

ワルファリンとビタミンKの相互作用(PubMed検索)

＜有害性—ビタミンKあるいはビタミンK含有食品との相互作用一＞

＜論文の検索方法＞

文献検索: Pubmed

検査語: vitamin Kとwarfarin

検索期間: 1988/1/1以降(1回目検索: 2008/2/6、2回目検索: 2009/11/5に実施)

条件: 言語制限なし、human、Clinical trial、Meta-analysis、Randomized controlled trial、Case reports

検索した文献より、ビタミンKやそれを含む食品・補助食品とワルファリンとの相互作用を含む内容の文献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も同様な条件(ビタミンKやそれを含む食品・補助食品とワルファリン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。

＜論文の要約＞

ワルファリンとビタミンKの相互作用に関する文献(一次及び二次検索資料)を、各項目に従い要約した。研究デザイン、患者情報(年齢、性別、人種、被験者数、原疾患、併用薬の有無)、薬力学的パラメータとしてinternational normalized ratio(INR)値、併用した食品(ビタミンK)と薬物(ワルファリン)の種類、投与量と投与経路、摂取期間、エンドポイントおよび副作用の評価法、主なアウトカムや経過、著者のコメント、結論、キーワード、併用による有害性、Abstractorのコメント。

＜解析結果＞

全文献数: 28報、報告件数: 44件

＜ビタミンK含有食品、あるいは補助食品の種類＞

No.	食品名	報告件数(文献数)
1	納豆	13件(2報)
2	野菜(ほうれん草、ブロッコリー、キャベツ、レタス、カブ、カラシナ、人参、カリフラワー、グリーンピース、クレソン)	11件(8報)
3	栄養補助剤(Osmolite, Ensure, Ensure [®] Plus, Isocal, Nutrilite 330)	7件(7報)
4	ビタミンK含有マルチビタミン剤	4件(2報)
5	クロレラ	2件(2報)
6	その他の食品:アサクサノリ、緑茶、嗜みタバコ、ノニジュース	4件(4報)
7	通常の食事の影響(観察研究より)	3件(3報)

* 症例報告は例数毎に1件と数えた。

＜臨床研究の種類＞

No.	臨床研究の種類	報告件数(文献数)
1	データ統合型研究	なし
2	介入研究	4件(4報)
3	観察研究	4件(4報)
4	症例報告、ケースシリーズ	36件(21報)

* 1報はNo. 3と重複する

* 1報はNo. 2と重複する

＜参考資料(両者の併用による有害性の相互作用以外の内容で、関連の有りそうな文献)＞

No.	内容	報告件数(文献数)
1	納豆の調理方法	1件(1報)
2	ビタミンKの供給源について	1件(1報)
3	不安定なINRに対する低用量ビタミンKの補給効果(併用の有効性)	3件(3報)
4	クマリン系誘導体とビタミンK ₁ との相互作用に関する文献調査と、食事メニューの構築	1件(1報)
5	ワルファリン服用中の患者に対する、食事の管理(主にビタミンK)についての解説	1件(1報)

ワルファリンとビタミンKの相互作用(医中誌検索)

＜有害性—ビタミンKあるいはビタミンK含有食品との相互作用一＞

＜論文の検索方法＞

文献検索: 医学中央雑誌

検査語: vitamin Kとwarfarin

検索期間: 1983年以降(2009/5/26に検索実施)

条件: ヒト、会議録を除く

検索した文献より、ビタミンKやそれを含む食品・補助食品とワルファリンとの相互作用を含む内容の文献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も同様な条件(ビタミンKやそれを含む食品・補助食品とワルファリン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。

＜論文の要約＞

ワルファリンとビタミンKの相互作用に関する文献(一次及び二次検索資料)を、各項目に従い要約した。研究デザイン、患者情報(年齢、性別、人種、被験者数、原疾患、併用薬の有無)、薬力学的パラメータとしてinternational normalized ratio(INR)値、併用した食品(ビタミンK)と薬物(ワルファリン)の種類、投与量と投与経路、摂取期間、エンドポイントおよび副作用の評価法、主なアウトカムや経過、著者のコメント、結論、キーワード、併用による有害性、Abstractorのコメント。

＜解析結果＞

全文献数: 10報、報告件数: 16件

＜ビタミンK含有食品、あるいは補助食品の種類＞

No.	食品名	報告件数(文献数)
1	栄養補助剤(VK経腸栄養剤、フルカリック®、マルタミン®、ツインライン®)	8件(4報)
2	野菜(ブロッコリー、菜の花)	2件(1報)
3	クロレラ	2件(2報)
4	納豆	1件(1報) * 健常人対象試験
5	ビタミンK含有マルチビタミン剤	なし
6	その他の食品: 健康食品(ササロンとアルカロン)、野菜ジュース、大麦若葉	3件(3報)

* 症例報告は例数毎に1件と数えた。

＜臨床研究の種類＞

No.	臨床研究の種類	報告件数(文献数)
1	データ統合型研究	なし
2	介入研究	2件(1報)
3	観察研究	なし
4	症例報告、ケースシリーズ	14件(9報)

＜参考資料(両者の併用による有害性の相互作用以外の内容で、関連の有りそうな文献)＞

No.	内容	報告件数(文献数)
1	インターネット販売されている健康食品とワルファリンとの相互作用の危険性に関する調査	1件(1報)
2	ワーファリン服用患者におけるビタミンK含有製剤の投与指針	1件(1報)
3	青汁製品中のビタミンKの分析	1件(1報)
4	ワルファリンカリウムの薬効に影響を与えるビタミンK摂取量	1件(1報)

ワルファリンとビタミンKの相互作用(全体の検索結果)

<有害性—ビタミンKあるいはビタミンK含有食品との相互作用一>

<解析結果>

全文献数:38報、報告件数:60件

<ビタミンK含有食品、あるいは補助食品の種類>

No.	食品名	報告件数(文献数)
1	栄養補助剤(Osmolite, Ensure, Ensure® Plus, Isocal, Nutrilite 330、VK経腸栄養剤、フルカリック®、マルタミン®、ツインライン®)	15件(11報)
2	納豆	14件(3報) *うち、1件は健常人対象試験
3	野菜(ほうれん草、ブロッコリー、キャベツ、レタス、カブ、カラシナ、人参、カリフラワー、グリーンピース、クレソン、菜の花)	13件(9報)
4	クロレラ	4件(4報)
5	ビタミンK含有マルチビタミン剤(海外の報告のみ)	4件(2報)
6	その他の食品:アサクサノリ、緑茶、嗜みタバコ、ノニジュース、健康食品(ササロンとアルカロン)、野菜ジュース、大麦若葉	7件(7報)
7	通常の食事の影響(観察研究より、海外の報告のみ)	3件(3報)

* 症例報告は例数毎に1件と数えた。

<臨床研究の種類>

No.	臨床研究の種類	報告件数(文献数)
1	データ統合型研究	なし
2	介入研究	6件(5報)
3	観察研究	4件(4報)
4	症例報告、ケースシリーズ	50件(30報)

* 1報はNo. 3と重複する

* 1報はNo. 2と重複する

<参考資料(両者の併用による有害性の相互作用以外の内容で、関連の有りそうな文献)>

No.	内容	報告件数(文献数)
1	納豆の調理方法	1件(1報)
2	ビタミンKの供給源について	1件(1報)
3	不安定なINRに対する低用量ビタミンKの補給効果(併用の有効性)	3件(3報)
4	クマリン系誘導体とビタミンK ₁ との相互作用に関する文献調査と、食事メニューの構築	1件(1報)
5	ワルファリン服用中の患者に対する、食事の管理(主にビタミンK)についての解説	1件(1報)
6	インターネット販売されている健康食品とワルファリンとの相互作用の危険性に関する調査	1件(1報)
7	ワーファリン服用患者におけるビタミンK含有製剤の投与指針	1件(1報)
8	青汁製品中のビタミンKの分析	1件(1報)
9	ワルファリンカリウムの薬効に影響を与えるビタミンK摂取量	1件(1報)

ワルファリンとビタミンKの相互作用

文献のタイトルリスト:有害性(ビタミンKあるいはビタミンK含有食品との相互作用)

* 括弧内の文献No.は、臨床試験毎にまとめた表のNo.に相当する(左側の数字が2: 介入研究、3: 観察研究、4: 症例報告、ケースシリーズ)。

1. 納豆(PubMed:2報、医中誌:1報)

1.1 (4.10)	<摂取した食品、製品>	納豆
	<研究デザイン>	1) 症例報告(3症例、ワルファリン服用患者) 2) 納豆摂取試験-1(1人、正常人) 3) 納豆摂取試験-2(7人、正常人)
	<論文内容>	人工弁置換術後に抗凝固療法を受けている患者が納豆の摂取によりトロンボテスト値(TT値)が上昇した症例の報告と、その相互作用について検討を加えた。 工藤龍彦、内堀陽二、渥美和彦、沼尾嘉時、三浦勇、設楽正登、橋本明政
	<論文情報>	抗凝固療法中の納豆によるワルファリン拮抗作用 医学のあゆみ、104 : 36-38, 1978
	<PMID>	Pubmed 記載なし
	<結論>	納豆の摂取量、摂取期間、さらに個人差など検討を要する問題は残されているが、抗凝固療法中の患者にとって、納豆は疑わしいリスクファクターであり、食事指導に際する注意が必要であると思われる。
1.2 (4.11)	<摂取した食品、製品>	納豆
	<研究デザイン>	1) 症例報告(10症例、ワルファリン服用患者) 2) 納豆摂取によるトロンボテスト値(TT値)への影響の検討(1人、正常人) 3) 血清中ビタミンKレベルの測定(10人、肝機能正常者)
	<論文内容>	人工弁置換術後に抗凝固療法を受けている患者が納豆の摂取によりトロンボテスト値(TT値)が上昇した症例の報告と、その相互作用について検討を加えた。
	<論文情報>	Kudo T. Warfarin antagonism of natto and increase in serum vitamin K by intake of natto. Artery. 1990;17(4):189-201
	<PMID>	2360879
	<結論>	納豆の摂食により血清中ビタミンKレベルの増加することから、抗凝固治療中の患者は多量の納豆の摂食を制限することを推奨する。
1.3 (2.5) <医中誌>	<摂取した食品、製品>	納豆、クロレラ
	<研究デザイン>	健常人を対象とした少量の納豆およびクロレラの単回摂取試験(クロスオーバー法、13人)
	<論文内容>	ビタミンKを多量に含む食品は、ワルファリンに対し拮抗的に作用し、その代表的食品である納豆は凝固能に変動を及ぼすことが知られている。しかし、摂取量についてどの程度の制限をするべきかという基準ではなく、日常の服薬使用上の問題となっている。実際、臨床現場におけるワルファリン服用患者に対する服薬指導では、「納豆は絶対に食べないで下さい」と指導する者もいれば、「納豆は食べ過ぎないで下さい」と指導する者もあり、その見解は定まっていない。そこで、今回は、健常人に少量の納豆を摂取させ、ビタミンK血中濃度などの変動を調べることにより、間接的にはあるが、ワルファリン服用患者の納豆摂取の問題について考察を加えることにした。また、ビタミンKを多く含むと言われているクロレラ食品の摂取についても検討した。
	<論文情報>	納豆及びクロレラ食品摂取による血中ビタミンK及び凝固系への影響 ワルファリンの適正な使用のために 下平秀夫、天谷美和、朝長文彌、首藤裕、工藤龍彦 医薬ジャーナル 33巻10号 Page2559-2564(1997.10)
	<PMID>	
	<結論>	ワルファリンによる抗凝固療法施行中の患者では、たとえ少量の納豆であっても、厳格に摂取を制限する必要がある。さらに、クロレラ食品も、健康食品であることから長期間摂取を継続することを考慮すると、摂取を控える必要がある。

2. 野菜(PubMed:8報、医中誌:1報)

2.1 (2.1)	<摂取した食品、製品>	ブロッコリー、ほうれん草、ワイン、ビタミンK製剤(Konakion®)
	<研究デザイン>	(介入試験)
	<論文内容>	ワルファリン治療において、ビタミンKを豊富に含む食料品(ブロッコリー、ほうれん草)やワインの摂取の影響を検討した。
	Karlson B, Leijd B, Hellström K	On the influence of vitamin K-rich vegetables and wine on the effectiveness of warfarin treatment. Acta Med Scand. 1986;220(4):347-50.
	<PMID>	3541503
	<結論>	抗凝固治療中、ビタミンKが豊富な食品(250 µg程度)の摂取は、一度あれば問題ないかもしれないが、継続して摂取すると悪影響を及ぼす可能性がある。
2.2 (2.2)	<摂取した食品、製品>	ビタミンKの豊富な野菜(ほうれん草、ブロッコリー、芽キャベツ、レタス) ビタミンKの乏しい野菜(トマト、キュウリ、ジャガイモ、タマネギ) ビタミンK製剤(フイナジオ)
	<研究デザイン>	無作為試験(Randomized study)
	<論文内容>	ワルファリンによる抗凝固状態の安定性に対する、ビタミンKが豊富あるいは乏しい野菜の摂取の影響を検討した。
	Pedersen FM, Hamberg O, Hess K, Ovesen L.	The effect of dietary vitamin K on warfarin-induced anticoagulation. J Intern Med. 1991 Jun;229(6):517-20
	<PMID>	2045759
	<結論>	1日でも食事由来のビタミンK摂取量がおよそ1000 µg増加すると、血漿凝固活性の望ましくない増加を数日間引き起こす。また、継続して摂取することによりこの作用は倍加し、通常の食事を再開しても数日間は弊害が続くことが示唆された。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。
2.3 (2.3)	<摂取した食品、製品>	ビタミンKが豊富な食品、ビタミンKが枯渇した食品
	<研究デザイン>	1) 後ろ向き試験: 観察的プロトコル(Observational protocol) 2) 前向き試験: 無作為クロスオーバー試験(Randomized crossover protocol)
	<論文内容>	食事由来のビタミンK摂取と抗凝固治療の不安定性についての関連性を明らかにする目的で、後ろ向きおよび前向き試験を実施した。
	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 May 15;116(10):651-6
	<PMID>	15121490
	<結論>	ビタミンK摂取量の変化は、経口抗凝固治療薬を服用している患者のINRを変動させる重要な一因である。
2.3 (3.2)	<摂取した食品、製品>	通常の食事<ビタミンKの豊富な11種の食品(ブロッコリー、カリフラワー、緑茶、レバー、キャベツ、グリーンピース、レタス、ホウレンソウ、クレソン、新キャベツ、他の葉野菜)>
	<研究デザイン>	1) 後ろ向き試験: 観察的プロトコル(Observational protocol) 2) 前向き試験: 無作為クロスオーバー試験(Randomized crossover protocol)
	<論文内容>	食事由来のビタミンK摂取と抗凝固治療の不安定性についての関連性を明らかにする目的で、後ろ向きおよび前向き試験を実施した。
	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 May 15;116(10):651-6
	<PMID>	15121490
	<結論>	ビタミンK摂取量の変化は、経口抗凝固治療薬を服用している患者のINRを変動させる重要な一因である。
2.4 (4.5)	<摂取した食品、製品>	減量目的で野菜中心の食事
	<研究デザイン>	(ワルファリン抵抗性の原因についての検討)
	<論文内容>	ワルファリン抵抗性を発症した患者に対し、その原因を明らかにするため、ワルファリンの薬物動態を調べ、ワルファリン抵抗性に対する高ビタミンK食の摂取の影響について検討した。
	Qureshi GD, Reinders TP, Swint JJ, Slate MB.	Acquired warfarin resistance and weight-reducing diet. Arch Intern Med. 1981 Mar;141(4):507-9.
	<PMID>	7212893
	<結論>	減量目的で野菜中心の食事を摂取している患者においては、食事由来のビタミンK摂取量の増加に続発する相対的なワルファリン抵抗性を引き起こす可能性がある。
2.5 (4.6)	<摂取した食品、製品>	ブロッコリー
	<研究デザイン>	症例報告(Case reports、2症例)
	<論文内容>	退院後、患者の通常の食生活(ブロッコリーの多量摂取)を再開したことにより、ワルファリン耐性が引き起こされた症例の報告である。
	Kempin SJ.	Warfarin resistance caused by broccoli. N Engl J Med. 1983 May 19;308(20):1229-30
	<PMID>	6843604
	<結論>	ワルファリン耐性が認められる患者は、特に最近の食事歴(ブロッコリー等の生野菜を頻繁に摂取していないか)に注意すべきである。
2.6 (4.7)	<摂取した食品、製品>	葉野菜のサラダ(レタス、カブ、カラシナ、ブロッコリー)
	<研究デザイン>	症例報告(Case reports、1症例)
	<論文内容>	減量目的で葉野菜中心の食事内容への変化がワルファリン治療の抵抗性を引き起こし、深刻な臨床的帰結(心筋梗塞)を招いた症例報告である。
	Walker FB 4th.	Mycocardial infarction after diet-induced warfarin resistance. Ann Intern Med. 1984 Oct;144(10):2089-90.
	<PMID>	6486994
	<結論>	食事由来のビタミンKの過剰摂取によるワルファリン抵抗性は、プロトロンビン時間を標準化するだけでなく、臨床的に深刻な合併症を引き起こす。医療従事者は、ワルファリン服用中の全患者に対し、食事由来のビタミンK摂取の激変のリスクについて教育し、高ビタミンK食に続発する“低抗凝固状態(underanticoagulation)”にならないようにすべきである。
2.7 (4.12)	<摂取した食品、製品>	ブロッコリー、豚レバー
	<研究デザイン>	症例報告(Case reports、2症例)
	<論文内容>	食習慣の大きな変更により、生死に関わる合併症を伴う抗凝固状態の変動を生じた2人の患者の症例である。
	Chow WH, Chow TC, Tse TM, Tai YT, Lee WT.	Anticoagulation instability with life-threatening complication after dietary modification. Postgrad Med J. 1990 Oct;66(780):855-7
	<PMID>	2099431
	<結論>	長期にわたる経口抗凝固薬服用患者が食事内容を変更する場合、ビタミンK摂取量を慎重に検討し、その結果として生じる変化を注意深く評価する必要がある。また、抗凝固状態が安定するまでINRを頻回にモニターすべきである。さらに、生死に関わるような合併症を予防するため、食事内容の大幅な変更(特にビタミンKを豊富に含むような食品)は避けるようにする。

2.8 (4.17)	<摂取した食品、製品>	人参
	<研究デザイン>	症例報告(Case reports、1症例)-letterより-
	<論文内容>	ワルファリン服用中の患者において、ビタミンKを含む人参の急な摂取中断により、鼻血が認められた症例の報告である。
	<論文情報>	Beanland DR, Dorsey DA. Monitoring warfarin therapy. Am Fam Physician. 1999 Sep 1;60(3):764, 766
	<PMID>	10498107
	<結論>	鼻血の原因は、ビタミンKの供給源となる人参の過量摂取の急激な中断によると思われる。
2.9 (4.22) <医中註>	<摂取した食品、製品>	症例1) ブロッコリー、症例2) 菜の花
	<研究デザイン>	症例報告(2症例)
	<論文内容>	ワルファリン服用患者が、ビタミンKを多く含む野菜の多量摂取を開始したために、ワルファリン作用が減弱した症例報告である。
	<論文情報>	【栄養力UP NST症例集】薬剤-栄養素相互作用 薬剤-栄養素相互作用が問題となつた4例 片多史明 臨床栄養 別冊栄養力UP NST症例集 Page141-144(2008.08)
	<PMID>	
	<結論>	ワルファリン内服患者の食事指導上重要なのは、ビタミンK過剰摂取の禁止とともに、摂取量の極端な変動を避けることである。

3. 栄養補助剤(PubMed:7報、医中誌:4報)

3.1 (4.1)	<摂取した食品、製品>	Osmolite
	<研究デザイン>	症例報告(Case reports、1症例)-letterより-
	<論文内容>	市販の栄養補助剤Osmoliteに含まれるビタミンKにより、ワルファリン拮抗作用が生じた症例である。
	<論文情報>	Lader E, Yang L, Clarke A. Warfarin dosage and vitamin K in Osmolite. Ann Intern Med. 1980 Aug;93(2):373-4.
	<PMID>	7406391
	<結論>	医療従事者は、栄養補助剤もビタミンK1の供給源であり、ワルファリンによる抗凝固治療を妨害する可能性があることを認識すべきである。
3.2 (4.2)	<摂取した食品、製品>	Ensure
	<研究デザイン>	症例報告(Case reports、1症例)-letterより-
	<論文内容>	自己判断で摂取を開始した栄養製剤からのビタミンK補給により、抗凝固薬の抵抗性を発症した症例である。
	<論文情報>	O'Reilly RA, Rytand DA. "Resistance" to warfarin due to unrecognized vitamin K supplementation. N Engl J Med. 1980 Jul 17;303(3):160-1.
	<PMID>	7383081
	<結論>	多くの液体栄養製剤は”隠れた”ビタミンK補給の供給源であり、経口抗凝固薬に対し一過性の後天的抵抗性を引き起こす。
3.3 (4.3)	<摂取した食品、製品>	Ensure Plus
	<研究デザイン>	症例報告(Case reports、1症例)
	<論文内容>	多量のビタミンKを含有する栄養補助食品Ensure Plusの摂取により、ワルファリン耐性が生じた症例である。
	<論文情報>	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(4):171-2.
	<PMID>	7214706
	<結論>	栄養失調はがん患者においてしばしば問題となり、栄養補助剤は全体的な管理において重要な役割を担う。しかし、これらの患者は静脈血栓症や血栓塞栓症の発症率が高いため、ワルファリンのような抗凝固薬服用患者を治療する医師は、様々な栄養補助剤の栄養成分(表1)と起こり得る副作用を認識すべきである。
3.4 (4.4)	<摂取した食品、製品>	Ensure
	<研究デザイン>	症例報告(Case reports、1症例)-letterより-
	<論文内容>	液体栄養製剤中の認識されていないビタミンK補給により、ワルファリン抵抗性が生じた症例である。
	<論文情報>	Lee M, Schwartz RN, Sharifi R. Warfarin resistance and vitamin K. Ann Intern Med. 1981 Jan;94(1):140-1.
	<PMID>	7447217
	<結論>	ワルファリンコントロールが困難な場合に遭遇したら、ビタミンK含有食品を摂取していないかどうか、確認すべきである。
3.5 (4.8)	<摂取した食品、製品>	Isocal
	<研究デザイン>	症例報告(Case reports、1症例)
	<論文内容>	ビタミンKを多く含む経腸栄養剤により、経口抗凝固薬に対し抵抗性を引き起こした症例である。
	<論文情報>	Watson AJ, Pegg M, Green JR. Enteral feeds may antagonise warfarin. Br Med J (Clin Res Ed). 1984 Feb 18;288(6416):557.
	<PMID>	6421377
	<結論>	経口抗凝固薬服用患者が経腸栄養剤摂取を開始あるいは中断するときは、プロトロンビン比を頻繁に測定することが必要である。特に、患者が経腸栄養剤から通常食に戻る時は、リスクが上昇する可能性があり、知らぬ間に過剰な抗凝固状態になるかもしれない。
3.6 (4.9)	<摂取した食品、製品>	Nutrilite 330
	<研究デザイン>	症例報告(Case reports、1症例)
	<論文内容>	減量目的で栄養補助食品を利用したダイエット食事療法の開始により、プロトロンビン時間の変化が生じた症例である。
	<論文情報>	Oren B, Shvartzman P. Unsuspected source of vitamin K in patients treated with anticoagulants: a case report. Fam Pract. 1989 Jun;6(2):151-2
	<PMID>	2663579
	<結論>	本症例より、ワルファリンと相互作用を起こしうる薬物の摂取に関して、次のような忠告を適用すべきである: 1. 抗凝固薬治療を開始する前に、食事歴を調査する。 2. 抗凝固治療中の患者は、食事内容の変化を報告するよう指導する。 3. プロトロンビン時間の安定性に問題がある患者は、食事内容の変化について調査する。 4. 製造業者は、栄養補助食品中のビタミンK含量を報告する。
3.7 (4.15)	<摂取した食品、製品>	Ensure Liquid
	<研究デザイン>	症例報告(Case reports、1症例)。*ビタミンKとワルファリンの相互作用において、“有効性の内容の文献”と重複する。
	<論文内容>	ビタミンKを含む栄養補助剤の不定期な摂取により、INRが変動した症例である(症例-3)。
	<論文情報>	Brigden ML. When bleeding complicates oral anticoagulant therapy. How to anticipate, investigate, and treat. Postgrad Med. 1995 Sep;98(3):153-4, 159-62, 164-5
	<PMID>	7675740
	<結論>	ビタミンKの摂取量を有意に変化させる食事の変更には、細心の注意を払うべきである。特にINRが治療域内にあっても臨床的に重大な病変に遭遇する可能性があるので、血尿や胃腸出血の有無は常に評価すべきである。また、出血がなくINRの軽微な延長のときは見守り、活発な出血がある患者に対してはビタミンKの投与や他の薬物手段が必要になるかもしれない。
3.8 (4.23) <医中誌>	<摂取した食品、製品>	ビタミンK高含有経腸栄養剤
	<研究デザイン>	症例報告(2症例)
	<論文内容>	ビタミンK高含有経腸栄養剤(VK経腸栄養剤)は、シソ油を配合したんぱく質を日本人の摂取パターンに近づけた経腸栄養剤であり、臨床ではよく利用されている。ワルファリン服用患者における経腸栄養剤の投与に関して臨床的に検討した報告は少ない。そこで、ビタミンK摂取量がPT-INR(prothrombin time-international normalized ratio)へ及ぼす影響について検討した。
	<論文情報>	奥村仙示、廣瀬美和、武田英二 栄養・評価と治療 25巻6号 Page481-484(2008.12)
	<PMID>	多量のワルファリンの投与は出血の危険性を増大させる。また、VKによる抗凝固抑制効果は数時間持続するため、ワルファリンを增量させるVKの過剰摂取には注意し、ワルファリン投与時のVK経腸栄養剤の使用は第一選択としては避け、ワルファリン投与時にはPT-INRおよびVK摂取量を注意深く観察することが必要と考えられた。
	<結論>	

3.9 (4.24) <医中誌>	<採取した食品、製品>	中心静脈栄養総合ビタミン剤(フルカリック®)
	<研究デザイン>	症例報告(3症例)
	<論文内容>	下越病院のワルファリン服用患者のうち、総合ビタミン剤含有高カロリー輸液であるフルカリック®を併用した3症例において、フルカリック®投与前後のワルファリン用量と血液凝固能の変化を調査した。 フルカリック®とワルファリンが併用された理由は、高カロリー輸液処方時の医師の認識不足と、当時、薬剤課でフルカリック®調剤時に内服投薬歴を確認していなかったことが原因と考えられる。
	<論文情報>	ワルファリンカリウムと中心静脈栄養総合ビタミン剤の相互作用 三星知、山田仁志、稻月幸範、須貝聰、鈴木憲、古田将彦、平田憲雄 日本病院薬剤師会雑誌 43巻7号 Page907-911(2007.07)
	<PMID>	
	<結論>	ワルファリン服用患者が総合ビタミン剤含有高カロリー輸液であるフルカリック®を併用すると、平均ワルファリン投与量は約2倍有意に増加し、トロンボテスト値の変動幅は16%だった。従って、ワルファリン服用患者に中心静脈栄養を施行し総合ビタミン剤を投与する場合、ビタミンK非含有総合ビタミン剤の選択が必要である。しかし、ビタミンK非含有総合ビタミン剤の長期使用は、ビタミンK欠乏症となる可能性がある。脂肪乳剤のビタミンK含量は100 µg/日以下と予測されているので、脂肪乳剤の併用により、血液凝固能への影響を最小限にしながらビタミンKの補給が可能と考えられる。
	<採取した食品、製品>	高カロリー輸液に混合された総合ビタミン剤(マルタミン®)
	<研究デザイン>	症例報告(1症例)
3.10 (4.25) <医中誌>	<論文内容>	短腸症候群患者に対しワルファリンが投与されたが、高カロリー輸液に混合されたマルタミン®に含有されていたメナテレノンの投与とその中止により、INRのコントロールが不良になった症例である。また、本症例の患者には認知症があり、服薬指導が困難なため、薬剤管理指導業務が実施されていなかった。
	<論文情報>	服薬指導困難患者への薬学的処方支援の必要性 短腸症候群患者におけるワルファリンコントロールの症例検討 植木哲也、吉田哲夫 日本病院薬剤師会雑誌 41巻7号 Page863-866(2005.07)
	<PMID>	
	<結論>	本症例のワルファリンコントロールに最も影響を与えた原因是、高カロリー輸液に混合されたマルタミン®に含有されているメナテレノンの投与とその中止であり、さらに、タンニン酸アルブミン/天然ケイ酸アルミニウムも何らかの影響を与えたと考えられる。本症例の患者は認知症があり服薬指導が困難なため、薬剤管理指導業務が実施されていなかった。ワルファリンのような特に注意すべき薬物が処方された患者に対し、内服薬や注射剤を含めた薬歴管理は重要であり、服薬指導困難な患者にも行われるべきである。
	<採取した食品、製品>	ツインライン®
3.11 (4.26) <医中誌>	<研究デザイン>	症例報告(2症例)
	<論文内容>	抗凝固療法中の重度脳梗塞後遺症患者における在宅栄養管理としてツインライン®による胃瘻からの経管栄養法を実施したところ、ワルファリン®を增量しても凝固能亢進を抑制することが出来ず、脳梗塞再発の危険性が危惧される状態になった2症例についての報告である。
	<論文情報>	ワルファリンカリウム効果がツインライン®で減弱された2例 斎藤節子、野水みさ子、山川良一、栗森和明 栄養-評価と治療 17巻2号 Page291-295(2000.05)
	<PMID>	
	<結論>	ワルファリンによる抗凝固療法を実施するには、この効果に影響を与える食物や併用薬剤に十分に配慮し、凝固能をコントロールすることが重要である。本症例より、ワルファリンカリウム投与中の患者の経腸栄養剤としては、エンシュア®・リキッドが適切ではないかと考えられた。

4. ビタミンK含有マルチビタミン剤:4件(2報)

4.1 (2.4)	<採取した食品、製品>	ビタミンK含有マルチビタミン剤
	<研究デザイン>	前向き非盲検比較試験(Prospective open-label controlled trial)
	<論文内容>	低および通常のビタミンK ₁ 状態のワルファリン服用患者において、低用量のビタミンK ₁ を含む市販のマルチビタミン剤摂取の影響を検討した。
	<論文情報>	Kurnik D, Loebstein R, Rabinovitz H, Austerweil N, Halkin H, Almog S.
		Over-the-counter vitamin K ₁ -containing multivitamin supplements disrupt warfarin anticoagulation in vitamin K ₁ -depleted patients. A prospective, controlled trial. Thromb Haemost. 2004 Nov;92(5):1018-24
	<PMID>	15543329
	<結論>	血漿中低ビタミンK ₁ レベルの抗凝固治療中患者は、市販のビタミンK ₁ 含有マルチビタミン剤摂取によりINRが低下した。これより、この患者は少量のビタミンK ₁ 摂取であっても敏感に反応し、抗凝固状態の安定性を危険にさらすことが示唆された。
4.2 (4.19)	<採取した食品、製品>	ビタミンK含有マルチビタミン剤
	<研究デザイン>	症例報告(Case reports、3症例)、ビタミンK欠損者の調査
	<論文内容>	25 µgのビタミンK ₁ 含有マルチビタミン剤を日常的に摂取開始あるいは中断した結果、international normalized ratio (INR)が治療域以上あるいは以下になった3人の患者(うち2人は重大な合併症を併発)についての報告である。ビタミンK ₁ 欠損症の有病率(血漿中ビタミンK ₁ レベル)の調査も行った。
	<論文情報>	Kurnik D, Lubetsky A, Loebstein R, Almog S, Halkin H.
		Multivitamin supplements may affect warfarin anticoagulation in susceptible patients. Ann Pharmacother. 2003 Nov;37(11):1603-6
	<PMID>	14565795
	<結論>	著者らのクリニックに通院する患者の12%は低ビタミンK ₁ レベルだったので、このような低ビタミンK ₁ 状態の患者は少量のビタミンK ₁ 摂取による変化に対してもINRが過敏に反応すると推測している。抗凝固治療中の患者は、ビタミンK含有マルチビタミン剤の使用を報告し、臨床医は抗凝固治療を受けている患者において、特にINRの予期しない変化に遭遇したとき、そのようなサプリメントの使用について定期的に調査するべきである。

5. クロレラ(PubMed:2報、医中誌:2報)

5.1 (4.13)	<採取した食品、製品>	クロレラ
	<研究デザイン>	症例報告(Case reports、1症例)-letterより-
	<論文内容>	クロレラ摂取開始により、ワーファリンの抗凝固作用が減弱した症例である。 須田光明
	<論文情報>	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、82(2): 137 1993
	<PMID>	Pubmed 記載なし
	<結論>	クロレラはワルファリンの抗凝固作用を減弱するので注意が必要である。
	<採取した食品、製品>	クロレラ
5.2 (4.14)	<研究デザイン>	症例報告(Case reports、1症例)
	<論文内容>	クロレラ摂取開始により、ワルファリン拮抗作用が生じた症例である。
	<論文情報>	Ohkawa S, Yoneda Y, Ohsumi Y, Tabuchi M. [Warfarin therapy and chlorella] Rinsho Shinkeigaku. 1995 Jul;35(7):806-7
	<PMID>	8777808
	<結論>	クロレラは摂取量と摂取期間、個人差を考慮すべきであるが、ワルファリンの効果を減弱させる因子である可能性を含む。今後、ワルファリン治療中の患者でTT値に変動が見られるときは、クロレラの摂取も確認する必要がある。
	<採取した食品、製品>	納豆、クロレラ
	<研究デザイン>	健常人を対象とした少量の納豆およびクロレラの単回摂取試験(クロスオーバー法、13人)
5.3 (2.5) <医中誌>	<論文内容>	健常人に少量の納豆を摂取させ、ビタミンK血中濃度などの変動を調べることにより、間接的にではあるが、ワルファリン服用患者の納豆摂取の問題について考察を加えた。また、ビタミンKを多く含むと言われているクロレラ食品の摂取についても検討した。
	<論文情報>	納豆及びクロレラ食品摂取による血中ビタミンK及び凝固系への影響 ワルファリンの適正な使用のために 下平秀夫、天谷美和、朝長文彌、首藤裕、工藤龍彦 医薬ジャーナル 33巻10号 Page2559-2564(1997.10)
	<PMID>	
	<結論>	ワルファリンによる抗凝固療法施行中の患者では、たとえ少量の納豆であっても、厳格に摂取を制限する必要がある。さらに、クロレラ食品も、健康食品であることから長期間摂取を継続することを考慮すると、摂取を控える必要がある。
	<採取した食品、製品>	クロレラ含有『緑茶』
	<研究デザイン>	症例報告(1症例)
	<論文内容>	ワルファリンとクロレラ含有『緑茶』との併用によって血液凝固能管理に苦慮した症例の報告である。
5.4 (4.27) <医中誌>	<論文情報>	健康食品の血液凝固抑制作用への影響 戸倉由美子、佐々木英雄、成瀬国男、川井正光、塚本久之、斎竹達郎、神谷勝、平野喜代実 日本病院薬剤師会雑誌、40: p949-950. 2004
	<PMID>	
	<結論>	ワルファリン服用患者がクロレラ含有『緑茶』を併用すると、抗凝固作用の減弱の可能性があるので、その摂取は控えるべきである。また、健康食品の使用が薬物療法や食事療法に影響を与える可能性は、相互作用だけではなく、健康食品の多種類使用による成分の重複投与や過剰摂取も考えられるため、患者が使用する際に適切な情報提供をしていくことが今後の薬剤管理指導業務において必要と思われる。

6. その他の食品(PubMed:アサクサノリ、緑茶、嗜みタバコ、ノニジュース)、(医中誌:野菜ジュース、ササロンとアルカロン、大麦若葉)

6.1 (4.18)	<摂取した食品、製品>	アサクサノリ
	<研究デザイン>	症例報告(Case reports、1症例)
	<論文内容>	ワルファリン服用中の患者が、海藻のアサクサノリを含むすしを多量に摂取し、international normalized ratio (INR)が変化した患者の症例である。
	<論文情報>	Bartle WR, Madorin P, Ferland G. Seaweed, vitamin K, and warfarin. Am J Health Syst Pharm. 2001 Dec 1;58(23):2300
	<PMID>	11763808
	<結論>	アサクサノリを含むすしや他の食品はビタミンK含有性食品のリストに含めるべきであり、これらは目標INRの維持を(一時的に)妨げるかもしれない。しかし、ビタミンK摂取による変化が一時的であれば、ワルファリン投与量の変化を必要としないだろう。
6.2 (4.16)	<摂取した食品、製品>	緑茶
	<研究デザイン>	症例報告(Case reports、1症例)
	<論文内容>	緑茶とワルファリンの相互作用についての症例である。
	<論文情報>	Taylor JR, Wilt VM. Probable antagonism of warfarin by green tea. Ann Pharmacother. 1999 Apr;33(4):426-8
	<PMID>	10332534
	<結論>	ワルファリンは非常に有効性の高い経口抗凝固薬であるが、他の薬物、食品や病状との相互作用の可能性があるため緊密なモニタリングが必要である。ビタミンKはワルファリンの作用に拮抗することがよく知られているので、ビタミンKのあまり知られていない供給源を明らかにすることは重要である。淹れたお茶ではビタミンK量が低くなるが、このケースでは大量の緑茶の飲用により、INRが臨床的に有意な変化を起こしたことを探している。それゆえ、ワルファリンを服薬している患者にインタビューするときは、薬剤師が飲食物の変化について定期的に調査することが絶対必要である。
6.3 (4.20)	<摂取した食品、製品>	嗜みタバコ
	<研究デザイン>	症例報告(Case reports、1症例)
	<論文内容>	多くの心血管系イベント歴のある患者において、ワルファリン治療中に嗜みタバコを使用したときの有害作用についての症例である。
	<論文情報>	Kuykendall JR, Houle MD, Rhodes RS. Possible warfarin failure due to interaction with smokeless tobacco. Ann Pharmacother. 2004 Apr;38(4):595-7
	<PMID>	14766993
	<結論>	数回にわたる心筋梗塞や脳卒中歴のある患者のワルファリン治療の弊害の例である。この患者の循環器系疾患の進行に対し、嗜みタバコの長期かつ過剰に使用したことの影響は無視できない。ワルファリン服用中に嗜みタバコを使用することは、多くの患者に対し注意する必要がある。この相互作用は、フィロキノンを含めたタバコに含まれる薬理学的に活性のある置換基に関連している可能性がある。ワルファリン治療中に嗜みタバコを使用している患者は、INR、血漿中ワルファリン濃度と血清中ビタミンKレベルのモニタリングを慎重に行うべきである。
6.4 (4.21)	<摂取した食品、製品>	ノニジュース
	<研究デザイン>	症例報告(Case reports、1症例)-letterより-
	<論文内容>	人工心臓弁を使用している患者において、抗血液凝固剤の服用中、ビタミンKを含む“ノニ”摂取のために耐性が生じた症例である。
	<論文情報>	Carr ME, Klotz J, Bergeron M. Coomadin resistance and the vitamin supplement "Noni". Am J Hematol. 2004 Sep;77(1):103
	<PMID>	15307118
	<結論>	多くの患者はサプリメントを医薬品と考えておらず、“薬物相互作用”を考慮していないかもしれない。もし、ワルファリンや抗血液凝固剤を服用しているなら、“ノニジュース”は飲まないように！
6.5 (4.28) <医中誌>	<摂取した食品、製品>	健康食品(ササロン、アルカロン)
	<研究デザイン>	症例報告(1症例)
	<論文内容>	僧帽弁狭窄症に心房細動を合併すると左心房に血栓を形成する頻度が高くなり、この血栓形成を予防するためにワルファリンが用いられる。今回は、ワルファリンを規則正しく服用していたにもかかわらず、ビタミンKを多く含む健康食品の摂取によりトロンボテスト値が急上昇し、大腿動脈塞栓症をきたした症例の報告である。
	<論文情報>	健康食品摂取後にwarfarinの作用が弱まり大腿動脈塞栓症を発症した僧帽弁狭窄症の1例 松井健一、五艘有紀子、中川圭子、平井忠和、亀山智樹、能澤孝、麻野井英次、井上博 心臓 33巻6号 Page525-528(2001.06)
	<PMID>	
	<結論>	健康食品には、その性格上特定の栄養素が添加されていることがある。患者はその症状の軽減を求める、あるいは「健康」の文字に期待して健康食品を口にすることが予想される。ワルファリン使用中の患者には、納豆やビタミンKを多く含有する野菜に関する注意以外に、健康食品を摂取する際にはその成分にビタミンKが含有されていないことを確認する必要がある。
6.6 (4.29) <医中誌>	<摂取した食品、製品>	野菜ジュース
	<研究デザイン>	症例報告(1症例)
	<論文内容>	ワルファリン服用患者を診るときには、同時に服用している薬剤や各検査データ、食事や家族の認識などまで、個々の患者を取り囲む環境に注意を払う必要がある。今回、種々の要因によりトロンボテスト値(TT値)が変動した1患者に注目し、ワルファリン適正使用のために心掛けていなければならないことは何かを検討した。
	<論文情報>	Warfarin服用患者のトロンボテスト(TT)値変動に対する考察を含めた1症例 中川愛子、吉田稔、横山真也、岡比佐志、山下光久、青木秀俊 旭川市立病院医誌 30巻1号 Page47-50(1998.10)
	<PMID>	
	<結論>	今回はワルファリンを抗生物質、ステロイドとの併用について考察したが、1例にすぎず、今後も課題を持って個々のケースにあたることが大事である。また、ワルファリン服用患者にとって重要なビタミンK含有量は一般市販食品には全く記載されておらず、たとえ服薬指導の際にワルファリンとビタミンKの関わりを認識してもらつとしても、知らずに摂取してしまう可能性は大いにある。また、逆に分からぬために不安が増して問題ない量なのに制限してしまうこともあります。食べ物はヒトにとって常に関わり深く切り離せないものであるだけに、様々な食品と薬物との相互作用は重要である。
6.7 (4.30) <医中誌>	<摂取した食品、製品>	大麦若葉
	<研究デザイン>	症例報告(1症例)
	<論文内容>	ワーファリンを服用している患者が、サプリメント「大麦若葉」を使用して、ワーファリン効果の相殺と筋肉由来酵素の著明な上昇を経験した報告である。
	<論文情報>	「大麦若葉」と「ワーファリン」との併用により高度の生化学異常を来たした1例 中東真紀、石倉紀男 名古屋経済大学自然科学研究会会誌、40: p1-6, 2006
	<PMID>	
	<結論>	心房細動、心臓弁置換術、心筋梗塞など血栓予防のためワーファリンを服用している患者は増加傾向にある。またサプリメントを常用する人も増加している。この結果、予期しない相互作用の出現する確率が高まっている。ワーファリン服用中の患者がサプリメントを希望する場合、ビタミンKの含有を吟味する指導が重要である。また、予期しない生化学異常の出現の際、薬の副作用以外にサプリメントの併用が原因の可能性であることを念頭に置くべきである。

7. 通常の食事の影響(観察研究より) : 3件(3報)

7.1 (3.1)	<研究デザイン>	観察研究(Observational study)
	<論文内容>	通常食を摂取している患者を対象に、ワルファリン必要量に対する日々のビタミンK摂取の影響について検討した。
	<論文情報>	Lubetsky A, Dekel-Stern E, Chetrit A, Lubin F, Halkin H. Vitamin K intake and sensitivity to warfarin in patients consuming regular diets. <i>Thromb Haemost.</i> 1999 Mar;81(3):396-9.
	<PMID>	10102468
	<結論>	通常食を摂取している抗凝固治療中の患者の32%は、250 µg/日以上のビタミンK摂取によりワルファリン感受性が低下していた。
7.2 (3.3)	<研究デザイン>	(観察研究)
	<論文内容>	食事からのビタミンKと脂肪の摂取、血漿中ビタミンK濃度およびワルファリンによる抗凝固の反応性との関連性について検討した。
	<論文情報>	Khan T, Wynne H, Wood P, Torrance A, Hankey C, Avery P, Kesteven P, Kamali F. Dietary vitamin K influences intra-individual variability in anticoagulant response to warfarin. <i>Br J Haematol.</i> 2004 Feb;124(3):348-54.
	<PMID>	14717783
	<結論>	一定量のビタミンKを補給することは、抗凝固能の変動を減少しワルファリン療法の安全性を高める。
7.3 (3.4)	<研究デザイン>	(観察研究)
	<論文内容>	抗凝固能の不安定な患者のビタミンK摂取量とワルファリン反応性との関係について検討した。
	<論文情報>	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. <i>Thromb Haemost.</i> 2005 May;93(5):872-5.
	<PMID>	15886802
	<結論>	ビタミンKを日々補給することは抗凝固能を安定させるための代替法であり、抗凝固の不安定性に対する食事由来のビタミンK摂取量の変動の影響は少ないと考えられる。しかし、まだこの可能性についてはさらなる評価が必要である。

ワルファリンとビタミンKの相互作用

文献のタイトルリスト:参考資料

1. 納豆の調理方法:1件(1報)

1	<研究デザイン>	(臨床試験)
	<論文内容>	ワルファリン服用中の患者が急激な血漿中ビタミンK濃度上昇を起こさないため適切な納豆の調理方法の検討
	<論文情報>	Homma K, Wakana N, Suzuki Y, Nukui M, Daimatsu T, Tanaka E, Tanaka K, Koga Y, Nakajima Y, Nakazawa H.
		Treatment of natto, a fermented soybean preparation, to prevent excessive plasma vitamin K concentrations in patients taking warfarin. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2006 Oct;52(5):297-301
	<PMID>	17190098
	<結論>	納豆を茹でることによって <i>Bacillus subtilis</i> が死滅し、その納豆摂食後においても比較的安定した血漿中ビタミンK濃度が維持できる。従って、ワルファリン服用患者においても、有害作用なしに茹でた納豆を食べることができるかもしれない。

2. ビタミンKの供給源について:1件(1報) *年代制限付けるか?(1970年以前は除外するなど。あまり古い文献は、信頼性に欠ける可能性もあるため)

2	<研究デザイン>	(臨床試験)
	<論文内容>	抗凝固状態の安定性に関連したビタミンKの吸収とヒトからの供給
	<論文情報>	Udall JA.
		Human sources and absorption of vitamin K in relation to anticoagulation stability. JAMA. 1965 Oct 11;194(2):127-9.
	<PMID>	5897315
	<結論>	腸内細菌によるビタミンK合成に比べ食事由来のビタミンKは、おそらくヒトにおけるビタミンK供給の大きな役割を担う。

3. 不安定なINRに対する低用量ビタミンKの補給効果(併用の有効性):3件(3報)

3.1	<研究デザイン>	前向き非盲検クロスオーバー試験(prospective open label crossover study)
	<論文内容>	経口抗凝固薬でINRが不安定な患者に対するビタミンK補給の前向き研究
	<論文情報>	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.
	<PMID>	17323135
	<結論>	ビタミンKを補給することは、多くの患者でINRの変動が減少するかもしれないが、更なる大規模かつ長期にわたる検討が必要である。本試験の結果は、そのような試験のデザインをサポートするものであろう。
3.2	<研究デザイン>	無作為二重盲検プラセボ比較並行試験(double-blinded, randomized, placebo-controlled parallel design study)
	<論文内容>	ワルファリン反応性に原因不明の変動がある患者に対し、ビタミンKの経口的補給は抗凝固能の安定性を改善することができる
	<論文情報>	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 Mar 15;109(6):2419-23
	<PMID>	17110451
	<結論>	ビタミンKを補給することは、安定した抗凝固能を得るだけでなく、ワルファリン療法による重大な副作用の発現を減らすと考えられる。
3.3	<研究デザイン>	レトロスペクティブ分析(Retrospective analysis)
	<論文内容>	抗凝固コントロールを高める低用量のビタミンK摂取
	<論文情報>	Reese AM, Farnett LE, Lyons RM, Patel B, Morgan L, Bussey HI.
		Low-dose vitamin K to augment anticoagulation control. Pharmacotherapy 25: 1746-1751, 2005
	<PMID>	16305294
	<結論>	日々、少量のビタミンKを経口的に補給することは、本研究の患者において、治療範囲内に入ったINR数と入っている時間を有意に増加させ、INRの変動を低下させた。

4. クマリン系誘導体とビタミンK₁との相互作用に関する文献調査と、食事メニューの構築:1件(1報)

4	<研究デザイン>	文献調査(Literature review)、メニューの構築
	<論文内容>	クマリン系誘導体と食事からのビタミンK ₁ との相互作用に関する文献(症例報告)を要約した。加えて、経口抗凝固治療中の患者に食事指導をする医療従事者が利用できるよう、一定量のビタミンKを含む食事を示した。
	<論文情報>	Booth SL, Charnley JM, Sadowski JA, Saltzman E, Bovill EG, Cushman M.
		Dietary vitamin K ₁ and stability of oral anticoagulation: proposal of a diet with constant vitamin K ₁ content. Thromb Haemost. 1997 Mar;77(3):504-9.
	<PMID>	9066002
	<結論>	文献調査の結果、ビタミンKとワルファリンの相互作用の報告は、いつも食品中のビタミンK含量によって説明できるというわけではないかもしれない。しかし、食事から一定量のビタミンK摂取は日々のビタミンK状態を保つために重要であることが示された。そして、現在のRDAに相当するような安定したビタミンK ₁ 摂取が可能な食事メニューを報告した。今後、食事由来のビタミンK ₁ とワルファリンとの相互作用を明らかにするための前向き臨床試験が必要であり、ここで報告した食事のガイドラインはそのような研究において利用されるかもしれない。

5. ワルファリン服用中の患者に対する、食事の管理(主にビタミンK)についての解説:1件(1報)

5	<研究デザイン>	レビュー(ビタミンKとワルファリンに関する内容のみ抜粋)
	<論文内容>	ワルファリン服用中の患者に対する、食事の管理(主にビタミンK)についての解説
	<論文情報>	Booth SL, Centurelli MA.
		Vitamin K: a practical guide to the dietary management of patients on warfarin. Nutr Rev. 1999 Sep;57(9 Pt 1):288-96.
	<PMID>	10568341
	<結論>	ワルファリンの抗凝固作用に対するビタミンKの用量作用関係は、まだ確立されていないので、現在のRDAである65-80 µg/日を満たすよう一定量のビタミンKを摂取することは、ワルファリン服用中の患者に対し、最も受け入れ可能な方法と考えられる。

6. インターネット販売されている健康食品とワルファリンとの相互作用の危険性に関する調査 :1件(1報)

6 (医中誌)	<研究デザイン>	調査
	<論文内容>	現在、我が国では健康食品が注目を集めており、疾病治療中にも、通院治療中の患者の50%、入院中の患者の約15%が健康食品を摂取しているとの報告があることから、治療薬との相互作用による健康被害について、注意する必要がある。ワルファリンとビタミンKの相互作用は良く知られており、納豆や青汁は摂取を控えることが望ましいとされている。しかし、これらの食品以外にもビタミンKを多量に含む健康食品が存在している可能性があり、十分に調査する必要がある。今回、インターネットで購入可能な健康食品に注目し、ワルファリンとの相互作用の危険性について調査した。
	<論文情報>	インターネット販売されている健康食品とワルファリンとの相互作用の危険性に関する調査 波多江崇、持田理恵 医学と薬学 51巻2号 Page343-345(2004.02)
	<PMID>	
	<結論>	健康食品の中には「クロレラ」「納豆」「青汁」など、ビタミンKが多く含まれることが知られているもの以外にも、多くの製品の中にビタミンKが含まれていることが明らかとなった。また、それらの製品にはビタミンKを多量に含むものもあった。これより、ワルファリン服用患者は、商品名だけでなく、成分表示を十分に調べ、かつ、医師や薬剤師に事前に相談した上で、健康食品を使用することが必要であると思われる。

7. ワーファリン服用患者におけるビタミンK含有製剤の投与指針 :1件(1報)

7 (医中誌)	<研究デザイン>	解説
	<論文内容>	経口クマリン系抗凝固薬のワルファリンカリウム(ワーファリン [®])を服用中の患者では、ビタミンK過剰摂取によりワーファリン [®] の効果を減弱させるため、注意が必要である。しかし、ワーファリン [®] の効果に及ぼすビタミンKの摂取量の影響について、明確な指標を示した報告はない。そこで、文献情報を基に、ワーファリン [®] とTPN(total parenteral nutrition; 中心静脈栄養)用総合ビタミン剤および経腸栄養剤との相互作用を、影響の少ない順に分類した。
	<論文情報>	ワーファリン服用患者におけるビタミンK含有製剤の投与指針 斎木明子、中村敏明、政田幹夫 医薬ジャーナル 39巻7号 Page2072-2079(2003.07)
	<PMID>	
	<結論>	今後、一つの目安として、ワーファリン [®] 服用患者にTPN用総合ビタミン剤および経腸栄養剤を処方する際は、この分類表を使用することを提案し、また推奨したい。

8. 青汁製品中のビタミンKの分析:1件(1報)

8 (医中誌)	<研究デザイン>	調査
	<論文内容>	健康食品として人気が高い青汁製品中には、原料としてケール、大麦若葉、モロヘイヤおよび桑葉など緑色の濃い植物であり、これらには特にビタミンKが多く含まれることが知られている。しかし、健康食品として加工された様々な形態の青汁製品中のビタミンKについては、その含有実態は明らかになっておらず、製品の包装にもビタミンK含有量は記載されていないことが多い。そこで、市販されている粉末・粒状および冷凍の青汁製品について、ビタミンKの分析を行い、含有実態を調査し、その結果から実際の1日当たり摂取量の推定を行った。また、野菜ジュースについても分析を行った。
	<論文情報>	青汁製品中のビタミンKの分析 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 食品衛生学雑誌 47(2), 85-88, 2006
	<PMID>	
	<結論>	全ての青汁製品からビタミンK ₁ を検出し、K ₂ は全く検出されなかった。また、各種青汁製品を摂食した場合、1日当たり20-380 µgのビタミンKが摂取されると推定された。以上の結果より、ワーファリン服用者の場合、青汁製品摂取が投薬管理に影響を与える可能性があることが明らかとなった。

9. ワルファリンカリウムの薬効に影響を与えるビタミンK摂取量:1件(1報)

9 (医中誌)	<研究デザイン>	調査
	<論文内容>	ワルファリン作用に影響を与えるビタミンK摂取量、薬効を妨げないビタミンK含量のボーダーラインの有無について。 ワルファリンの効果を減弱させるビタミンK量設定の研究は危険を伴うため、モニタリングと追跡調査を行った。
	<論文情報>	ワルファリンカリウムの薬効に影響を与えるビタミンK摂取量 小島基嗣 Nutrition Support Journal, 5(2), p20-22, 2004
	<PMID>	
	<結論>	ワルファリン投与が予想される患者、ワルファリン服用中の患者が入院したとき、トータルでのビタミンK摂取量の上限を担当医に提言する必要がある。また、栄養サポートチームとして情報を共有し、患者に情報をフィードバックする必要もある。

ワルファリンとビタミンKの相互作用

有害性(ビタミンKあるいはビタミンK含有食品との相互作用)

【ワルファリンとビタミンKの相互作用に関する論文報告について】

- ・ワルファリンとビタミンKの併用による有害性の報告の大部分は、ワルファリン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中断したことによる抗凝固作用の変動や低下であり、主に症例報告やケースシリーズによる報告が多く(50件、文献30報)、介入研究や観察研究による報告は10件(文献9報)であった。
- ・ワルファリンの抗凝固作用に影響を及ぼしたビタミンK含有食品の内訳は、栄養補助剤(Osmolite、Ensure、Ensure Plus、Isocal、Nutrilite 330、VK経腸栄養剤、フルカリック[®]、マルタミン[®]、ツインライン[®]:15件、文献11報)、納豆(14件、文献3報、うち1報は健常人対象試験)、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、菜の花:12件、文献9報)、クロレラ(4件、文献4報)、ビタミンK含有マルチビタミン剤(4件、文献2報)、アサクサノリ(1件、文献1報)、緑茶(1件、文献1報)、嗜みタバコ(1件、文献1報)、ノニジュース(1件、文献1報)、健康食品のササロンとアルカロン(1件、文献1報)、野菜ジュース(1件、文献1報)、大麦若葉(1件、文献1報)であった。
- ・これらは主に症例報告によるもので、有害作用を生じたビタミンK摂取量は25-6000 µg/dの範囲で認められた。
- ・抗凝固障害の生じた原因:
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。
- ・有害作用が生じた時の対処法として、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。

医療従事者(医師、薬剤師、栄養士)の皆様へ

【ワルファリン服用患者において、推奨されるビタミンK摂取方法】

<ビタミンK摂取量設定の基本的な考え方>

-参考資料:「日本人の食事摂取基準(2010年版)のII 各論、ビタミンK」厚生労働省より-

人でビタミンKの欠乏症が明確に認められるのは血液凝固の遅延のみである。従って、現状では正常な血液凝固能を維持するのに必要なビタミンK摂取量を基準として適正摂取量を設定するのが妥当であろう。しかし、骨におけるビタミンK作用不足の指標である血液中低カルボキシル化オステオカルシン(ucOC)高値は、骨密度とは独立した骨折の危険因子であり、ucOCを低下させるためには、肝臓で凝固因子の活性化に必要な量以上(おおむね500 µg/日)を要することが示されている。これより、骨折の予防に必要なビタミンK必要量は、血漿中非カルボキシル化プロトロンビンを指標とする場合に比べて多い可能性が考えられる。しかし、最適な骨の健康状態を維持するために、ビタミンKによるオステオカルシンの最大限のカルボキシル化が必要かどうかはまだ不明である。さらに、ビタミンKサプリメント投与による骨折発生率の減少に関するメタアナリシスが報告されているが、45 mgという多量のメナキン投与によるものである。以上より、潜在的な欠乏状態を回避できる摂取量(1 µg/kg体重/日程度)を目安量とすることが適当であると考えられる。

*収集した論文内容を基にした情報

<1日当たりのビタミンK摂取量について>

安定した抗凝固状態を得るために、約80 µg/日のビタミンK摂取が理想的である。

日常的な摂取が50 µg/日未満になると、抗凝固状態が不安定になる可能性がある。

一方、日常的なビタミンK摂取量が250 µg/日を超えると、ワルファリン感受性が低下するため、250 µg/日は超えないようにする。

<ビタミンK摂取の変動幅について>

ビタミンK摂取の日々の“一時的な”変動は、100 µg前後にすべきであり、250 µg/日を超えないようにする(ビタミンKが100 µg増加すると、INRは0.2低下するとの報告あり)。ただし、この状態が3-4日間続くと、抗凝固治療に影響を及ぼす可能性がある。

1000 µg程度の高用量のビタミンK摂取は、単回摂取であっても避けるべきである。

一方、ビタミン剤に含有されているような25 µg程度の少量のビタミン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週間くらい続くと、抗凝固能に影響を及ぼす可能性がある。ただし、日常的にビタミンK摂取量が多い患者においては、影響のない場合もある。

そして、日常的にビタミンKの豊富な食品の消費を制限するだけでなく、食事からのビタミンK摂取を一定にすることが重要である。

<抗凝固状態が不安定な患者に対し…>

通常知られているような不安定性の原因がないのに、INRが変動する患者に対しては、日常的に100-150 µg程度のビタミンKを補給すると、ワルファリンの增量を伴うが、抗凝固状態が安定する可能性がある。これは、一定量のビタミンKを補給することにより、日々のビタミンK摂取量の変動が減る事によると考えられている。INRの変動の基準として、過去6ヶ月以内にINRが3回治療域外になる、あるいはワルファリンの用量変更が少なくとも3回必要だった、あるいはINRのSD>0.5のためにワルファリン用量変更が少なくとも3回必要になる場合である。ただし、ビタミンK摂取開始後の1-2週間は、INRが急に低下する可能性があるので、頻繁なワルファリン用量調節と血液凝固能検査が必要である。

・ワルファリン服用患者が避けた方がよい食品として、納豆、モロヘイヤ、クロレラ、青汁(以上はビタミンK含量が600 µg/100 gを超える食品)である。一度の摂取であっても禁止すべきである。

・ワルファリン服用患者において、摂取量に制限が必要な食品として、主として以下のような緑色野菜が挙げられる。

かぶや大根の葉、豆苗、ホウレン草、春菊、小松菜、にら、ブロッコリー、芽キャベツ、チンゲンサイ、キャベツ、おくら、さやいんげん、白菜(以上はビタミンK含量が50-340 µg/100 gの食品)

◎平成19年国民健康・栄養調査結果の概要(厚生労働省)より、20歳以上における野菜の摂取量は、平均290.1 gであり、その内訳は、緑色野菜が97.7 g、それ以外が192.4 gであった。また、ビタミンK摂取量は、全体で235 µg/日だった。ところで、健康日本21では、野菜摂取量の目標値は1日350 g以上としている。これより、ワルファリン服用患者の1日のビタミンK摂取量は、現状(235 µg/日)の約半分以下に抑えると、ほぼ理想的なビタミンK摂取量(約80 µg)に達すると考えられる。従って、主なビタミンKの供給源である緑色野菜は、現状の約半分(50 g)の摂取にするように心掛け、不足分の300 gの野菜は他の野菜で補うようにすると良い。

-似たような服用方法を推奨している論文あり:大林恭子ら、連載・薬剤師による処方支援・26 ワルファリン投与における処方支援 医薬ジャーナル、44(3)、p. 967(171)-p. 975(179)、2008-

・ワルファリン服用患者において、摂取の制限があまりない食品として、穀類、果物類、芋類、キノコ類、魚類、牛肉(部位によっては10 µg前後あり)、豚肉、かぶ、レンコン、トウモロコシ、タマネギ、トマト、人参、大根、たけのこ、ごぼう、冬瓜(以上はビタミンK含量が5 µg/100 g以下の食品)である。

【ワルファリンとビタミンKの相互作用について、不明な部分や解析の問題点】

- ・ワルファリン服用患者において、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ことは明らかである。しかし、その報告は症例報告に基づくものが多く、論文によって障害の生じたビタミンK摂取量や摂取期間は様々で、患者によりリスクを生じるビタミンK摂取量は大きく異なる可能性がある。例えば、日頃から極端にビタミンK摂取量が少ない患者は、少量のビタミンK摂取であっても大きな有害作用になる。しかし、ある一定量のビタミンKを毎日摂取している患者であれば、少量のビタミンKの急性摂取は大きな問題にならないかもしれない。また、論文によっては“安定した抗凝固状態を維持するためには、食事からのビタミンKの摂取を一定にすることが重要である”という考え方が認識されているにもかかわらず、ワルファリン服用患者に対し、科学的根拠に基づいた安全な日々のビタミンK摂取量を提示している報告は殆どなかった。
- ・論文によって、ビタミンK摂取量が1日分として記載されていたり、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、また継続して摂取している場合などがあり、有害作用の起こる正確なビタミンK摂取量の解析が困難である。

<参考資料>

【食品中のビタミンKについて】

参考資料:医薬品と飲食物の相互作用—正しい医薬品の服用法一(じほう)、監訳 江沢清人、金谷節子
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)

<野菜>

- ・ビタミンKは、野菜の中でも、特に緑色葉野菜である、モロヘイヤ、ほうれん草、ブロッコリー、小松菜、春菊、豆苗(160-640 µg/100 g)に加え、かぶ、人参や大根の葉(160-340 µg/100 g)に多く含まれている。(一方、かぶ、人参、大根の根には、ビタミンKが殆ど含まれていない。)
- ・ごぼう、だいこん、人参、じゃがいも、さつまいも、かぶ、れんこん、たけのこ、たまねぎ、トマトは、ビタミンK含量が少ない(4 µg/100 g以下)。

<他の食品や調味料>

- ・穀類、芋類、果実類、キノコ類、魚介類(鮎の内蔵、うなぎのきも、あわび、なまこのこのわた、うに: 17-40 µg程度含有)は、殆どビタミンKを含まない。牛乳やヨーグルト等の乳製品にビタミンKは少なく、チーズ類も10 µg/100 g前後である。
- ・牛肉(10 µg/100 g前後、ただし脂身には16-24 µg/100 g含む)や豚肉(5 µg/100 g以下)の各部位にビタミンKは少ないが、鶏肉は比較的ビタミンKを多く含む(手羽、むね、ももの皮付き肉で38-70 µg/100 g)。
- ・油脂類(100 g当たりのビタミンK含量)として、大豆油(210 µg)となたね油(120 µg)は比較的多く、オリーブ油(42 µg)、米ぬか油(36 µg)、綿実油(29 µg)は中程度、ひまわり油(11 µg)、ごま油とトウモロコシ油(5 µg)、パーム油と落花生油(4 µg)、やし油(微量)は低い。
マーガリンは53-71 µg、バターは17-30 µg含む。
→調理の際、使用する油によってビタミンK含量が高まる可能性あり。
- ・パセリやバジルの香辛料にもビタミンKは豊富に含まれてるが(それぞれ、粉100 g当たりビタミンKを1300と820 µg含有)、通常の使用量ではおそらく問題にならないだろう。

<飲料>

- ・し好飲料として、ビール、清酒、焼酎、ウイスキー、ブランデー、葡萄酒には、ビタミンKがほとんど含まれていない。
- ・コーヒー、ココア、並びに玉露、煎茶、紅茶、ウーロン茶、麦茶、番茶、ほうじ茶、玄米茶の浸出液には、ビタミンKが殆ど含まれていない。しかし、玉露(4000 µg/100 g)、抹茶(2900 µg/100 g)、煎茶(1400 µg/100 g)、紅茶(1500 µg/100 g)の茶には、ビタミンKが多く含まれている。

<調理方法>

- ・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殆ど損失しない。