

## ビタミンDの健康効果

Miyakawa, Michiko / 宮川, 路子

---

(出版者 / Publisher)

法政大学人間環境学会

(雑誌名 / Journal or Publication Title)

The Hosei Journal of Sustainability Studies / 人間環境論集

(巻 / Volume)

19

(号 / Number)

2

(開始ページ / Start Page)

75

(終了ページ / End Page)

101

(発行年 / Year)

2019-03-31

(URL)

<https://doi.org/10.15002/00022388>

# ビタミン D の健康効果

宮川 路子

## 1. はじめに ～ビタミン D について～

現在、ビタミン D 不足は世界における公衆衛生的な重要課題となっている<sup>1)</sup>。特に高齢者においては、日光曝露の低下、それに伴う皮膚におけるビタミン D 合成の減少、老化による腎機能の低下が原因となってより高率に認められる<sup>2)</sup>。

ビタミン D は消化管においてカルシウムの吸収を促進して血清中のカルシウムとリンの濃度を適切に保つ働きを担っている。これにより、骨の正常な石灰化、骨の成長、再構築がコントロールされ、健康な骨の維持のために重要な役割を果たしている。さらに、ビタミン D は低カルシウムによるテタニー（低カルシウム、高リンの状態で神経の興奮性が亢進し、筋肉に強直性の痙攣が起きること）を予防する。このため、ビタミン D は処方薬としては小児のくる病、成人の骨軟化症、高齢者の骨粗鬆症、副甲状腺機能低下症、慢性腎不全の治療薬として用いられている。活性化ビタミン D3 製剤の添付文書<sup>3)</sup>には、「小腸でのカルシウムの吸収を促進すること骨形成を促進させ、骨量の現象を抑える作用を持つ」、と記載されている。しかし、一般的にはあまり知られていないが、ビタミン D はその他にもありとあらゆる病気に効果があると言われており、多くの研究が世界中で行われて来た。

医学雑誌の検索エンジンである Pubmed でビタミン D について検索すると 78701 件の論文がヒットする（2018 年 12 月 6 日現在）。1922 年に発表された論文<sup>4)</sup> が最も古いものであり、最新の論文<sup>5)</sup> は 11 月 30 日の出版となっている。今年に入ってから多くの論文が発表されており、ビタミン D は高い関心を集めている研究テーマであることがわかる。免疫、血管、筋細胞、膵臓  $\beta$  細胞、神経および骨芽細胞など、ほとんどすべての体細胞においてビタミン D 受容体が

存在しており、細胞の増殖、分化、アポトーシスをコントロールするタンパク質を規定している遺伝子の多くがビタミンDによる調節を受けていると言われている。このため、多くの疾患の発症にビタミンDが関与していることが示唆されている<sup>6,7)</sup>。著者はこれらの論文の相当数を読み込み、報告されているビタミンDの効果について検討を行った。表1には現時点で判明しているビタミンDの働き、表2にはビタミンDの効果が期待される疾患を示す。

表1 ビタミンDの働き

|                      |
|----------------------|
| 細胞成長、増殖、分化、アポトーシスの調節 |
| 免疫の機能強化              |
| 心血管、循環機能の強化          |
| 呼吸機能の強化、             |
| 脳神経の発達強化、            |
| 神経伝達を高める             |
| 筋骨格系の機能強化            |
| 血中カルシウム濃度の調整         |
| 抗酸化機能                |
| 炎症の抑制                |
| 抗腫瘍効果                |

表2 ビタミンDによる効果が期待できる疾患

がん、感染症（インフルエンザを含む）、骨粗鬆症、肥満、メタボリックシンドローム、糖尿病（I型、II型）、炎症性腸疾患、慢性閉塞性肺疾患、自己免疫疾患（慢性関節リウマチ）、加齢性黄斑変性症、不妊症、勃起障害、月経困難症、月経前症候群、子宮筋腫、妊娠合併症、統合失調症、うつ病、自閉症、認知機能障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、睡眠障害、歯周病、老化防止など

日本においてはビタミンDのサプリメントはあまり一般的ではなく、摂取している人の割合は他のサプリメントと比較して決して多くないのが現状である。

しかし、数あるサプリメントの中でもビタミンDを摂ることの意義は非常に大きいと考え、ここに紹介することとした。

## 2. ビタミンDに注目することになった契機

著者は長い間特別擁護老人ホームで産業医を務めていた。仕事を通じて、様々な気づきや学びを得ることができた。そのうちの 하나가ビタミンDの白癬(水虫)治療における可能性についてである。

入居者である高齢者は多くが認知症であり、車椅子を利用しているケースも多い。トイレ、入浴、食事など生活全般にわたった介助が必要である。このような高齢者においてはしばしば様々な感染症が発生する。この感染症対策が、安全衛生委員会における重要審議事項の一つであった。インフルエンザの発生時期には、スタッフの手洗い、うがいを徹底する、出勤時に熱を測定して少しでも感染の徴候がみられたときには介護に入らない、加湿器を用いて湿度を保つ、などということを常に周知徹底していた。

感染症の中で、足白癬は特に罹患者が多く、大きい問題の一つであった。入居前から患っていると思われるケースがほとんどであるが、本人からの症状の訴え、家族からの申告はないことが多く、かなり悪化してからスタッフが気づくケースが多かった。もともと免疫力も低下しており、通常の塗り薬では効果が期待できなかった。内服薬は肝機能障害があると服用できないこともあり、どうしようかと途方にくれているときに考えついたのが、「日光浴」であった。単純に、高齢者の足を太陽に当てるのである。寝たきりであってもベッドを窓に向けて裸足にして1日数時間日に当てることを実施した。特別擁護老人ホームにしては広い部屋で、太陽光を追ってベッドごと移動ができたこと、さらに窓に面して陽が良く差し込む明るく広い廊下があったからこそ実現した治療法であったが、著しい効果が得られた。どんな薬よりも1日数時間の日光浴が効くということを目の当たりにして、これぞ「太陽の恵み」であると感じた。

紫外線に殺菌作用があることはよく知られており、皮膚科ではアトピー性皮膚炎、乾癬などの皮膚疾患に対して紫外線を用いた治療が行われている。家庭用の紫外線治療器においては、水虫も効能に謳われている。裸足で日光を浴びる治療

は殺菌作用とともに、乾燥させることによる効果も期待できると思われるが、何よりも劇的に効いたのはビタミン D ではないかと思いがたつた。

ビタミン D は感染症の予防・治療に効果があり<sup>8,9)</sup>、白癬菌にも同様に効果があると考えるのは妥当であろう。これが、ビタミン D 効果について着目する出発点となったのである。ただし、ビタミン D と白癬（水虫）の関係について研究した論文は PubMed 検索の範囲では現時点でまだ 1 例もない。著者はこの関係について、研究の可能性を探っているところである。

また、後述するが、認知機能障害の患者においてビタミン D の欠乏が多く認められる<sup>10)</sup>ことを考慮すると、ビタミン D の血中濃度の上昇がその症状の緩和にも役立ったのではないかと推測される。個人的な印象であるが、足の日光浴をした日の夜は入居者が静かに入眠するという傾向が認められた。ビタミン D が睡眠に影響を与えることは多くの研究により明らかになっている<sup>11, 12)</sup>

### 3. ビタミン D 不足の原因

ビタミン D は食事からの摂取および、日光に当たることで皮膚において誘導される。昔は太陽に当たる機会が多く、ビタミン D 不足の人は少なかった。何らかの理由で外出せず、陽に当たることがない子供がくる病にかかることはあったが、通常の健康な人では不足になることはほとんどなかったと思われる。

しかし、1980 年代に入り、欧米にならって日本においても日光による皮膚がんの危険性が大きく取り上げられるようになった。できるだけ太陽に当たらないように指導がなされ、日に当たる場合には日焼け止めを使用することが推奨され始めたのである。ここから、日本人においてもビタミン D 不足の割合が急激に増加したと考えられる。食品中に含まれるビタミン D は少ないため、食事から十分な量を確保することは難しい。現在、日本人の約 9 割がビタミン D 不足であると言われている<sup>13)</sup>。そしてこの影響によって様々な疾患の増加が引き起こされた可能性があると思われ。

### 4. ビタミン D の囚人研究

興味深いことに、ビタミン D については、囚人の集団において多くの研究が

行われている。この事実はビタミンDの性質を理解するうえで非常に役に立つものである。囚人は建物の外に出る時間が厳しく制限されていることから、太陽に当たる時間が短い。ビタミンDが太陽光によって体内で誘導されることを考えると囚人はビタミンD欠乏症になりやすい。また、ビタミンDの血中濃度は季節的な変動を受けやすく、その影響について検討を行うためには囚人を対象とした研究は都合がよいと考えられる。

マサチューセッツの刑務所で行われた研究<sup>14)</sup>では、冬から春にかけてのビタミンD血中濃度が下がること、肌の色が濃い黒人の濃度は白人に比べて低いことが報告された。体内で誘導されるビタミンDは太陽光に左右されるため季節変動、ならびに居住地域による日照時間の差があること、また同じように太陽光を浴びたととしても、肌の色、肥満、高齢など様々な要因により影響を受け、得られる血中濃度には差が生じるということである。

## 5. ビタミンDの種類について

ビタミンDは脂溶性ビタミンであり、ビタミンD2（エルゴカルシフェロール）とビタミンD3（コレカルシフェロール）がある。ビタミンD3の方が活性が高いとされており、サプリメントでは、D3が主流となっている。ビタミンD3は肝臓で代謝を受けてヒドロキシ化され、25ヒドロキシコレカルシフェロール「25(OH)D」となる。25(OH)Dの半減期は比較的長く、15日と言われている<sup>15)</sup>。

## 6. ビタミンDの必要摂取量と血清濃度の測定

ビタミンDの単位は以前はmgで表されていたが、現在はIU（国際単位）とマイクログラム( $\mu\text{g}$ )で表示されるようになってきている。40IUが $1\mu\text{g}$ に相当する。主に国際単位が使われるようになったのは多くのビタミンについて共通している現象である。この理由については諸説があるが、非常に効果の高いビタミンによって多くの病気が改善、治癒してしまうと、薬剤の売上げが低下し、被害をこうむると危惧した製薬業界が圧力をかけて単位を変更して摂取量を下げようとしたのではないかという説もある。にわかには信じがたい話であるが、ビタミンの歴史を学ぶとこれが真実ではないかと思えるのである。そして、ビタミンについては

過剰症の危険性に焦点があてられるようになっており、現在定められている推奨摂取量はすべてのビタミンにおいて少な過ぎるという事態となっている。

ビタミンDの1日摂取推奨量は性別、年齢によって異なる。厚生労働省による日本人の食事摂取基準（2015年版）<sup>16)</sup>では、男女とも成人は220IU、耐用上限量は4000IUである。しかし、適切な摂取量については体内のビタミンD濃度を参照しなければいけない。

体内のビタミンDの濃度を知るためには、血清中の25(OH)Dを測定する。血清中のビタミンD濃度について、米国医学研究所から2011年に出された報告書<sup>17)</sup>では、25(OH)Dは20ng/mlから50ng/mlが至適レベルとなっている。そして50ng/mlを超えると有害事象が出る可能性があると記載されている。日本では骨代謝学会、内分泌学会が20ng/ml未満でビタミンD不足、30ng/ml以上を充分とし、こちらは過剰症についての記載はない<sup>18)</sup>。

ビタミンDの必要量には個人差があるため、血清濃度の至適レベルを目指すための摂取量は血液検査を行って決める必要がある。血清濃度で最低でも40ng/ml（各種のがんの研究でリスクを抑えるとされている濃度）以上、多くの研究から判断すると、できれば50ng/ml～80ng/mlを目標とするのが望ましいと考えている。

したがって、この血清濃度を確保するために、1日摂取量としては、成人は5000IU～10000IUが基準となる<sup>19)</sup>。著者が勧めている市販のサプリメントの含有量は1錠が5000IU～10000IUである。著者は、血清濃度を上げるために摂取開始時に集中的に1万～数万単位を5日間摂取し、その後血液検査でビタミンD濃度を確認し、血中濃度が確保できた段階で5000IU～10000IU/日を摂取する方法を推奨している。摂取量については、開始時のビタミンD濃度、体格、肥満度、屋外での活動時間などにより調整を行う。

大量投与を行う場合には栄養療法の専門医の指導の下で定期的にビタミンDの血清濃度およびミネラルなどについて測定することが望まれる。

## 7. ビタミンDの副作用

ビタミンDは脂溶性ビタミンであるため、過剰摂取による副作用の危険性が

あると言われている。過剰症は日光に当たっただけでは起きることはなく、サプリメントを大量摂取したときのみ観察される。

活性型ビタミン D3 製剤の処方薬の添付文書<sup>3)</sup>には過剰症として、表3のような副作用が記載されている。

表3 活性型ビタミン D3 製剤の過剰症

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. 重大な副作用（頻度不明）<ol style="list-style-type: none"><li>1) 急性腎不全：血清カルシウム上昇を伴った急性腎不全が現れることがあるので、血清カルシウム値及び腎機能を定期的に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行う。</li><li>2) 肝機能障害、黄疸：AST 上昇（GOT 上昇）、ALT 上昇（GPT 上昇）、Al-P 上昇等を伴う肝機能障害、黄疸が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。</li></ol></li><li>2. その他の副作用：次のような副作用が認められた場合には、減量・休薬等適切な処置を行う。<ol style="list-style-type: none"><li>1) 消化器：（頻度不明）食欲不振、悪心・嘔気、下痢、便秘、胃痛、嘔吐、腹部膨満感、胃部不快感、消化不良、口内違和感、口渇等。</li><li>2) 精神神経系：（頻度不明）頭痛・頭重、不眠・いらいら感、脱力感・倦怠感、眩暈、しびれ感、眠気、記憶力減退・記銘力減退、耳鳴り、老人性難聴、背部痛、肩こり、下肢つっぱり感、胸痛等。</li><li>3) 循環器：（頻度不明）軽度の血圧上昇、動悸。</li><li>4) 肝臓：（頻度不明）AST 上昇（GOT 上昇）、ALT 上昇（GPT 上昇）、LDH 上昇、<math>\gamma</math>-GTP 上昇。</li><li>5) 腎臓：（頻度不明）BUN 上昇、クレアチニン上昇（腎機能低下）、腎結石。</li><li>6) 皮膚：（頻度不明）皮膚そう痒感、発疹、皮膚熱感。</li><li>7) 眼：（頻度不明）結膜充血。</li><li>8) 骨：（頻度不明）関節周囲の石灰化（化骨形成）。</li><li>9) その他：（頻度不明）嘔声、浮腫。</li></ol></li></ol> |
|--|

この副作用についての記載を見ると、ビタミン D を耐用上限量を超えて服用することを躊躇してしまうかもしれない。しかし過剰症についてはよほどのことがない限り心配する必要はないと著者は考えている。



乳児に対してビタミン D 1000  $\mu\text{g}$  (40,000IU) / 日を投与すると、1～4ヶ月で過剰症が起きる可能性があり、成人では、250  $\mu\text{g}$  (50,000IU) / 日を数ヶ月間、または一度に数十万 IU 摂取する場合には毒性を引き起こす可能性があると言われており<sup>20)</sup>、1日当たり1万 IU までの摂取であればほとんど問題はないと考えられる。従って、通常のサプリメントの摂取によるビタミン D の副作用が起る危険性は非常に低い。

1日 50000IU を8週間にわたり健康な男性 38 名に投与した研究<sup>21)</sup>、また 18000IU (ただしこのケースでは活性の低いビタミン D2 を使用している) を5年間にわたり骨粗鬆症の患者に投与した場合でも有害であるという報告はなされていない<sup>22)</sup>。また、急性毒性の確認として、2686 名の高齢者に、1回 100000IU を4ヶ月毎に15回、5年間投与し続けた研究でも、副作用は認めなかったことが報告されている<sup>23)</sup>。

ただし、注意しなければならないのは、多量摂取に伴い、ビタミン K2 が不足するため、その不足による症状が出る可能性があることである<sup>24)</sup>。ビタミン K2 は骨からのカルシウムの溶出を防ぐ働きをしていることから、これが不足すると骨が脆弱化したり、歯が弱くなって虫歯になったりするリスクが上昇する。

よって、ビタミン D のサプリメントを摂取するときにはビタミン K2 を一緒に摂ることが望ましいと考えられている。そのため、実際にビタミン D とビタミン K2 を組み合わせたサプリメントが販売されているのである。

また、ビタミン D の活性化にはマグネシウムが必要であり<sup>25)</sup>、ビタミン D の有効な血中濃度を確保するためには、マグネシウムを同時投与することが望ましいとされている<sup>26, 27)</sup>。ビタミン D 摂取の際にはマグネシウム不足にならないように食事に気を付け、足りない場合にはサプリメントをとることが望まれる。

また、添付文書に記載されているが、ビタミン D を大容量で摂ると多少便秘気味になるという訴えを聞くことがあり、実際に報告もされている<sup>28)</sup>。

## 8. 各種疾患に対する効果

### 1) ビタミン D の抗がん効果

がんについては、以前から海外ではビタミン D ががんの予防に効果があると

いう研究結果<sup>29, 30)</sup>が報告されており、抗がん効果は確実であろうとみなされている。具体的には肝臓がん<sup>31, 32)</sup>、結腸直腸がん<sup>33)</sup>、前立腺がん<sup>34)</sup>、肺がん<sup>35)</sup>、膵臓がん<sup>36)</sup>、卵巣がん<sup>37)</sup>などのリスクを下げることが示唆されている。ビタミンDは酸化ストレスを減少させるため<sup>38)</sup>、DNA損傷による発がんを抑える抗がん作用を有すると考えられる。また、ビタミンDの活性型であるカルシトリオールは腫瘍のアポトーシス（自死）を引き起こし、腫瘍への血流を制限して腫瘍を縮小させる。

最近、日本人においてもビタミンDの抗がん効果について同様の研究結果が発表された<sup>39)</sup>。これは国立がんセンターが行った大規模なコホート研究によるもので、ビタミンDの濃度が高いほど全がんの危険性が25%も低いことがわかった。肝臓がんについてはビタミンD濃度が高いと肝臓がんのリスクが最大で55%も下がるという強い逆相関の関係を認めた。また、卵巣がんにおいては、ビタミンDとカルシウムと一緒に摂取することでよりリスクが下がることが報告された。

この研究結果は非常に信頼性の高い疫学調査によるものであり、ビタミンDの抗がん効果は日本人においても確実であるといえるであろう。

## 2) 各種感染症の予防

ビタミンDと感染症についての研究は数多くある。ビタミンDは細胞の増殖、免疫、代謝機能に重要な役割を果たしている。このため、血中濃度が低下すると感染症のリスクが増加し、重症度が上がる。小児、および成人において急性呼吸器感染症のリスクをビタミンDが下げることが確認されている<sup>40)</sup>。また、活動性結核の患者ではビタミンDの濃度が低いことが認められている<sup>41, 42)</sup>。

最近、ビタミンDが感染症を防ぐ働きは細胞のオートファジーに関係していることがわかってきた<sup>32)</sup>。オートファジーは、ストレス下における細胞のホメオスタシス（恒常性）を維持するとともに、結核菌を含む多くの微生物の制御に重要な役割を果たす。HIV患者におけるビタミンD欠乏症についても多くの研究が行われているが<sup>43)</sup>、最近の研究では、HIVが細胞のオートファジーの作用を低下させるため、ビタミンDなどオートファジーを誘発する薬剤はHIVの増

殖を抑えることができることが判明している<sup>44)</sup>。

### 3) 風邪・インフルエンザの予防と治療

感染症の中でも、前述した呼吸器感染症（風邪、インフルエンザ）に焦点をあててみよう。これらの疾患は冬になると急に罹患率が上昇する。この理由をビタミンDの血清濃度によって説明できる可能性がある。

冬場は日照時間が短く、外で陽に当たる機会も少なくなるため、ビタミンDの血中濃度が下がることが一つの要因であると考えられるであろう。ビタミンDのインフルエンザ予防効果については、すでにいろいろな研究があるが<sup>40, 45, 46)</sup>、妊娠中の女性はとくにビタミンD濃度が低いため、インフルエンザに罹りやすくなることが知られている<sup>46)</sup>。妊婦においては積極的にビタミンDのサプリメントを摂取することが望まれる。

また、カナダのある病院では、多くの患者に常にビタミンDを投与しており、インフルエンザに罹る患者が非常に少ないことが報告されている<sup>40)</sup>。インフルエンザに罹患した患者には彼らが「ビタミンDのハンマー」と呼ぶ次のような治療を行っている。

|   |
|---|
| ビタミンDを50000IUの1回投与<br>または10000IUを1日3回、2、3日間投与 |
|---|

彼らが提唱するこのビタミンD治療により、インフルエンザの症状は48～72時間で完全に抑えられるとのことである。副作用の心配がある高価な抗ウイルス薬を使用せず、10000IUが約10円と非常に安価で安全なビタミンDで効果を得ることができていることには驚きを隠せない。

ちなみに我が国はインフルエンザのための抗ウイルス薬の消費量が世界で第一位であり、世界の消費量の75%を使用している<sup>47)</sup>。インフルエンザに罹ったら抗ウイルス薬を服用するのが当たり前だと思っている人が多く、また医師も当然のように高価な薬を処方する。保険によって3割負担となれば実質的な出費が抑えられているため、費用について気にする人はあまりいないようである。右肩上がりですべての上昇が続いている国民医療費のことを考えると、この状況は是正しなけれ

ばいけないであろう。一国で消費している薬の割合として、世界の消費量の75%は異常事態である。日本におけるインフルエンザの罹患率が他国と比べて高いわけではなく、また抗ウイルス薬を使わない国におけるインフルエンザによる死亡率が高いかといえば決してそのようなこともない。日本は必要ない多くの人達が抗ウイルス薬を使用している状況なのである。

インフルエンザに罹患した場合、普通の健康な人であれば、抗ウイルス薬が出る以前の治療法、つまり「安静、水分補給、場合によって解熱鎮痛薬を用いる」程度の治療で充分であろう。これらに追加してビタミンDを高容量で摂取することをぜひとも推奨したい。

参考までに、高ウイルス薬が必要な人は次のような人である（米国疾病管理予防センター<sup>48)</sup>による）。

表3 インフルエンザ罹患時に高ウイルス薬を必要とするケース

|                        |
|------------------------|
| 5歳（特に2歳）未満の小児          |
| 65歳以上の高齢者              |
| 妊婦                     |
| 入院を必要とするような重症患者妊婦      |
| 気管支ぜんそく、糖尿病、心臓病などの慢性疾患 |
| HIVなどにより免疫能が低下している者    |

#### 4) 骨粗鬆症、骨折の予防、治療、骨のトラブル（関節炎など）、腰痛、関節痛

ビタミンDが骨を強化して骨粗鬆症、骨折、関節炎などの骨のトラブルを予防する効果を持つことはすでに明らかである。腸管内でカルシウムの吸収を促進することによって、骨を強くするのである。最近では骨折した際の回復をビタミンDが助けることが報告された<sup>49)</sup>。

腰痛とビタミンD欠乏との関係は繰り返し様々な研究が行われているが、はっきりとした因果関係を証明する質の高いエビデンスは得られていない。しかし、最近の報告では、慢性の腰痛においてビタミンDのサプリメントが疼痛強度、および機能障害の程度を改善することが示されている<sup>50)</sup>。

## 5) 肥満

肥満の人は血中のビタミンDの濃度が低下していることは多くの研究によって報告されている<sup>51, 52)</sup>。ビタミンDの濃度が下がると、体内に脂肪を蓄える傾向となる。これは冬眠をする動物の血中ビタミンD濃度からも推測することができるであろう。冬眠に入る動物の血中ビタミン濃度は著しく低下している<sup>53)</sup>。冬になり、日照時間が短くなるとビタミンDの濃度が下がり、動物は食欲旺盛となり、たくさん食べて脂肪を蓄え、来るべき冬に備えるのであろう。動物に見られるこの現象は生物として、命を守るため、あるいは種の保存のために自然に組み込まれているシステムであると思われるが、人においても、同様にビタミンD濃度の低下は食欲を亢進させる働きがあるのではないかと考えられている。このため、逆にビタミンDはダイエットの薬として使用することが可能であろう。現在ダイエット薬として効果を認めているのはごく少数の薬剤に限られるが、副作用のために長期間の服用ができないものもある。ビタミンDは安全で安価なダイエット薬として今後注目される可能性が高い。ただし、この場合には一定期間、数万IUの継続投与が必要となるため、血液検査で血中濃度確認しながら摂取することが望まれる。

また、肥満の人においては、体脂肪の量が多いため、ビタミンDが脂肪細胞に取り込まれ、有効な血中濃度を確保するためにはより多くのビタミンD摂取が必要となる。ビタミンDの必要量には個人差があるのは体脂肪量の違いにもよるものである。

## 6) メタボリックシンドローム

メタボリックシンドロームは、肥満、糖尿病、高血圧、脂質異常症を併せ持つ疾患である。ビタミンDはこれらの疾患の発症に関与していることがわかっている<sup>54, 55)</sup>。またメタボリックシンドロームは発展途上国には少なく、先進国において罹患率が高い。先進国においては、その多くが北半球に位置しており、日光に当たる時間が制限されているうえに、昨今の日焼け防止の風潮からビタミンDが不足しがちとなるであろう。このことは、ビタミンD不足がメタボリックシンドロームの危険因子であることと矛盾しない。

また、高齢者を対象とした研究でもビタミンDの濃度が高いほどメタボリックシンドロームのリスクが低下することがわかっている<sup>56)</sup>。ビタミンDによるメタボリックシンドローム予防の可能性は今後ますます注目されるものと考えられる。

#### 7) 糖尿病（I型、II型）

ビタミンDの欠乏症はインスリン抵抗性を促進し、糖尿病の発症に影響を与えることがわかっている<sup>57, 58)</sup>。また、糖尿病患者においては、ビタミンDの血清濃度と死亡率との間に負の相関を認めている<sup>59)</sup>。

さらに糖尿病患者の創傷治癒にもビタミンDが影響を与えている。足に潰瘍ができていて患者の創傷の改善にビタミンDが奏効することが最近次々に報告されている<sup>60, 61)</sup>。機序としては、ビタミンDが直接炎症を抑える効果を持つほか、脂質異常の改善、HsCRP（高感度CRP）、血沈、および血糖コントロール改善による間接的な創傷治癒効果も認めている<sup>62)</sup>。

糖尿病性腎症においても、ビタミンDの低下が認められている<sup>63)</sup>が、まだエビデンスとしては弱く、今後の研究が期待されている。糖尿病予備軍、および糖尿病に罹患している患者はビタミンDを摂取することが望まれる。

#### 8) 炎症性腸疾患

潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患にもビタミンD治療が有効であることが認められている<sup>64)</sup>。完全に症状を抑えるには効果が弱いですが、補助的な治療法としてはかなり期待できると報告されている。

ビタミンDが腸の炎症を抑える仕組みは、腸粘膜上皮上のビタミンD受容体のシグナル伝達が粘膜上皮を保護して結腸の炎症を抑えるのであるが、最近の研究で、このシグナル伝達は腸上皮細胞のアポトーシスを抑制することによるものであることが明らかとなった<sup>65)</sup>。

#### 9) 慢性閉塞性肺疾患

ビタミンDの欠乏症は慢性閉塞性肺疾患（COPD）の患者においてよく認め

られるため、この二者の関係については多くの研究がなされている<sup>66, 67)</sup>。まだ確実なエビデンスは得られていないが、血清ビタミン D 濃度は、COPD のリスク、重症度増悪と逆相関しており、ビタミン D の欠乏症は、COPD の危険因子であることが示唆されている。

#### 10) 慢性関節リウマチ

慢性関節リウマチ患者においてビタミン D 濃度が低いことはよく知られている<sup>68)</sup>。血清ビタミン D 濃度が低いほど、RA 活性が高いことも示されており<sup>69)</sup>、慢性関節リウマチの治療におけるビタミン D の有効性については今後の検討課題となっている。

#### 11) 加齢性黄斑変性症

加齢性黄斑変性症とビタミン D の濃度との関係については、今までに数百の論文が発表されているが、はっきりとした機序は明らかとなっていない。だが、加齢性黄斑変性症患者においては、血中ビタミン D 濃度が低いということは間違いないと思われ、発症の予防、治療にビタミン D が効果を発揮する可能性が示唆されている<sup>70)</sup>。

#### 12) 生殖への影響（不妊症、勃起不全、精子機能の改善）

ビタミン D が女性の不妊と関係があることは以前から指摘されてきた<sup>71-76)</sup>。まだ科学的根拠は明らかではないが、ビタミン D は排卵機能不全、多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）、子宮筋腫などにおいて調節的な役割を果たす可能性が示唆されている。また、子宮内膜症もビタミン D の低下が免疫調節機能や抗炎症機能の低下を引き起こすことから発症すると言われている<sup>74)</sup>。

更に、ビタミン D の欠乏症が性腺機能低下症、妊孕性の低下と関係があることが示されている<sup>75)</sup>。不妊治療を受けている女性においては、ビタミン D 濃度と子宮内膜の厚さ、卵胞数との間に逆相関の関係を認めた<sup>76)</sup>。ただし、生殖機能に対するビタミン D の効果については不明の点も多く、付随して引き起こされる低カルシウム血症、エストロゲン調節不全による間接的なものであると解釈

されている。

しかし、今までに得られている知見から考えると、不妊症の治療時にはサプリメントでビタミンDをしっかりと摂ることが望ましいと考えられる。

また、男性では、ビタミンDが精液の質と精子の数、運動性、形態に関連し、性機能の健康に影響を与えていることが示唆されている<sup>77,78)</sup>。さらに、勃起不全についてもビタミンDとの関係が指摘されている。Ⅱ型糖尿病患者の男性における勃起不全と血清ビタミンD濃度との間には有意な関連が認められている<sup>79)</sup>。

### 13) 月経困難症、月経前症候群、子宮筋腫

ビタミンDは、カルシウムの恒常性、循環ステロイドホルモン、神経伝達物質の機能に影響を及ぼすことによって女性の生殖に重要な役割を担っているとされている<sup>80)</sup>。月経困難症、月経前症候群の患者にビタミンDを投与した研究<sup>81)</sup>では、これらの疾患の症状が有意に軽減した。月経前症候群の精神的な症状にも改善が認められた。また、子宮筋腫についても、ビタミンDとの関係が強く示唆されている<sup>82)</sup>。これらの疾患の治療法は漢方薬、ピルによるものが主流となっており、副作用を気にする女性が多い。今後ビタミンDのサプリメントによる治療の普及が望まれる。

### 14) 妊娠合併症、子供の将来の慢性消耗性疾患

妊娠中のビタミンDの欠乏症は、子供の将来の慢性消耗性疾患（関節リウマチ、多発性硬化症、パーキンソン病、慢性閉塞性肺疾患、強皮症、パーキンソン病、ALS、アルツハイマー病、認知症など）のリスクを増加させることがわかってきている<sup>83)</sup>。そして、ビタミンD欠乏症がある妊婦にビタミンDのサプリメントを与えたところ、妊娠合併症（子癇前症、妊娠糖尿病、早産）を大幅に減少させることが報告された<sup>84)</sup>。ある調査では母親の76%、新生児の81%がビタミンD不足（血清濃度20ng/mlをカットオフ値とした場合）であることが報告された<sup>85)</sup>。

我が国では、以前、母子手帳に「赤ちゃんに日光浴をさせましょう」という記載があったが、現在ではこの項目は削除されてしまった。日光浴が皮膚がんの危険性を伴うということで削除されたのであるが、これも子供のビタミンD不足



の原因となっており、様々な疾患の増加につながっている可能性がある。

母乳保育だけではビタミンDが不足することも確認されている<sup>86)</sup>ため、母親は自身と子供の健康のため、妊娠前はもちろん、妊娠中もビタミンDをサプリメントでしっかりと摂取し、出産後は母乳保育であれば必ず赤ちゃん用のビタミンDシロップを与えるようにすることが望ましい。

ビタミンDは、出生後の乳児の腸内細菌叢の形成に影響を与えることも報告されている<sup>87)</sup>。この研究ではビタミンDの濃度が高いほど、豊かな腸内細菌層が観察された。腸内細菌層が免疫の状態をコントロールしていることを考えると、ビタミンD濃度を高めることによって、子供の感染性疾患やアレルギー性疾患も予防することができると思われる。

#### 15) うつ病

ビタミンDがうつ病と密接な関係があることはすでに多くの研究で明らかとなっており、高齢者や、心臓病、膝関節疾患、多発性硬化症、うつ病患者ではビタミンDの血中濃度が低いことが確認されている<sup>88)</sup>。また、妊娠中のビタミンDの欠乏症は産後うつ病の発症と関係があることも指摘されている。そして、ビタミンDの投与はうつ病患者の症状を軽減することが示唆された<sup>89)</sup>。

このビタミンD欠乏とうつ病に関する知見は、日照時間が少ない地域にうつ病が多いという事実とも矛盾しないものであろう。

#### 16) 自閉症

自閉症とビタミンDの欠乏症の間には密接な関係があることが指摘されてきた<sup>90)</sup>。母親の妊娠中、および出生後のビタミンD不足が自閉症の発症に影響を与えるとされている。

「Autism and Vitamin D - Emily's Story」<sup>91)</sup>は、3人の自閉症の子供たちを高容量のビタミンDで治療し、症状の劇的な改善をみたエミリーという母親の物語であるが、これを読むといかにビタミンDが自閉症に効果があるかを理解することができる。エミリーは米国のビタミンD協会<sup>92)</sup>の会長である Cannell 医師の指導の下でこの治療を行っている。自閉症の発症予防、症状緩和のために今

後ビタミン D が多く活用されることになるのは間違いないと考えられる。

#### 17) アルツハイマー病

アルツハイマー病に対するビタミン D の影響については非常に多くの研究がなされてきた<sup>93-100</sup>。認知機能障害において、ビタミン D 濃度の低下が影響を与えていることが示唆されている<sup>94,95</sup>。アルツハイマー病に関する最近のビタミン D とアミロイド病の研究では、ビタミン D がアルツハイマー病におけるアミロイド前駆タンパクの処理、および産生、アミロイド  $\beta$  ペプチドのクリアランスを調節していることが示されている<sup>96-99</sup>。つまり、ビタミン D は脳細胞においてアルツハイマー病の原因となっている  $\beta$  アミロイド蛋白の産生を抑え、排泄を増加させて脳への沈着を防ぐという働きを持つのである。

また、ビタミン D 介入研究<sup>100</sup>では、老人性認知症、軽度認知障害およびアルツハイマー病を有する患者において認知能力の有意な改善が期待されている。高齢に伴いビタミン D 濃度が低くなることを考えるとアルツハイマー病予防のためにも積極的なビタミン D の摂取が望まれる。

#### 18) パーキンソン病・多発性硬化症

パーキンソン病、多発性硬化症においても、アルツハイマー病と同様に患者のビタミン D レベルが非常に低いことが報告されている<sup>101-104</sup>。まだその機序については明らかとなっていないが、ビタミン D の十分な摂取によってこれらの疾患を予防できる可能性が示唆されている。

#### 19) 老化防止、テロメアの延長

ビタミン D の濃度が高いとテロメア長が長く保たれ老化を防止することが示唆されている<sup>105,106</sup>。

### 9. おわりに ～ビタミン D サプリメントのすすめ～

今まで述べてきたように、ビタミン D は多くの疾患を改善し、死亡率を低下させる可能性を秘めている<sup>107</sup>。エビデンスの質としてはまだ弱い研究も多いの

であるが、そのことによってビタミンD治療の可能性が否定されるものではないと考える。さらに言えば、推奨する投与量では副作用がほとんどないと考えられるため、健康のためのビタミンDのサプリメント摂取に大きい利点があることは間違いないであろう。

食品でビタミンDを多く含むのは魚類（サンマ、イワシ、サケ、ウナギなど）、きのこと類、卵黄、バターなどである。しかし、食事からビタミンDを毎日5000IU～10000IUを摂取するのは至難の業である。また日光浴も大切であるが、前述のように日焼け予防が推奨されている状況にあり、ビタミンDの生成という観点からは不十分である。このため、サプリメントによるビタミンD摂取は多くの人において必須となるといえよう。

ビタミンDのサプリメントは我が国において普及率が非常に低い。伝統的な日本産のサプリメントである肝油ドロップにはビタミンDが含まれているが、残念ながらその含有量は1粒に200IUである。成人に対して1日2粒摂取を推奨していることを考えるとビタミンDとしては400IUであり、効果を得るためには不十分である。

十分な量のビタミンDを摂取することによる疾病予防、健康増進効果は非常に大きく、サプリメントの積極的な摂取が望まれるものである。

## 10. 参考文献

- 1) Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? J Steroid Biochem Mol Biol 144 Pt A:138-45. 2014
- 2) Gallagher JC. Vitamin D and aging. Endocrinol Metab Clin North Am. 42(2):319-32. 2013
- 3) <https://medical.nikkeibp.co.jp/inc/all/drugdic/prd/31/3112001F2043.html>
- 4) Heaton TB. On the Vitaimin D. Biochem J.; 16(6):800-8. 1922
- 5) Chen YH et al. Inverse relationship between serum vitamin D level and measles antibody titer: A cross-sectional analysis of NHANES, 2001-2004. PLoS One. 3(11):e0207798. 2018
- 6) Holick MF. Vitamin D: important for prevention of osteoporosis,

- cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. *South Med J.* 98(10):1024-7. 2005
- 7) Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *An J Clin Nutr.* 80(6 Suppl):1678S-88S). 2004
  - 8) Martineau AR et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 356:i6583 2017
  - 9) Sacks HS. Review: In children and adults, vitamin D3 supplementation reduces risk for acute respiratory tract infection. *Ann Intern Med* 166(10):JC51. 2017
  - 10) Annweiler C et al. Association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women: cross-sectional study. *Neurology* 74(1):27-32. 2010  
Cherniack EP, Florez H, Roos BA, Troen BR, Levis S (2008) Hypovitaminosis
  - 11) Gominak SC, Stumpt WE. The world epidemic of sleep disorders is linked to vitamin D deficiency. *Med Hypothesis* 79: 132-5. 2012
  - 12) Massa J et al. Vitamin D and actigraphic sleep outcomes in older community-dwelling men: the MrOS sleep study. *Sleep.* 38(2): 251-7. 2015
  - 13) Nakamura K. Impact of demographic, environmental, and lifestyle factors on vitamin D sufficiency in 9084 Japanese adults. *Bone.* 74:10-7. 2014
  - 14) Nwosu BU et al. The vitamin D status of prison inmates. *PLoS One.* 9(3):e90623. 2014
  - 15) Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr.* 88:582S-6S. 2008
  - 16) <https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10904750-Kenkoukyoku-Ga-ntaisakukenkouzoushinka/0000041955.pdf>
  - 17) Ross AC. 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. 96(1):53-8. 2011
- 18) Okazaki R. Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan - proposal by an expert panel supported by Research Program of Intractable Diseases, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, The Japanese Society for Bone and Mineral Research and The Japan Endocrine Society [Opinion] . Endocr J. 64(1):1-6. 2017
  - 19) Hathcock JN et al. Risk assessment for vitamin D. Am J Clin Nutr. 85(1):6-18. 2007
  - 20) Vitamin D at Merck Manual of Diagnosis and Therapy Professional Edition] <https://www.merckmanuals.com/professional/nutritional-disorders/vitamin-deficiency,-dependency,-and-toxicity/vitamin-d#sec01-ch004-ch004k-BABBBEAE>
  - 21) Barger-Lux MJ et al. Vitamin D and its major metabolites: serum levels after graded oral dosing in healthy men. Osteoporos Int. 8(3):222-30. 1998
  - 22) Hasling C et al. Safety of osteoporosis treatment with sodium fluoride, calcium phosphate and vitamin D. Miner Electrolyte Metab. 13(2):96-103. 1987
  - 23) Trivedi DP et al. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomized double blind controlled trial. BMJ 326(7387):469. 2003
  - 24) Masterjohn C. Vitamin D toxicity redefined: vitamin K and the molecular mechanism. Med Hypotheses. 68(5):1026-34. 2007
  - 25) Uwitonze AM, Razzaque MS. Role of Magnesium in Vitamin D Activation and Function. J Am Osteopath Assoc. 118(3):181-189. 2018
  - 26) Deng X, Song Y, Manson JE, et al. Magnesium, vitamin D status and mortality: results from US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001 to 2006 and NHANES III. BMC Med. 11:187. 2013
  - 27) Fuss M, Bergmann P, Bergans A, et al. Correction of low circulating levels

- of 1,25-dihydroxyvitamin D by 25-hydroxyvitamin D during reversal of hypomagnesaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 31(1):31-38.1989
- 28) Saito H et al. The safety and effectiveness profile of eldcalcitol in a prospective, post-marketing observational study in Japanese patients with osteoporosis: interim report. *J Bone Miner Metab*. 35(4):456-63, 2017
- 29) Peterlik, M.et al. Calcium, vitamin D and cancer. *Anticancer Res*. 29 (9): 3687-98. 2009
- 30) Krishnan, A.V. et al. The role of vitamin D in cancer prevention and treatment. *Endocrinol Metab Clin North America*. 39 (2): 401-418. 2010
- 31) Duran AH et al. p62/SQSTM1 by Binding to Vitamin D Receptor Inhibits Hepatic Stellate Cell Activity, Fibrosis, and Liver Cancer. *Cancer Cell*. 30(4):595-609. 2016
- 32) Abdei.Mohsen MA. Autophagy, apoptosis, vitamin D, and vitamin D receptor in hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *Medicine*. 97(12):e0172. 2018
- 33) Sun M, Guo B. Vitamin D and the Epigenetic Machinery in Colon Cancer. *Curr Med Chem*. 24(9):888-897. 2017
- 34) Song ZY et al. Circulating vitamin D level and mortality in prostate cancer patients: a dose-response meta-analysis. *Endocr Connect*. 7(12):R294-R303. 2018
- 35) Liu J et al. Meta-analysis of the correlation between vitamin D and lung cancer risk and outcomes. *Oncotarget*. 8(46):81040-81051. 2017
- 36) Bao Y et al. Predicted vitamin D status and pancreatic cancer risk in two prospective cohort studies. *Br J Cancer* 1-2(9):1422-7. 2010
- 37) Cook LS et al. A systematic literature review of vitamin D and ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 203 (1): 70 e1-8. 2010
- 38) Sepidarkish M et al. The effect of vitamin D supplementation on oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res*. 139:141-152. 2-18 2019

- 39) Budhathoki S. et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of total and site specific cancers in Japanese population: large case-cohort study within Japan Public Health Center-based Prospective Study cohort. *BMJ* Mar 7; 360:k671 2018
- 40) Schwalfenberg G. Vitamin D for influenza. *Can Fam Physician*. 61(6):507. 2015
- 41) Gou X et al. The association between vitamin D status and tuberculosis in children: A meta-analysis. *Medicine*. 97(35):e12179. 2018
- 42) Wahyunitisari MR et al. Vitamin D, cell death pathways, and tuberculosis. *Int J Mycobacteriol*. 6(4):349-355. 2017
- 43) Orkin C. Vitamin D deficiency in HIV: a shadow on long-term management? *AIDS Rev*. 16(2):59-74. 2014
- 44) Spector SA. Vitamin D and HIV: letting the sun shine in. *Top Antivir Med*. 19(1):6-10. 2011
- 45) influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 91(5):1255-60. 2010
- 46) Grant WB, Cannell JJ. Pregnant women are at increased risk for severe A influenza because they have low serum 25-hydroxyvitamin D levels. *Crit Care Med*. 38(9):1921. 2010
- 47) Tashiro M et al. Surveillance for neuraminidase-inhibitor-resistant influenza viruses in Japan, 1996–2007 *Antiviral Therapy*; 14:751-761 2009
- 48) [https://www.cdc.gov/flu/about/disease/high\\_risk.htm](https://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm)
- 49) Richards T, Wright C. British Army recruits with low serum vitamin D take longer to recover from stress fractures. *J R Army Med Corps*. 2018 Oct 15. pii: jramc-2018-000983.
- 50) Ghai B. Vitamin D Supplementation in Patients with Chronic Low Back Pain: An Open Label, Single Arm Clinical Trial. *Pain Physician*. 20(1):Epp-E105. 2017
- 51) Walsh JS. Vitamin D in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 24(6):389-94. 2017

- 52) Pereira-Santos M. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.*16(4):341-9. 2015
- 53) Vestergaard P et al. Vitamin D status and bone and connective tissue turnover in brown bears (*Ursus arctos*) during hibernation and the active state. *PLoS One.* 6(6):e21483. 2011
- 54) Awad AB, Alappat L, Valerio M. Vitamin D and metabolic syndrome risk factors: evidence and mechanisms. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 52:103–112 2012
- 55) Prasad P, Kochhar A. Interplay of vitamin D and metabolic syndrome: A review. *Diabetes Metab Syndr.* 10(2):105-12. 2016
- 56) Wang CM. Inverse Relationship between Metabolic Syndrome and 25-Hydroxyvitamin D Concentration in Elderly People without Vitamin D deficiency. *Sci Rep.* 8(1):17052. 2018
- 57) Chiu KC et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 79:820-5. 2004
- 58) Issa CM. Vitamin D and Type 2 Diabetes Mellitus. *Adv Exp Med Biol.* 996:193-205.2017
- 59) Mitri J, Pittas AG. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 43(1):205-32. 2013
- 60) Tiwari S et al. Vitamin D deficiency is associated with inflammatory cytokine concentrations in patients with diabetic foot infection. *Br J Nutr.* 112(12):1938-43. 2014
- 61) Yuan YF. Vitamin D Ameliorates Impaired Wound Healing in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice by Suppressing Endoplasmic Reticulum Stress. *J Diabetes Res.* 2018:1757925. 2018
- 62) Razzaghi R et al. The effects of vitamin D supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Diabetes Complications.* 31(4):766-772. 2017
- 63) Derakhshan H. Vitamin D and diabetic nephropathy: A systematic review



- and meta-analysis. *Nutrition* 31(10):1189-94. 2015
- 64) Li J. Efficacy of vitamin D in treatment of inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Medicine(Baltimore)*. 97(46):e12662. 2018
  - 65) He L. Gut Epithelial Vitamin D Receptor Regulates Microbiota-Dependent Mucosal Inflammation by Suppressing Intestinal Epithelial Cell Apoptosis. *Endocrinology*. 159(2):967-979. 2018
  - 66) Mattila T et al. Airway obstruction, serum vitamin D and mortality in a 33-year follow-up study. *Eur J Clin Nutr*. 2018 Sep 13. doi: 10.1038/s41430-018-0299-3.
  - 67) Zhu M et al. The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 11:2597-2607. 2016
  - 68) Bellan M et al. Role of Vitamin D in Rheumatoid Arthritis. *Adv Exp Med Biol*. 9966155-168. 2017
  - 69) Lee YH, Bae SC. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 34(5):827-833. 2016
  - 70) Annweiler C. Circulating vitamin D concentration and age-related macular degeneration: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 88:101-12. 2016
  - 71) Lerchbaum E, Rabe T. Vitamin D and female fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 26(3):145-50. 2014
  - 72) Grzechocinska B. The role of vitamin D in impaired fertility treatment. *Neuro Endocrinol Lett*. 34(8):756-62. 2013
  - 73) Muscogiuri G1 et al. Shedding new light on female fertility: The role of vitamin D. *Endocr Metab Disord*. 18(3):273-283. 2017
  - 74) Nandi A et al. Is there a role for vitamin D in human reproduction? *Horm Mol Biol Clin Investig*. 25(1):15-28. 2016
  - 75) Arslan S. Akdevelioglu Y. The Relationship Between Female Reproductive

- Functions and Vitamin D. *J Am Coll Nutr.* 37(6):546-551. 2018
- 76) Arabian S, Raoofi Z. Effect of serum vitamin D level on endometrial thickness and parameters of follicle growth in infertile women undergoing induction of ovulation. *J Obstet Gynaecol.* 38(6):833-835. 2018
- 77) Anagnostis P. Vitamin D in human reproduction: a narrative review. *Int J Clin Pract* 67(3):225-35. 2013
- 78) Tirabassi G et al. Vitamin D and Male Sexual Function: A Transversal and Longitudinal Study. *Int J Endocrinol.* 2018:3720813. 2018
- 79) Caretta N et al. Hypovitaminosis D is associated with erectile dysfunction in type 2 diabetes. *Endocrine.* 53(3):831-8. 2016
- 80) Karimi Z et al. Treatment of premenstrual syndrome: Appraising the effectiveness of cognitive behavioral therapy in addition to calcium supplement plus vitamin D. *Psych J.* 7(1):41-50. 2018
- 81) Bahrami A. High dose vitamin D supplementation can improve menstrual problems, dysmenorrhea, and premenstrual syndrome in adolescents. *Gynecol Endocrinol.* 34(8):659-663. 2018
- 82) Baird DD et al. Vitamin d and the risk of uterine fibroids. *Epidemiology.* 24(3):447-53. 2013
- 83) Holick MF. A Call to Action: Pregnant Women In-Deed Require Vitamin D Supplementation for Better Health Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 104(1):13-15. 2019
- 84) Rastami.M et al. Effectiveness of Prenatal Vitamin D Deficiency Screening and Treatment Program: A Stratified Randomized Field Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 103(8):2936-48.20148. 2018
- 85) Lee JM et al. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila).* 46(1):42-44. 2007
- 86) Nakano S. et al. Current Vitamin D Status in Healthy Japanese Infants and Young Children. *J Nutr Sci Vitaminol.* 64(2):99-105. 2018
- 87) Talsness CE. Influence of vitamin D on key bacterial taxa in infant microbiota

- in the KOALA Birth Cohort Study. *PLoS One*. 12(11):e0188011. 2017
- 88) Shaffer JA. Vitamin D supplementation for depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychosom Med*. 76(3):190-6. 2014
  - 89) Wang J et al. Association between vitamin D deficiency and antepartum and postpartum depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gynecol Obstet*. 298(6):1045-59. 2018
  - 90) Cannell JJ. Vitamin D and autism, what's new? *Rev Endocr Metab Disord*. 18(2):183-193. 2017
  - 91) Warren L Mudd. Autism and Vitamin D - Emily's Story (Vitamin D Tales Book 1) Kindle Edition
  - 92) <https://www.vitamindcouncil.org/>
  - 93) Dursun E, Gazen AKD. Vitamin D basis of Alzheimer's disease: from genetics to biomarkers. *Hormones*. 2018 Nov 27. doi: 10.1007/s42000-018-0086-5.
  - 94) Llewellyn DJ et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and cognitive impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 22(3):188–195. 2009
  - 95) Llewellyn DJ et al. Vitamin D Risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med* 170(13):1135–1141. 2010
  - 96) Gezen-Ak D et al. Vitamin D receptor regulates amyloid beta 1-42 production with protein disulfide isomerase A3. *ACS Chem Neurosci* 8(10):2335–2346 2017
  - 97) Dursun E, Gezen-Ak D Vitamin D receptor is present on the neuronal plasma membrane and is co-localized with amyloid precursor protein, ADAM10 or Nicastrin. *PLoS One* 12(11):e0188605 2017
  - 98) Mizwicki MT et al. Genomic and nongenomic signaling induced by 1  $\alpha$ ,25(OH) $_2$ -vitamin D $_3$  promotes the recovery of amyloid- $\beta$  phagocytosis by Alzheimer's disease macrophages. *J Alzheimers Dis* 29(1):51–62 2011
  - 99) Grimm MOW et al. Vitamin D and its analogues decrease amyloid-beta

- (A $\beta$ ) formation and increase A $\beta$ -degradation. *Int J Mol Sci* 18(12) 2017
- 100) Annweiler C et al. Alzheimer's disease--input of vitamin D with mEmantine assay (AD-IDEA trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 12:230. 2011
- 101) Evatt ML. Prevalence of vitamin d insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 65(10):1348-52. 2008
- 102) Evatt ML et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 65(10):1348-1352. 2008
- 103) Zhao Y. Vitamin D levels in Alzheimer's and Parkinson's diseases: a meta-analysis. *Nutrition*. 29(6):828-32. 2013
- 104) Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mul Scler Relat Disord*. 14:35-45. 2017
- 105) Richards JB et al. Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women. *Am J Clin Nutr* 86(5):1420-5 2007
- 106) Zhu H et al. Increased telomerase activity and vitamin D supplementation in overweight African Americans, *Int J Obes* 36(6):805-9 2012
- 107) Bjelakovic G et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. (1):CD007470 2014