of vitamin D<sub>3</sub> in central and southern areas of Argentina. *J Bone Miner Res.* 1995;10:545-9.
48. Holick MF, Shao Q, Liu WW, Chen TC. The vitamin D content of fortified milk and infant formula. *N Engl J Med.* 1992;326:1178-81.

49. Chen TC, Shao A, Heath H III, Holick MF. An update on the vitamin D content of fortified milk from the United States and Canada. *N Engl J Med.* 1993; 329:1507.
50. Moore CE, Murphy MM, Keast DR, Holick MF. Vitamin D intake in the United States. *J Am Diet Assoc.* 2004;104:980-3.
51. Moore CE, Murphy MM, Holick MF. Vitamin D intakes by children and adults in the United States differ among ethnic groups. *J Nutr.* 2005;135:2478- 85.
52. Gannage-Yared MH, Chemali R, Sfeir C, Maalouf G, Halaby G. Dietary calcium and vitamin D intake in an adult Middle Eastern population: food sources and relation to lifestyle and PTH. *Int J Vitam Nutr Res.* 2005;75:281-9.
53. Lee MS, Li HL, Hung TH, Chang HY, Yang FL, Wahlqvist ML. Vitamin D intake and its food sources in Taiwanese. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008;17:397-407.
54. Jacobus CH, Holick MF, Shao Q, Chen TC, Holm LA, Kolodny JM, Fuleihan GE, Seely EW. Hypervitaminosis D associated with drinking milk. *N Engl J Med.* 1992;326:1173-7.
55. Martin TJ, Grill V. Hypercalcemia. *Clin Endocrinol.* 1995;42:535-8.
56. Barger-Lux MJ, Heaney RP, Dowell S, Bierman J, Holick MF, Chen TC. Relative molar potency of 25-hydroxyvitamin D indicates a major role in calcium absorption. *J Bone Miner Res.* 1996;11:S423.
57. Rizzoli R, Stoermann C, Ammann P, Bonjour JP. Hypercalcemia and hyperosteolysis in vitamin D intoxication: Effects of clodronate therapy. *Bone* 1994;15:193-8.
58. Selby PL, Davies M, Marks JS, Mawer EB. Vitamin D intoxication causes hypercalcemia by increased bone resorption which responds to pamidronate. *Clin Endocrinol.* 1995;43:531-6.
59. Parfitt AM. Metacarpal cortical dimensions in



- hypoparathyroidism, primary hyperparathyroidism and chronic renal failure. *Calci Tiss Res Suppl.* 1977;22:329-31.
60. Narange NK, Gupta RC, Jain MK. Role of vitamin D in pulmonary tuberculosis. *J Assoc Physicians India.* 1984;32:185-8.