

推動高劑量Vitamin D 的利益衝突陰影

美國St. Louis大學及Cardinal Glennon主教兒童醫院 朱真一

前言

上幾期在本刊討論醫學界的利益衝突問題¹⁻⁵，上兩期還談醫學院的利益衝突問題^{4,5}。醫學院及相關機構的利益衝突問題應該很重要，因為學術醫學，可影響醫學的很多層面，此拙文討論的主角就是醫學院教授。美國媒體的探討記者（investigative reporter）常揭發醫學利益衝突的問題，台灣醫學界及媒體對利益衝突的觀念薄弱，很少討論利益衝突這大問題。

只不過10幾年前，醫學界開始漸漸多報導，體內Vitamin D低跟很多疾病有關，有些文獻就認定，須要提高身體的Vitamin D量。固然多曬陽光可增加體內的Vitamin D，更多的文獻討論如何用較高劑量的Vitamin D來補充，說可改進這些跟低Vitamin D有關的疾病，不少認為高Vitamin D補充有神奇的效果。

最近媒體尤其紐約時報（*New York Times*）的記者，去探討推動此論點最重要的教授Dr. Michael Holick，發現他有些利益衝突問題。紐約時報的題目，就說幕後有利益衝突的陰影（Vitamin D, the Sunshine Supplement, Has Shadowy Money Behind It）⁶。台灣的媒體或醫界，對此報導好像沒注意。所以特別去找資料，討論這教授的利益衝突問題。順便也談自己受這推動Vitamin D的影響。

另一討論這問題的重要原因，美國大力推動高劑量的Vitamin D後，不但美國，連台

灣一樣受影響。Vitamin D好像變成有廣泛效果的「補」藥，這種觀念已經深入民間及醫界，連我的醫師以及自己都受影響。使用較高劑量的Vitamin D變得很普遍，可是大家對推廣者有利益衝突的問題都不知道。最近質疑Vitamin D高劑量補充效果者漸多，還提長期使用高劑量Vitamin D，有沒有問題，該小心否？

有關Vitamin D幾個要點

討論利益衝突的主題前，先提出幾點跟主題有關的事項。Vitamin 本來的定義，是身體不能自己製造，必須靠飲食而來，而且是身體必須的物質。Vitamin D剛發現時不知人體皮膚細胞在陽光（紫外線）照射下，可以轉化體內的物質為 Vitamin D，就是不知體內自己可以製造，所以命名為Vitamin 的一種。另一重要的關鍵點，Vitamin D是脂溶性化合物，可進入脂肪中留存，不同於水溶性的Vitamin，過量的會由尿排出，過量的Vitamin D則會積存於脂肪內，所以長期大量補充Vitamin D有其風險處。

有關Vitamin D的生理作用很複雜，雖皮膚細胞可製造，還要靠其他器官的轉化而有活性及功能，對鈣的吸收與代謝外，還有很多其他的重要的功能。所以有些疾病或身體狀況，可能會跟Vitamin D有關。下面會繼續討論，這些關聯不一定是因果關係，為何會如此，有不同的解讀。

這裏無法詳細討論有關Vitamin D生物學

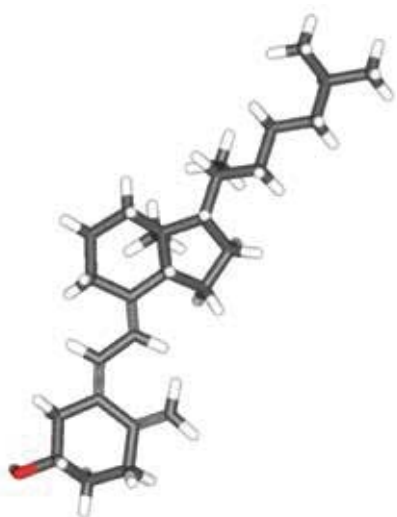


圖1 Vitamin D 的化學構造 (來自Wikipedia⁷)

上的機能及代謝，以及跟種種疾病的關聯，請上網去Wikipedia查有關Vitamin D⁷，有不少有關的陳述。目前文獻很多，有些文獻甚至有相反的結果，沒有確定性的結論。

2010年美國國家醫學研究院 (Institute of Medicine, 現稱National Academy of Medicine) 公佈的飲食營養指南 (Dietary Guidance)。對Vitamin D的推薦如右表⁷，表中的RDA=Recommend Daily Allowance(推薦每日攝取量)。

因為地區、族群、生活習慣等等不同，應該攝取多少Vitamin D自然不同。不同的國家或地區有不同的推薦量。常有機會接觸陽光照射者，飲食攝取就不必那麼多。上表中，專家們還推薦上限量 (Tolerable upper intake level)，是沒明顯證據會有壞處的上限。上限量比平常的攝取量差很多，譬如71歲以上，800 vs 4000 IU，5倍之差，其他年齡群從2.5倍

Age group	RDA (IU/day)	(µg/day)
Infants 0–6 months	400*	10
Infants 6–12 months	400*	10
1–70 years	600	15
71+ years	800	20
Pregnant/Lactating	600	15
Age group	Tolerable upper intake level (IU/day)	(µg/day)
Infants 0–6 months	1,000	25
Infants 6–12 months	1,500	37.5
1–3 years	2,500	62.5
4–8 years	3,000	75
9+ years	4,000	100
Pregnant/lactating	4,000	100

到 6.7倍。特別列出此表，因下面會再討論，攝取高劑量 Vitamin D 的問題。

到底我們如何判斷是否有足夠的Vitamin D？目前醫學界以測血液（血清）的25OHVitamin D量當標準。請注意若看文獻，美國一般用ng/ml (ng=nanogram)為單位，美國以外的國家用nmole/l為單位 (nmole=nanomole)，1ng/ml約等於2.5nmole/l。到底多高才算正常或說對身體有益？多高可能有害處（有毒）？文獻有相當不同的推薦，仍未有共識。

對我個人的影響及經驗談

先來說我自己的Vitamin D經驗，因為自

已有糖尿病前症（prediabetes），曾在本刊寫過自己的經驗談。若有興趣請看在本刊出版的拙文〈醫師是病人時：糖尿病前「症」十五年〉⁸。我很努力去改變生活方式，希望能減少轉化為糖尿病的機會。目前已18年了，仍然在糖尿病前症的範圍內。那文沒提我的醫師推薦用稍高劑量的Vitamin D，看是否能改進糖尿病前症。

十幾年開始有不少的文獻說，糖尿病患者甚至糖尿病前症者，較多Vitamin D缺乏。血液Vitamin D低者，多年後也較多人患糖尿病者。不少人開始提倡補充Vitamin D來預防糖尿病，或用來減少糖尿病的症狀。發現有糖尿病前症8年後的2008年，現在不記得是我的內科醫師的建議或我自己的要求，抽血檢查血液中的25OHVitamin D量，當時的結果約25 ng/ml左右。

就因為當時正值Vitamin D 被拱為神奇的「補藥」，不少人鼓吹而且盛行推薦高劑量的Vitamin D。不少推動者認為，正常值「應該」是30 -100ng/ml。所以我的醫師，開了兩、三星期相當高劑量Vitamin D的處方給我，他還告訴我用完後，每天繼續2,000IU的Vitamin D。當時查過上述的飲食指南表中，2,000 IU仍然在劑量的上限以下，以後每約兩年還測血液的25OHVitamin D量，最近幾次都高於30 ng/ml。

繼續Vitamin D補充，血液的Vitamin D量也提高些，大概年紀漸增，雖然仍屬糖尿病前症，但是HbA1C量還是漸漸增加些，高劑量

的Vitamin D補充沒有明顯的效果。這一點也不奇怪，最近去查文獻，有些研究用Vitamin D高劑量補充，對有糖尿病前症者5年後，沒有效果，沒變正常，也沒有減少轉化為糖尿病的效果⁹。

上面提過的國家醫學研究院（Institute of Medicine），還組委員會（Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium），經過非常慎重的探討後，於2011年發表了一上千頁，有關鈣及Vitamin D需要量的報告：*Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*¹⁰。這委員會認為25OHVitamin D的最低正常標準為20ng/l，依此標準，美國人絕大多數人有足夠的vitamin D，只有幾種情況，如骨疏鬆症者（osteoporosis）須要注意血液Vitamin D量，有須要補充Vitamin D否？委員會的推薦量如上表，不是高劑量。

推動高劑量Vitamin D的Dr. Holick

Vitamin D變成有神效及須要高劑量，最主要因Boston大學的內分泌學教授Dr. Holick的推動。Dr. Holick不在提出上述研究院報告的委員會之中，他於2011年主持而寫出代表Endocrine Society（內分泌學會）的報告，跟上述研究院的報告相當不同，以後在*J. Clinical Endocrinology & Metabolism*登出來¹¹。這醫學期刊很普遍，期刊上刊登的文章，常是一般醫師們、醫院或種種醫學機構，選擇的為醫療指針（guidelines）的來源。



圖2 Dr. Michael Holick (來自Wikipedia)

這份由Holick主導的報告說Vitamin D 缺乏很普遍，所有年齡群都有，尤其黑人及西班牙裔的族群以及健康有問題者。這報告選擇較高的Vitamin D血液量，把上述研究院建議血液正常量，從20 增加到30 ng/l。若用這較高量為正常的標準後，80%美國人就變成Vitamin D 缺乏。內分泌學會接受Dr. Holick主導的報告，就是說那報告成為學會的主張¹¹。

有了學會的認可，又有Dr. Holick的大力推廣，其他的民間的組織，尤其一些有關的廠商及媒體跟進，把Vitamin D 缺乏跟很多的疾病關聯起來，譬如心臟血管病、癌症、失智、糖尿病、以及其他慢性病等等⁷。看來很多疾病跟Vitamin D缺乏有關，必須補充高劑量的Vitamin D的醫學文獻經常出現。

推動者從廠商獲得的利益⁶

血液Vitamin D正常標準提高後，使跟Vitamin D 有關的廠商非常高興。提高血液

正常量標準後，Vitamin D的缺乏者大增。最少三類廠商大增商機，除了製造Vitamin D的廠商直接獲利不必多言，檢驗血液Vitamin D量的醫學檢驗公司，還有用人工紫外線去照射皮膚的公司，都因此大增商機。上面提到Vitamin D可由陽光照射皮膚後而產生，用人工紫外線的照射，有類似的效果。

美國的法律，所有廠商若給錢醫師，都必須上報，以後在網站公佈，請看在本刊登過的拙文^{2,3}。記者去查看後發現。美國最大的醫學檢驗公司Quest，多年來就把Dr. Holick列名為顧問。目前Quest給Dr. Holick一個月\$1,000美元的顧問費。美國檢查血液中Vitamin D量的檢查，10年內增加5-6倍。2014年保險公司付了3千3百萬美元，檢驗64萬次Vitamin D，最少40%以上沒有須要檢驗的理由。

製造Vitamin D的藥廠這幾年來（2013-17）付給Dr. Holick約\$163,000美元的顧問費或其他服務費。Vitamin D的銷售量去年達9億3千6百萬美元，這是10年前的9倍。有一統計60歲以上的人中，最少25%使用Vitamin D藥丸。

主要由經營紫外線照射公司支持的UV Foundation，給Dr. Holick服務的Boston大學\$150,000美元，指定給Dr. Holick當研究基金。一般而言，這種研究款直接或間接地有利於指定的獲款者。

跟紫外線照射公司有關聯的利益衝突特別引人注目，因為這種照射，早經過世界不少的醫學或公共衛生組織認定，跟皮膚癌症

有關。Dr. Holick拿這基金會的研究款，就引起學術界的不滿，Boston大學的皮膚科，就要求Dr. Holick辭去他在皮膚科當兼任教授的職位。

Dr. Holick跟這些廠商的利益衝突，不但民間組織或媒體不知道，醫學界人士也幾乎沒人知道。當記者查出這相當多的錢財補助後，特別去問Dr. Holick利益衝突問題，就跟其他接受利益的人一樣，他說他絕不會因接受這些錢而受影響，他說他大力推廣，都有事實的根據及有研究的証據。

奇蹟(miracle)漸退場；高劑量有害？

最近兩年vitamin D的奇蹟效果的開始退熱，更多嚴格把關的臨床試驗，不能證實早期的推薦，高劑量的Vitamin D不能減少糖尿病、癌症、心臟病、或失智症等疾病。後來的研究漸多人認為，以前觀察到血液Vitamin D低跟不少疾病有關，可能是因為這些疾病使血液Vitamin D降低，不是因為攝取的Vitamin D少，使血液Vitamin D降低而引起這些疾病。

糖尿病患者的血液的Vitamin D量低些，而且有些研究發現血液Vitamin D低者，很多年後患糖尿病者較多。可是補充高劑量Vitamin D給正常人或有糖尿病前症者，都沒有效果。血液Vitamin D低不是糖尿病的原因，沒有因果關係，或有相反的因果關係？就是有這些疾病，血液的Vitamin D才降低。其實不止糖尿病，其他各種跟血液Vitamin D低有關聯的幾種疾病，補充高劑量Vitamin D一樣沒有效果。

更令人擔心的是，上述紐約時報的文章中就說，長期吃高劑量Vitamin D後，血液Vitamin D量增高太多者是否有害？上述美國醫學國家研究院的巨著¹⁰，還提到血液的25OHVitaminD量達50 ng/l以上，要多多關切注意。這種程度的血液量，只要長期使用上述的推薦量，就不難達到。以後有機會再來探討這問題。

結語

大力推薦高劑量Vitamin D有好效果，而使Vitamin D的使用大增。很少人知道推動者有利益衝突問題，當然不能說，有利益是他們推動的原因。媒體的報導讓大家知道，推動者的利益衝突問題，最少會讓人多多深思及考慮，這就很有意義。大家更應知道，越來越多對Vitamin D效果的質疑，甚至有高劑量可能有有害的說法，那就更應該讓大家知道。

參考文獻

1. 朱真一：國際期刊編輯對論文發表的推薦-可減少研究不端？台北醫師公會會刊。2018; 62(6)：81-6。
2. 朱真一：醫學利益衝突問題；重要嗎？台北醫師公會會刊。2018; 62(7): 80-5。
3. 朱真一：廠商給付醫師的利益衝突問題--瞭解美國經驗可學習求改進。台北醫師公會會刊。2018; 62(8): 78-82。
4. 朱真一：醫學生監督醫學院的利益衝突（上）。台北醫師公會會刊。2018; 62(9): 81-5。

5. 朱真一：醫學生監督醫學院的利益衝突（下）。台北醫師公會會刊。2018; 62(10): 85-9。
6. Szabo L: Vitamin D, the Sunshine Supplement, Has Shadowy Money Behind It. New York Times, Aug. 18, 2018. In Internet: <https://www.nytimes.com/2018/08/18/business/vitamin-d-michael-holick.html> (2018.10.1)
7. Vitamin D in Wikipedia. In internet: https://en.wikipedia.org/wiki/Vitamin_D (2018.10.1)
8. 朱真一：醫師是病人時：糖尿病前「症」十五年。台北醫師公會會刊。2015; 59(1): 79-83。
9. Jorde R, Sollid ST, Svartberg J, et al: Vitamin D 20,000 IU per Week for Five Years Does Not Prevent Progression From Prediabetes to Diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101: 1647-55.
10. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium: Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC), National Academies Press (US); 2011.
11. Holick MF, Binkley NC, Heike A, et al: Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine

Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 1911-30. ㊦

