

フォーラム

Warfarin とビタミン K の相互作用に関する文献的研究

藤野 知美 ^{*1}	伊藤 由彦 ^{*1}	瀧 優子 ^{*1}	柿澤 希実 ^{*1}
尾上 誠良 ^{*1}	今井 康之 ^{*1}	奥 直人 ^{*1}	野口 博司 ^{*1}
伊藤 邦彦 ^{*1}	小林 裕和 ^{*1}	大橋 典男 ^{*1}	合田 敏尚 ^{*1}
木苗 直秀 ^{*1}	梅垣 敬三 ^{*2}	渡邊 裕司 ^{*3}	山田 静雄 ^{*1}

1. はじめに

近年、高齢者人口の増加に伴い健康の維持・増進を目的として健康食品の市場が拡大している。これらは入手が容易なため不適切に摂取することにより、医薬品との相互作用を起こすことが知られている^{1,2)}。しかし、健康食品のなかでもビタミンやミネラルなどの必須栄養素は、栄養学的に摂取を禁止できない成分であること、ならびにこれらの成分を含むサプリメントの長期摂取は、アルツハイマー病、冠動脈疾患、糖尿病などの発症リスクの低下に関連するというエビデンス³⁾もあることから、それらを適切に摂取することは疾患の予防において重要であると考えられる。

多くの健康食品との相互作用が報告されている warfarin⁴⁾は、おもに深部静脈血栓症、肺塞栓症、心筋梗塞の二次予防、心房細動や人工弁置換術後の血栓塞栓症の予防に対して用いられている。その作用機序は、循環血液中の血液凝固因子を直接抑制するのではなく、肝臓でビタミン K 依存性凝固因子の第Ⅱ（プロトロンビン）、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子の生合成を抑制する。ビタミン K 依存性凝固因子は、還元型ビタミン K およびビタミン K 依存性カルボキシラーゼの存在下において、その前駆体のアミノ末端側のグルタミン酸 (Glu) 残基が、 γ -カルボキシグルタミン酸 (Gla) 残基に変換されることによって、正常な機能を持つ糖タンパクとなる。プロトロンビン、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子は、Gla 残基を有することにより Ca^{2+} と結合することが可能となり、血液中で凝血作用を発現することができる。Warfarin は、ビタミン K 代謝サイクルのビタミン K 依存性エポキシドレダクターゼとビタミン K キノンレダクターゼの両酵素活性を非可逆的に強く阻害する

ことにより、抗凝固作用や血栓形成の予防作用を示す⁵⁾。しかし、血液凝固能は、患者の年齢、日常の飲食物の摂取、併発疾患や併用薬の有無などのさまざまな要因によって変動しやすいため、定期的に血液凝固能検査を行い、warfarin の投与量を調節することにより長期にわたる投与が可能となる。Warfarin の使用は患者自身も日常生活において注意しなければならない点が多く、医師や薬剤師などの医療従事者は、とくにビタミン K 含有食品摂取を禁止することや制限することの重要性を患者に対し的確に指導する必要がある。

このように、医薬品を有効かつ安全に使用するためには、健康食品と医薬品との相互作用の存在を常に念頭に置くことが重要である。医療従事者が患者に健康食品の利用に関する助言をするとき、必須栄養素以外の健康食品は食生活において摂取しなければならないものではないので、医薬品との相互作用が懸念される場合、現時点においては、その摂取を禁止するように指導することが望ましいと考えられる。しかし、ビタミンやミネラルなどの必須栄養素やこれらを含む食品に関しては、栄養学的に摂取を禁止できない成分なので、医薬品と相互作用を起こす場合、その摂取方法には注意が必要である。つまり、医薬品の治療効果に影響を及ぼさず、かつ健康被害を受けないビタミンやミネラルの摂取量を設定しなければならない。しかし、過去の文献から得た情報を基に栄養素の副作用発現に関する定量的解析を行い、必須栄養素の推奨される摂取量を設定し食事メニューなどの摂取方法が提供できる点に着目したデータベースは僅少と思われる。本研究の目的は、ビタミンやミネラルなどの必須栄養素と医薬品との相互作用に関する臨床報告の文献情報を網

Key words : nutrient, medicine, interaction, warfarin, vitamin K

^{*1} 静岡県立大学大学院薬学研究科生活健康科学研究科グローバル Center of Excellence (COE) プログラム ^{*2} 独立行政法人国立健康・栄養研究所情報センター ^{*3} 浜松医科大学医学部臨床薬理学講座

別刷請求先：山田静雄 静岡県立大学大学院薬学研究科医療薬学専攻薬物動態学講座 〒422-8526 静岡市駿河区谷田 52-1 (投稿受付 2009 年 5 月 28 日、第 2 稿受付 2009 年 7 月 22 日、第 3 稿受付 2009 年 11 月 4 日、掲載決定 2009 年 11 月 9 日)

羅的に収集し、それらを科学的に分析・整理することにより、医療従事者による臨床現場での必須栄養素の摂取量や摂取方法の指導に役立つこと、また現時点で相互作用の不明な点は、今後の研究によりエビデンスが構築できるように、研究者に対しても情報発信ができる包括的かつ実用的なデータベースを構築することである。このようなデータベース構築にあたり、まず国内外で使用頻度が高く薬効の過度の強弱が致命的となりうる医薬品として warfarin を選び、生体代謝の必須微量栄養素で多くの食品に含有されているビタミン K との臨床問題となる相互作用について精査し、解析した。

2. 方 法

1) 論文の検索方法

文献検索には、米国の National Library of Medicine (NLM) が提供している PubMed を利用し、検索語は vitamin K と warfarin、検索期間は 1988 年 1 月 1 日以降 (2008 年 2 月 6 日に検索実施)、言語制限なし、検索条件として Human、文献の種類は Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Case Reports とした。検索した文献より、ビタミン K やそれを含む食品・補助食品と warfarin との相互作用を含む内容の文献を選別し、該当する論文を“一次検索資料”とした。次に、各一次検索資料の参考文献に対して同様な条件 (ビタミン K やそれを含む食品・補助食品と warfarin との相互作用を含む) で内容を選別し、該当する論文を“二次検索資料”とした。

2) 構造化抄録 (structured abstract) の作成

Warfarin とビタミン K の相互作用に関する各文献 (一次および二次検索資料) の構造化抄録を作成した。各項目は、研究デザイン (臨床試験の種類)、論文内容 (研究の背景や目的)、論文情報 (論文のタイトル、著者名、雑誌名、発行年、巻、ページ数)、PMID、研究対象 (患者背景、被験者数、年齢、性別、人種、原疾患、併用薬や併発疾患の有無)、薬力学的パラメータとして international normalized ratio (INR) 値、食品 (あるいは栄養素) と医薬品の種類、摂取量、摂取期間や頻度、投与経路、試験方法 (エンドポイントや副作用の評価法)、指標、アウトカムあるいは経過、著者のコメント、結論、キーワード、Abstractor のコメントである。

3) ビタミン K 摂取量と INR の変化の関係

Warfarin 服用患者において、有害作用が生じた食品中のビタミン K 摂取量とそのときの INR の変化の

関係について、GraphPad Prism® (version 4.0) を用いて最小二乗法により回帰直線式、相関係数 (R^2) および p 値を算出した。解析に利用した報告は、以下の条件を満たすものとした。

(1) 論文中に、食品中のビタミン K 摂取量が記載されている。

(2) 血液凝固能のパラメータとして INR あるいはトロンボテスト値 (TT 値) を用い (TT 値は既報の換算表により INR 値に変換して解析した^{6,7)}、ビタミン K 含有食品摂取前後のパラメータが論文中に記載されている。

(3) ビタミン K 含有食品の摂取を開始して、有害作用が生じた (日常的にビタミン K 含有食品を摂取し、warfarin による抗凝固作用は安定した患者が、急にその食品摂取を中断することによる有害性の症例は除外した)。

3. 結 果

1) 論文検索の結果

Warfarin とビタミン K の相互作用に関し、収集した臨床報告は 105 件 (文献 81 報) で、そのうち一次検索資料が 67 件 (文献 46 報)、二次検索資料が 38 件 (文献 35 報) であった。また、warfarin とビタミン K の併用の有害性に関する報告は 51 件 (文献 32 報^{8~39)}) あり、残りは、おもに両者の併用の有効性に関する報告で、“過剰な抗凝固状態の治療”や“手術のために早急な抗凝固状態の是正”が必要になり、warfarin 服用患者にビタミン K を投与する内容であった。

2) Warfarin とビタミン K の有害性に関する相互作用

有害性に関する報告の大部分は、warfarin 服用患者がビタミン K 含有食品や栄養補助食品を不適切に摂取開始あるいは摂取中断したことによる抗凝固作用の低下や変動であり、症例報告が多く (36 件^{8,11,12,16~26,28~34)})、介入研究や観察研究は 8 件^{13~15,27,35~37)} であった。それ以外の報告として、ビタミン K と経口抗凝固薬の相互作用に関する文献調査とビタミン K 含量が一定な食事メニューをデザインした文献¹⁰⁾、高用量ビタミン K 投与による warfarin 抵抗性の出現^{9,38)}、ビタミン K 静脈内投与後のアナフィラキシー発症³⁹⁾があった。

2-1) ビタミン K 含有食品や栄養補助食品を不適切に摂取開始あるいは摂取中断したことによる抗凝固作用の低下や変動

Warfarin の抗凝固作用に影響を与えたビタミン K 含有食品は、納豆 (13 件^{11,12)})、野菜 (ほうれん草、ブ

ロッコリー、キャベツ、レタス、かぶ、カラシナ、にんじん、カリフラワー、グリーンピース、クレソン：11件¹³⁻²⁰⁾、栄養補助剤 (Osmolite, Ensure, Ensure® Plus, Isocal, Nutrilite 330：7件^{8,21-26)}、ビタミンK含有マルチビタミン剤 (4件^{27,28)}、クロレラ (2件^{29,30)}、アサクサノリ (1件³¹⁾、緑茶 (1件³²⁾、噛みタバコ (1件³³⁾、ノニジュース (1件³⁴⁾で、その摂取量は25～6,000 $\mu\text{g}/\text{日}$ の範囲で認められた。そして、①医療従事者への報告なしに自己判断で減量目的のために多量の野菜摂取を開始した、②健康維持のために栄養補助剤の摂取を開始した、③食生活を急に変更したなどの理由により、抗凝固作用の低下や変動が引き起こされた。その対処法として、大部分が原因食品の摂取中断により元の抗凝固状態に回復していた。一方、介入研究、観察研究および文献調査の各報告 (8報)^{10,13-15,27,35-37)}より、warfarin服用患者におけるビタミンK摂取量を設定するうえで、以下の重要コメントが挙げられていた。

(1) 250 μg 程度のビタミンKの単回摂取であれば、TT値に対する影響は僅かであるが、反復投与になると有害作用を引き起こす可能性がある。また、100 $\mu\text{g}/\text{日}$ のビタミンKを毎日摂取開始しても、抗凝固治療に対する影響は小さかった¹³⁾。

(2) 食事由来のビタミンK摂取量が1日でも約1,000 μg 増加すると血漿凝固活性の大幅な増加を引き起こし、継続して摂取することによりその作用は倍加し、通常の食事を再開しても数日間は弊害が続く。これより、食事由来のビタミンK摂取の日々の変動は250～500 μg を超えないようにすべきである¹⁴⁾。

(3) 抗凝固治療中の患者の32%は、通常食から250 $\mu\text{g}/\text{日}$ 以上のビタミンKを毎日摂取しており、warfarin感受性が低下していた。また、ビタミンK摂取量が250 $\mu\text{g}/\text{日}$ を超えると、約90%の患者がwarfarin抵抗性を発症することが示された³⁵⁾。

(4) 血漿中ビタミンK₁レベルが低い (メジアン値：1.5 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、四分位範囲：1.0～2.2 $\mu\text{g}/\text{L}$) 抗凝固治療中の患者は、少量 (25 $\mu\text{g}/\text{日}$) のビタミンK摂取であってもINRが有意に低下しwarfarinの増量が必要になった。一方、血漿中ビタミンK₁レベルが高い (メジアン値：7.8 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、四分位範囲：5.0～9.7 $\mu\text{g}/\text{L}$) 患者は、25 $\mu\text{g}/\text{日}$ のビタミンKを4週間摂取しても、INRやwarfarin用量に有意な変化はなかった²⁷⁾。

(5) INRとビタミンK含量の関係式より、食事中的ビタミンK量が100 μg 増加するとINRが0.2減少することが示された。したがって、warfarin服用患者の

食事からのビタミンK摂取量の変動幅は、100 μg 未満であれば安全かもしれない³⁶⁾。

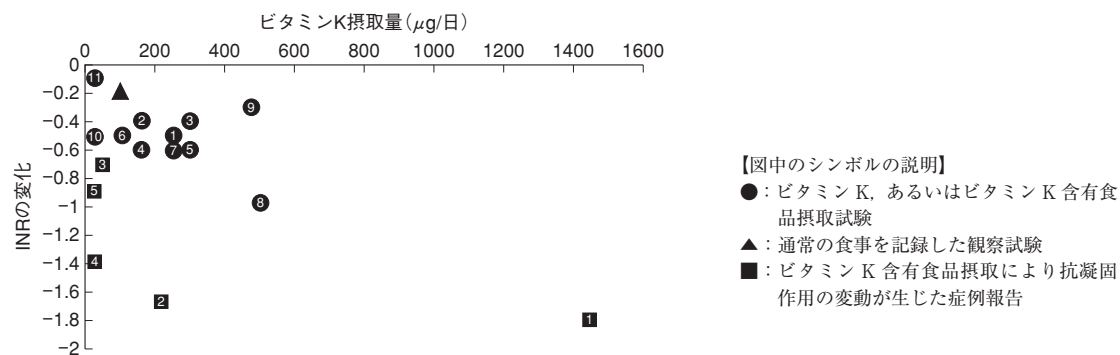
(6) 安定した抗凝固状態の維持には、ビタミンKの豊富な食品の摂取を制限するだけでなく、その摂取量を一定にする¹⁵⁾。

(7) 抗凝固状態が安定した患者のビタミンK摂取量は、不安定な患者に比べ、約2.6倍高値を示した (76 \pm 40 $\mu\text{g}/\text{日}$ vs. 29 \pm 17 $\mu\text{g}/\text{日}$)。さらに、抗凝固状態が不安定な患者に比べ、安定な患者のビタミンK摂取量の変動幅も有意に高値を示したことから、ビタミンK摂取量が多少変動しても、抗凝固状態の安定性に影響しないと考えられた³⁷⁾。

(8) Warfarin服用患者に対し、現在の米国のRDA (recommended dietary allowance) に相当するビタミンK₁量 (70～100 $\mu\text{g}/\text{日}$) が摂取可能な食事メニューを紹介していた。ところで、ビタミンKは血液凝固に関連したビタミンK依存性タンパク (第II, VII, IX, X因子) 以外に、骨、腎、肺、大動脈弁、精子などに分布するタンパクのカルボキシル化にも関与し、生体内において重要な役割を果たしている。ビタミンKのRDAは凝固タンパク機能に基づいているが、骨タンパクを含め肝以外のタンパク機能を維持するために必要なビタミンK量は、これより高い可能性を示唆するエビデンスがある⁴⁰⁻⁴²⁾。したがって、warfarin服用患者が日常的な食事由来のビタミンK摂取量を現在のRDA以下に制限することは、長期的にみると骨を含め他の生理機能に対し悪影響を及ぼす可能性がある。このため、抗凝固治療中の患者に対応した一定量のビタミンK摂取が可能な食事メニューの構築が重要と考えられる¹⁰⁾。

2-2) ビタミンK摂取量とINRの関係

解析に利用した報告は17件 (分析的研究：12件^{13,15,27,36)}、症例報告：5件^{19,28,30,31)}だった。17件で報告されているビタミンK摂取量は、25 $\mu\text{g}/\text{日}$ から10,125 $\mu\text{g}/\text{週}^*$ の範囲だった (*1日当たりのビタミンK摂取量を1,446 $\mu\text{g}/\text{日}$ として解析に利用、Fig.1)。これより、ビタミンK摂取量とINRの変化の回帰直線をFig.2に示す。分析的研究のINRは6～53人の平均値あるいはメジアン値であるのに対し、症例報告では1人のINRの変動を反映しているので、報告人数による差を確認する目的で、症例報告を含めた場合 (関係式A, B) と除外した場合 (関係式C, D) の双方の解析を実施した。さらに、ビタミンK摂取前後のINR (あるいはTT値) に有意差がなかった2件の報告 (Fig.1のシンボルの⑥¹³⁾と⑪²⁷⁾) に関しては、



シンボル	研究の種類 (試験名, 試験期間, あるいは INR 変動までの期間)	食品名	VK 摂取量	報告人数	VK 摂取前の INR	特記事項	文献番号
①	(単回摂取試験)	Konakion	250 $\mu\text{g}/\text{日}$	10 人	2.6 (TT 値: 11% ^s)		13
②	(単回摂取試験)	ブロッコリー	160~500 $\mu\text{g}/\text{日}$ (解析には 160 μg を利用した*)	10 人	2.6 (TT 値: 11% ^s)		13
③	(単回摂取試験)	ホウレン草	300~800 $\mu\text{g}/\text{日}$ (解析には 300 μg を利用した*)	10 人	2.6 (TT 値: 11% ^s)		13
④	(1 週間反復摂取試験)	ブロッコリー	160~500 $\mu\text{g}/\text{日}$ (解析には 160 μg を利用した*)	10 人	2.3 (TT 値: 13% ^s)		13
⑤	(1 週間反復摂取試験)	ホウレン草	300~800 $\mu\text{g}/\text{日}$ (解析には 300 μg を利用した*)	10 人	2.2 (TT 値: 14% ^s)		13
⑥	(1 週間反復摂取試験)	Konakion	100 $\mu\text{g}/\text{日}$	6 人	2.6 (TT 値: 11% ^s)	VK 摂取前後の INR は, 有意差無し.	13
⑦	(1 週間反復摂取試験)	Konakion	250 $\mu\text{g}/\text{日}$	10 人	2.3 (TT 値: 13% ^s)		13
⑧	(1 週間反復摂取試験)	Konakion	500 $\mu\text{g}/\text{日}$	9 人	2.5 (TT 値: 12% ^s)		13
⑨	無作為クロスオーバー試験 (4 日間反復摂取試験)	VK 豊富食品	473 $\mu\text{g}/\text{日}$	12 人	3.1 (平均値)	通常食の VK レベルは 118 ± 51 $\mu\text{g}/\text{日}$.	15
⑩	前向き非盲検比較試験 (4 週間反復摂取試験)	VK 含有 ビタミン剤	25 $\mu\text{g}/\text{日}$	9 人	2.59 (メジアン値)	血漿中 VK ₁ 濃度が低い患者.	27
⑪	前向き非盲検比較試験 (4 週間反復摂取試験)	VK 含有 ビタミン剤	25 $\mu\text{g}/\text{日}$	7 人	2.82 (メジアン値)	血漿中 VK ₁ 濃度が高い患者. VK 摂取前後の INR は, 有意差無し.	27
▲	観察研究 (4 週間)	通常食	100 $\mu\text{g}/\text{日}$	53 人	2.1 (平均値)	回帰直線より, VK が 100 μg 増加すると, INR は 0.2 減少した.	36
■	症例報告 (VK 摂取開始の 4 週間後)	豚レバー ブロッコリー	1446 $\mu\text{g}/\text{日}$	1 人	2.5~3.0 (解析には 3.0 を利用した*)	10125 $\mu\text{g}/\text{週}$ を 1446 $\mu\text{g}/\text{日}$ として解析に利用した. 4 週間で, 頻回に摂取していた (毎日摂取ではない).	19
■	症例報告 (VK 摂取開始の数週間後)	クロレラ	216 $\mu\text{g}/\text{日}$	1 人	1.81~2.8 (解析には 2.8 を利用した*, TT 値: 10-20% ^s)		30
■	症例報告 (VK 摂取の翌日)	アサクサノリ	45 $\mu\text{g}/\text{日}$	1 人	2.34		31
■	症例報告 (VK 摂取開始の 4 週間後)	VK 含有 ビタミン剤	25 $\mu\text{g}/\text{日}$	1 人	2.48	INR の変動が二度生じ, 変化が大きい方の数値を利用.	28
■	症例報告 (VK 摂取開始の 2 週間後)	VK 含有 ビタミン剤	25 $\mu\text{g}/\text{日}$	1 人	2.54		28

*: ビタミン K 摂取量に幅がある場合, 小さい方の値を解析に利用した (INR 値の変動の過小評価を防ぐため).

^s: TT 値を, 既報の換算表 (Gogstad Go et al⁶⁾, 土肥口泰生ほか⁷⁾) により INR 値に変換した.

#: ビタミン K 摂取前の INR 値に幅がある場合, 大きい方の値を解析に利用した (INR 値の変動の過小評価を防ぐため).

Fig.1 Warfarin 服用患者におけるビタミン K (VK) 摂取量と INR の関係

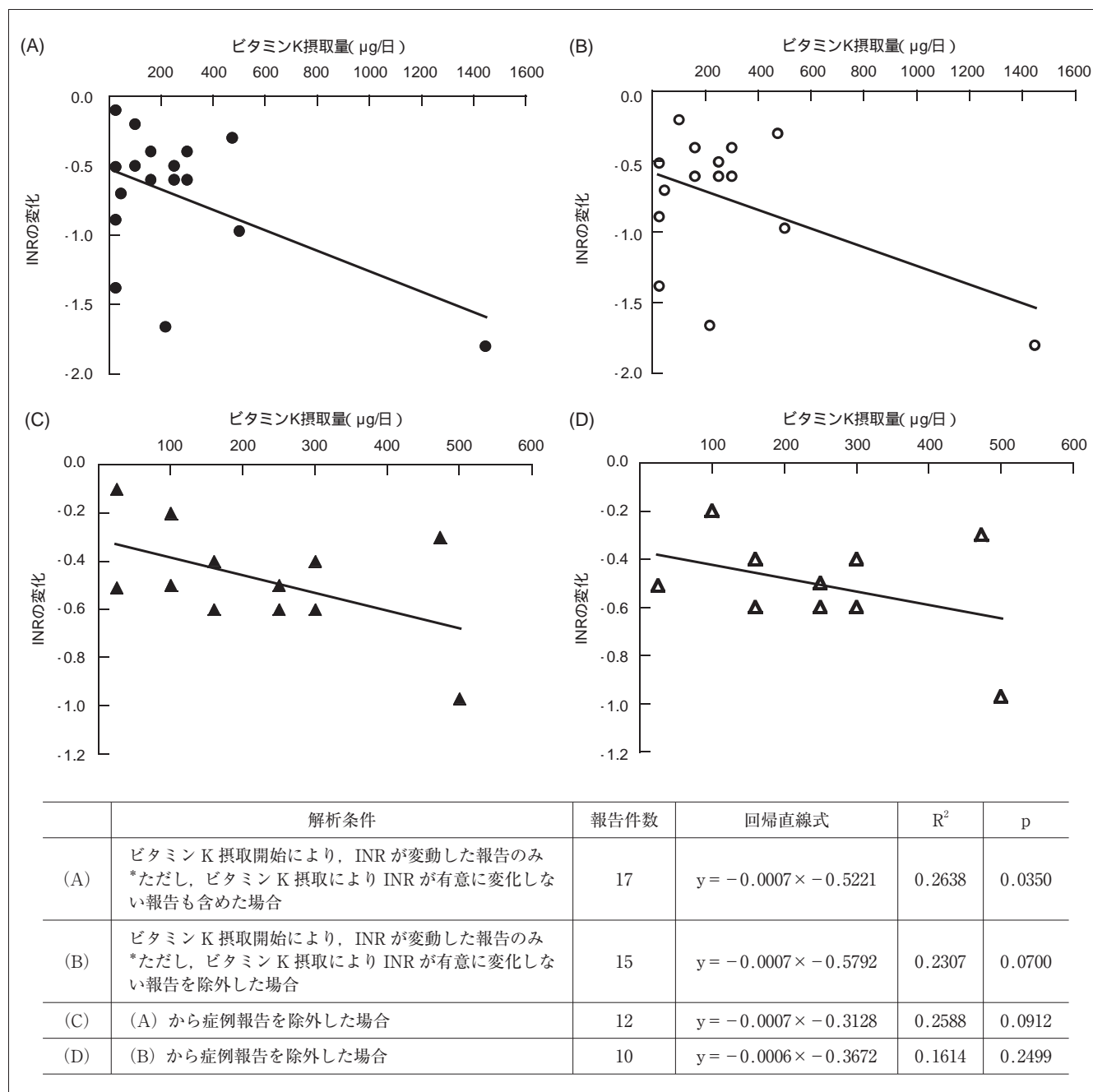


Fig. 2 ビタミン K 摂取量と INR の変化の回帰直線

これらを含めた場合 (関係式 A, C) と除外した場合 (関係式 B, D) の解析を実施した. ビタミン K 摂取により低下した INR の変動幅が 1.00 を超える報告は, ビタミン K 摂取量が比較的多量である (Fig. 1 のシンボルの⑧: 500 $\mu\text{g}/\text{日}$, ①: 1,446 $\mu\text{g}/\text{日}$), あるいはビタミン K が低用量 (25 $\mu\text{g}/\text{日}$) であっても数週間にわたり摂取を継続している (Fig. 1 のシンボルの④と⑤) 等に起因すると考えられ, ビタミン K 摂取前の INR の差に基づくものではないと考えられた. 次に, 関係

式 (A-D) を用いて, ビタミン K をそれぞれ 100, 250, 500 μg 摂取したときの INR の変化を算出した (Table).

4. 考 察

医療従事者や研究者が活用できるようなビタミンやミネラルなどの必須栄養素と医薬品との相互作用に関する定量的なデータベースを構築することを目的として, まず warfarin とビタミン K の相互作用について

Table ビタミン K (VK) 摂取量と INR の関係

	VK : 100 μ g	VK : 250 μ g	VK : 500 μ g
(A)	INR : -0.5921	INR : -0.6971	INR : -0.8721
(B)	INR : -0.6492	INR : -0.7542	INR : -0.9292
(C)	INR : -0.3828	INR : -0.4878	INR : -0.6628
(D)	INR : -0.4272	INR : -0.5172	INR : -0.6672

関係式 (A-D) を用いて、ビタミン K をそれぞれ 100, 250, 500 μ g 摂取したときの INR の変化を算出した。

精査した。その結果、両者の併用により有害作用が発症した報告の大部分は、warfarin 服用患者において、食事や栄養補助食品由来のビタミン K の不適切な摂取開始あるいは中断により、その治療効果に悪影響を及ぼす内容だった。有害作用が生じた主なビタミン K 含有食品は、納豆 (13 件)、野菜 (11 件)、栄養補助剤 (7 件)、ビタミン K 含有マルチビタミン剤 (4 件)、クロレラ (2 件) であり、自己判断でそれらの摂取開始あるいは中断により抗凝固作用の低下や変動が引き起こされていた。次に、ビタミン K 摂取量と INR の変化の関係を明らかにする目的で、両因子の関係について回帰直線を算出した。その結果、関係式 (A-D) より、250 μ g/日のビタミン K を摂取すると、INR は約 0.5~0.7 低下した。ところで、warfarin の各適応症に対し推奨されている INR には 0.5~1.0 の幅がある (たとえば、人工弁留置の場合は目標 INR が 2.5~3.5)。したがって、INR の変動幅が 0.5 以内であれば抗凝固治療に悪影響を与えないと仮定すると、1 日のビタミン K 摂取量の変動幅が 250 μ g 程度になると、有害作用のリスクの高まる可能性が考えられた。

本解析の問題点として、利用した有害作用の論文は症例報告に基づくものが多く、日々の患者の食習慣の違いにより有害作用の生じるビタミン K 摂取量には幅があり (25~6,000 μ g/日)、その摂取期間も異なっている (1 日~2 週間、あるいは週に 2, 3 回摂取など)、患者背景によりリスクを生じるビタミン K 摂取量は大きく変動することが考えられる。さらに、症例によってはビタミン K 摂取量が 1 日分として記載されている場合や、通常の食事に加えてビタミン K 含有食品や補助食品を摂取している場合があり、有害作用の生じるビタミン K 摂取量を正確に評価することは困難かもしれない。しかし、不安定な抗凝固状態の改善目的で低用量 (100, 150, 500 μ g/日) のビタミン K を長期間補給すると、ビタミン K による副作用はなく、INR の変動性を低下させる傾向が認められた

こと^{43~45)}、日常的な食事由来のビタミン K 摂取量を現在の RDA 以下に制限すると、ビタミン K の他の生理機能に対し悪影響を及ぼす可能性があること^{10,40~42)}を考慮すると、warfarin 服用患者に対しては、高ビタミン K 含有食品の摂取を制限するだけでなく、適切なビタミン K 摂取量の設定が必要と考えられる。

厚生労働省が策定した日本人の食事摂取基準 (2005 年版)⁴⁶⁾によると、15 歳以上の男女におけるビタミン K の食事摂取基準は、目安量 (AI : Adequate intake. ある性・年齢階級に属する人々が良好な栄養状態を維持するのに十分な量) で 60~80 μ g/日と設定されている。一方、平成 19 年の国民健康・栄養調査結果⁴⁷⁾より、ビタミン K 摂取状況は全体で 235 μ g/日であることから、わが国においてはビタミン K の必要量は十分充たしていると考えられる。しかし、“ビタミン K 摂取が 250 μ g/日を超えると、約 90% の患者が warfarin 抵抗性を発症した”という Lubetsky ら³⁵⁾の報告を踏まえると、抗凝固治療中の患者における必要以上のビタミン K 摂取は、warfarin の投与量を増加させることが懸念される。今回の文献検索は PubMed ののみを利用して warfarin とビタミン K の相互作用を検索した結果であるため、海外からの報告が多く、日本人のデータは納豆^{11,12)}とクロレラ^{29,30)}のみであった。日本人の warfarin 投与量は欧米人に比べ一般的に低用量であり、今後は医学中央雑誌などのデータベースも利用し、日本人のデータも含め幅広い情報を収集し、安全性の評価を検討することが重要であると考えている。また、Booth ら¹⁰⁾の“warfarin 服用患者に推奨されるビタミン K₁ 含量を一定にした食事メニュー”を参考にして、日本人向けのメニューの作成も必要である。

今回の warfarin とビタミン K の相互作用の検索において、有害作用の報告が一番多かった食品は納豆であり、日本人のデータと思われる 2 報の文献から、症例報告として 13 件が報告されていた。しかし、いずれも論文中にビタミン K 含量の記載がなかったため、納豆のビタミン K 含量と INR の変化との関係を明らかにすることはできなかった。しかし、いずれの症例においても納豆の摂取により TT 値が上昇し、warfarin 作用の減弱が認められた。さらに、Homma⁴⁸⁾らの健常人を対象とした臨床研究において、納豆摂取後の血漿中ビタミン K (MK-7) 濃度は急激に上昇、投与後 4 日目においても有意な増加が持続し、4 日目の糞中に有意な納豆菌 (*Bacillus subtilis*) 数が検出されたことが報告されている。これより、納豆摂取後も *Bacillus subtilis* は数日間小腸に存在してビタミン K を

合成し、warfarin の作用に拮抗することが十分考えられる。したがって、warfarin 服用患者が納豆を一度だけ摂取しても、抗凝固作用の低下や変動は数日間持続する可能性があるため、その摂取は禁止すべきである。

野菜は栄養学的に考え、日常的に摂取を禁止することはできない。さらに、ビタミン K は茹でる、蒸す、冷凍または電子レンジ処理等の調理法によってほとんど損失しない⁴⁹⁾。平成 19 年国民健康・栄養調査結果⁴⁷⁾より、20 歳以上の野菜摂取量は平均 290.1 g (緑色野菜：97.7 g, それ以外：192.4 g) であった。緑色野菜の多くはビタミン K 含量が 200 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ 前後のものが多い (附表 p. 52)。したがって、warfarin 服用患者の場合、ビタミン K の主な供給源である緑色野菜摂取量は現状の約半分 (約 50 g) にとどめ、不足分の野菜 (健康日本 21 では、野菜摂取量の目標は 350 g/日以上と設定) は、低ビタミン K 含有野菜で補うと、現状のビタミン K 摂取量 (235 $\mu\text{g}/\text{日}$ ⁴⁷⁾) より低くなり、不必要的 warfarin の増量も避けることが可能と考えられる。このような服用方法は、大林ら⁵⁰⁾もすでに報告している。

栄養補助剤は、製品によってビタミン K 含量が異なる可能性があるため、warfarin 服用患者においては、ビタミン K 含量の低い製品を選択すべきである。

5. まとめ

Warfarin 服用患者に対し、以下のようなビタミン K 摂取方法が推奨される。

(1) 安定した抗凝固状態を得るためには、約 80 $\mu\text{g}/\text{日}$ のビタミン K 摂取が理想的である (Sconce ら³⁷⁾, Booth ら¹⁰⁾ および日本人の食事摂取基準⁴⁶⁾より)。日常的なビタミン K 摂取が、50 $\mu\text{g}/\text{日}$ 未満になると抗凝固状態が不安定になり、250 $\mu\text{g}/\text{日}$ を超えると warfarin 感受性が低下する可能性がある。

(2) ビタミン K 摂取の“一時的な”変動幅は、多くても 250 $\mu\text{g}/\text{日}$ を超えないようにする。ただし、この状態が 2, 3 日続くと、抗凝固治療に影響を及ぼす可能性がある。また、高用量 (約 1,000 μg) のビタミン K 摂取は一度であっても避けるべきである。

(3) マルチビタミン剤に含有されているような低用量 (25 μg) のビタミン K であっても、その摂取が開始あるいは中断された状態が 2 週間程度続くと INR に影響を及ぼす可能性がある。

(4) 他に明らかな原因がないにも関わらず INR が変動する患者に対し、日常的に 100~150 μg 程度のビタミン K を補給すると、warfarin の増量を伴うが抗

凝固状態が安定する可能性がある。ただし、ビタミン K 補給開始後 1~2 週間は、INR が急激に低下する可能性があるため、頻繁な warfarin の用量調節と血液凝固能検査を行う。INR の変動の基準として、過去 6 カ月以内に INR が 3 回治療域外になる、あるいは warfarin の用量変更が少なくとも 3 回必要になる場合である。

(5) Warfarin 服用患者が摂取を避けたほうがよい食品として、納豆、モロヘイヤ、青汁、クロレラがある。これらは、ビタミン K 含量が 600 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ を超える食品なので、一度であっても摂取は控えるべきである。

(6) Warfarin 服用患者において、摂取量に制限が必要な野菜として、かぶや大根の葉、豆苗、ほうれん草、春菊、小松菜、にら、ブロッコリー、芽キャベツなどの緑色野菜がある。これらの野菜は、ビタミン K 含量が 100 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ を超えるので、もし摂取する場合は、いずれか単品の野菜を 50 g 程度にするのが望ましい。一方、チンゲンサイ、キャベツ、おくら、さやいんげん、白菜、アスパラガス、きゅうり、レタス、かぼちゃ、ピーマン、なすは、ビタミン K 含量が 10~100 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ なので、もし摂取する場合は、全量で 100 g 程度にするのが望ましい。

(7) Warfarin 服用患者において、摂取の制限があまりない野菜として、芋類、キノコ類、かぶ、レンコン、とうもろこし、タマネギ、トマト、にんじん、大根、たけのこ、ごぼうがある。これらは、ビタミン K 含量が 5 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ 未満の食品なので、“健康日本 21”で推奨する野菜摂取量の目標値 (350 g 以上) に満たない分は、これらの野菜で補うのが望ましい。

文 献

- 1) 澤田康文. 薬と食の相互作用 (上・下巻). 医薬ジャーナル, 2005.
- 2) 古泉秀夫, 荒義昭, 「飲食物・嗜好品と医薬品の相互作用」研究班 (編). 改訂 3 版 飲食物・嗜好品と医薬品の相互作用. じほう, 1998.
- 3) 久保明. サプリメントエビデンスブック—成分・疾患から見る研究論文—. じほう, 2006.
- 4) Fugh-Berman A, Ernst E. Herb-drug interactions: review and assessment of report reliability. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 52: 587-95.
- 5) 土肥口泰生, 村山英之, 佐伯俊学 (企画・編集). 青崎正彦, 岩出和徳, 越前宏俊 (監修). Warfarin 適正使用情報, 第 3 版. エーザイ株式会社, 2006: 17-8.
- 6) Gogstad GO, Wadt J, Smith P, Brynildsrud T. Utility of a modified calibration model for reliable conversion of thromboplastin times to international normalized ratios. *Thromb Haemost*. 1986; 56: 178-82.
- 7) 土肥口泰生, 村山英之, 佐伯俊学 (企画・編集). 青崎正彦, 岩出

- 和徳, 越前宏俊 (監修). *Warfarin 適正使用情報*, 第3版. エーザイ株式会社, 2006 : 72.
- 8) Brigden ML. When bleeding complicates oral anticoagulant therapy. How to anticipate, investigate, and treat. *Postgrad Med.* 1995 ; **98** : 153-4, 159-62, 164-5.
 - 9) Brown WJ. Reversing the Anticoagulant Effect of Warfarin with Phytonadione : What Is the Right Dose? *Hospital Pharmacy.* 1996 ; **31** : 953-70.
 - 10) Booth SL, Charnley JM, Sadowski JA, Saltzman E, Bovill EG, Cushman M. Dietary vitamin K₁ and stability of oral anticoagulation : proposal of a diet with constant vitamin K₁ content. *Thromb Haemost.* 1997 ; **77** : 504-9.
 - 11) 工藤龍彦, 内堀陽二, 渥美和彦, 沼尾嘉時, 三浦勇, 設楽正登ほか. 抗凝固療法中の納豆によるワーファリン拮抗作用. *医学のあゆみ*. 1978 ; **104** : 36-8.
 - 12) Kudo T. Warfarin antagonism of natto and increase in serum vitamin K by intake of natto. *Artery.* 1990 ; **17** : 189-201.
 - 13) Karlson B, Leijed B, Hellström K. On the influence of vitamin K-rich vegetables and wine on the effectiveness of warfarin treatment. *Acta Med Scand.* 1986 ; **220** : 347-50.
 - 14) Pedersen FM, Hamberg O, Hess K, Ovesen L. The effect of dietary vitamin K on warfarin-induced anticoagulation. *J Intern Med.* 1991 ; **229** : 517-20.
 - 15) Franco V, Polanczyk CA, Clausell N, Rohde LE. Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation : prospective evidence from observational and randomized protocols. *Am J Med.* 2004 ; **116** : 651-6.
 - 16) Qureshi GD, Reinders TP, Swint JJ, Slate MB. Acquired warfarin resistance and weight-reducing diet. *Arch Intern Med.* 1981 ; **141** : 507-9.
 - 17) Kempin SJ. Warfarin resistance caused by broccoli. *N Engl J Med.* 1983 ; **308** : 1229-30.
 - 18) Walker FB IV. Myocardial infarction after diet-induced warfarin resistance. *Ann Intern Med.* 1984 ; **144** : 2089-90.
 - 19) Chow WH, Chow TC, Tse TM, Tai YT, Lee WT. Anticoagulation instability with life-threatening complication after dietary modification. *Postgrad Med J.* 1990 ; **66** : 855-7.
 - 20) Beanland DR, Dorsey DA. Monitoring warfarin therapy. *Am Fam Physician.* 1999 ; **60** : 764, 766.
 - 21) Lader E, Yang L, Clarke A. Warfarin dosage and vitamin K in Osmolite. *Ann Intern Med.* 1980 ; **93** : 373-4.
 - 22) O'Reilly RA, Rytand DA. "Resistance" to warfarin due to unrecognized vitamin K supplementation. *N Engl J Med.* 1980 ; **303** : 160-1.
 - 23) Michaelson R, Kempin SJ, Navia B, Gold JW. Inhibition of the hypoprothrombinemic effect of warfarin (Coumadin) by Ensure Plus, a dietary supplement. *Clin Bull.* 1980 ; **10** : 171-2.
 - 24) Lee M, Schwartz RN, Sharifi R. Warfarin resistance and vitamin K. *Ann Intern Med.* 1981 ; **94** : 140-1.
 - 25) Watson AJ, Pegg M, Green JR. Enteral feeds may antagonise warfarin. *Br Med J.* 1984 ; **288** : 557.
 - 26) Oren B, Shvartzman P. Unsuspected source of vitamin K in patients treated with anticoagulants : a case report. *Fam Pract.* 1989 ; **6** : 151-2.
 - 27) Kurnik D, Loebstein R, Rabinovitz H, Austerweil N, Halkin H, Almog S. Over-the-counter vitamin K₁-containing multivitamin supplements disrupt warfarin anticoagulation in vitamin K₁-depleted patients. A prospective, controlled trial. *Thromb Haemost.* 2004 ; **92** : 1018-24.
 - 28) Kurnik D, Lubetsky A, Loebstein R, Almog S, Halkin H. Multivitamin supplements may affect warfarin anticoagulation in susceptible patients. *Ann Pharmacother.* 2003 ; **37** : 1603-6.
 - 29) 須田光明. クロレラはワーファリンの抗凝固作用を減弱する. *日内会誌*. 1993 ; **82** : 137.
 - 30) 大川慎吾, 米田行宏, 大角幸雄, 田淵正康. ワルファリン療法と健康食品クロレラ. *臨床神経学*. 1995 ; **35** : 806-7.
 - 31) Bartle WR, Madorin P, Ferland G. Seaweed, vitamin K, and warfarin. *Am J Health Syst Pharm.* 2001 ; **58** : 2300.
 - 32) Taylor JR, Wilt VM. Probable antagonism of warfarin by green tea. *Ann Pharmacother.* 1999 ; **33** : 426-8.
 - 33) Kuykendall JR, Houle MD, Rhodes RS. Possible warfarin failure due to interaction with smokeless tobacco. *Ann Pharmacother.* 2004 ; **38** : 595-7.
 - 34) Carr ME, Klotz J, Bergeron M. Coumadin resistance and the vitamin supplement "Noni". *Am J Hematol.* 2004 ; **77** : 103.
 - 35) Lubetsky A, Dekel-Stern E, Chetrit A, Lubin F, Halkin H. Vitamin K intake and sensitivity to warfarin in patients consuming regular diets. *Thromb Haemost.* 1999 ; **81** : 396-9.
 - 36) Khan T, Wynne H, Wood P, Torrance A, Hankey C, Avery P, et al. Dietary vitamin K influences intra-individual variability in anticoagulant response to warfarin. *Br J Haematol.* 2004 ; **124** : 348-54.
 - 37) Sconce E, Khan T, Mason J, Noble F, Wynne H, Kamali F. Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation. *Thromb Haemost.* 2005 ; **93** : 872-5.
 - 38) Fugate SE, Nichols CM, Cudd LA. Impaired warfarin response secondary to high-dose vitamin K₁ for rapid anticoagulation reversal : case series and literature review. *Pharmacotherapy.* 2004 ; **24** : 1213-20.
 - 39) Wjasow C, McNamara R. Anaphylaxis after low dose intravenous vitamin K. *J Emerg Med.* 2003 ; **24** : 169-72.
 - 40) Shearer MJ. Vitamin K. *Lancet.* 1995 ; **345** : 229-34.
 - 41) Ferland G, Sadowski JA, O'Brien ME. Dietary induced subclinical vitamin K deficiency in normal human subjects. *J Clin Invest.* 1993 ; **91** : 1761-8.
 - 42) Philip WJ, Martin JC, Richardson JM, Reid DM, Webster J, Douglas AS. Decreased axial and peripheral bone density in patients taking long-term warfarin. *QJM.* 1995 ; **88** : 635-40.
 - 43) Ford SK, Misita CP, Shilliday BB, Malone RM, Moore CG, Moll S. Prospective study of supplemental vitamin K therapy in patients on oral anticoagulants with unstable international normalized ratios. *J Thromb Thrombolysis.* 2007 ; **24** : 23-7.
 - 44) Sconce E, Avery P, Wynne H, Kamali F. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. *Blood.* 2007 ; **109** : 2419-23.
 - 45) Reese AM, Farnett LE, Lyons RM, Patel B, Morgan L, Bussey HI. Low-dose vitamin K to augment anticoagulation control. *Pharmacotherapy.* 2005 ; **25** : 1746-51.
 - 46) 日本人の食事摂取基準 (2005 年版) (<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/11/h1122-2.html>)
 - 47) 平成 19 年国民健康・栄養調査結果の概要について (<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/12/h1225-5.html>)
 - 48) Homma K, Wakana N, Suzuki Y, Nukui M, Daimatsu T, Tanaka E, et al. Treatment of natto, a fermented soybean preparation, to prevent excessive plasma vitamin K concentrations in patients taking warfarin. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2006 ; **52** : 297-301.
 - 49) Wunderer H. 江戸清人, 金谷節子 (監訳). *医薬品と食物の相互作用—正しい医薬品の服用法—*. じほう, 2002 : 75-8. [Wunderer H. Arzneimittel richtig einnehmen : Wechselwirkungen zwischen Medikamenten und Nahrung]
 - 50) 大林恭子, 中村克徳, 青森達, 山本康次郎, 堀内龍也. 薬剤師による処方支援 ワルファリン投与における処方支援. *医薬*

ジャーナル, 2008; 44: 171-9.
51) 五訂増補日本食品標準成分表. 文部科学省科学技術学術審議会
資源調査分科会 (報告書) 2005.

52) 坂牧成恵, 中里光男, 松本ひろ子, 萩野賀世, 安田和男, 永山敏
廣. 青汁製品中のビタミン K の分析. 食衛誌. 2006; 47: 85-8.

FORUM

Literature Search on the Interaction Between Warfarin and Vitamin K

Tomomi FUJINO^{*1} Yoshihiko ITO^{*1} Yuko TAKI^{*1} Nozomi KAKIZAWA^{*1}
Satomi ONOUE^{*1} Yasuyuki IMAI^{*1} Naoto OKU^{*1} Hiroshi NOGUCHI^{*1}
Kunihiko ITOH^{*1} Hirokazu KOBAYASHI^{*1} Norio OHASHI^{*1} Toshinao GODA^{*1}
Naohide KINAE^{*1} Keizo UMEGAKI^{*2} Hiroshi WATANABE^{*3} and Shizuo YAMADA^{*1}

^{*1} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nutritional and Environmental Sciences
and Global Center of Excellence (COE) Program, University of Shizuoka
52-1 Yada, Suruga-ku, Shizuoka 422-8526, Japan

^{*2} Center of Information, National Institute of Health and Nutrition

^{*3} Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Medicine,
Hamamatsu University School of Medicine

The so-called health foods, such as functional foods and dietary supplements (vitamins and minerals), are increasingly being used worldwide. With the widespread use of health foods, the chance of their concomitant use with medications is also increasing. However, there is a paucity of practical and useful information on drug-nutrient interactions for medical professionals. The goal of this study was to construct a comprehensive database on clinical interactions between medications and essential nutrients such as vitamins and minerals, which is practical and useful for medical professionals. We conducted an intensive search for literature concerning clinical interaction between warfarin and vitamin K using the PubMed database. Thirty-two articles on the adverse effects associated with their concomitant use were identified. The majority of these articles reported disturbances of the anticoagulation effect of warfarin by the interaction of dietary supplements and vitamin K-containing foods (such as vegetables, chlorella, and fermented soybean called natto) with warfarin. The disturbances including significant falls or rises in international normalized ratio (INR), were caused by the sudden initiation or cessation of consumption of multi-vitamins or foods containing vitamin K. To avoid this potential interference with the efficacy of warfarin, patients are often given instructions to maintain a constant dietary intake of vitamin K. However, in patients with low vitamin K status, even a slight increase in vitamin K intake may lead to a significant reduction in sensitivity to warfarin. In conclusion, to avoid serious adverse effects, the upper limit of vitamin K intake to maintain an optimal anticoagulation level should be appropriately estimated in patients on warfarin treatment, taking into consideration the baseline vitamin K status.

Key words : nutrient, medicine, interaction, warfarin, vitamin K

(付表) 主要な食品中のビタミン K (VK) 含量⁵¹⁾1) ビタミン K 含量が 100 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ を超える食品

食品名	部位, 種類	状態	VK 含量 ($\mu\text{g}/100\text{ g}$)
クロレラ ³⁰⁾			3600
市販の青汁 ⁵²⁾		冷凍	90~190
		粉末	410~3300
		粒状	640~3100
糸引き納豆			600
挽きわり納豆			930
モロヘイヤ	茎葉	生	640
かぶ	葉	生	340
ほうれん草	葉	生	270
からしな	葉	生	260
春菊	葉	生	250
小松菜	葉	生	210
クレソン	茎葉	生	190
にら	葉	生	180
にんじん	葉	生	160
ブロッコリー	花序	生	160
サニーレタス	葉	生	160
芽キャベツ	結球葉	生	150

2) ビタミン K 含量が 50~100 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ の食品

食品名	部位, 種類	状態	VK 含量 ($\mu\text{g}/100\text{ g}$)
油揚げ			68
キャベツ	結球葉	生	78
おくら	果実	生	71
さやいんげん	若ざや	生	60
白菜	結球葉	生	59

3) ビタミン K 含量が 50 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ 未満の食品

食品名	部位, 種類	状態	VK 含量 ($\mu\text{g}/100\text{ g}$)
さやえんどう	若ざや	生	47
アスパラガス	若芽	生	43
きゅうり	果実	生	34
えだまめ		生	30
レタス	結球葉	生	29
グリーンピース		生	27
日本カボチャ	果実	生	26
青ピーマン	果実	生	20
そらまめ	未熟豆	生	18
カリフラワー	花序	生	17
セロリー	葉柄	生	10
なす	果実	生	10
トマト	果実	生	4
にんじん	根, 皮付き	生	3
たけのこ	若茎	生	2
とうもろこし	未熟種子	生	1
大根	根, 皮付き	生	Tr
タマネギ	りん茎	生	Tr
ごぼう	根	生	Tr
芋類			(0) or Tr
果実類			(0) or Tr
穀類	米, パン, うどん, そば		(0) or (Tr)
レンコン	根茎	生	0
かぶ	根, 皮付き	生	0
きのこ類			0

4) 茶類

食品名	部位, 種類	状態	VK 含量 ($\mu\text{g}/100\text{ g}$)
緑茶類	玉露	茶	4000
		浸出液	Tr
	抹茶		2900
		茶	1400
	煎茶	浸出液	Tr
		浸出液	Tr
	ほうじ茶	浸出液	0
発酵茶類	玄米茶	浸出液	0
		浸出液	0
	ウーロン茶	浸出液	0
		茶	1500
麦茶		浸出液	6
		浸出液	0

< 本表中の記号 >

(0) : 推定値 0

Tr : 微量

(Tr) : 推定値 微量

< 参考資料 >

大川慎吾ほか. 臨床神経学. 1995 ; 35 : 806-7.³⁰⁾日本食品標準成分表⁵¹⁾坂牧成恵ほか. 食衛誌. 2006 ; 47 : 85-8.⁵²⁾