

1. 納豆(PubMed:2報、医中誌:1報)

1 <納豆>	PubMedより
<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。
<論文情報>	抗凝固療法中の納豆によるワーファリン拮抗作用 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. 医学のあゆみ. 104 : 36-38, 1978
<PMID>	Pubmed記載なし
<研究対象>	1) 症例報告 【患者背景】人工弁置換術後の患者。 【報告症例数/被験者数】3人 【年齢】患者1:45歳、患者2:39歳、患者3:27歳。 【性別】患者1-3:男性。 【原疾患】患者1:僧帽弁狭窄兼閉鎖不全症、患者2:大動脈弁狭窄兼閉鎖不全症、僧帽弁閉鎖不全症、患者3:僧帽弁閉鎖不全症。 【併用薬】患者1:ジビリダモール(抗血小板剤、300 mg/日)、患者2:クロフィブラー(1500 mg/日)。 【TT値】患者1、2:15%前後で安定、患者3:25%前後で安定。 2) 納豆摂取試験-1 【患者背景】正常人(医師) 【報告症例数/被験者数】1人 【年齢】35歳 3) 納豆摂取試験-2 【患者背景】正常人 【報告症例数/被験者数】7人 【年齢】24-45歳 【性別】男性:4人、女性:3人
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	1) 症例報告 納豆:患者1と2(週に2、3回摂取)、患者3(週に4、5回摂取)。*いずれも摂取量およびビタミンK含量の記載なし。 2) 納豆摂取試験-1 納豆:100 g(市販の1包)、ビタミンK含量の記載なし。 3) 納豆摂取試験-2 納豆:100 g(市販の1包)、ビタミンK含量の記載なし。
<医薬品の種類、摂取量>	1) 症例報告 ワルファリン:患者1(3-4 mg/日)、患者2(2-2.5 mg/日)、患者3(5-6 mg/日)。 2) 納豆摂取試験-1 ワルファリン:1-12 mg/日(図1参照)。 3) 紳豆摂取試験-2 薬物の投与なし。
<試験方法>	2) 紳豆摂取試験-1 ワルファリンを投与してTT値を下降させた状態(38%)で納豆を食し(午前8時)、その後のTT値の変動を検討した。 3) 紳豆摂取試験-2 薬剤を投与していない通常の状態で納豆を食し、納豆摂取前と摂取後24時間において凝固因子(II、VII、IX、X因子)とプロトロンビン時間を10回測定(3人の被験者は2回、4人の被験者は1回)した。
<指標>	2) 紳豆摂取試験-1: TT値 3) 紳豆摂取試験-2: 凝固因子、プロトロンビン時間

	<p>1) 症例報告 <患者1> 昭和49年9月、僧帽弁置換術を施行した。 術後3日目より、ワルファリンとジピリダモールの併用による抗凝固療法を開始した(TT値は15%前後で安定)。 昭和51年3月、TT値は48%と急激に上昇した。 調査の結果、週に2、3回納豆を食べていた。 ワルファリン投与量は変更せず、納豆を中止した。 1ヶ月後のTT値は12%に下降し、その後も安定した。</p> <p><患者2> 昭和47年11月、大動脈弁置換術と僧帽弁置換術を施行した。 術後6ヶ月間はワルファリン(4-5 mg/日)のみ服用していたが、TT値が安定しなかった。 昭和48年5月より、クロフィブラーートを併用しワルファリンを減量(2-2.5 mg/日)したところ、TT値は15%前後で安定した。 昭和51年2月、前回9%であったTT値が24%に上昇、3月には33%、4月には40%と徐々に上昇した。 調査の結果、2月頃から週に2、3回納豆を食べていた。 ワルファリン投与量は変更せず、納豆を中止した。 2週間後に、TT値は9%に下降し、その後15%前後で安定した。</p> <p><アウトカム・経過></p> <p><患者3> 昭和46年12月、僧帽弁置換術を施行した。 術後、ワルファリンによりTT値は25%前後で安定していた。 昭和51年5月に、脳塞栓症のため緊急入院した(ワルファリン服用にも関わらず、TT値が100%に上昇)。 調査の結果、週に4、5回納豆を食べていた。 約3ヶ月間の入院治療により社会復帰可能となった。 その後は、5 mg/日のワルファリンにより、TT値が25%前後で安定した。</p> <p>2) 納豆摂取試験-1 TT値は、納豆摂取後5時間では40%だったが、24時間では86%、48時間では90%まで上昇し、72時間においても70%で高値が続いた。</p> <p>3) 納豆摂取試験-2 紺豆摂取後24時間において、プロトロンビン時間の短縮が9例、延長が1例だった。 凝固因子は、第II因子の増加が5例、減少が2例、不变が3例、第VII因子の増加が8例、不变が2例、第IX因子の増加が2例、不变が8例、第X因子の増加が8例、不变が2例であり、全体的には増加傾向であった。</p>
<著者のコメント>	納豆摂取により、体内のビタミンKの絶対量が増加するためにワルファリンとの拮抗現象が生じたと考えられた。しかし、納豆の原料である大豆のビタミンK含有量は、ホウレンソウやキャベツ等の野菜類の1割にも満たない量であり、100 g程度の摂取量では、ワルファリンとの間に有意な拮抗作用を示すことはない。それにもかかわらず、納豆の摂取がTT値を変動させる理由は、納豆菌が有するビタミンK合成能にあると思われる。一般に、細菌は腸内でビタミンKを合成するといわれているが、納豆菌は細菌の中でも特にビタミンK合成能力が強い <i>Bacillus subtilis</i> に属している。従って、納豆摂取により納豆菌が腸内で多量のビタミンKを合成し、その結果、ワルファリンの作用を阻止する可能性があると推察した。
<結論>	納豆の摂取量、摂取期間、さらに個人差など検討を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。
<図表>	納豆摂取試験-1において、ワルファリン服用開始後のTT値の変動が図1(p. 37)にあり。 紺豆摂取試験-2において、納豆摂取前後のプロトロンビン値と凝固因子活性が表1(p. 37)にあり。
<キーワード>	ワルファリン、納豆、ビタミンK、TT値、プロトロンビン時間、凝固因子活性
<併用による有害性>	<p>1) 症例報告 患者1-3において、納豆摂取の開始により、TT値が40-100%まで上昇した。患者3は、さらに脳塞栓症により緊急入院した。</p> <p>2) 紺豆摂取試験-1 紺豆摂取前のTT値は38%、摂取後24時間で86%、48-72時間が経過しても70-90%で高値が続いた。</p>
<Abstractorのコメント>	ワルファリンによる抗凝固治療が安定した患者において、自己判断による納豆摂取の開始によりTT値が上昇した3症例、並びに健常人を対象に納豆摂取によるTT値の変動と凝固因子活性の変動を検討した試験である。症例報告より、納豆の摂取量など詳細な情報はないが、いずれの患者も納豆摂取の開始によりTT値の上昇が認められ、患者3においては脳塞栓症を発症した。しかし、いずれも納豆の中止によりTT値は下降していることから、ワルファリンによる抗凝固治療の弊害は、納豆摂取が原因であることは明らかである。また、納豆摂取試験-1より、たった一度の納豆摂取であっても、3日後のTT値は70%と高値を示していたことから、その作用は持続的であると考えられる。従って、ワルファリン服用中の患者は、納豆の摂取を禁止するべきである。

<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>	Warfarin antagonism of natto and increase in serum vitamin K by intake of natto. Kudo T. Artery. 1990;17(4):189-201
<PMID>	2360879
<研究対象>	1) 症例報告 【報告症例数/被験者数】10人 【年齢】25-45歳 【性別】男性:5人、女性:5人 【原疾患】僧帽弁置換術(MVR):5例、大動脈弁置換術(AVR):3例、MVRとAVRの併用:2例。 【TT値】納豆摂取前、全症例とも治療域内(12-29%)で安定していた。 【抗凝固薬の種類】ワルファリン単独:3例、ペルサンチン(ジピリダモール 300 mg/日)との併用:5例、アモトリール(クロフィブロート 1500 mg/日)との併用:2例。 2) 納豆摂取によるTT値への影響の検討 【報告症例数/被験者数】35歳の医者 【動物】7匹のウサギ(体重約3 kg) 3) 血清中ビタミンKレベルの測定 【報告症例数/被験者数】10人(肝機能正常者) 【年齢】19-44歳(平均±SD: 26.4±6.8歳) 【性別】男性:5人、女性:5人 【体重】43-79 kg(平均±SD: 61.5±11.9 kg)
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	1) 症例報告 納豆:多量(2例)、中程度(4例)、少量(4例)を摂取。*いずれも摂取量およびビタミンK含量の記載なし。 2) 納豆摂取によるTT値への影響の検討 ヒト→納豆: 100 g(市販の1パッケージ)の摂取、ビタミンK含量の記載なし。 ウサギ→Bionattomin(納豆菌、東京田辺): 200 mg/日の経口投与。 3) 血清中ビタミンKレベルの測定 納豆: 100 g(市販の1パッケージ)の摂取、ビタミンK含量の記載なし。
<医薬品の種類、摂取量>	1) 症例報告 ワルファリン:用量記載なし。 2) 納豆摂取によるTT値への影響の検討 ヒト→ワルファリン: 2-12 mg/日の経口投与(TT値を40%に維持する用量)。 ウサギ→ワルファリン(エーザイ): 0.5-1.5 mg/日を毎日筋肉内投与。 3) 血清中ビタミンKレベルの測定 投与なし。
<試験方法>	2) 納豆摂取によるTT値への影響の検討 ヒトは試験開始9日目に納豆の摂取、ウサギは試験開始3-6日目にBionattominの経口投与を行い、TT値を測定した。 3) 血清中ビタミンKレベルの測定 被験者は、7日間納豆摂食を禁止した。 8日目の朝9時、ご飯とともに納豆を摂食した。 納豆摂食の24と48時間後、血清中ビタミンK ₁ とビタミンK _{2S} (MK-4とMK-7)レベルを測定した。
<指標>	2) 納豆摂取によるTT値への影響の検討: TT値。 3) 血清中ビタミンKレベルの測定: 血清中ビタミンK ₁ 、MK-4、MK-7レベル。

	<p>1) 症例報告 納豆摂取前、すべての患者でTT値は治療域内にあり、安定していた。 【納豆摂取により、全症例のTT値は上昇した(32-100%)。】 納豆摂取後、10人中8人の上昇したTT値は、納豆の中止後数日以内に前値に戻ったが、残りの2人は回復が遅く、一時的にワルファリンの增量が必要となった。 【納豆の摂取量とTT値の上昇率には良好な相関関係が認められた。納豆を多量に摂取した患者ではTT値の上昇が大きく、TT値が治療域に戻るまで多くの日数を要した。】 【納豆を毎日摂取した症例3の患者は、TT値が25%から100%あるいはそれ以上に上昇し、それが誘因と思われる脳塞栓症のため2ヶ月間の入院治療を必要とした。 多量の納豆を摂取した症例6の患者は、TT値の上昇後、一過性脳虚血発作(TIA)を生じた。しかし、同時期に重篤なカンジダ感染症に罹患し、TIA発症後10日目に脳塞栓症が原因で死亡した。従って、TIAが、単に納豆摂取によるTT値上昇のためであつたとは断定できない。</p> <p>2) 納豆摂取によるTT値への影響の検討 【ヒト】納豆摂食5時間後のTT値は、40%で摂食前と変化はなかった。 その後、持続的にワルファリンを投与しているにもかかわらず、24時間後には86%、48時間後には90%に上昇した。 【動物】持続的にワルファリン投与を受けているにもかかわらず、納豆菌の投与翌日から3匹のウサギ(低TT値で安定したウサギ)のTT値は上昇し始め、4日後に2匹のウサギのTT値は約100%まで上昇した。</p> <p>3) 血清中ビタミンKレベルの測定 血清中ビタミンK₁、MK-4、MK-7レベルを下記に示す(①納豆摂取前、②納豆摂取24時間後、③納豆摂取48時間後)。 ビタミンK₁→① 0.84、② .73、③ 0.90 ng/mL MK-4→① 0.19、② 0.20、③ 0.19 ng/mL MK-7→① 0.90、② 6.21、③ 4.08 ng/mL ビタミンK₁とMK-4は各値に有意差はなかったが、MK-7は有意差が認められた($p<0.01$)。 全ビタミンK量は有意に増加した(①1.95、②7.14、③ 5.19 ng/mL, $p<0.01$)。</p>
<著者のコメント>	ワルファリン作用を増強させる内因性因子は、膠原病、がん、うつ血性心不全、肝機能異常、下痢などがあり、その作用を減弱させる因子としては、糖尿病、高脂血症、浮腫などがある。食品を含めた外因性因子には、緑黄色野菜、タマネギ、魚油などがあり、これらはワルファリンに対し拮抗作用を示す。 納豆あるいは大豆のビタミンK量は、キャベツやホウレンソウの単位質量当たりに存在するビタミンK量の10%以下だった。しかし、納豆に含まれるBacillus subtilisは際立ったビタミンKの高生産能力があるので、ワルファリンに対する納豆の拮抗作用は、腸管におけるビタミンKの大量生産に起因する可能性がある。 ビタミンKは大きく2つのグループ-ビタミンK ₁ とビタミンK ₂ -に分類される。後者は、さらにMK-4からMK-10に分類される。納豆100 g中のビタミンK含量は、ビタミンK ₁ が47 μg、MK-4が2 μg、MK-7が211 μgと報告されている。もし、納豆中のビタミンK量が納豆摂食後の血清中ビタミンKレベルに反映されるのであればビタミンK ₁ のレベルも増加するが、実際は、MK-7のみのレベルが有意に増加し、2日間にわたり高レベルを維持した。これは、Bacillus納豆がインビオにおいて多量のビタミンKを生成したことによって、ビタミンKのレベルが増加するというメカニズムの可能性が考えられた。
<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。
<図表>	10例の患者情報がTable 1(p.191)にあり。 TT値の変化がFigure 1、2(p.194)にあり。 ヒト血清中ビタミンK ₁ 、MK-7および全ビタミンKレベルがFigure 3, 4, 5(p.196)にあり。 食品中に含まれるビタミンK含量がTable 3(p.200)にあり。 細菌のビタミンK合成能がTable 4(p.200)にあり。
<キーワード>	ワルファリン、納豆、ビタミンK、Bacillus納豆、TT値、血清中ビタミンKレベル
<併用による有害性>	1) 症例報告:納豆摂取により、全症例でTT値が上昇、一過性脳虚血発作および脳塞栓発症もあり(=納豆摂取との因果関係は不明)。 2) 納豆摂取によるTT値への影響の検討:納豆の摂取により、TT値は上昇し、2日経過しても高値を示した。
<Abstractorのコメント>	症例報告では、抗凝固治療中の患者が納豆摂取によりTT値が上昇し、多量に納豆を摂取した患者(2例)では入院が必要になつた一過性脳虚血発作を発症した。詳細な納豆摂取量や摂取期間などの情報がないが、納豆を多量に摂取した患者ではTT値の上昇が大きく、TT値の安定化により多くの日数を要したこと、ヒト及びウサギの試験では納豆摂取によりTT値の大大幅かつ持続的な上昇が認められること、納豆摂取により血清中ビタミンKレベルが有意に上昇したことから、納豆が抗凝固治療に影響を与えることは確実であり、ワルファリン服用患者に対し納豆の摂取は禁止すべきである。

3

医中誌より

<納豆>	
<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)
<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>	
<研究対象>	【患者背景】健常人(平均体重: 58.2±14.8 kg)。定期診断より、肝および腎機能をはじめ、諸検査に異常なし。 【被験者数】13人(A群:7人、B群:6人) 【年齢】28.5±5.1歳(幅 22-37歳) 【性別】男性:6人(A群:3人、B群:3人)、女性:7人(A群:4人、B群:3人)。

<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	<p>(1) 納豆トライアル ブチ納豆(くめ・クオリティプロダクト社、茨城県久慈郡): 10 g(ビタミンK: 112.8 µg)と30 g(ビタミンK: 338.3 µg)をそれぞれ単回摂取。 * 納豆中のビタミンK含量→ビタミンK₁: 369±91、メナキノン-4: 16±2、メナキノン-7: 10893±1112(ng/g)</p> <p>(2) クロレラトライアル "グロスミン"というクロレラ食品(クロレラ工業株式会社、東京都港区): 45粒/日(クロレラエキス: 9.0 g、ビタミンK: 193.6 µg) クロレラエキスを22-30 g/100 gを含み、標準用量は15-45粒/日(200 mg/錠)とされている。 * クロレラ食品中のビタミンK含量→ビタミンK₁: 20620±1150、メナキノン-4: 53±1、メナキノン-7: 834±95(ng/g)</p>
<医薬品の種類、摂取量>	(健常人対象なので、フルファリンの投与なし)
<試験方法>	<p>(1) 納豆トライアル <A群> トライアル前2週間は、ビタミンKを多く含む食品を避けさせた(Wash-out期間)。 午前8時に、納豆10gを病院で用意した標準的な朝食とともに摂取させた。 採血は、摂取直前、摂取の4、24、48時間後とした。 2週間のWash-out期間後、納豆30 gを同様に摂取させ、同様に採血した。 納豆摂取前後2日間は、過度の運動、飲酒は禁止とした。 <B群> 初回納豆30 g、次回10 g摂取させ、他はA群と同様とし、クロスオーバー法で行った。</p> <p>(2) クロレラトライアル 45粒(9.0 g)を午前8時(空腹時)に服用させ、その後、病院の標準的朝食を摂取させた。 採血は、摂取直前、摂取の4、24、48時間後とした。</p>
<指標>	血中ビタミンK類の濃度(フィロキノン: VK ₁ 、メナキノン-4: MK-4、メナキノン-7: MK-7)、トロンボテスト値
<アウトカム・経過>	<p>(1) 納豆トライアル (A) VK₁の推移 納豆10 g摂取群では、摂取直前は0.53±0.26 ng/mL(平均±SD)、4時間後は0.72±0.25 ng/mLと若干の上昇を示した。しかし、24時間後には低値を示した。 納豆30 g摂取群も同様の推移を示し、摂取直前は0.46±0.28 ng/mL、4時間後は0.70±0.21 ng/mLと上昇したが、24時間後以降は直前値との間に有意差は認められなかった。 (B) MK-4の推移(測定限界値は0.5 ng/mL) 納豆10 gと30 gの摂取直前と摂取4、24、48時間後のほとんどの値は測定限界以下で、納豆摂取によるMK-4濃度の変動は認められなかつた。 (C) MK-7の推移(測定限界値は0.5 ng/mL、便宜上、測定限界値以下の値は、0.5 ng/mLとした。) 納豆10 g摂取群では、摂取直前は0.57±0.18 ng/mLであったものが、4時間後は2.43±0.77 ng/mL(直前値に比し426%、P<0.01)と上昇し、24時間後には1.66±0.69 ng/mL(291%、P<0.01)、48時間後には1.28±0.46 ng/mL(225%、P<0.01)と上昇を維持した。 納豆30 g摂取群の場合、摂取直前は0.57±0.18 ng/mLであったものが、4時間後は7.24±2.92 ng/mL(1270%、P<0.01)と高値を示し、24時間後には4.57±1.82 ng/mL(802%、P<0.01)48時間後には3.00±1.09 ng/mL(526%、P<0.01)と上昇を維持した。</p> <p>(2) クロレラトライアル (A) VK₁の推移 クロレラ摂取群では、摂取直前は0.48±0.22 ng/mLであったが、4時間後は1.07±0.81 ng/mLと有意に上昇した(P<0.01)。しかし、24時間後以降は、摂取直前値との間に有意差は認められなかつた。 (B) MK-4の推移 クロレラ摂取直前と摂取4、24、48時間後のほとんどの値は測定限界以下で、クロレラ摂取によるMK-4濃度の変動は認められなかつた。 (C) MK-7の推移 クロレラ摂取群では、4、24、48時間後において、1例を除く全てのデータが測定限界以下で、クロレラ摂取によるMK-7濃度の変動は認められなかつた。</p> <p>(3) その他の測定値 全例について測定したトロンボテスト値は、納豆とクロレラともに、摂取前後で変動は認められなかつた。 プロテインC、血液凝固第VII因子、第XI因子および第X因子活性についても、納豆とクロレラの摂取前後で変動はなかつた。</p>
<著者のコメント>	<p>(1) フルファリン服用患者の納豆食品の摂取について 納豆の少量摂取においてもビタミンK類が2日以上にわたり、その血中濃度上昇を維持することが分かった。また、納豆菌(<i>Bacillus natto</i>)はグラム陽性桿菌で、枯草菌(<i>Bacillus subtilis</i>)の一種である。各種の菌の中でも枯草菌のビタミンK合成能力は特に強力である。このため、納豆菌が腸内でMK-7を産生し、単回投与後48時間においてもビタミンKの血中濃度が高くなっていたことも考えられる。</p> <p>(2) フルファリン服用患者のクロレラ食品の摂取について クロレラ食品は、ビタミンK類を多量に含有するにもかかわらず、その吸収は4時間後に有意ではあるが僅かな上昇を示したのみだった。ここで、各ビタミンK類の間の血液凝固能に及ぼす活性の比較については、VK₁、MK-4、MK-7はプロトロンビンを指標とした場合、殆ど変わらないという報告がある。これより、クロレラ食品摂取による血液凝固系への影響は納豆に比してかなり小さいことが推定できる。しかし、クロレラ食品は健康食品であるため継続的に摂取されることが一般的であることを考慮すると、フルファリン療法へ及ぼす影響が懸念される。</p> <p>(3) 健常人の納豆およびクロレラ食品の摂取が血液凝固に及ぼす影響 単回摂取のみの試験ではあるが、フルファリンを摂取していない健常人の場合、ビタミンKを多く含む食品を摂取しても、血液凝固系への影響は殆ど認められないと考えられる。</p>

<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。
<図表>	被験者の背景が表1(p. 2560)にあり。 納豆摂取と採血のプロトコールが図1(p. 2560)にあり。 納豆およびクロレラ食品摂取によるVK ₁ とMK-7の推移が、それぞれ図2、3(それぞれp. 2561、2562)にあり。 納豆とクロレラ食品中のビタミンK含量が表2(p. 2563)にあり。
<キーワード>	ワルファリン、ビタミンK、納豆、クロレラ、VK ₁ 、MK-4、MK-7
<併用による有害性>	(健常人対象試験のため、納豆およびクロレラ食品摂取による有害作用なし)
<Abstractorのコメント>	今回の健常人を対象とした試験結果より、ワルファリン服用患者は、納豆は少量であっても摂取を禁止すること、また、ビタミンKを含有する健康食品は、ビタミンKの含有量が少量であってもその摂取は長期に及ぶ可能性があるため、禁止することが望ましいと考えられる。

2. 野菜(PubMed:8報、医中誌:1報)

PubMedより プロッコリー、ほうれん草、ワイン	
<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(プロッコリー、ほうれん草)やワインの摂取の影響を検討した。
<論文情報>	On the influence of vitamin K-rich vegetables and wine on the effectiveness of warfarin treatment. Karlson B, Leijd B, Hellström K. Acta medica Scandinavica 1986;220(4):347-50.
<PMID>	3541503
<研究対象>	【患者背景】通常の食事を維持し、過剰な緑色野菜、キャベツ、レバー、アルコールの摂取を避け、少なくとも3ヶ月間継続的にワルファリンによる抗凝固治療を受けている患者。 【報告症例数/被験者数】21人(単回投与試験:10人、1週間反復投与試験:11人) 【年齢】48-82歳 【性別】男性:11人、女性:10人 【原疾患】深部静脈血栓症、肺塞栓症 【併用薬】ジゴキシン、フロセミド、グリベンクラミド、スピロノラクトン(10人の患者)→試験期間中は変更なし。 【トロンボテスト(TT)値】治療域内(5-15%)を維持していた。
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	<単回投与試験> Konakion®(ビタミンK ₁): 250 µg プロッコリー: 250 g(ビタミンK ₁ : 160-500 µg) ほうれん草: 250 g(ビタミンK ₁ : 300-800 µg) 食卓用ワイン: 37.3 cL(41 gアルコール) *いずれかを単回摂取した。 <1週間反復投与試験> Konakion®: 100, 250, 500 µg/日 プロッコリー: 250 g/日(ビタミンK ₁ : 160-500 µg/日) ほうれん草: 250 g/日(ビタミンK ₁ : 300-800 µg/日) *いずれかを1週間反復摂取した。 *プロッコリーやほうれん草は、Foodia(KF:s Livsmedelsindustri, Staffanstorp, Sweden)から冷凍で購入し、塩水で熱した。
<医薬品の種類、摂取量>	ワルファリン(Waran®): 常用量を維持していた(用量記載なし)。
<試験方法>	TT値をほぼ毎日測定した。
<指標>	TT値
<アウトカム・経過>	<単回投与試験> Konakion®、プロッコリーあるいはほうれん草の単回摂取により、TT値は僅かに上昇する傾向を示した。 ワインの単回摂取により、TT値は変化しなかった。 <1週間反復投与試験> 100 µg/日のKonakion®を毎日摂取しても、抗凝固治療に対する影響は小さかった。 250あるいは500 µg/日のKonakion®の摂取により、TT値は数日以内に治療域を超えた。 プロッコリー摂取に伴うTT値の上昇は、250 µg/日のKonakion®摂取時に認められた変化と同程度だった。 ほうれん草摂取後のTT値は、プロッコリー摂取時に比べさらに上昇する傾向が認められた。
<著者のコメント>	本試験では、250 gのほうれん草はビタミンK ₁ 含量として300-800 µgになるように計算したが、実際TT値に及ぼす影響は、Konakion®が250 µg/日摂取時に認められた変化と同程度だった。これより、ほうれん草やプロッコリー摂食による推定ビタミンK摂取量は過大評価していたかもしれない。どの程度の矛盾があるかは、ここで利用した野菜が低ビタミン含量であった、あるいは貯蔵や調理中の変化に起因するだろう。 抗凝固作用に影響を与える他の因子としてアルコールがあり、これは凝固因子活性を抑制したり肝葉物代謝酵素への作用が懸念されているが、本研究より、正常な肝機能を持つワルファリン服用中の患者において、中程度量のワイン摂取による影響はなかった。
<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、一度で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。
<図表>	単回投与時のTT値の経時変化がFig. 1(p. 348)にあり。 1週間反復投与時のTT値の経時変化がFig. 2(p. 348)にあり。
<キーワード>	ワルファリン、ビタミンK ₁ 、野菜、アルコール(ワイン)、TT値、単回摂取、1週間反復摂取
<併用による有害性>	ビタミンK ₁ (250、500 µg)あるいはビタミンK含有食品(ほうれん草とプロッコリー)の1週間反復投与によりTT値は上昇した。
<Abstractorのコメント>	通常食を摂取し抗凝固治療が安定している患者を対象に、ビタミンK含有食品(プロッコリーとほうれん草)とアルコール(ワイン)、および比較対照としてKonakion®を単回あるいは1週間反復投与したときのTT値に対する影響を検討した臨床試験である。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上昇しても4-7日以内に元に回復するが、反復投与になるとTT値に対する影響が大きく有害作用を引き起こす可能性が考えられた。また、抗凝固治療に対するワイン摂取影響は、37.5 cL(375 mL)の単回摂取ではTT値に対する影響は殆どないことが確認されたが、反復投与は検討を行っていないので詳細は不明である。

ほうれん草、ブロッコリー、芽キャベツ、レタス

<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。
<論文情報>	The effect of dietary vitamin K on warfarin-induced anticoagulation. Pedersen FM, Hamberg O, Hess K, Ovesen L. J Intern Med. 1991 Jun;229(6):517-20
<PMID>	2045759
<研究対象>	【患者背景】研究の少なくとも3週間前からワルファリン用量が固定され、安定した抗凝固状態の外来患者。 【報告症例数/被験者数】37人(試験1:13人、試験2:5人、試験3:7人、試験4:7人、試験5:5人) 【年齢】試験1:20-72歳、試験2:27-73歳、試験3:31-77歳、試験4:52-74歳、試験5:64-78歳。 【性別】試験1(男性:9人、女性:4人)、試験2(男性:3人、女性:2人)、試験3(男性:4人、女性:3人)、試験4(男性:5人、女性:2人)、試験5(男性:4人、女性:1人)。 【通常のビタミンK摂取量】メジアン値:190 µg/日、幅:50-280 µg/日
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	野菜中のビタミンK摂取量: 《試験1-3:ビタミンKの豊富な野菜》 メジアン値:1100 µg/日、幅:600-1500 µg/日。 《試験4:ビタミンKの乏しい野菜》 メジアン値:135 µg/日、幅:125-200 µg/日。 《試験5:フイトナジオン***》 メジアン値:1200 µg/日、幅:1100-1230 µg/日。 *ビタミンKの豊富な野菜:ほうれん草(300 g/日)、ブロッコリー(400 g/日)、芽キャベツ(400 g/日)、レタス(750 g/日)のいずれかを摂取した。 **ビタミンKの乏しい野菜:トータルで500 g/日(トマト、キュウリ、ジャガイモ、タマネギ)を摂取した。 ***フイトナジオン:Konakion (Roche A/S, Denmark)
<医薬品の種類、摂取量>	ワルファリン:用量記載なし
<試験方法>	《試験1》ビタミンKの豊富な野菜を7日間摂取した。血漿凝固活性は3、5、7、10、12日目に測定した。 《試験2》ビタミンKの豊富な野菜を1日間摂取した。血漿凝固活性は1、2、3、4、7日目に測定した。 《試験3》ビタミンKの豊富な野菜を2日間摂取した。血漿凝固活性は1、2、3、4、7日目に測定した。 《試験4》ビタミンKの乏しい野菜を6日間摂取した。血漿凝固活性は1、2、3、4、7、9、11日に測定した。 《試験5》フイトナジオンを6日間経口投与した。血漿凝固活性は1、2、3、4、7、9、11日目に測定した。
<指標>	血漿凝固活性:Normotest(治療域は10-25%で、INRの3.6-2.0に相当する、ヘパプラスチンテストのこと)
<アウトカム・経過>	ビタミンKの豊富な食事を7日間摂取したとき、5日目から血漿凝固活性が増加し、13人中9人(69%)が治療域を上回った(95% CI: 39-91%)。これは、通常の食事が再開した後も数日間続いた(通常食再開後5日目まで持続)。 ビタミンKの豊富な野菜を1および2日間摂取したときも、血漿凝固活性が増加し、それぞれ5人中2人(40%、95% CI: 5-85%)及び7人中3人(43%、95% CI: 10-86%)が治療域を上回った。また、1日摂取した時は4日目まで、2日間摂取したときは7日目まで、血漿凝固活性は有意に治療域を上回った。 ビタミンKの乏しい野菜を6日間摂取したとき、血漿凝固活性に変化は認められなかった。 フイトナジオンの6日間経口投与により、全患者の血漿凝固活性は治療域の上限を超えた。
<著者のコメント>	本研究より、ビタミンKの豊富な野菜の多量摂取は経口抗凝固治療を妨害することが示された。その反応は様々であるが、ビタミンKの豊富な食事の全ての場合において、殆どの患者は血漿凝固活性が治療域を上回った。それゆえ、食事由来のビタミンKは抗凝固治療の不安定性に起因する重要な因子と見なすべきである。
<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。
<図表>	血漿凝固活性の変化がTable 1(p. 518)とFig. 1(p. 519)にあり。
<キーワード>	ワルファリン、ビタミンKの豊富な野菜、ビタミンKの乏しい野菜、フイトナジオン、血漿凝固活性
<併用による有害性>	ビタミンKの豊富な野菜の1-7日間摂取により血漿凝固活性が上昇し、野菜摂取中断後も数日間は高値を示した。
<Abstractorのコメント>	安定な抗凝固状態の患者に対し種々のビタミンK含有野菜を摂取させ、血漿凝固活性に対する影響を検討した臨床試験である。1000 µgを超えるような高ビタミンK含有野菜の場合、たった1回の摂取であっても摂取後4日目頃までは血漿凝固活性が高値の状態を示し、さらに摂取期間が長くなると元の望ましい抗凝固状態に回復するのに時間を要した。従って、経口抗凝固治療中の患者は、1000 µgに相当するような大量のビタミンK含有野菜の摂取は、控えるべきである。

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プロトコル(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。
<論文情報>	Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols. Franco V, Polanczyk CA, Clausell N, Rohde LE. Am J Med. 2004 May 15;116(10):651-6
<PMID>	15121490
<研究対象>	<p>1) 観察的プロトコル 【患者背景】2000年9月から2001年12月の期間で、anticoagulation clinicに通院する患者。通院回数は全230回(患者1人あたり平均5.9回)、そのうち不適切な抗凝固状態($2.0 > INR > 4.0$)のための通院は38%を占める(過小な凝固状態:63回、過剰な凝固状態:24回)。 【報告症例数/被験者数】39人 【年齢】57 ± 14(SD)歳 【原疾患】人口心臓弁(18人)、慢性心房細動(12人)、慢性心房細動と人工心臓弁(5人)、脳血管疾患(2人)、その他:肺塞栓症、深部静脈血栓症、心疾患(2人)。 【併発疾患】全身性動脈性高血圧(38%)、虚血性心疾患(18%)、糖尿病(13%)、脂質異常症(10%)、慢性閉塞性肺疾患(8%)。 【ベースラインInternational normalized ratio(INR)】2.7 ± 1.4(SD) 【抗凝固治療薬の種類】フルファリン(24人)、フェンプロクモン(15人)</p> <p>2) 無作為クロスオーバープロトコル 【患者背景】少なくとも1週間空けて測定した2回のinternational normalized ratio (INR) が治療域内($2.0 < INR < 3.0$)で安定している患者 【報告症例数/被験者数】12人 【年齢】58 ± 11歳 【性別】男性:7人、女性:5人 【原疾患】人工心臓弁(6人)、慢性心房細動(4人)、脳血管疾患(2人) 【併用薬】利尿薬(9人)、β遮断薬(6人)、ACE阻害薬(5人) 【ベースラインINR】2.7 ± 0.3 【ベースラインのビタミンK摂取量】$118 \pm 51 \text{ } \mu\text{g}/\text{日}$(幅 18-211 $\mu\text{g}/\text{日}$)</p>
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	<p>1) 観察的プロトコル ビタミンKが豊富な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):摂取量の記載なし。</p> <p>2) 無作為クロスオーバープロトコル ビタミンKが豊富な食品:ベースラインレベルより、ビタミンK摂取量が500%増加($591 \pm 257 \text{ } \mu\text{g}/\text{日}$、幅:88-1057 $\mu\text{g}/\text{日}$)した食品を4日間摂取した。 ビタミンKが枯渇した食品:ベースラインレベルより、ビタミンK摂取量が80%低下($26 \pm 8 \text{ } \mu\text{g}/\text{日}$、幅:16-42 $\mu\text{g}/\text{日}$)した食品を4日間摂取した。 * 豊富な食品摂取開始により$473 \pm 206 \text{ } \mu\text{g}/\text{日}$分増加し、枯渇した食品摂取摂取により$92 \pm 34 \text{ } \mu\text{g}/\text{日}$分低下した。</p>
<医薬品の種類、摂取量>	<p>1) 観察的プロトコル フェンプロクモンおよびフルファリン:いずれも用量記載なし。</p> <p>2) 無作為クロスオーバープロトコル 経口抗凝固薬(薬品名および用量記載なし)</p>
<試験方法>	<p>1) 観察的プロトコル 《ビタミンK摂取の評価》 ビタミンKが豊富な11種の食品の通常消費量と、INR測定の1週間前の摂取量を比較し通常消費量よりも多い:1、通常消費量:0、通常消費量よりも少ない:-1)、ビタミンK摂取状況を半定量的にスコア化した。 《コホート内症例対照解析》 34人の患者(59 ± 13歳)において、対になるINRスコア(通院中の最高値と最小値)を評価した。 * 5人は除外した(理由→4人:一度しかINRを測定していない、1人:通院中のINRに差がない)。</p> <p>2) 無作為クロスオーバープロトコル 通常のビタミンK摂取量の評価のため3日間標準的な食事を摂取した。 その後、各食事の間に1-2週間のwashout期間を入れて、4日間ビタミンKが豊富あるいは枯渇した食品を摂取する群に無作為に割り当てた(→7人は、ビタミンKが枯渇した食事の摂取から開始した)。 0日(最初の食事の前)と各介入の4と7日目にINRを測定した。</p>
<指標>	<p>1) 観察的プロトコル ビタミンK摂取量スコア</p> <p>2) 無作為クロスオーバープロトコル 4および7日目のINR</p>

<アウトカム・経過>	<p>1) 観察的プロトコル 《過小な凝固状態と過剰な凝固状態の予測因子》 INR測定の1週間前、INR<2の患者において、特にレタス、新キャベツ、他の葉野菜の消費量が有意に増加していた($P \leq 0.05$)。一方、INR>4の患者において、これら食品の消費量は有意に低下していた($P \leq 0.05$)。 ビタミンK摂取と抗凝固状態の慢性的不安定の関連性は強固であり、ビタミンK摂取スコアと抗凝固レベルは逆相関した。 多変量ロジスティック回帰解析より、INR>4のみに関連する独立変数はビタミンK摂取スコアだった(オッズ比[OR]=1.15、95%CI: 1.01–1.3、$P=0.04$)。一方、INR<2に関連する独立変数は、カールソン合併症指数($OR=0.65$、95%CI: 0.45–0.95、$P=0.03$)、新規医薬品の使用($OR=2.8$、95%CI: 1.2–6.4、$P=0.02$)、ビタミンK摂取スコア($OR=0.89$、95%CI: 0.79–0.99、$P=0.04$)だった。</p> <p>《コホート内症例対照解析》 平均INRは、最高値群で4.0 ± 1.0、最小値群で1.7 ± 0.4だった(平均の差が2.3)。 ビタミンK摂取スコアは、最高値群で-1.85 ± 2.7、最小値群で-0.59 ± 3だった($P=0.05$)。</p> <p>2) 無作為クロスオーバープロトコル 1人は最初の介入(ビタミンKの豊富な食事の摂取)後、INR>4になり試験を中止した。 試験期間中、臨床的イベントは発症しなかった。 ビタミンK枯渇食品の摂取により、INRはベースライン2.6 ± 0.5から7日目には3.3 ± 0.9まで徐々に増加した($P=0.005$)。 ビタミンKの豊富な食品の摂取により、INRはベースライン3.1 ± 0.8から4日目には2.8 ± 0.6まで低下した($P=0.04$)。</p>
<著者のコメント>	<p>本研究より、ビタミンKの摂取が臨床的に抗凝固状態の不安定性の重要な原因になることを示している。 観察的研究より、ビタミンK摂取スコアは抗凝固レベルと逆相関していた。 無作為クロスオーバー試験より、ビタミンK摂取の増減がわずかな期間であっても凝固状態に対し統計的に有意な影響を与えた。また、ビタミンKの豊富な食事は、枯渇した食事に比べより早急な変化を示したが(統計的有意差がそれぞれ4日目と7日目)、これは、ビタミンK摂取量の増加分は、減少分に比べより大きな絶対量の変化(それぞれ500%増加と80%減少)であることに大部分は起因するだろう。</p> <p>多くの医師は、長期にわたり経口抗凝固治療を受けている患者に対しビタミンKの豊富な食事の消費を制限するように指導しているが、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ろう。</p> <p>本研究には、いくつかの限界がある。観察的研究では、結果を単純化するために半定量的方法を使用し、$\mu\text{g}/\text{日}$単位の正確なビタミンK摂取量を見積もっていない。また、過小並びに過剰な凝固状態の予測因子を同定する時、併用薬、疾患、入院のような因子は長期にわたると変化するため、患者数ではなく通院回数で解析した。しかし、この方法の主な欠点は、もし繰り返しパターンが起こると数人の被験者の挙動が結果を歪めることになる。しかし、著者らのサンプルにおいては、そのような挙動は同定されなかった。無作為クロスオーバー試験では、持ち越し効果の影響を最小化するために各食事間に1-2週間のwashout期間を設定したが、そのような影響を完全に除外できたかは不明である。</p>
<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。
<図表>	<p>観察的プロトコルと無作為クロスオーバープロトコルに登録された患者情報がそれぞれTable 1(p. 653)とTable 3(p. 655)にあり。</p> <p>観察的プロトコルの解析結果がTable 2(p. 654)にあり。</p> <p>観察的プロトコルにおいて、抗凝固レベルとビタミンK摂取量の関係がFigure 1(p.654)にあり。</p> <p>無作為クロスオーバープロトコルにおいて、ビタミンKの豊富あるいは枯渇した食事を摂取したときのINRの変化がFigure 2 (p. 655)にあり。</p>
<キーワード>	経口抗凝固薬、ビタミンKの豊富な食品、ビタミンKの枯渇した食品、INR
<併用による有害性>	<p>1) 観察的プロトコル INR<2の患者では、特にレタス、新キャベツ、他の葉野菜の消費量が有意に増加し、INR>4の患者では、これら食品の消費量は有意に低下していた。</p> <p>2) 無作為クロスオーバープロトコル ビタミンKの豊富な食品の摂取後、INR>4になり試験を中止した(1人)。試験期間中、臨床的イベントは発症しなかった。</p>
<Abstractorのコメント>	長期的な経口抗凝固治療中の患者における食事由来のビタミンK摂取の影響について検討した臨床研究(観察的研究と介入研究)である。両研究より、“ビタミンK摂取量が増減すると、INRに有意な影響を与える”ことが確認された。介入試験において、ビタミンK摂取の豊富な場合は“500%増加”、枯渇した場合は“80%減少”という量の設定の根拠が不明であるが、一般的に起こりうるビタミンK摂取の変動範囲と考えられるので、ビタミンK高含有食品の摂取量には注意すべきである。

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

<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プロトコル(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。
<論文情報>	Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols. Franco V, Polanczyk CA, Clausell N, Rohde LE. Am J Med. 2004 May 15;116(10):651-6
<PMID>	15121490
<研究対象>	<p>1) 観察的プロトコル 【患者背景】2000年9月から2001年12月の期間で、anticoagulation clinicに通院する患者。通院回数は全230回(患者1人あたり平均5.9回)、そのうち不適切な抗凝固状態($2.0 > \text{INR} > 4.0$)のための通院は38%を占める(過小な凝固状態:63回、過剰な凝固状態:24回)。 【報告症例数/被験者数】39人 【年齢】57 ± 14(SD)歳 【原疾患】人口心臓弁(18人)、慢性心房細動(12人)、慢性心房細動と人工心臓弁(5人)、脳血管疾患(2人)、その他:肺塞栓症、深部静脈血栓症、心疾患(2人)。 【併発疾患】全身性動脈性高血圧(38%)、虚血性心疾患(18%)、糖尿病(13%)、脂質異常症(10%)、慢性閉塞性肺疾患(8%)。 【ベースラインInternational normalized ratio(INR)】2.7 ± 1.4(SD) 【抗凝固治療薬の種類】フルファリン(24人)、フェンプロクモン(15人)</p> <p>2) 無作為クロスオーバープロトコル 【患者背景】少なくとも1週間空けて測定した2回のinternational normalized ratio(INR)が治療域内($2.0 < \text{INR} < 3.0$)で安定している患者 【報告症例数/被験者数】12人 【年齢】58 ± 11歳 【性別】男性:7人、女性:5人 【原疾患】人工心臓弁(6人)、慢性心房細動(4人)、脳血管疾患(2人) 【併用薬】利尿薬(9人)、β遮断薬(6人)、ACE阻害薬(5人) 【ベースラインINR】2.7 ± 0.3 【ベースラインのビタミンK摂取量】$118 \pm 51 \mu\text{g}/\text{日}$(幅 18-211 $\mu\text{g}/\text{日}$)</p>
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	<p>1) 観察的プロトコル 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):摂取量の記載なし。</p> <p>2) 無作為クロスオーバープロトコル ビタミンKが豊富な食品:ベースラインレベルより、ビタミンK摂取量が500%増加($591 \pm 257 \mu\text{g}/\text{日}$、幅:88-1057 $\mu\text{g}/\text{日}$)した食品を4日間摂取した。 ビタミンKが枯済した食品:ベースラインレベルより、ビタミンK摂取量が80%低下($26 \pm 8 \mu\text{g}/\text{日}$、幅:16-42 $\mu\text{g}/\text{日}$)した食品を4日間摂取した。 * 豊富な食品摂取開始により$473 \pm 206 \mu\text{g}/\text{日}$分増加し、枯済した食品摂取摂取により$92 \pm 34 \mu\text{g}/\text{日}$分低下した。</p>
<医薬品の種類、摂取量>	<p>1) 観察的プロトコル フェンプロクモンおよびフルファリン:いずれも用量記載なし。</p> <p>2) 無作為クロスオーバープロトコル 経口抗凝固薬(薬品名および用量記載なし)</p>
<試験方法>	<p>1) 観察的プロトコル 《ビタミンK摂取の評価》 ビタミンKの豊富な11種の食品の通常消費量と、INR測定の1週間前の摂取量を比較し(通常消費量よりも多い:1、通常消費量:0、通常消費量よりも少ない:-1)、ビタミンK摂取状況を半定量的にスコア化した。 《コホート内症例対照解析》 34人の患者(59 ± 13歳)において、対になるINRスコア(通院中の最高値と最小値)を評価した。 * 5人は除外した(理由→4人:一度しかINRを測定していない、1人:通院中のINRに差がない)。</p> <p>2) 無作為クロスオーバープロトコル 通常のビタミンK摂取量の評価のため3日間標準的な食事を摂取した。 その後、各食事の間に1-2週間のwashout期間を入れて、4日間ビタミンKが豊富あるいは枯済した食品を摂取する群に無作為に割り当てた(→7人は、ビタミンKが枯済した食事の摂取から開始した)。 0日(最初の食事の前)と各介入の4と7日目にINRを測定した。</p>
<指標>	<p>1) 観察的プロトコル ビタミンK摂取量スコア</p> <p>2) 無作為クロスオーバープロトコル 4および7日目のINR</p>

<アウトカム・経過>	<p>1) 観察的プロトコル 《過小な凝固状態と過剰な凝固状態の予測因子》 INR測定の1週間前、INR<2の患者において、特にレタス、新キャベツ、他の葉野菜の消費量が有意に増加していた(P≤0.05)。一方、INR>4の患者において、これら食品の消費量は有意に低下していた(P≤0.05)。 ビタミンK摂取と抗凝固状態の慢性的不安定の関連性は強固であり、ビタミンK摂取スコアと抗凝固レベルは逆相関した。 多変量ロジスティック回帰解析より、INR>4のみに関連する独立変数はビタミンK摂取スコアだった(オッズ比[OR]=1.15、95%CI: 1.01–1.3、P=0.04)。一方、INR<2に関連する独立変数は、カールソン合併症指数(OR=0.65、95%CI: 0.45–0.95、P=0.03)、新規医薬品の使用(OR=2.8、95%CI: 1.2–6.4、P=0.02)、ビタミンK摂取スコア(OR=0.89、95%CI: 0.79–0.99、P=0.04)だった。 《コホート内症例対照解析》 平均INRは、最高値群で4.0±1.0、最小値群で1.7±0.4だった(平均の差が2.3)。 ビタミンK摂取スコアは、最高値群で-1.85±2.7、最小値群で-0.59±3だった(P=0.05)。</p> <p>2) 無作為クロスオーバープロトコル 1人は最初の介入(ビタミンKの豊富な食事の摂取)後、INR>4になり試験を中止した。 試験期間中、臨床的イベントは発症しなかった。 ビタミンK枯渇食品の摂取により、INRはベースライン2.6±0.5から7日目には3.3±0.9まで徐々に増加した(P=0.005)。 ビタミンKの豊富な食品の摂取により、INRはベースライン3.1±0.8から4日目には2.8±0.6まで低下した(P=0.04)。</p>
<著者のコメント>	<p>本研究より、ビタミンKの摂取が臨床的に抗凝固状態の不安定性の重要な原因になることを示している。 観察的研究より、ビタミンK摂取スコアは抗凝固レベルと逆相関していた。 無作為クロスオーバー試験より、ビタミンK摂取の増減がわずかな期間であっても凝固状態に対し統計的に有意な影響を与えた。また、ビタミンKの豊富な食事は、枯渇した食事に比べより早急な変化を示したが(統計的有意差がそれぞれ4日目と7日目)、これは、ビタミンK摂取量の増加分は、減少分に比べより大きな絶対量の変化(それぞれ500%増加と80%減少)であることに大部分は起因するだろう。</p> <p>多くの医師は、長期にわたり経口抗凝固治療を受けている患者に対しビタミンKの豊富な食事の消費を制限するように指導しているが、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ろう。</p> <p>本研究には、いくつかの限界がある。観察的研究では、結果を単純化するために半定量的方法を使用し、μg/日単位の正確なビタミンK摂取量を見積もっていない。また、過小並びに過剰な凝固状態の予測因子を同定する時、併用薬、疾患、入院のような因子は長期にわたると変化するため、患者数ではなく通院回数で解析した。しかし、この方法の主な欠点は、もし繰り返しパターンが起こると数人の被験者の挙動が結果を歪めることになる。しかし、著者らのサンプルにおいては、そのような挙動は同定されなかった。無作為クロスオーバー試験では、持ち越し効果の影響を最小化するために各食事間に1-2週間のwashout期間を設定したが、そのような影響を完全に除外できたかは不明である。</p>
<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。
<図表>	<p>観察的プロトコルと無作為クロスオーバープロトコルに登録された患者情報がそれぞれTable 1(p. 653)とTable 3(p. 655)にあり。</p> <p>観察的プロトコルの解析結果がTable 2(p. 654)にあり。</p> <p>観察的プロトコルにおいて、抗凝固レベルとビタミンK摂取量の関係がFigure1(p.654)にあり。</p> <p>無作為クロスオーバープロトコルにおいて、ビタミンKの豊富あるいは枯渇した食事を摂取したときのINRの変化がFigure 2 (p. 655)にあり。</p>
<キーワード>	経口抗凝固薬、ビタミンKの豊富な食品、ビタミンKの枯渇した食品、INR
<併用による有害性>	<p>1) 観察的プロトコル INR<2の患者では、特にレタス、新キャベツ、他の葉野菜の消費量が有意に増加し、INR>4の患者では、これら食品の消費量は有意に低下していた。</p> <p>2) 無作為クロスオーバープロトコル ビタミンKの豊富な食品の摂取後、INR>4になり試験を中止した(1人)。試験期間中、臨床的イベントは発症しなかった。</p>
<Abstractorのコメント>	長期的な経口抗凝固治療中の患者における食事由来のビタミンK摂取の影響について検討した臨床研究(観察的研究と介入研究)である。両研究より、“ビタミンK摂取量が増減すると、INRに有意な影響を与える”ことが確認された。介入試験において、ビタミンK摂取の豊富な場合は“500%増加”、枯渇した場合は“80%減少”という量の設定の根拠が不明であるが、一般的に起こりうるビタミンK摂取の変動範囲と考えられるので、ビタミンK高含有食品の摂取量には注意すべきである。

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。
<論文情報>	Acquired warfarin resistance and weight-reducing diet. Qureshi GD, Reinders TP, Swint JJ, Slate MB. Archives of internal medicine 1981 Mar;141(4):507-9.
<PMID>	7212893
<研究対象>	【患者背景】ワルファリン抵抗性の評価を委託された患者。民間の減量のクリニックで処方された食事療法により、過去30ヶ月間で65 kgやせた。 【報告症例数/被験者数】1人(体重: 63 kg) 【年齢】31歳 【性別】女性 【原疾患】深部静脈血栓症 【併用薬】なし 【プロトロンビン時間】14-16秒の間で変化していた(正常値: 11-12秒)。
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	・減量目的で野菜中心の食事(ビタミンK含量: 1277 µg/日) ・通常食(ビタミンK含量: 360 µg/日)
<医薬品の種類、摂取量>	ワルファリン: 日常(30-35 mg/日)、単回投与試験(30 mg/日)、ビタミンK摂取の検討試験(20 mg/日)の経口投与。
<試験方法>	<ワルファリンの薬物動態> ワルファリン単回投与後、経時的に血清中ワルファリン濃度ならびにプロトロンビン時間を測定した。 <ワルファリン抵抗性に対するビタミンK摂取の検討> 最初の2週間は、減量目的で野菜中心の食事を摂取し、翌6週間は通常食を摂取した。 週に2回、経時的に血清中ワルファリン濃度ならびにプロトロンビン時間、X因子活性を測定した。
<指標>	血清中ワルファリン濃度、プロトロンビン時間
<アウトカム・経過>	<症例報告> 1967年、4度の右下肢の表在性静脈炎のエピソードがあった。 1975年、2度の深部静脈血栓症のエピソードがあり、ワルファリンとヘパリンによる治療を受けた。 1977年9月、別の深部静脈血栓症を発症し、再びヘパリンによる治療を受けた。 その後、ワルファリン療法により退院した。 検査の結果、患者はわずかに太ったようであるが、その他の点は健康だった。皮膚はたるみ、右ふくらはぎに圧痛があった。 ホーマンズ徵候は陽性だった(深部静脈の血栓性静脈炎の有無を検査するもの)。他の検査結果は異常なかった。 ヘモグロビンレベル: 14.7 g/dL、白血球数: 7000/cu mm、血小板数: 260000/cu mm。 胸部X線写真、心電図、自動血液化学検査(SMA 12 and 16)の結果は正常だった。 右下肢のドップラー血流検査や静脈造影の結果は正常だった。 <ワルファリンの薬物動態> 血清中ワルファリンレベルは、ワルファリンの経口投与後30分において0.16から3.01 mg/Lに増加し、12時間後は2.0 mg/Lだった。ワルファリンの半減期は26時間だった。 プロトロンビン時間は、ワルファリン投与後12時間において14秒まで一過性に延長したが、24時間後には元の値(12秒)に回復し、その後は正常範囲内(11-13秒)を維持していた。 <ワルファリン抵抗性に対するビタミンK摂取の検討> プロトロンビン時間は、高ビタミンK摂取期間中に16.2-18.7秒(平均17.6秒)、通常食摂取期間中に22.1-24.5秒(平均23.5秒)だった。 X因子活性は、高ビタミンK摂取期間中に16-37%(平均27.75%)、通常食摂取期間中に5-28%(平均11.07%)だった。 血清中ワルファリンレベルは、全体の研究を通して大きな変化はなかった。
<著者のコメント>	この患者に、ワルファリン異化作用の増加あるいは吸収障害のエビデンスはなかった。26時間のワルファリン半減期は正常範囲内(15-56時間)で問題なかった。末梢器官の受容体の異常は除外できないが、ワルファリン抵抗性の主要なメカニズムは、減量目的のため野菜中心の食事による高ビタミンK摂取(少なくとも通常の4倍)に続発するものと考えられた。 本試験より、食事からのビタミンK摂取量が低下すると、抗凝固薬の低プロトロンビン作用が実質的に増加した。
<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。
<図表>	ワルファリン単回投与時の血清中ワルファリン濃度とプロトロンビン時間の経時変化がFig. 1(p. 507)にあり。 野菜中心の食事と通常食を摂取したときの血清中ワルファリン濃度、プロトロンビン時間、ワルファリン用量、ビタミンK摂取量の経時変化がFig. 2、血漿中X因子活性の経時変化がFig. 3(p. 508)にあり。
<キーワード>	ワルファリン、野菜中心の食事、ビタミンK、プロトロンビン時間、血清中ワルファリン濃度、X因子活性
<併用による有害性>	野菜中心の食事摂取により、プロトロンビン時間は上昇した。
<Abstractorのコメント>	減量目的のため野菜中心の食事を摂取した女性がワルファリン抵抗性を発症したため、その原因を明らかにする目的で、ワルファリンの薬物動態を調べ、ビタミンK摂取の影響について検討した。薬物動態の結果、ワルファリンの吸収や代謝障害は除外された。しかし、食事からのビタミンK摂取量が1277 µgから360 µgに減少すると、X因子活性は低下しプロトロンビン時間は上昇した。従って、野菜中心の食事内容の変更によりビタミンK摂取がおよそ900 µg増加したことが、この患者のワルファリン抵抗性の原因と考えられた。

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。
<論文情報>	Warfarin resistance caused by broccoli. Kempin SJ. The New England journal of medicine 1983 May 19;308(20):1229-30
<PMID>	6843604
<研究対象>	【報告症例数/被験者数】2人 【性別】症例1と2:女性 【原疾患】症例1:心房細動、症例2:肺塞栓症。
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	<症例1> ブロッコリー:少なくとも0.45 kg(ビタミンK: 900 μg)/日を、長年にわたり毎日摂取していた。 <症例2> ブロッコリー(ブロッコリースープと生のブロッコリーサラダとして):230-340 g(ビタミンK: 460-680 μg)/日を毎日摂取していた。
<医薬品の種類、摂取量>	ワルファリン(Coumadin®):いずれも用量記載なし。
<試験方法>	
<指標>	
<アウトカム・経過>	<症例1> 心房細動による電気的除細動のため入院した。 ヘパリンの後にワルファリンによる抗凝固治療で適切にコントロールされた。 退院後、プロトロンビン時間は治療域内に決して入らなかった。 食生活の調査の結果、長年にわたりブロッコリーを毎日食していた。 一度ブロッコリーを中断したところ、プロトロンビン時間は治療域まで延長した。 <症例2> クマデイン“アレルギー”と耐性のため、相談を受けた。 ヘパリン治療を受け、退院する直前にワルファリンを投与したが、プロトロンビン時間は治療域内に維持することができなかつた。 患者は、ほとんど毎日お昼に、ブロッコリースープと生のブロッコリーサラダを食していた。 その後、ブロッコリーを含まない食事でワルファリンによる抗凝固治療を受けた。
<著者のコメント>	緑色葉野菜と腸管内細菌合成ビタミンKの主要な供給源である。多くの野菜にはビタミンKが含まれており、ブロッコリーは比較的含有量が高い。
<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。
<図表>	一般的な野菜に含まれるビタミンK含量がTable 1(p. 1229)にあり。
<キーワード>	ワルファリン、ブロッコリー、ビタミンK、プロトロンビン時間
<併用による有害性>	ブロッコリーの摂取により、プロトロンビン時間を治療域内に維持することが出来ない。
<Abstractorのコメント>	ワルファリンによる抗凝固治療中にブロッコリーを毎日多量(230-450 g/日)に摂取した結果、プロトロンビン時間が治療域内に安定しなかった患者の症例である。いずれの患者もブロッコリーの中止によりプロトロンビン時間は安定したことから、抗凝固治療の変動の原因是ブロッコリーに多量に含まれるビタミンKであることは明らかである。ワルファリン服用中の患者においては、ビタミンK含有量の高い野菜(カブナス、ブロッコリー、レタス、キャベツ、ほうれん草など)は、摂取量の上限を決め、毎日一定量を摂取するように指導すべきである。

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。
<論文情報>	Myocardial infarction after diet-induced warfarin resistance. Walker FB 4th. Annals of internal medicine. 1984 Oct;144(10):2089-90.
<PMID>	6486994
<研究対象>	【報告症例数/被験者数】1人 【年齢】35歳 【性別】女性 【原疾患】人工大動脈弁置換術 【併用薬】ジビリダモール(75 mg/日) 【プロトロンビン時間】過去5ヶ月間は、21.2-30.8秒だった(対照値:11.7-12.6秒)
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	葉野菜のサラダ:少なくとも1日2回は摂食(昼食:レタス半分、夕食:4分の1のかぶあるいはカラシナ、軽食:ブロッコリー)。 ビタミンK摂取量:6000 µg/日(通常は360 µg)。
<医薬品の種類、摂取量>	ワルファリン:12.5 mg/日の経口投与。
<試験方法>	
<指標>	
<アウトカム・経過>	激しい胸痛のため入院した。 入院時のプロトロンビン時間は13.2秒に低下していた(対照値:11.1秒)。 心電図より、前壁心筋梗塞の発症が確認された。 調査の結果、入院する5週間前、減量目的で葉野菜のサラダの摂食を開始していた。 患者はニトログリセリンによる治療の直後、無痛になった。 ヘパリン治療後、ワルファリン治療を再開し、無事に回復した。 患者は、緑色葉野菜の摂取の激変を避けるように注意を受けた。 その後、10 mg/日のワルファリンで抗凝固状態は適切にコントロールされ、安定した。
<著者のコメント>	患者は今まで2度の心筋梗塞と動脈塞栓を起こしたことがあり、凝固系の他の要素で肉眼では発見できない変化、例えば血小板の活性化等を除外することはできないが、食事によるワルファリン抵抗性に関連している可能性もあるだろう。
<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。
<図表>	なし
<キーワード>	ワルファリン、ビタミンK、緑色葉野菜(レタス、カブ、カラシナ、ブロッコリー)、プロトロンビン時間
<併用による有害性>	葉野菜中心の食事摂取により、プロトロンビン時間が低下し、前壁心筋梗塞を発症した。
<Abstractorのコメント>	ワルファリン服用中の患者が、減量目的のため緑色葉野菜中心のサラダ摂取開始後に、心筋梗塞を発症した症例である。通常より約17倍のビタミンK量を毎日摂取したことにより、患者のプロトロンビン時間は低下し、心筋梗塞を発症した。若い女性は、ダイエット目的で野菜中心の食生活になる可能性があるので、ワルファリン服用中の患者に対しては、野菜摂取について特に注意する必要がある。

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。
<論文情報>	Anticoagulation instability with life-threatening complication after dietary modification. Chow WH, Chow TC, Tse TM, Tai YT, Lee WT. Postgrad Med J. 1990 Oct;66(780):855-7
<PMID>	2099431
<研究対象>	【報告症例数/被験者数】2人 【年齢】症例1:50歳、症例2:42歳。 【性別】症例1:男性、症例2:女性。 【原疾患】症例1:僧帽弁置換術、症例2:大動脈弁置換術。
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	<症例1> 豚レバー: 1 kg(ビタミンK: 250 µg含有)/週を長年摂取していたが、中断した。 <症例2> ブロッコリー: 約5 kg(ビタミンK: 10 mg含有)/週と豚レバー: 0.5 kg(ビタミンK: 125 µg含有)/週を4週間摂取していた。
<医薬品の種類、摂取量>	<症例1> ワルファリン: 5 mg/日の経口投与。 <症例2> ワルファリン: 5 mg/日の経口投与。
<試験方法>	
<指標>	
<アウトカム・経過>	<症例1> 患者のワルファリン投薬計画はずっと安定していた。 広範囲にあざが認められ、international normalized ratio(INR)は5.6に上昇した(血小板数と肝機能は正常、追加薬なし)。 調査の結果、長年の食習慣について豚レバーの摂取を中止していた。 患者は入院し、300 mLの新鮮凍結血漿を注入した。 翌日、INRは3.6に低下した。 その後退院し、ビタミンK摂取量が低下したため、INRが2.0~3.0に達するまでワルファリンを徐々に減量した。 3ヶ月後、1.5 mgのワルファリン摂取によりINRは2.6で安定した。 <症例2> 患者のワルファリン投薬計画はずっと安定していた。 1989年12月(術後2年)、息切れのため3日間入院した。 検査の結果、心不全と重度の大動脈弁閉鎖不全症の兆候が認められ、INRは1.2で低値を示した(血小板数と肝機能は正常)。心電図では120拍/分で洞頻脈、胸部X線検査より肺水腫、ドップラー断層心エコー法により重度の大動脈弁閉鎖不全症が確認された。人工弁機能障害のため即座に手術を受け、患者は無事に回復した。 調査の結果、患者の家族は、寒い冬にホットポット(シチュー)をここ4週間の間、頻回に食べていた。この期間にブロッコリーと豚レバーの摂取が通常よりも増加したため、過剰にビタミンKが摂取され、ワルファリン作用に拮抗したと考えられた。 2ヶ月後、以前のワルファリン投与量(5 mg/日)の摂取により、INRが2.9で安定した。
<著者のコメント>	緑黄色野菜は、ビタミンKを50-800 µg/100 g含みビタミンKの有益な供給源となっている。少量ではあるが有意なビタミンK量(5-50 µg/100 g)を含むものとして、牛乳、栄養補助食品、肉、卵、シリアル、果物、その他の野菜などがある。レバー(肝臓)は、ビタミンKの吸収後その場で濃縮されるので、多量のビタミンKを含有する唯一の動物組織である(豚: 25 µg/100 g、牛: 92 µg/100 g)。ワルファリンはビタミンK依存性タンパク質の不活性前駆体と相互作用するので、ビタミンKを豊富に含む食品の不規則な摂取は、抗凝固治療に影響を及ぼすと考えられる。従って、低ビタミンKの食事内容に変更すると、ワルファリンの抗凝固作用が増強し、高ビタミンKの食事内容に変更すると、ワルファリン抵抗性を生じることもある。抗凝固状態の変動の程度は、食事内容の変更の期間や摂取したビタミンK量に依存する。
<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。
<図表>	なし
<キーワード>	ワルファリン、豚レバー、ブロッコリー、ビタミンK、INR
<併用による有害性>	症例1: 豚レバーの摂取中止により、INRが上昇し、広範囲のあざが認められた。 症例2: 豚レバーとブロッコリーの摂取増加により、INRが低下し、大動脈弁閉鎖不全症を発症した。
<Abstractorのコメント>	ワルファリン服用患者は、日頃の食事内容からビタミンK含量の多い食品の有無を調査し、それらの摂取を急激に変動しないよう患者に指導すべきである。

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>	Monitoring warfarin therapy. Beanland DR, Dorsey DA. Am Fam Physician. 1999 Sep 1;60(3):764, 766
<PMID>	10498107
<研究対象>	【報告症例数/被験者数】1人 【年齢】52歳 【性別】男性 【原疾患】先天性大動脈二尖弁置換手術(1996年) 【併用薬やハーブ療法】なし
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	人参: 1-2ポンド(ビタミンK: 339 µg)/日の摂取を急に中断した。
<医薬品の種類、摂取量>	ワルファリン: 12.5 mg/日の経口投与。
<試験方法>	
<指標>	
<アウトカム・経過>	激しい鼻血が2時間続いたため、圧迫止血により出血を抑えた< international normalized ratio(INR):4.65に上昇 、プロトロンビン時間(PT): 24.0>。 ビタミンK(2 mg)の皮下投与と新鮮凍結血漿(2 U)の処置により、翌朝のPTはほとんど正常(15.0)になり、INRは1.71になった。 その後、ヘパリンによる外来抗凝固治療を受けた。 5日後、通常のワルファリン投与を再開したが、患者の凝固状態はまだ治療域以下だった(PT=14.8; INR=1.67)。
<著者のコメント>	患者のワルファリン投与量は、50-59歳の典型的な患者で使用されている用量よりも有意に高い。この年齢における正常なワルファリン投与量はおよそ5 mg/日である。従って、有害なイベントを避けるためにもこの所見に対し可能性のある原因を明らかにすることは重要であり、まず食事による交絡因子を同定する。医療従事者らは"緑黄色野菜"は重視しているが、他のビタミンK供給に関連したもの(例えば、キャベツ、カリフラワー、マグロなど)はしばしば軽視する傾向にある。ワルファリンと人参の相互作用に関する医学文献の報告はない。人参の通常の一人前の分量はおよそ78 gで、12 µgのビタミンKを含むことから、この患者は1日に約339 µgのビタミンKを摂取していたことになり、これは男性の1日あたりの全推奨摂取量(80 µg)の4倍を超えていた。
<結論>	鼻血の原因是、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。
<図表>	なし
<キーワード>	ワルファリン、人参、ビタミンK、INR、鼻血
<併用による有害性>	人参の摂取を急に中断したことにより、激しい出血(鼻血)を発症した。
<Abstractorのコメント>	ビタミンKに関連した食品の摂取量、摂取状況について、患者に定期的に調査することが必要である。

<ブロッコリー、菜の花>

<研究デザイン>	症例報告
<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った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>	
<研究対象>	【患者背景】 <症例1>几帳面な性格で、内服はきちんと服用していた。心筋梗塞を起こした後、健康に気を使うようになり、テレビの健康情報番組を視聴することも多かった。 <症例2>南房総で農業に従事していた。 【被験者数】2人 【年齢】症例1: 76歳、症例2: 61歳。 【性別】症例1、2: 男性。 【既往歴】症例1: 陳旧性心筋梗塞、発作性心房細動。症例2: 脳梗塞、心房細動。 * 脳卒中ガイドライン2004→弁膜症を伴わない心房細動(NVAF)のある脳梗塞または一過性脳虚血発作の患者では、再発予防のための管理目標としてPT-INR 2.0-3.0(我が国の70歳以上の患者の場合、1.6-2.6)が推奨されている。
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	【症例1】大量のブロッコリー: 毎日摂取(摂取量記載なし)。 【症例2】菜の花のおひたし: 每食のように食べた(摂取量記載なし)。
<医薬品の種類、摂取量>	ワルファリン: 【症例1】3 mg/日、【症例2】(記載なし)。
<試験方法>	
<指標>	

<アウトカム・経過>	<p><症例1> 心原性塞栓症予防のため、ワルファリンを服用していた。 PT-INRは、9/15:2.16、12/15:1.97で安定していた。 その後、テレビの健康情報番組をきっかけに、ブロッコリーをほぼ毎日食べるようになった。 約1週間後の1/21、脳梗塞(右中大脳動脈領域の脳塞栓症)が確認され入院(入院時のPT-INRは1.04)。 ビタミンKの過剰摂取によるワルファリンの作用減弱で、心内血栓形成、脳塞栓発症と診断された。 その後、脳塞栓症に対する急性期と並行し、経鼻胃管からの経腸栄養を開始した。 リハビリも開始し、経口摂取が可能となったところで退院。 退院時のワルファリン用量は3.0 mg/日で、PT-INRは1.83まで回復した。</p> <p><症例2> PT-INRは、11/16:1.95、1/18:2.02で安定していた。 3月になり、菜の花のおひたしを毎食のように食べた。 3/15、心原性塞栓による一過性脳虚血発作の診断で入院(入院時のPT-INRは1.25)。 その後、ヘパリン持続点滴、ワルファリン内服を一時的に增量し、PT-INRが再度治療域に回復した時点でヘパリン治療を終了し、退院した。</p>
<著者のコメント>	納豆、クロレラ摂取の禁止は良く知られているが、青菜(春菊、ホウレン草、菜の花、小松菜、ブロッコリーなど)の過剰摂取の回避については、患者指導が不十分になりがちであり、指導していても時間とともに忘れ去られてしまうことがある。また、今まで一定量の青菜を摂取し、ワルファリンも内服していた患者が、青菜の摂取を極端に減らすと、反対にワルファリンの作用が増強し、出血傾向をきたす危険性もある。
<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。
<図表>	ビタミンK含有量が多い食品のリストが表3(p. 142)にあり。
<キーワード>	ワルファリン、ビタミンK、ブロッコリー、菜の花、PT-INR
<併用による有害性>	症例1: ブロッコリーの摂取開始により、脳梗塞(右中大脳動脈領域の脳塞栓症)発症。 症例2: 菜の花の摂取開始により、心原性塞栓による一過性能虚血発作。
<Abstractorのコメント>	ワルファリン服用患者は、ビタミンK含有量が多い緑色野菜の摂取量に気をつけるべきである。

3. 栄養補助剤(PubMed:7報、医中誌:4報)

1	PubMedより
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>	Warfarin dosage and vitamin K in Osmolite. Lader E, Yang L, Clarke A. Annals of internal medicine. 1980 Aug;93(2):373-4.
<PMID>	7406391
<研究対象>	【報告症例数/被験者数】1人 【年齢】60歳 【性別】女性 【原疾患】大動脈弁置換術(入院する15年前) 【プロトロンビン時間】術後以降、長期にわたり抗凝固状態が維持されていた(数値は記載なし)。
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	市販の栄養補助剤Osmolite(Ross Laboratories, Columbus, Ohio):最大1200 mL(ビタミンK1:1.2 mg)/日の摂取開始。
<医薬品の種類、摂取量>	ワルファリン: 5 mg/日、Osmolite併用時は15 mg/日まで增量した。
<試験方法>	
<指標>	
<アウトカム・経過>	大動脈弁置換術後、ワルファリナトリウムによる抗凝固治療を受け、長期にわたり安定した抗凝固状態が維持されていた。 栄養補助剤としてOsmoliteの摂取開始後、1週間以内に患者のプロトロンビン時間は基準値まで低下した。 ワルファリン用量を15 mgまで段階的に增量したが、プロトロンビン時間は基準値レベル以上に上昇しなかった。 Osmoliteを追加したことを除き、他の処方内容に変更はなかった。 Osmolite製剤の検査の結果、ビタミンK1を0.24 mg/250 mL(250 kcal)含有していた。従って、患者は等張性流動食からビタミンK1を1.2 mg/日摂取していた。 Osmoliteを中断したところ、患者は最初のワルファリン用量(5 mg)で徐々に抗凝固状態が安定した。
<著者のコメント>	
<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。
<図表>	なし
<キーワード>	ワルファリン、Osmolite、ビタミンK、プロトロンビン時間
<併用による有害性>	Osmoliteの摂取開始後、プロトロンビン時間が低下した。
<Abstractorのコメント>	ワルファリンによる抗凝固治療が安定した患者において、自己判断で栄養補助剤のOsmolite摂取を開始しプロトロンビン時間が低下した症例である。Osmoliteの中断により元の抗凝固状態に回復したことから、プロトロンビン時間が低下した原因は栄養補助剤に含有されているビタミンK1である。ワルファリン服用中の患者は、低ビタミンK量の栄養補助剤を選択するように指導すべきである。

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>	"Resistance" to warfarin due to unrecognized vitamin K supplementation. O'Reilly RA, Rytand DA. N Engl J Med. 1980 Jul 17;303(3):160-1.
<PMID>	7383081
<研究対象>	【報告症例数/被験者数】1人 【年齢】72歳 【性別】女性 【原疾患】人工弁置換術後 【プロトロンビン活性】通常は、正常活性の20-30%を維持。
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	市販の液体栄養製剤(Ensure): 2缶(ビタミンK ₁ : 480 µg)/日を約2週間毎日摂取していた。
<医薬品の種類、摂取量>	ワルファリン: 5 mg/日の経口投与(11年間服用)。
<試験方法>	
<指標>	
<アウトカム・経過>	抗凝固療法を順守していたにもかかわらず、プロトロンビン活性が2回、70%まで增加了。 調査の結果、患者は健康食品店で購入したEnsureを、いずれのときも摂取していた。
<著者のコメント>	液体栄養製剤は、減量計画や過栄養の管理においてカロリー摂取の主な供給源として利用するため、ビタミンが補充されている。ビタミンを含む薬剤の摂取について最初に患者に質問した時、患者はEnsureを食品と見なし、ビタミンや医薬品と考えなかっただために、それを摂取していることを報告しなかった。
<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す。
<図表>	なし
<キーワード>	ワルファリン、Ensure、ビタミンK、プロトロンビン活性、後天的抵抗性
<併用による有害性>	Ensureの摂取開始後、プロトロンビン活性が增加了。
<Abstractorのコメント>	患者が液体栄養製剤を医薬品と見なさず、医療従事者に報告せず摂取し続けた結果、抗凝固薬の有効性が低下した症例である。液体栄養製剤によってビタミンK含量は異なるので、経口抗凝固薬服用患者は必ず医療従事者に相談すべきである。

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>	Inhibition of the hypoprothrombinemic effect of warfarin (Coumadin) by Ensure Plus, a dietary supplement. Michaelson R, Kempin SJ, Navia B, Gold JW. Clinical bulletin 1980;10(4):171-2.
<PMID>	7214706
<研究対象>	【患者背景】舌扁平上皮癌のため、根治的切除を施行した(1979年10月)。 【報告症例数/被験者数】1人 【年齢】47歳 【性別】男性 【原疾患】多発性肺動脈塞栓症 【併用薬】抱水クロラール、Percocet®(1-2錠/日)、*下頸骨髓炎の治療。
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	経口栄養補助食品(Ensure® Plus):6-8缶(ビタミンK:2280-3040 µg)/日を毎日摂取していた。
<医薬品の種類、摂取量>	ワルファリン(Coumadin®):10-25 mg/日の経口投与。
<試験方法>	
<指標>	
<アウトカム・経過>	1979年10月、舌扁平上皮癌の術後、咀嚼困難のため、経口栄養補助食品(Ensure Plus)を開始した。12月21日、多発性肺動脈塞栓症のため入院し、ヘパリン治療を3週間実施した。1980年1月10日、ワルファリン治療を開始したが、1週間経過してもプロトロンビン時間は13.3秒以上に上昇しなかった(基準値:12秒)。 1月15日、Percocetを中断した。 1月17日、患者がEnsure Plusを摂取していたことに気がつき、これを中断した。 24時間以内に、プロトロンビン時間は15.1秒になり、48時間後には完全な抗凝固状態に達成した。 1月19日、抱水クロラールを中断した。 1月23日、5 mgのワルファリンにより21秒のプロトロンビン時間を維持しながら、退院した。
<著者のコメント>	ワルファリン耐性の因果関係は、その吸收や代謝に影響を与えるような医薬品の併用、吸收不良、錠剤の不摂取や先天性の耐性等が含まれる。本患者はPercocetと抱水クロラールを併用していたが、これらは競合的タンパク結合によって遊離型ワルファリンの循環レベルを増加させ、その臨床的有意性はごく小さいがその低プロトロンビン作用を増強させる方向に作用する。ビタミンKは、緑色葉野菜などの食事摂取や腸内細菌の合成によって供給されている。通常食ではビタミンKを300-500 µg/日含有し、少なくとも0.03-1.50 µg/kg体重/日が必要と見積もられている。患者はEnsure Plus単独でビタミンKを毎日2280-3040 µg摂取しており、これは通常摂取量の約5-10倍に相当した。
<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。
<図表>	栄養補助剤のビタミンK含量がTable 1(p. 172)にあり。
<キーワード>	ワルファリン、Ensure Plus、ビタミンK、プロトロンビン時間
<併用による有害性>	Ensure Plusの摂取開始後、プロトロンビン時間が延長しない。
<Abstractorのコメント>	舌扁平上皮癌の術後、咀嚼困難のためEnsure Plusを摂取している患者において、ワルファリン耐性が生じた症例である。Ensure Plusの中止後24時間においてプロトロンビン時間が上昇し、48時間経過すると治療域に達したことから、ワルファリン耐性の原因是Ensure Plusに含有されたビタミンKと思われる。各栄養補助剤に含有されているビタミンK量は様々であるため、使用する栄養補助剤の栄養成分を熟知する必要があり、ワルファリン服用中の患者にはビタミンK含量の低い補助剤を選択すべきである。

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>	Warfarin resistance and vitamin K. Lee M, Schwartz RN, Sharifi R. Annals of internal medicine. 1981 Jan;94(1):140-1.
<PMID>	7447217
<研究対象>	【患者背景】近位尿道癌のため、骨盤内容除去術を実施した。その後3週間は、ビタミンKを含まないクリスタリンアミノ酸溶液(3L)と、Bacteroides fragilis敗血症治療に対しロラムフェニコールを14日間摂取していた。 【報告症例数/被験者数】1人 【年齢】70歳 【性別】女性 【原疾患】深部静脈血栓症
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	液体栄養製剤(Ensure): 3缶(ビタミンK: 720 µg)/日を7日間摂取。
<医薬品の種類、摂取量>	ワルファリン: 7.5 mg/日の経口投与。
<試験方法>	
<指標>	
<アウトカム・経過>	回復期に、深部静脈血栓症の急性発作を起こし、ヘパリンによる治療を受けた。 10日間のヘパリン治療のうち、7日目にワルファリン(10 mg/日)治療を開始し、その後の1日量を7.5 mgにしたにもかかわらず、プロトロンビン時間は延長しなかった。 ワルファリン抵抗性の原因の調査から、患者はEnsureを摂取していた。 その後、微量のビタミンKを含むMeritenに切り替え、5 mgのワルファリンでプロトロンビン時間は治療域内になった。
<著者のコメント>	
<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。
<図表>	液体栄養製剤のビタミンK含量のリストがTable 1(p. 140)にあり。
<キーワード>	ワルファリン、Ensure、ビタミンK、プロトロンビン時間、ワルファリン抵抗性
<併用による有害性>	Ensureの摂取開始後、プロトロンビン時間が延長しない。
<Abstractorのコメント>	医療従事者に報告せず液体栄養製剤を摂取した結果、抗凝固薬の有効性が得られなかつた症例である。低ビタミンKの栄養製剤に切り替えることにより、プロトロンビン時間は治療域内になった。液体栄養製剤によってビタミンK含量は異なるので、経口抗凝固薬服用患者においては特に注意すべきである。

Isocal	
<研究デザイン>	症例報告(Case reports)
<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>	Enteral feeds may antagonise warfarin. Watson AJ, Pegg M, Green JR. Br Med J (Clin Res Ed). 1984 Feb 18;288(6416):557.
<PMID>	6421377
<研究対象>	<p>【患者背景】腸間膜静脈の閉塞により、小腸切除の施行予定の患者。過去に、肺動脈塞栓を伴う表在性および深部静脈血栓症歴があり、ワルファリン治療中だった。度重なる静脈血栓症の家族歴あり(アンチトロンビンIII欠損症は陰性)。</p> <p>【報告症例数/被験者数】1人</p> <p>【年齢】49歳</p> <p>【性別】男性</p> <p>【人種】白人</p> <p>【原疾患】肺動脈塞栓を伴う表在性および深部静脈血栓症</p> <p>【プロトロンビン比】2.0-3.3の範囲内で安定。</p>
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	経腸栄養剤(Isocal): 3550 mL(ビタミンK: 460 µg)/日の摂取開始。
<医薬品の種類、摂取量>	ワルファリン: 8 mg/日の経口投与。
<試験方法>	
<指標>	
<アウトカム・経過>	<p>ワルファリン治療開始2ヶ月後、亜急性小腸閉塞の症状に伴い通常食摂取が困難なため、経腸栄養補助剤を利用した。</p> <p>Isocalの摂取開始後、患者の症状は安定したが、適切な抗凝固状態を維持するため、5日間にわたりワルファリンを增量した(13 mg/日)。</p> <p>経腸栄養剤使用開始6週間後、小腸切除術を実施した。</p> <p>その後、患者は通常食に切り替え、Isocalを中止した。</p> <p>患者のワルファリン用量は徐々に減量され、最初の維持量である8 mg/日になり、抗凝固状態も安定した。</p>
<著者のコメント>	患者のプロトロンビン比は、通常食のときはワルファリン用量が安定していたが、Isocalの摂取により、十分な抗凝固状態を得るためにワルファリンの增量が必要になった。Isocalを中断すると、ワルファリン用量は最初のレベルまで減量した。従って、ワルファリン抵抗性はIsocalに起因すると考えられる。他の可能性のある因子として肝機能の一時的な変化もあるが、全期間を通じてこれは正常だった。IsocalはビタミンKを130 µg/L含有するので、患者はIsocalよりビタミンKを460 µg/日摂取していることになる。それ以外のいくつかの市販の経腸栄養剤も、Isocalと同じくらいのビタミンKを少なくとも含有している。対照的に、通常の病院食には、平均して300 µg/日のビタミンKを含有する。
<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。
<図表>	経腸栄養製剤中のビタミンK含量が表(p. 557)にあり。
<キーワード>	ワルファリン、Isocal、ビタミンK、プロトロンビン比
<併用による有害性>	Isocalの摂取開始後、ワルファリンの增量が必要になった。
<Abstractorのコメント>	ワルファリンによる抗凝固治療が安定した患者において、腸閉塞症状のため経腸栄養剤摂取の開始によりワルファリンの增量が必要になった症例である。通常食に比べ経腸栄養剤のIsocalはビタミンK含有量が高かったため、その使用により、ワルファリン抵抗性が生じたと考えられる。従って、ビタミンK含量が不明な栄養剤や食品の摂取を急に開始すると、知らぬ間にビタミンK摂取量が大幅に変化し、重大な有害作用の発症する恐れがあるので、その摂取に関しては医療従事者に必ず相談し、摂取後は凝固能を頻繁にモニタリングすべきである。

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>	Unsuspected source of vitamin K in patients treated with anticoagulants: a case report. Oren B, Shvartzman P. Fam Pract. 1989 Jun;6(2):151-2
<PMID>	2663579
<研究対象>	【患者背景】出産の1週間後に肺塞栓症を発症した。 【報告症例数/被験者数】1人 【年齢】29歳 【性別】女性 【原疾患】肺塞栓症 【プロトロンビン時間】退院後、平均23%で安定していた(治療域:約25%)。
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	栄養補助食品(Nutrilite 330:ビタミンK含量は不明だが、ビタミンKを調乳に添加):摂取開始(摂取量は未記載)。
<医薬品の種類、摂取量>	ワルファリン:5 mg/日の経口投与。
<試験方法>	
<指標>	
<アウトカム・経過>	最初の2週間はヘパリン治療を受け、その後ワルファリンに切り替え、プロトロンビン時間を測定しながら用量を調節した。ワルファリン治療を継続しながら退院した。ワルファリン用量5 mg/日で、プロトロンビン時間は平均して23%で安定していた。2ヶ月後、プロトロンビン時間は50%に上昇した。 ワルファリンを10 mg/日に増量したが、1週間後のプロトロンビン時間は60%まで上昇した。 調査の結果、患者は減量のため、唯一のカロリー供給源としてNutrilite 330を利用した食事療法を始めていた。Nutriliteを中止し、10 mg/日のワルファリンを継続したところ、3日後にプロトロンビン時間は32%に低下した。翌3日間は、7.5 mg/日のワルファリンを内服し、プロトロンビン時間は23%になった。その後、5 mg/日のワルファリンによりプロトロンビン時間は治療域内に再び安定した。
<著者のコメント>	プロトロンビン時間の安定性が欠如したのは、患者が減量目的のため食事制限を行い、不特定量のビタミンKを含有するNutrilite 330のみの摂取を開始したことにより引き起こされたと考えられる。
<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、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。
<図表>	栄養補助食品や野菜に含有されているビタミンK量がそれぞれTable 1, 2(p.152)にあり。
<キーワード>	ワルファリン、Nutrilite 330、ビタミンK、プロトロンビン時間
<併用による有害性>	Nutrilite 330の摂取開始後、プロトロンビン時間が上昇した。
<Abstractorのコメント>	減量のため食事制限を行い、不特定量のビタミンKを含む栄養補助食品のみを摂取したことによる相互作用の症例である。栄養補助食品の使用により、ビタミンKの過剰摂取状態が引き起こされたために、プロトロンビン時間が上昇した可能性がある。食生活を変更する場合は、必ず医療従事者に相談すべきである。

Ensure Liquid	
<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>	When bleeding complicates oral anticoagulant therapy. How to anticipate, investigate, and treat. Brigden ML. Postgrad Med. 1995 Sep;98(3):153-4, 159-62, 164-5
<PMID>	7675740
<研究対象>	【報告症例数/被験者数】1人 【年齢】70歳 【性別】女性 【原疾患】心房細動 【既往歴】軽度の脳血管障害 【International normalized ratio(INR)】入院中は2.5で安定していた。
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	市販の栄養補助剤(Ensure Liquid): 不定期に2-3缶(ビタミンK: 480-720 µg)/日の摂取開始。
<医薬品の種類、摂取量>	ワルファリン: 4 mgと2 mgを交互に経口投与。
<試験方法>	
<指標>	
<アウトカム・経過>	退院後、一定量のワルファリン治療を受けていたが、数週間にわたりINRは1.4-4.8の幅で散発的に変動していた。 調査の結果、毎日市販の栄養補助剤(Ensure Liquid)を不定期に2-3缶摂取していた。
<著者のコメント>	バランスのとれた洋食にはおよそ300 µg/日のビタミンKが含まれている。しかし、多くの一般的な食料品にはビタミンKが多く含まれ、1回の食事でこの量を超えることもある(表5参照)。従って、そのような食事では一時的な摂取であっても、経口抗凝固のコントロールが変動する。不安定の程度は、食事の摂取量や食事内容の変更期間に大きく依存する。例えば、anticoagulation clinicの医師は、夏と秋口には緑黄色野菜の消費量が増加するので、ワルファリン必要量が増加しないよう気を配っている。
<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。
<図表>	一般的な食料品に含まれるビタミンK量がTable 5(p.161)にあり。
<キーワード>	ワルファリン、Ensure Liquid、ビタミンK、INR
<併用による有害性>	Ensure Liquid を不定期に摂取することにより、INRが変動した。
<Abstractorのコメント>	退院後の患者の食生活については、食事内容だけでなく健康食品関連についても細心の注意を払うべきである。

VK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 noralized ratio)へ及ぼす影響について検討した。
<論文情報>	ビタミンK高含有経腸栄養剤のワルファリン療法に及ぼす影響 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>	
<研究対象>	【患者背景】心原性脳梗塞のため緊急搬送され、VK経腸栄養剤を開始し、ワルファリン治療が必要になった患者。 【被験者数】2人 【年齢】症例1: 76歳、症例2: 82歳。 【性別】症例1: 男性、症例2: 女性。 【主疾患】症例1: 心原性脳梗塞(左中大脳動脈領域)、症例2: 脳梗塞(右内頸動脈)。 【その他の情報】 症例1→身長: 155.0 cm、体重: 55.0 kg、body mass index(BMI): 22.9、合併症: 心房細動、高血圧、既往歴: なし、喫煙歴: なし、飲酒歴: あり、Glasgow Coma Scale: E2V1M3 症例2→身長: 149.0 cm、体重: 49.5 kg、BMI: 22.3、合併症: 心房細動(若い頃より不整脈あり)、既往歴: なし、喫煙歴: なし、飲酒歴: なし、Glasgow Coma Scale: E4V5M6 【併用薬(ワルファリンと相互作用を有する薬剤)】症例1: ラックビー、症例2: フラグミン、クラビット。 *いずれの薬剤の使用も少量短期間であり、ワルファリンへの著しい影響はみられないと考えられる。
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	VK経腸栄養剤(ビタミンK: 125 µg/200 mL/1パック): 【症例1】150 mL/日(150 kcal、VK: 93.75 µg)で開始し、その後1200 mL/日(1200 kcal、VK: 750 µg)まで增量した。 その後、下痢のためいったん中止したが、600 mL/日(600 kcal、VK: 375 µg)で再開した。 【症例2】300 mL/日(300 kcal、VK: 187.5 µg)で開始し、その後1200 mL/日(1200 kcal、VK: 750 µg)まで增量した。
<医薬品の種類、摂取量>	ワルファリン: 【症例1】3 mg/日で治療開始、その後ワルファリン中止も含め1.5-2.5 mg/日で変動し、最終的に1 mg/日で転院となった。 【症例2】1 mg/日で治療開始、その後2 mg/日に增量し、転院となった。
<試験方法>	
<指標>	

<アウトカム・経過>	<p><症例1> 発症当日、右上肢は屈曲位、右下肢は拘縮し自発運動はなく、左上下肢のみ自発運動が活発な状態、呼びかけに対して応答はなく尿失禁が認められたため、緊急入室となった。 検査の結果、心原性脳梗塞のため、ワルファリン治療を開始した(発症日のPT-INR: 1.08)。 発症2日目、VK経腸栄養剤150 mL/日の注入を開始し、4日間かけて600 mL/日(600 kcal、VK: 375 µg)に增量した(発症4日のPT-INR: 1.53)。 発症7日目、朝の注入時に吃逆があり、VK経腸栄養剤200 mLを嘔吐した。昼の注入時にも再度吃逆がありVK経腸栄養剤を嘔吐したため、夕の注入は中止とした。意識段階、生命徵候ともに異常はなく、発熱も認めなかった。 発症8日目、経鼻胃チューブを挿入し、夕よりVK経腸栄養剤を30 mL/時の持続的投与で開始した。また、PT-INRが4.84へと著明に上昇したため、ワルファリンを中止した。 発症10日-22日まで、VK経腸栄養剤は1200 mL/日を使用した。 発症11日目、PT-INRは1.42となつたため、ワルファリンを1.5mg/日で投与を再開した。 発症15日目、PT-INRは1.04と低下傾向のため、ワルファリンを2.0 mg/日に増量した。吃逆は消失し、経管栄養を持続的投与から間歇的投与に変更した。 発症18日目、PT-INR 1.25のため、ワルファリンを2.5 mg/日に増量した。 発症23日目、多量の下痢がありVK経腸栄養剤の注入を一時中止した。 発症25日より、VK経腸栄養剤600 mL/日の注入を再開した。PT-INRは3.11と上昇傾向であったため、ワルファリンを3日間中止した。その後、嘔吐や下痢はなかった。 発症28日目、ワルファリンを1 mg/日で再開し、翌日転院となった。</p>
<著者のコメント>	<p><症例2> 発症当日、起床時の家の呼びかけに対し呂律が回らず身体を動かさないため、緊急入室した。 検査の結果、心原性脳梗塞と診断された。 発症5日目、経鼻胃チューブよりVK経腸栄養剤300 mL/日の注入を開始し、8日目以降は600 mL/日、さらに15日以降は1200 mL/日まで増量した。 発症6日目、PT-INRが0.95であったため、夕よりワルファリン1 mg/日の投与を開始した。 発症9日目、PT-INRは1.01であり、ワルファリンを2 mg/日に増量した。また、泥状から水様の排便があった。 発症10日目、唾液様の嘔吐があり、酸性臭のある粘膜状便が見られたため、止痢剤が処方された。また、夕の注入後にはVK経腸栄養剤200 mLを嘔吐した。 発症11日目、朝の注入時には嘔吐や下痢はなかったが、夕の注入時に胃内にVK経腸栄養剤の貯留が認められたため注入速度を調節し、時間をかけて施行した。 発症12日目から排便がないため、翌日止痢剤を中止した。 発症14日目、朝の注入後、多量の泥状便がみられた。PT-INRは発症12日目1.81、14日目2.07、16日目2.10と徐々に上昇しており、ワルファリンは2 mg/日の投与を継続した(19日目のPT-INRは1.95となり、若干低下した)。 発症21日目、転院となった。</p>
<結論>	<p>症例1は、VK経腸栄養剤投与中に吃逆による嘔吐や下痢を呈し、投与を一時中止した症例である。吃逆によりVK経腸栄養剤を嘔吐し、VK摂取量が250-375 µg/日へ減少すると、PT-INRは1.53から4.84へと著明に上昇した。しかし、ワルファリンの作用が発現するまでには2-3日を要するとの報告もあることから、ワルファリンの用量が多かったこともPT-INRが上昇した要因かもしれない。その後、ワルファリン用量が1.5 mg/日、VK摂取が750 µg/日になるとPT-INRは1.42まで低下した。しかし、下痢のためVK経腸栄養剤を中止すると、PT-INRは1.92から3.11まで上昇した。</p> <p>症例2は、心原性脳梗塞再発予防のためワルファリンを投与し、VK経腸栄養剤にて管理した症例である。VK摂取量が750 µg/日に増量するとPT-INRは0.15程度の若干の低下がみられたが、大きな影響を与えたなかった。</p> <p>VK経腸栄養剤にはVKが62.5 µg/100 mL含有されており、VK摂取の目安量は60-75 µg/日であるので、VK経腸栄養剤1パック(200 mL)に使用により、1日の目安量を十分摂取できる。また、経腸栄養に加えて食事摂取が可能になった場合は、VKを多く含む食品にも注意を払う必要がある。</p>
<因果>	<p>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。</p>
<キーワード>	<p>ワルファリン、ビタミンK、VK経腸栄養剤、PT-INR</p>
<併用による有害性>	<p>症例1: VK経腸栄養剤由来のVK摂取の低下(嘔吐や下痢)により、PT-INRが二度(4.84と3.11)著明に上昇した。出血等の有害作用なし。</p> <p>症例2: VK経腸栄養剤由来のVK摂取の增量により、PT-INRが若干(0.15程度)低下した。有害作用なし。</p>
<Abstractorのコメント>	<p>心原性脳梗塞発症のため入院し、VK経腸栄養剤とワルファリン服用を開始した2症例である。経腸栄養剤の使用において、臨上最も重要な合併症は腹痛、下痢、嘔吐等の消化器症状である(投与される経腸栄養剤の浸透圧と単位時間に投与される経腸栄養剤のボリュームに起因する)。本症例では、吃逆、嘔吐、下痢等の消化器症状が発症したため、一時に患者のVK摂取が低下し、それに伴いPT-INRが変動した。いずれの症例も出血や血栓症等の有害作用は見られず、PT-INRの変動のみだった。従って、ワルファリン服用患者がVK高含有経腸栄養剤を初めて使用する場合、消化器症状の発症によりVK摂取が変動する場合があるので、症状が安定するまではPT-INRを頻繁に測定することが必要である。また、消化器症状の発生を予防するために、患者の疾患の病態に適合する栄養剤を選択し、低濃度の栄養剤を少量ずつ供給し始めることも重要である。</p>

<研究デザイン>	症例報告(3症例)
<論文内容>	<p>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。</p> <p>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。</p>

<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>	
<研究対象>	<p>【患者背景】下越病院のワルファリン服用患者で、食事摂取が困難となった患者に対しフルカリック[®]を併用した3症例。</p> <p>【被験者数】3人</p> <p>【年齢】症例1:69歳、症例2:75歳、症例3:75歳。</p> <p>【性別】症例1:男性、症例2:女性、症例3:女性。</p> <p>【主疾患】症例1:脳梗塞の後遺症、症例2:脳梗塞の後遺症、症例3:(記載無し)。</p> <p>【併用薬】</p> <p>症例1:ジゴキシン、イミダブリル、アスピリン、プラバスタチン、フェニトイン、ファモチジン、プロローム、抗菌薬(セフォチアム、セフタジジム、メロペネム、クリンダマイシン)</p> <p>症例2:アロブリノール、センソシド、ベニジピン、プロローム、ニトラゼパム、ゾピクロン、カプトブリル、フルニトラゼパム、ランソブラゾール、スピロノラクトン、フロセミド、抗菌薬(セフピロム、アンピシリン・スルバクタム、セフタジジム)</p> <p>症例3:プロローム、ジゴキシン、フロセミド、スピロノラクトン、ベタメタゾン、抗菌薬(セファゾリン、ビペラシリン)</p> <p>*いずれの症例もプロローム(CYP2C9阻害)併用のため、ワルファリンは低用量で投与されている。他の併用薬は、期間中に変更がなかったため、抗凝固作用への影響は少ないと考えられる。抗菌薬併用により血液凝固能に大きな変動はなかった。</p>
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	<p>フルカリック[®](ビタミンK: 1000 µg/903 mL/1バッグ)、</p> <p>アイソカル[®](ビタミンK非含有)、</p> <p>20%イントラファット[®](大豆由来のビタミンK₁: 24 µg/100 mL)：</p> <p>【症例1】フルカリック[®](1000 µg/日)使用開始、その後アイソカル[®](200 mL/日)に変更した。</p> <p>【症例2】フルカリック[®](1000 µg/日)と20%イントラファット[®](24 µg/日)の併用開始、その後アイソカル[®](600 mL/日)に変更した。</p> <p>【症例3】フルカリック[®](1000 µg/日)使用開始。</p>
<医薬品の種類、摂取量>	<p>ワルファリン(平均投与量)：</p> <p>【症例1】フルカリック[®]併用前: 1.7 mg、フルカリック[®]併用後: 2.9 mg(p<0.01)、フルカリック[®]中止後: 2 mgに減量後、ワルファリンを中止した。</p> <p>【症例2】フルカリック[®]併用前: 0.4 mg、フルカリック[®]併用後: 1.0 mg(p<0.01)、フルカリック[®]中止後: 0.5 mgに減量した。</p> <p>【症例3】0.4 mg</p>
<試験方法>	フルカリック [®] 併用前後でワルファリン投与量と血液凝固能の比較を行うため、各月のワルファリン投与量をトロンボテスト値、またはPT-INR(prothrombin time-international noralized ratio)の平均値±標準偏差を算出した(片方の値しか得られなかつた場合は、換算表により予測した)。
<指標>	平均ワルファリン投与量、トロンボテスト値あるいはPT-INR
<アウトカム・経過>	<p><症例1></p> <p>脳梗塞後遺症により入院。内服は胃ろうから経管投与。</p> <p>2006年1月、ワルファリン投与量: 1.8±0.6 mg、トロンボテスト値: 24.7±10.4% (PT-INR予測値: 1.60)。</p> <p>2月、末梢静脈より栄養管理。ワルファリン投与量: 1.7±0.8 mg、トロンボテスト値: 42.8±42.6%。</p> <p>2/24、トロンボテスト値: 5.0%、PT-INR: 4.87。ワルファリン過量投与が考えられ、2/25-3/3までワルファリンを中止。</p> <p>3/2、中心静脈よりフルカリック[®]1号投与開始。</p> <p>3/4、ワルファリン1.8 mgで再開し、その後3.5 mgまで增量(3月一ワルファリン投与量: 2.6±1.1 mg、PT-INR: 1.19±0.15)。</p> <p>4月、ワルファリン投与量: 2.9±1.6 mg、PT-INR: 1.35±0.24。</p> <p>5/8、フルカリック[®]中止、胃ろうから経管栄養(アイソカル[®])に変更。PT-INR: 2.07。</p> <p>5/9、ワルファリン4 mgから2 mgに減量。</p> <p>5/12、PT-INR: 4.83になつたため、メナテレノン40 mg静注。</p> <p>5/13、ワルファリン中止、メナテレノン40 mg静注。</p> <p>5/15、PT-INR: 1.32。</p> <p>(2-5月まで食事摂取はなかつたため、食事による血液凝固能の変動はなかつた。)</p> <p><症例2></p> <p>脳梗塞後遺症により入院。内服は経口投与。</p> <p>2005年12月、ワルファリン投与量: 0.5±0.3 mg、トロンボテスト値: 19.0±12.8% (PT-INR予測値: 1.87)。</p> <p>2006/1/16-31、ワルファリン中止(1月→ワルファリン投与量: 0.3±0.4 mg、トロンボテスト値: 31.1±32.9、PT-INR予測値: 1.54)。</p> <p>2/1、ワルファリン0.3 mgで再開。</p> <p>2/7、トロンボテスト値: 200%。</p> <p>2/8、ワルファリン: 0.7 mgに增量、中心静脈よりフルカリック[®]1号と20%イントラファット[®]の併用投与開始(以降9/19まで使用)。</p> <p>2-8月、ワルファリン投与量: 1.2±0.0 mgまで增量、PT-INR: 1.72±0.06から2.27±0.78を推移。</p> <p>9/11、ワルファリン中止、15日に胃ろう造設。</p> <p>9/19、ワルファリン1.2 mgを胃ろうから経管投与開始。</p> <p>9/20、フルカリック[®]と20%イントラファット[®]中止、経管栄養(アイソカル[®])開始。</p> <p>10/1-11、ワルファリン投与量: 0.5±0.1 mg、トロンボテスト値: 15.9±4.38% (PT-INR予測値: 2.10)。</p> <p>(2/12以降、食事摂取が不可能なつたため、食事による血液凝固能の変動はなかつた。)</p>

	<p><症例3> 大腸がん術後、肝・肺転移と消化器症状悪化により入院。内服は経口投与。 2005年4月、PT-INR: 2.29±0.46。 6月、PT-INR: 2.62。 7/10-8/4と8/10-14、フルカリック®1号投与開始(8/5-9は、10%グルコースにオーツカMV注®を混注した中心静脈栄養管理を施行、PT-INRの測定なし)。 7/11、フルカリック®併用翌日、PT-INR: 2.56。ワルファリンの抗凝固作用の減弱なし。 8/4、PT-INR: 1.56。抗凝固作用の減弱あり。</p>
<著者のコメント>	<p>1. ワルファリン投与量の変化 症例1・2より、平均ワルファリン投与量はフルカリック®併用後有意な増加が認められた($p < 0.01$)。また、フルカリック®1日1バッグ併用後に同等の抗凝固作用を得るために、ワルファリン投与量は約2倍必要であった。症例3も、PT-INRの変化から、同等の抗凝固作用を得るためにには約2倍のワルファリン投与量が必要と考えられる。</p> <p>2. フルカリック®併用後の相互作用効果発現時間 症例1では、フルカリック®併用5日後のPT-INRが1.06になり、ワルファリンの効果減弱が見られた。症例2では、フルカリック®併用7日後のトロンボテスト値が151%になり、ワルファリンの効果減弱が見られた。症例1・2では、フルカリック®併用前にワルファリンをいったん中止し、フルカリック®とほぼ同時にワルファリンの内服を再開しているが、フルカリック®投与前とほぼ同量のワルファリンを投与しても5-7日後の血液凝固能は低下なかった。症例3では、フルカリック®を併用した翌日のPT-INRに変化はなかった。Karlsonらは、ビタミンK 100-500 µg連日摂取で7-8日目までに徐々にトロンボテスト値が上昇することを示していることから、約1週間かけて相互作用が増強すると考えられる。</p> <p>3. フルカリック®中止後の相互作用効果持続時間 症例1では、フルカリック®中止後は中止当日からPT-INRは上昇し(2.07)、ワルファリンの効果増強が見られた。しかし、ワルファリン減量後のPT-INRはさらに上昇したため、完全に相互作用が消失するには数日を要すると考えられた。症例2ではフルカリック®中止前にワルファリン投与を中止、症例3では敗血症により死亡させていたため、考察できなかった。</p> <p>4. ビタミンK₁の用量 Karlsonらは、ビタミンK₁ 100 µg連日摂取でトロンボテスト値ベースライン10%からの変動幅は約5%、250 µgで約10%、500 µgで約20%で、ビタミンK₁の用量に依存した相互作用と報告している。これより、ビタミンK₁ 1000 µgの連日摂取では約30%の変動があると予測できるが、症例3の変動幅は約16%だった。これより、ビタミンK₁ 500 µgを超える連日摂取では、 相性作用が存在性(たしかに可能性がある)ではない可能性がある。</p>
<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。
<図表>	ワルファリン投与量と血液凝固能の平均値が表1(p. 908)にあり。 症例1の臨床経過が図1(p. 908)にあり。 症例2の臨床経過が図2にあり(p. 909)にあり。 症例1・2における平均ワルファリン投与量の変化が図3(p. 910)にあり。
<キーワード>	ワルファリン、ビタミンK、トロンボテスト値、PT-INR、中心静脈栄養
<併用による有害性>	症例1: フルカリック®摂取により、ワルファリン増量したにもかかわらず、PT-INRは低値を示した。 症例2: フルカリック®摂取により、ワルファリンは約2倍の増量が必要になった。 症例3: フルカリック®摂取により、PT-INRは低下した。
<Abstractorのコメント>	食事摂取が困難となり中心静脈栄養管理を実行する時、ワルファリンの服用の有無を必ず確認し、ワルファリン服用中の患者に対しては、ビタミンK含量の少ない輸液を選択するように気をつけるべきである。

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)
<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ト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>	
<研究対象>	<p>【患者背景】身長: 142 cm、体重: 42 kg、アレルギーおよび副作用歴: なし。 【被験者数】1人 【年齢】91歳 【性別】女性 【主疾患】心臓弁膜症 【併発疾患】上腸間膜動脈閉塞症、短腸症候群</p> <p>【併用薬】フロセミド錠(ラシックス®: 40 mg/日)、マレイン酸エナラブリル錠(レニベース®: 5 mg/日)、塩酸アンブロキソール錠(ムコソルバーン®: 45 mg/日)、耐性乳酸菌製剤(エンテロノン®-R: 3 g/日)、アズレンスルホン酸ナトリウム/L-グルタミン顆粒(マーズレン®-R: 1.5 g/日)、タンニン酸アルブミン(2 g/日)、天然ケイ酸アルミニウム(アドソルビン®: 2 g/日)、ニトログリセリン貼付剤(ニトロダーム®、TTs: 1 枚/日)</p>

<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	総合ビタミン剤マルタミン®(メナテレノン: 2 mg/1バイアル): 每日摂取開始。 ビタメジン®(ビタミンK非含有)
<医薬品の種類、摂取量>	ワルファリン: 中心静脈栄養法(TPN)併用時→1.5mg/日で投与開始し、その後3 mg/日まで增量。 末梢静脈栄養法(PPN)に切り替え後→1.0 mg/日まで減量。
<試験方法>	
<指標>	INR(international noralized ratio)
<アウトカム・経過>	平成16/2/11、突然心窩部痛と下痢が出現。CTの結果、上腸間膜動脈閉塞症が疑われ手術し、回腸-右側結腸を切除し、空腸-横行結腸が吻合された。 術後より、TPNが施行され、高カロリー輸液にマルタミン®を混合した。 2/18、以前より指摘されていたが、治療されていなかった心臓弁膜症に対し、ワルファリン投与が開始された。 その後、3/2にかけてワルファリン用量を3.0 mg/日まで増量したが、INRは上昇しなかった(1.00-1.17)。 3/4(術後21日目)、末梢静脈栄養法(PPN)に切り替え、ビタミン供給源はマルタミン®からビタメジン®へ変更し、食事摂取も開始した。その後も、ワルファリンは3 mg/日で経過観察した。 3/23、INRは8.42まで上昇したので、メナテレノン(ケイツー®N、10 mg)の注射剤を使用した。 その後、ワルファリンを1.0 mg/日に減量し、INRは1.5-2.0でコントロールされた。
<著者のコメント>	ワルファリンコントロールに影響を与える原因是多く知られているが、ワルファリン抵抗性の患者はごく稀であり、ワルファリンを增量しても効果が現れない場合は、何らかの原因があると考えられる。本症例においてワルファリンコントロールに影響を与える可能性がある4つの要因、すなわち①短腸症候群、②下痢、③併用薬物の影響、④ビタミンK含有製剤の投与と食事に着目し、検討した(服薬コンプライアンスに問題なし、肝・腎機能に異常なし、甲状腺疾患なしを確認済み)。 ①短腸症候群: 薬物の主な吸収部位である小腸が短くなるため、ワルファリンのバイオアベイラビリティへの影響が懸念される。ワルファリンは胃と小腸上部から吸収されるが、重症短腸症候群(回腸を切除し、空腸がわずか30 cmしかない)の患者においても、ワルファリンは殆ど吸収され代謝を受けていることが報告されている。従って、本症例の患者においてもワルファリンは殆ど吸収されたと考えられた。 ②下痢: 下痢により消化管からビタミンKの吸収が阻害され、ワルファリンの作用増強が起こることがある。本症例の患者も下痢が著しかったが、ワルファリンを增量してもINRは上昇しなかった。また、排便回数とINRとの間に正の相関はなかった($r=-0.556$)ので、下痢によるワルファリンコントロールへの影響は少ないと考えられた。 ③併用薬物の影響: 薬歴より、下痢に対してタンニン酸アルブミン/天然ケイ酸アルミニウムが投与された時期とワルファリンの增量にもかかわらずINRが上昇しなかった時期とが一致していた。また、天然ケイ酸アルミニウムは消化管内の有害物質や過剰の水分・粘液などを吸着し、除去することにより止瀉作用を示すが、併用薬物の吸着をも引き起こし、吸収・排泄に影響を与える。従って、これらの薬物吸着作用と同時に、止瀉作用によって消化管からのビタミンKの吸収低下を防止する可能性が考えられた。 ④ビタミンK含有製剤の投与と食事: ワルファリンを增量してもINRが上昇しなかった時期は、TPNが施行されマルタミン®が投与されていたため、これがワルファリンの効果を抑制した大きな原因と考えられた。また、マルタミン®からビタメジン®に変更後も、ワルファリン投与量が同じであったため、INRが上昇したものと考えられる。なお、ワルファリン服用中にエレンタール®、エンシュア・リキッド®、テルミール®が投与されているが、ビタミンK摂取量が200 µg/日以下であれば、ワルファリンコントロールへの影響の可能性は少ないとされることから、経腸栄養剤と食事からのビタミンK摂取は殆ど影響を与えないものと考えられた。
<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。
<図表>	ワルファリン投与量とINRの推移、並びに投与歴が図1(p. 864)にあり。 INRの変化と排便回数との関連性が図2(p. 865)にあり。
<キーワード>	ワルファリン、ビタミンK、短腸症候群、INR、中心静脈栄養法(TPN)
<併用による有害性>	高カロリー輸液に混合されたマルタミン®によるビタミンK摂取により、ワルファリンを增量したにもかかわらず、INRは上昇しなかった。また、マルタミン®からビタメジン®への変更により、INRが急上昇した。
<Abstractorのコメント>	短腸症候群のため、中心静脈栄養法を施行する時、ワルファリンの服用の有無を必ず確認し、ワルファリン服用中の患者に対しては、ビタミンK含量の少ない輸液を選択するように気をつけるべきである。

11 ツインライン	医中誌より
<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、ワーファリン®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 齊藤節子、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>	

<p><研究対象></p> <p>【患者背景】脳梗塞後、在宅栄養管理としてツインライン[®]を使用し、ワーファリン[®]による凝固機能コントロールが不良になった2症例。</p> <p><症例1>脳梗塞により、四肢麻痺、経口摂取が全く不可能な状態となつたため、胃瘻を造設しE3製剤(800 kcal/800 mL)で経管栄養法を開始した。入院中のトロンボテスト値はおおよそ10-20%前後の治療域に調節され、ワーファリン[®]のコントロールは良好であった。患者の状態が安定してきたため、在宅栄養管理に備えツインライン[®]に変更し、退院となった。</p> <p><症例2>脳梗塞により、経口摂取が不可能となり、胃瘻を造設しベスピオン[®]で経管栄養療法を開始した。トロンボテスト値は10%前後でワーファリン[®]のコントロールは安定してきたため、在宅医療へと移行した。退院後、トロンボテスト値が低下したため、ワーファリン[®]を0.4 mg/日に減量し、トロンボテスト値は20%前後の治療域に調整された。4年後、幻覚、せん妄、興奮状態で大声を出すため、シンメトレルを中止し、ベスピオン[®]による亜鉛、銅などの微量元素の欠乏の可能性を考慮し、ツインライン[®]に変更し、在宅医療に移行した。</p> <p>【被験者数】2人</p> <p>【年齢】症例1:70歳、症例2:90歳</p> <p>【性別】症例1:男性、症例2:女性</p> <p>【主疾患】症例1、2:重度の脳梗塞後の後遺症</p> <p>【既往歴】症例1:心房細動(1986年)、症例2:約20年前から高血圧にて通院中、10年前から特に治療なし。</p> <p>【併用薬】</p> <p>症例1:パラミヂン[®](ブコローム、300 mg/日)、パントテンシン酸カルシウム[®](200 mg/日)、ガスター散[®](ファモチジン、20 mg/日)、テルペラン[®](メトクロパミド、10 mg/日)、コントミン[®](塩酸クロルプロマジン、25 mg/日)、酸化マグネシウム(2 g/日)、フェニトイインN[®](フェニトイイン、150 mg/日)</p> <p>症例2:パラミヂン[®](ブコローム、300 mg/日)、ラシックス[®](フロセミド、20 mg/日)、シンメトレル[®](塩酸アマンダジン、50 mg/日)</p>	
<p><食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量></p>	<p>ツインライン[®](ビタミンK:504 µg/800 kcal/800 mL/日)、 エンシア[®]・リキッド、 ベスピオン[®](ビタミンK非含有:1000 kcal/2.5/パック): 【症例1】ツインライン[®](504 µg/日)開始、その後エンシア[®]・リキッド(ビタミンK:52.5 µg/750 kcal/750 mL/日)に変更した。 【症例2】ベスピオン[®]開始、その後ツインライン[®](504 µg/日)に変更、その後エンシア[®]・リキッド(ビタミンK:57.5 µg/821 kcal/821 mL/日)に変更した。</p>
<p><医薬品の種類、摂取量></p>	<p>ワーファリン[®]: 【症例1】0.5 mg/日で治療開始、その後0.8 mg/日まで增量。 【症例2】0.8 mg/日で治療開始、その後0.4-0.5 mg/日まで減量。</p>
<p><試験方法></p>	
<p><指標></p>	
<p><アウトカム・経過></p>	<p><症例1> 退院(1/20)後、トロンボテスト値が50-60%で推移したため、3/10にワーファリン[®]を0.6 mg/日に增量した(同日のトロンボテスト値は52%)。一時的にトロンボテスト値は30%代まで下がったが、再び上昇し、80-100%にまで達した。 8/12、トロンボテスト値が120%になつたため、ワーファリン[®]を0.8 mg/日まで增量したが凝固能は抑制されなかった。 8/25、ツインライン[®]からエンシア[®]・リキッドに変更した。 変更後2週間は、トロンボテスト値は100-120%前後であったが、その後徐々に下がり始めた。 1/12、トロンボテスト値は30%代となり、その後はワーファリン[®](0.8 mg/日)とパラミヂン[®](300 mg/日)の併用により、30%代前後を維持している。</p> <p><症例2> 10/21に在宅医療に移行。 1/16、トロンボテスト値が52%に上昇したので、ワーファリン[®]を0.4 mg/日から0.5 mg/日へ增量した。 2-3月、トロンボテスト値は30%前後まで下がった。 4月以降、再び40%代となり、凝固能の抑制が認められなかつた。 8/7、トロンボテスト値が45%となつた。 8/23、ツインライン[®]からエンシア[®]・リキッドに変更した。 9/11、トロンボテスト値が18%になつた。その後、ワーファリン[®](0.4 mg/日)とパラミヂン[®](300 mg/日)の併用により、20%代前後を維持している。</p>
<p><著者のコメント></p>	<p>今回の2症例において、ワルファリンカリウムの効果に影響を与えた併用薬としてはブコロームが考えられる。しかし、これらの症例においてはいずれも、ワルファリンカリウムの增量にも関わらずトロンボテスト値が50-100%以上となり凝固能を抑制することが出来ず、ワルファリンカリウムの効果減弱が認められた。</p> <p>この効果減弱は、ツインライン[®]に含有されているビタミンK₁の量が影響を及ぼしていることが考えられる。一方、エンシア[®]・リキッドは、ワルファリンカリウムの効果に影響を与えていないことより、適量のビタミンK₁であると考えられた。</p> <p>なお、ベスピオン[®]にはビタミンK₁は含有されていない。従つて、ワルファリンカリウムの効果には何ら関係しないものと考えられる。しかし、第6次改訂日本人の栄養所要量においても、ビタミンK₁は50-55 µg(70歳以上)必要とされており、長期間にわたり栄養摂取を経腸栄養剤に依存している患者にとって望ましいことではないと思われ、その意味からも、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ア[®]・リキッドが適切ではないかと考えられた。</p>
<p><結論></p>	<p>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、エンシア[®]・リキッドが適切ではないかと考えられた。</p>
<p><図表></p>	<p>症例1の臨床経過が図1(p. 108)にあり。 症例2の臨床経過が図2(p. 110)にあり。</p>

<キーワード>	ワルファリンカリウム、ビタミンK、経管栄養法、ツインライン®、トロンボテスト値
<併用による有害性>	症例1：ツインライン®摂取により、ワルファリンを增量したにもかかわらず、凝固能は抑制されなかった。 症例2：ツインライン®摂取により、ワルファリンを增量したにもかかわらず、凝固能は抑制されなかった。
<Abstractorのコメント>	経口摂取摂取が困難となり経腸栄養剤を使用する時、ワルファリン服用中の患者に対しては、日本人の栄養所要量を満たすビタミンK ₁ が含有されているエンシュア®・リキッドを使用することが望ましいと考えられる。

4. ビタミンK含有マルチビタミン剤:4件(2報)

1	PubMedより ＜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＞	Over-the-counter vitamin K ₁ -containing multivitamin supplements disrupt warfarin anticoagulation in vitamin K ₁ -depleted patients. A prospective, controlled trial. Kurnik D, Loebstein R, Rabinovitz H, Austerweil N, Halkin H, Almog S. Thromb Haemost. 2004 Nov;92(5):1018-24
＜PMID＞	15543329
＜研究対象＞	【患者背景】2001年10月から2002年1月の期間で、長期にわたるワルファリンによる抗凝固状態が安定した患者。 * “安定した抗凝固状態”は、過去3ヶ月間(少なくとも3回は通院)は週のワルファリン維持量±5%によりinternational normalized ratio(INR)が治療域内である、または抗凝固に影響を与える併発因子(病気、併用薬や食事の変化、疑わしいコンプライアンス)がないことと定義。 【報告症例数/被験者数】16人→早朝非絶食時の血漿中全ビタミンK ₁ 濃度<ビタミンK ₁ (ハイドロキノンとキノン)とビタミンK ₁ 2,3-エポキシド>を測定し、グループ1(低ビタミンK ₁ 状態)と2(対照群)に分類した。 ・グループ1(9人):血漿中全ビタミンK ₁ 濃度が低い状態(全血漿中ビタミンK ₁ 分布の10パーセンタイル以内) ・グループ2(7人):血漿中全ビタミンK ₁ 濃度が正常(全血漿中ビタミンK ₁ 分布のメジアン以上) 【年齢】グループ1:61.7歳(幅:20-85歳)、グループ2:62.9歳(幅:34-82歳). 【性別】グループ1(男性:3人、女性:6人)、グループ2(男性:4人、女性:3人). 【原疾患】心房細動、血栓塞栓性疾患、人工大動脈弁、人工僧帽弁、抗リン脂質抗体症候群 【INR】グループ1→メジアン: 2.59 (四分位範囲IQR: 2.44-3.01)、グループ2→メジアン: 2.82 (IQR: 2.63-2.88). 【食事からのビタミンK摂取状況】グループ1→低い:9人、正常:0人。グループ2:低い:1人、正常:6人(p<0.001). * 緑色葉野菜の摂取状況(分量)→0-2人分/週:低い、>2人分/週:正常。 【全血漿中ビタミンK ₁ 濃度】 グループ1(メジアン: 1.5 μg/L、IQR: 1.0-2.2 μg/L)、グループ2(メジアン: 7.8 μg/L、IQR: 5.0-9.7 μg/L)、(p<0.001).
＜食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量＞	ビタミンK:1錠/日のマルチビタミン剤の4週間経口摂取開始。 ・試験期間1:ビタミンK ₁ が25 μg含有(Centrum Plus®、Lederle, Neopharm, Israel) ・試験期間2:ビタミンK ₁ 非含有(Geriatric Pharmaton®、Pharmaton Ltd, Lugano-Bioggio, Switzerland) (ビタミンK ₁ 以外の他の全含有物についてはCentrum Plus®と同様)
＜医薬品の種類、摂取量＞	ワルファリン:グループ1(メジアン: 6.9 mg/日、IQR: 3.9-9.2 mg/日)、グループ2(メジアン: 4.3 mg/日、IQR: 1.9-8.2 mg/日).
＜試験方法＞	＜試験期間1＞ ワルファリンとともにビタミンK ₁ 含有マルチビタミン剤を4週間毎日1錠摂取した。 試験期間中、INRと血漿中全ビタミンK ₁ レベルを測定し、患者へのインタビュー(コンプライアンスや有害反応の有無)と錠剤数の確認を毎週行った。ワルファリンはアルゴリズム(appendix)に従い、調節した。 ＜試験期間2＞ 試験期間1の期間中、いずれかの時点でINRが治療域以下になった患者は、ビタミンK ₁ 非含有マルチビタミン剤に切り替え、さらに4週間ワルファリンとともにビタミンK ₁ 非含有マルチビタミン剤を毎日1錠摂取した。患者のフォローアップは試験期間1に従った。ワルファリンは試験期間1の最終週で投与した用量を継続し、以降はアルゴリズムに従った。
＜指標＞	【第一エンドポイント】試験期間中にいずれかの時点でINRが治療域外になり、ワルファリン用量の変更が必要になったか? 【第二エンドポイント】INRとワルファリン用量の変化の比較
＜アウトカム・経過＞	＜試験期間1＞ グループ1では、全患者(9人)が平均8.6日後(95%CI: 4.0-13.1)に少なくとも一度ワルファリン補給が必要になり、6人が繰り返し補給(平均: 2.8、95%CI: 1.4-4.2)を必要とした。 グループ2では、1人の患者のみ、24日目に一度ワルファリン補給が必要になった。また、1人はINRが治療域以上になりワルファリンを一度減量した。 試験期間1の期間中、グループ1は治療域以下になるINRがグループ2よりも増加した(オッズ比: 15.9、95%CI: 2.0-127.5)。 グループ1では、INRが有意に低下したので(メジアン値: -0.51、IQR: -0.59--0.20)、全員ワルファリンを增量した(メジアン値: 0.4 mg、IQR: 0.1-1.3 mg、相対的上昇のメジアン値: 5.3%、IQR: 2.4-13.7%)。 グループ2ではINRとワルファリン用量に有意な変化はなかった。 血漿中全ビタミンK ₁ レベルは、グループ1で有意に増加した(メジアン上昇: 2倍、IQR: 1.5-3.6)。これはビタミンK ₁ は不变なことから、ビタミンK ₁ 2,3-エポキシドの増加に起因していた。 グループ2では、血漿中全ビタミンK ₁ レベルに有意な変化はなかった。 血栓塞栓性の合併症、出血やその他の有害反応はなかった。 ＜試験期間2＞ 試験期間1の期間中、INRが治療域以下になった10人のうち、9人(グループ1の全患者)がビタミンK ₁ 非含有マルチビタミン剤に切り替え、7人が試験を完了した(2人は、うつ血性心不全の悪化および静脈洞炎で抗生素処置のため除外)。 試験期間1の最終週のワルファリン用量の継続により、3人のINRは治療域以上になったが、試験期間1と2のINRに有意な差はなかった。 ワルファリン用量は有意に低下し、ペースライン値に戻った。 試験期間2の全ビタミンK ₁ レベルは低下したが(メジアン低下: 39%、IQR: 17-84%)、有意ではなかった。 出血や血栓塞栓性のイベント、あるいはその他の有害反応はなかった。

	<p>本試験より、少量(25 µg)のビタミンK₁含有マルチビタミン剤は、低ビタミンK₁状態の患者のINRを治療域以下に低下させた。このことを裏付ける理由として、</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 低ビタミンK₁状態の全患者において認められた(グループ1)。 2) 血漿中低ビタミンK₁レベルの患者の食事由來ビタミンK₁摂取量は推奨摂取量(RDA: 1 µg/kg/日)以下であることが報告されている。従って、25 µgの補給量はビタミンK₁摂取が大幅に増加することになる。実際、グループ1では、マルチビタミン剤の摂取により、血漿中全ビタミンKのメジアン値が約2倍増加し、ワルファリン作用が減弱した。 3) 試験期間2でビタミンK₁非含有マルチビタミン剤の摂取により、INRレベルの上昇傾向に伴い血漿中ビタミンK₁レベルは低下し、ワルファリン必要量も有意に低下した。他のマルチビタミン含有物(ビタミンA、D、E、C)がワルファリンと相互作用する可能性はあるが、これらはワルファリンの作用を抑制するよりもむしろ増強することが報告されている。 <p>抗凝固治療中の患者は、たいてい食事由來のビタミンK₁摂取量が250 µg/日を超える変動を避けるように指導を受けるが、食事由來のビタミンK₁量全体を減少することと誤解されやすい。従って、低ビタミンK₁状態は、一般的な集団よりも抗凝固治療中の患者集団において多く見られる。著者らは、少量のビタミンK₁補給はビタミンK₁枯渇患者においてワルファリンによる抗凝固状態を搅乱するという仮説を検証する目的で、血漿中全ビタミンK₁分布が最も低い(<10パーセンタイル)患者を対象に研究した。</p> <p>本結果より、少数の抗凝固治療患者はビタミンK₁が枯渇し、食事由來のビタミンK₁摂取の少量の変化でさえも反応し、抗凝固治療の安定性に影響を与える可能性を示唆した。もし大規模研究で追認できたら、この知見は抗凝固治療患者を診察する医師に対し重要な実用的意義を与える。まず第一に、ビタミンKの枯渇を招くようなビタミンK含有食品の大げさな回避を予防するため、ビタミンK摂取に関する食事勧告の内容を再調査すべきである。第二に、ビタミンK摂取の低い患者は、INRの不明な変動がビタミンK摂取のわずかな変化に起因する可能性がある。この所見と一致して、ワルファリン服用患者に対する長期的な低用量のビタミンK₁補給が、抗凝固コントロールを改善するための手段として示唆されている。</p> <p>著者らは、ビタミンK₁状態のマーカーとして非絶食時の血漿中全ビタミンK₁レベルを測定した。クマリン系薬物の非服用時(正常人)では、ビタミンK₁ 2,3-エポキシドはビタミンKエポキシド還元酵素によりビタミンK₁に変換し、血漿中エポキシドは測定不能なレベルまで低下するため、血漿中ビタミンK₁レベルがビタミンK₁状態を適切に表示している。一方、ワルファリン服用時では、ビタミンK₁再構成に対するワルファリン抑制作用の結果、たいていエポキシドレベルはビタミンK₁レベルよりも異常に高くなる。従って、ビタミンK₁状態は、ビタミンK₁とエポキシドの合計で表示される。実際、グループ1の全ビタミンK₁の上昇は、エポキシドの増加に起因することが明白であり(ビタミンK₁レベルは不变)、これはおそらく治療域のINRを維持するために必要なワルファリンの用量と作用が増加したことを反映している。</p> <p>同程度のINR(ベースライン)時、グループ1はグループ2よりもワルファリン用量が(有意ではないが)高い。これは、小規模のサンプルサイズ、あるいはワルファリンを代謝するCYP2C9の遺伝子型の違いによって説明されるかもしれない。この研究の主な限界は、小規模なサンプルサイズ、他の患者集団に対するこの所見の一般化の除外、非盲検的な試験デザインなどである。しかし、研究期間中の食事由來のビタミンK₁摂取の意図的な変化を予防するため、正常食を摂取するよう定期的に確認した。さらに、ワルファリン用量の調節には所定のアルゴリズムを適用し、医師のバイアスを最小限にした。</p>
<著者のコメント>	
<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。
<図表>	<p>患者情報がTable 1(p. 1020)にあり。</p> <p>ベースラインの抗凝固パラメータとビタミンK₁パラメータがTable 2(p. 1020)にあり。</p> <p>カプラン・マイヤー解析による治療域以下になったINR変化がFigure 1(p. 1021)にあり。</p> <p>試験期間中の抗凝固パラメータとビタミンK₁パラメータがTable 3(p. 1021)にあり。</p> <p>ワルファリン投与に関する所定のアルゴリズムがAppendix(p. 1023)にあり。</p>
<キーワード>	ワルファリン、ビタミンK ₁ 枯済状態、ビタミンK ₁ 含有マルチビタミン剤、INR、血漿中ビタミンK ₁ レベル
<併用による有害性>	試験期間1及び2において、血栓塞栓性の合併症や出血なし。
<Abstractorのコメント>	長期にわたり抗凝固治療が安定している低ビタミンK ₁ 状態の患者を対象に、少量のビタミンK ₁ 含有マルチビタミン剤摂取の影響を正常ビタミンK ₁ 状態の患者と比較した臨床試験である。ビタミンK ₁ 含有マルチビタミン剤の摂取により、低ビタミンK ₁ 患者は全員ワルファリン必要量が増加したという興味深い知見である。少量のビタミンK ₁ 摂取のため、両試験期間中において重大な血栓塞栓症や出血等の有害作用は認められなかつたが、食事由來のビタミンK ₁ 摂取に対する凝固状態の変動を最小限に抑えるためにも、日常的に一定のビタミンK ₁ 摂取は必要と思われる。

<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>	Multivitamin supplements may affect warfarin anticoagulation in susceptible patients. Kurnik D, Lubetsky A, Loebstein R, Almog S, Halkin H. Ann Pharmacother. 2003 Nov;37(11):1603-6
<PMID>	14565795
<研究対象>	<p>【患者背景】1997-2002年において、少量のビタミンK₁を含むマルチビタミン剤摂取の開始あるいは中断により、原因不明の抗凝固コントロールの欠如と担当医が判断した患者。</p> <p>【報告症例数/被験者数】3人</p> <p>【年齢】症例1:43歳。症例2:77歳。症例3:80歳。</p> <p>【性別】症例1:女性。症例2と3:男性。</p> <p>【人種】症例1-3:白人</p> <p>【原疾患】</p> <p>症例1:習慣性自然流産、左頸動脈閉塞、中心網膜動脈閉塞、抗カルジオリビン抗体強陽性の原発性抗リン脂質抗体症候群。</p> <p>症例2:僧帽弁狭窄症、慢性心房細動、急性塞栓性膝動脈閉塞、重大な末梢血管疾患のため動脈-両大腿バイパス術歴あり(1994年)。</p> <p>症例3:反復性深在静脈血栓症。</p> <p>【併用薬】症例1:アスピリン100 mg/日</p>
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	ビタミンK ₁ 含有マルチビタミン剤(Centrum Plus, Lederle, Neopharm, Israel):25 µg(ビタミンK ₁)/日。 症例1:マルチビタミン剤摂取中断、症例2と3:マルチビタミン剤摂取開始。
<医薬品の種類、摂取量>	ワルファリン:症例1(45 mg/週)、症例2(35-37.5 mg/週)、症例3(35 mg/週)
<試験方法>	<ビタミンK欠損者の調査> 1999-2000年の期間で、ワルファリン治療が安定している180人の継続患者を対象に、早朝、非絶食条件下で血漿中ビタミンK ₁ レベルを測定した。
<指標>	<ビタミンK欠損者の調査>血漿中ビタミンK ₁ 濃度
<アウトカム・経過>	<p><症例1></p> <p>ワルファリン用量45 mg/週により、INRは治療域の3.0-4.0に達し、安定していた。</p> <p>日常的にビタミンK₁含有マルチビタミン剤摂取開始のためワルファリンを增量し(60 mg/週)、その後のINRは2.90(幅:2.59-3.17)で安定した。</p> <p>医師へ知らせず、患者はマルチビタミン剤摂取を中止した(薬物治療、食事の内容、健康状態、服薬順守に変更なし)。</p> <p>2週間後、右脇腹の痛みと肉眼的血尿が発現し、INRは13.2に上昇した。腹部CT(computed tomography)より右腎臓の血腫が認められた。</p> <p>ワルファリン中断後、ビタミンK₁(1 mg)と新鮮凍結血漿の静脈内投与によりINRは1.4に低下し、症状も改善した。</p> <p>その後、マルチビタミン剤を併用しながら、55 mg/週でワルファリン治療を再開した。</p> <p><症例2></p> <p>1997年7-12月、ワルファリン用量35-37.5 mg/週により、INRは平均2.8(幅:2.34-3.30)を維持していた。</p> <p>1997年12月、日常的にビタミンK₁含有マルチビタミン剤の摂取を開始した(健康状態、食事、併用薬に変更なし)。</p> <p>2.5週間以内にINRは治療域以下(1.7)に低下した。</p> <p>マルチビタミン剤中断後、INRは安定し(平均:2.48、幅:2.10-3.33)、37.5 mg/週のワルファリンで治療を継続した。</p> <p>1998年5月、医師へ報告せずマルチビタミン剤摂取を再開した(ワルファリン投与量、服薬順守、食事、併用薬に変化なし)。</p> <p>4週間後、動脈-両大腿バイパスグラフトの急性塞栓を起こした(INRは1.1に低下)。</p> <p>緊急にオガティセ栓除去術が行われ、術後は良好であった。</p> <p>その後、マルチビタミン剤を中止し、37.5 mg/週でワルファリン治療の再開後、INRは治療域内に安定した(平均INR:2.58、幅:2.06-2.90)。</p> <p><症例3></p> <p>2001年7-11月、ワルファリン用量35 mg/週により、INRは平均2.54(幅:2.11-2.69)で安定していた。</p> <p>2001年11月、ビタミンK₁含有マルチビタミン剤摂取開始の2週間後、他に明らかな原因がないにもかかわらずINRは1.65に低下した。</p> <p>その後、マルチビタミン剤の摂取を続けたため、ワルファリンは42.5 mg/週まで徐々に增量したところ、INRは治療域に達し、それ以降安定した。</p> <p><ワルファリン服用患者の血漿中ビタミンK₁濃度></p> <p>血漿中ビタミンK₁濃度は、患者間でかなりばらついていた(平均±SD: 1.6±1.1 ng/mL、幅:0.1-6.0)。</p> <p>22人の患者(12.3%)の血漿中ビタミンK₁レベルは定量限界以下だった(0.1 ng/mL)。</p>
<著者のコメント>	これら3人の患者のビタミンK ₁ 状態は、後ろ向きに同定された患者なので評価していないが、おそらくビタミンK ₁ 状態は低レベルにあるため、少量のビタミンK ₁ の補給でさえも敏感に反応したのではないかと推測している。従って、ビタミンK ₁ 含有マルチビタミン剤の摂取により血漿中ビタミンK ₁ レベルの比較的有意な上昇を引き起こしたため、ワルファリン感受性の減少や投与量の増加が必要になり、結果として有害作用を引き起こしたのであろう。

<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。
<図表>	非絶食条件下の血漿中ビタミンK ₁ 濃度の分布がFigure 1(p.1604)にあり。
<キーワード>	ワルファリン、マルチビタミン剤、ビタミンK ₁ 、INR、血漿中ビタミンK ₁ 濃度、低ビタミンK ₁ 状態
<併用による有害性>	症例1:マルチビタミン剤中断後、肉眼的血尿、右腎臓の血腫が見られ、INRは上昇した(13.2)。 症例2:マルチビタミン剤摂取開始後、動脈-両大腿バイパスグラフトの急性塞栓が見られ、INRは低下した(1.1)。 症例3:マルチビタミン剤摂取開始後、INRは低下した(1.65)。
<Abstractorのコメント>	マルチビタミン剤は、容易に入手可能、かつ手軽に多くのビタミンを補給できるため、最も利用されている健康食品のひとつである。従って、医薬品を服用している患者がマルチビタミン剤を利用している可能性は高い。抗凝固治療中の患者は、少量のビタミン剤摂取であっても医療従事者に必ず報告し、特に症状を認めなくとも定期的に血液検査を受けるべきである。また、総合ビタミン剤は、栄養上、特に欠かせない薬剤ではないので、抗凝固治療中の患者には禁止する。さらに、ワルファリンによる抗凝固治療を受ける患者の日頃の食生活状況から低ビタミンK ₁ レベルの患者(ビタミンK ₁ 摂取が少ない患者)を見極め、少量のビタミンK ₁ によっても有害反応の可能性があることを教育することも必要である。

5. クロレラ(PubMed:2報、医中誌:2報)

1	PubMedより
<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。
<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 須田光明. 日内会誌. 82(2): 137 1993
<PMID>	Pubmed記載なし
<研究対象>	【報告症例数/被験者数】1人 【年齢】63歳 【性別】男性 【原疾患】僧帽弁閉鎖不全症のため、僧帽弁置換術を施行した。 【トロンボテスト値(TT値)】5-15%でほぼ安定。
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	クロレラ: 毎日服用開始した(クロレラ摂取量、ビタミンK含量は記載なし)。
<医薬品の種類、摂取量>	ワルファリン: 2 mg/日の経口投与。
<試験方法>	
<指標>	
<アウトカム・経過>	1988年7月8日、突然右片麻痺と失語症が出現した。前医にて脳塞栓に加え僧帽弁閉鎖不全症と診断された。 1988年11月29日、僧帽弁置換術を施行し、ワルファリンによる抗凝固療法を開始した(TT値は5-15%でほぼ安定)。 1992年7月になり、突然TT値は56%と高値を示した。 リファンピシン等の併用薬物はなく、納豆やプロッコリー等の食品の過剰摂取もなかった。 調査の結果、6月からクロレラを毎日飲んでいた。 クロレラ服用を中止すると、2週間後のTT値は10%と治療域に復した。 クロレラの服用を再開すると、再びTT値は50%を高値を呈した。
<著者のコメント>	食品分分析の結果、クロレラ100 gには3.6 mgのビタミンK ₁ を含むことが判明した(日本食品油脂検査協会証明書、平成2年7月19日)。これは納豆の10倍に相当する。
<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。
<図表>	なし
<キーワード>	ワルファリン、クロレラ、ビタミンK、TT値
<併用による有害性>	クロレラ摂取開始により、TT値が56%まで上昇した。
<Abstractorのコメント>	ワルファリンによる抗凝固治療が安定した患者において、自己判断によるクロレラ摂取の開始によりTT値が上昇した症例である。クロレラ摂取量の記載がないので、詳細なビタミンK含量は不明である。しかし、クロレラはビタミンKを豊富に含む食品であり、本症例患者の抗凝固治療の弊害はクロレラが原因であることは明らかである。これより、クロレラは食生活上欠かせないのでないでの、ワルファリン服用患者は少量であってもクロレラの摂取を禁止すべきである。

<クロレラ>	
<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>	[Warfarin therapy and chlorella] Ohkawa S, Yoneda Y, Ohsumi Y, Tabuchi M. Rinsho Shinkeigaku. 1995 Jul;35(7):806-7
<PMID>	8777808
<研究対象>	【報告症例数/被験者数】1人 【年齢】75歳 【性別】男性 【原疾患】右中大脳動脈領域の脳塞栓症(1986年11月) 【既往歴】心房細動、肥大型心筋症 【併用薬】フェニトイン(225 mg/日) 【トロンボテスト値(TT値)】10-20%で安定していた。
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	クロレラ: 6 g(ビタミンK ₁ : 216 µg)/日の摂取開始。
<医薬品の種類、摂取量>	ワルファリン: 3 mg/日の経口投与。
<試験方法>	
<指標>	
<アウトカム・経過>	1992年5月、3 mg/日のワルファリン用量により、TT値は安定(10-20%)していた。 10月6日、TT値が58%に急上昇した。食事内容についての問診より、数週間前からクロレラを飲用していた。 ワルファリンを3.5-4 mg/日に增量したところ、TT値は20%前後で比較的安定した。 1993年5月14日、TT値が38%と高値を示したため、ワルファリンを4.5 mg/日に增量した。 6月2日、TT値は7%と極端に低下した。最近クロレラを中止したので、ワルファリンを2.5 mg/日に減量した。 6月7日、TT値は11%と治療域に入った。 6月18日、TT値は35%と再度上昇した。問診の結果、約1週間前からクロレラを再開した。 ワルファリン量は変更せず、クロレラのみ中止した。 7月9日、TT値は15%と治療域に入った。
<著者のコメント>	本症例では治療域で安定していたTT値が、クロレラ(6 g/日)飲用の開始あるいは中断により変動した。問診上ではワルファリンの内服し忘れやビタミンK製剤、納豆の摂取はなかった。また、ワルファリン作用に影響を与える薬剤としてフェニトインの投与を受けていたが、用量の変更はなかった。このため、クロレラにワルファリン拮抗作用があるものと考えた。 クロレラは緑藻植物のクロレラ科の単細胞植物でビタミンKを豊富に含有することが知られているため、クロレラのワルファリン拮抗作用のメカニズムはビタミンKの直接作用による可能性がある。それぞれ250 gのほうれん草とブロッコリー(ビタミンK ₁ : 300-800 µg、160-500 µg)を1週間連続して摂食すると、TT値が有意に上昇した報告がある(PMID: 3541503)。本症例が摂食したクロレラの食品分析は施行できなかったが、過去の報告よりクロレラ100 g中にビタミンK ₁ を3.6 mg含有している(日本食品油脂検査協会証明書、平成2年7月19日)。この値より、クロレラ6 g中のビタミンK ₁ は216 µgで、前述のブロッコリー250 g中のビタミンK ₁ の含有量に相当する。本症例では、1週間以上連続して摂取した際に、TT値に変動を認めているが単回摂取による影響は不明である。
<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。
<図表>	クロレラ摂取によるトロンボテスト値(TT値)の推移が(p.806)あり。
<キーワード>	ワルファリン、クロレラ、ビタミンK ₁ 、TT値
<併用による有害性>	クロレラ摂取開始により、TT値が58%まで急上昇した。
<Abstractorのコメント>	クロレラはビタミンKを豊富に含む食品であり、その運用によりワルファリンの作用に影響を及ぼすことが十分に考えられる。栄養上、特に欠かせない食品ではないので、抗凝固薬服用中の患者はクロレラの摂取を禁止すべきである。

<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)
<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>	
<研究対象>	【患者背景】健常人(平均体重: 58.2±14.8 kg)。定期診断より、肝および腎機能をはじめ、諸検査に異常なし。 【被験者数】13人(A群: 7人、B群: 6人) 【年齢】28.5±5.1歳(幅 22-37歳) 【性別】男性: 6人(A群: 3人、B群: 3人)、女性: 7人(A群: 4人、B群: 3人)。

<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	<p>(1) 納豆トライアル ブチ納豆(くめ・クオリティプロダクト社、茨城県久慈郡): 10 g(ビタミンK: 112.8 µg)と30 g(ビタミンK: 338.3 µg)をそれぞれ単回摂取。 * 納豆中のビタミンK含量→ビタミンK₁: 369±91、メナキノン-4: 16±2、メナキノン-7: 10893±1112(ng/g)</p> <p>(2) クロレラトライアル "グロスミン"というクロレラ食品(クロレラ工業株式会社、東京都港区): 45粒/日(クロレラエキス: 9.0 g、ビタミンK: 193.6 µg) クロレラエキスを22-30 g/100 gを含み、標準用量は15-45粒/日(200 mg/錠)とされている。 * クロレラ食品中のビタミンK含量→ビタミンK₁: 20620±1150、メナキノン-4: 53±1、メナキノン-7: 834±95(ng/g)</p>
<医薬品の種類、摂取量>	(健常人対象なので、フルファリンの投与なし)
<試験方法>	<p>(1) 納豆トライアル <A群> トライアル前2週間は、ビタミンKを多く含む食品を避けさせた(Wash-out期間)。 午前8時に、納豆10gを病院で用意した標準的な朝食とともに摂取させた。 採血は、摂取直前、摂取の4、24、48時間後とした。 2週間のWash-out期間後、納豆30 gを同様に摂取させ、同様に採血した。 納豆摂取前後2日間は、過度の運動、飲酒は禁止とした。 <B群> 初回納豆30 g、次回10 g摂取させ、他はA群と同様とし、クロスオーバー法で行った。</p> <p>(2) クロレラトライアル 45粒(9.0 g)を午前8時(空腹時)に服用させ、その後、病院の標準的朝食を摂取させた。 採血は、摂取直前、摂取の4、24、48時間後とした。</p>
<指標>	血中ビタミンK類の濃度(フィロキノン: VK ₁ 、メナキノン-4: MK-4、メナキノン-7: MK-7)、トロンボテスト値
<アウトカム・経過>	<p>(1) 納豆トライアル (A) VK₁の推移 納豆10 g摂取群では、摂取直前は0.53±0.26 ng/mL(平均±SD)、4時間後は0.72±0.25 ng/mLと若干の上昇を示した。しかし、24時間後には低値を示した。 納豆30 g摂取群も同様の推移を示し、摂取直前は0.46±0.28 ng/mL、4時間後は0.70±0.21 ng/mLと上昇したが、24時間後以降は直前値との間に有意差は認められなかった。 (B) MK-4の推移(測定限界値は0.5 ng/mL) 納豆10 gと30 gの摂取直前と摂取4、24、48時間後のほとんどの値は測定限界以下で、納豆摂取によるMK-4濃度の変動は認められなかつた。 (C) MK-7の推移(測定限界値は0.5 ng/mL、便宜上、測定限界値以下の値は、0.5 ng/mLとした。) 納豆10 g摂取群では、摂取直前は0.57±0.18 ng/mLであったものが、4時間後は2.43±0.77 ng/mL(直前値に比し426%、P<0.01)と上昇し、24時間後には1.66±0.69 ng/mL(291%、P<0.01)、48時間後には1.28±0.46 ng/mL(225%、P<0.01)と上昇を維持した。 納豆30 g摂取群の場合、摂取直前は0.57±0.18 ng/mLであったものが、4時間後は7.24±2.92 ng/mL(1270%、P<0.01)と高値を示し、24時間後には4.57±1.82 ng/mL(802%、P<0.01)48時間後には3.00±1.09 ng/mL(526%、P<0.01)と上昇を維持した。</p> <p>(2) クロレラトライアル (A) VK₁の推移 クロレラ摂取群では、摂取直前は0.48±0.22 ng/mLであったが、4時間後は1.07±0.81 ng/mLと有意に上昇した(P<0.01)。しかし、24時間後以降は、摂取直前値との間に有意差は認められなかつた。 (B) MK-4の推移 クロレラ摂取直前と摂取4、24、48時間後のほとんどの値は測定限界以下で、クロレラ摂取によるMK-4濃度の変動は認められなかつた。 (C) MK-7の推移 クロレラ摂取群では、4、24、48時間後において、1例を除く全てのデータが測定限界以下で、クロレラ摂取によるMK-7濃度の変動は認められなかつた。</p> <p>(3) その他の測定値 全例について測定したトロンボテスト値は、納豆とクロレラともに、摂取前後で変動は認められなかつた。 プロテインC、血液凝固第VII因子、第XI因子および第X因子活性についても、納豆とクロレラの摂取前後で変動はなかつた。</p>
<著者のコメント>	<p>(1) フルファリン服用患者の納豆食品の摂取について 納豆の少量摂取においてもビタミンK類が2日以上にわたり、その血中濃度上昇を維持することが分かった。また、納豆菌(<i>Bacillus natto</i>)はグラム陽性桿菌で、枯草菌(<i>Bacillus subtilis</i>)の一種である。各種の菌の中でも枯草菌のビタミンK合成能力は特に強力である。このため、納豆菌が腸内でMK-7を産生し、単回投与後48時間においてもビタミンKの血中濃度が高くなっていたことも考えられる。</p> <p>(2) フルファリン服用患者のクロレラ食品の摂取について クロレラ食品は、ビタミンK類を多量に含有するにもかかわらず、その吸収は4時間後に有意ではあるが僅かな上昇を示したのみだった。ここで、各ビタミンK類の間の血液凝固能に及ぼす活性の比較については、VK₁、MK-4、MK-7はプロトロンビンを指標とした場合、殆ど変わらないという報告がある。これより、クロレラ食品摂取による血液凝固系への影響は納豆に比してかなり小さいことが推定できる。しかし、クロレラ食品は健康食品であるため継続的に摂取されることが一般的であることを考慮すると、フルファリン療法へ及ぼす影響が懸念される。</p> <p>(3) 健常人の納豆およびクロレラ食品の摂取が血液凝固に及ぼす影響 単回摂取のみの試験ではあるが、フルファリンを摂取していない健常人の場合、ビタミンKを多く含む食品を摂取しても、血液凝固系への影響は殆ど認められないと考えられる。</p>

<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。
<図表>	被験者の背景が表1(p. 2560)にあり。 納豆摂取と採血のプロトコールが図1(p. 2560)にあり。 納豆およびクロレラ食品摂取によるVK ₁ とMK-7の推移が、それぞれ図2、3(それぞれp. 2561、2562)にあり。 納豆とクロレラ食品中のビタミンK含量が表2(p. 2563)にあり。
<キーワード>	ワルファリン、ビタミンK、納豆、クロレラ、VK ₁ 、MK-4、MK-7
<併用による有害性>	(健常人対象試験のため、納豆およびクロレラ食品摂取による有害作用なし)
<Abstractorのコメント>	今回の健常人を対象とした試験結果より、ワルファリン服用患者は、納豆は少量であっても摂取を禁止すること、また、ビタミンKを含有する健康食品は、ビタミンKの含有量が少量であってもその摂取は長期に及ぶ可能性があるため、禁止することが望ましいと考えられる。

4

医中誌より

<クロレラ含有『緑茶』>	
<研究デザイン>	症例報告
<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。
<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>	
<研究対象>	【患者背景】平成13年8月、不安定狭心症にて経皮的冠動脈形成術施行後より外来通院治療中。定期診察時の心臓超音波検査にて心内血栓(23.3×14.6 mm)が見つかり、ワルファリゼーションのため入院となった。 【被験者数】1人 【年齢】57歳 【性別】男性 【既往歴】狭心症、高脂血症 【併用薬】チクロピジン、アスピリン
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	クロレラ含有『緑茶』: 飲用開始(摂取量の記載無し)。
<医薬品の種類、摂取量>	ワルファリン: 2 mg/日
<試験方法>	
<指標>	
<アウトカム・経過>	平成14/11/7、心内血栓のためワルファリゼーション目的のため入院(ワルファリン用量4 mg/日で開始)。 11/8、薬剤管理指導を実施し、ワルファリン服用に伴う注意事項を説明。 11/15、ワルファリン用量2 mg/日にて、トロンボテスト(TT)が28.3%となる。 TTが徐々に上昇してきたため、11/21にワルファリン増量(4 mg/日)したにも関わらず、TTは70.9%に上昇した。処方薬、病院食以外の摂取状況を確認したところ、数日前より、クロレラ含有『緑茶』を飲用していた。 11/26、目標治療域まで達していないがTTは33.1%となつたため退院し、外来で経過観察となる。
<著者のコメント>	本症例に処方された内服薬のうち、チクロピジンおよびアスピリンによるワルファリン作用の増強は報告されているが、ワルファリン作用を減弱させると報告されている薬剤との併用なかった。また、ワルファリン開始後より処方薬の変更ではなく、ワルファリン增量にも関わらずTT上昇が観察されたため、薬剤管理指導時に飲食物・健康食品の摂取状況の確認を行った結果、クロレラ含有『緑茶』を飲用していたことが判明した。以後、クロレラ含有『緑茶』の飲用を中止することによりTTが低下したため、ワルファリンとクロレラ含有『緑茶』との併用により抗凝固作用が減弱したことが推測された。
<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、抗凝固作用の減弱する可能性があるので、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。
<図表>	ワルファリン投与量と血液凝固能の推移の関係が図2(p. 950)にあり。
<キーワード>	ワルファリン、ビタミンK、クロレラ含有『緑茶』、TT
<併用による有害性>	クロレラ含有『緑茶』の併用開始により、ワルファリンの增量にも関わらず、TTは70.9%まで上昇した。
<Abstractorのコメント>	ワルファリン服用患者において、クロレラ含有『緑茶』との併用によりTTが上昇した症例である。併用薬の変更はないことから、TTの上昇の原因はクロレラ含有『緑茶』の飲用開始と考えられる。クロレラはビタミンKを多量に含有することから、この摂取は控えるべきである。

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)

1	PubMedより
<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>	Seaweed, vitamin K, and warfarin. Bartle WR, Madorin P, Ferland G. Am J Health Syst Pharm. 2001 Dec 1;58(23):2300
<PMID>	11763808
<研究対象>	【報告症例数/被験者数】1人 【年齢】33歳 【性別】女性 【原疾患】僧帽弁置換術 【INR】2-3の範囲内あるいはそれ付近を維持していた。
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	すし: 治療開始22日目は12切れ(フィトナジオン:約45 µg含有)、治療開始25日目は不確定量を摂取した。
<医薬品の種類、摂取量>	ワルファリン: 2 mg/日の経口投与。
<試験方法>	
<指標>	
<アウトカム・経過>	患者は、ワルファリンの投薬計画を忠実に守って服薬していた。 ワルファリン治療開始23日目、INRは1.64に低下したため、ワルファリン用量を3 mg/日に增量した。 翌日のINRは2.27に上昇したため、ワルファリン用量を2.5 mg/日に減量した。 26日目に、再びINRは1.77に低下したため、ワルファリン用量を3 mg/日に增量した。 その後、患者は22と25日目にすしを消費したことを明らかにした。
<著者のコメント>	すしは北アメリカにおいて人気を呼んでいる食べ物である。すしの米は、しばしばアサクサノリ(薄い板状に処理された海藻)と混ぜたり、包んだりする。著者らは、患者が消費した銘柄で包装済みのすしや、他の都市の銘柄のすしに含まれるビタミンK ₁ を測定したところ、患者が消費したすしのフィトナジオン含量は、平均して18.8 µg/100 gであり、他の銘柄は11.4 µg/100 gだった。これより、患者はワルファリン治療の22日目にフィトナジオンを約45 µg摂取したと考えられた。また本患者は、長期にわたる術後経過と入院中に実施した抗菌剤治療のため、低ビタミンK状態になっていると考えられ、すから摂取したフィトナジオン量はその当時の患者に対しかなり多量であった可能性がある。
<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。
<図表>	すしの消費に伴うINRとワルファリン投与量の推移がtable(p. 2300)にあり。
<キーワード>	すし、アサクサノリ、ビタミンK、フィトナジオン、INR
<併用による有害性>	アサクサノリを含むすしの一時的摂取により、INRが低下した。
<Abstractorのコメント>	ビタミンK含有食品としてあまり重視されていないアサクサノリの消費により、患者のINRが変化した症例である。INRの変化の程度は小さく患者に血栓症等の有害作用は認められていないが、患者は低ビタミンK状態である背景も含めると、少量のビタミンKを含む食品の摂取であっても注意する必要がある。

<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>	Probable antagonism of warfarin by green tea. Taylor JR, Wilt VM. Ann Pharmacother. 1999 Apr;33(4):426-8
<PMID>	10332534
<研究対象>	【患者背景】アルコール、タバコの使用なし。 【報告症例数/被験者数】1人 【年齢】44歳 【性別】男性 【人種】白人 【原疾患】マルファン症候群(結合組織の遺伝性疾患で、眼球、骨格、心臓血管の異常をもたらす)、大動脈弁置換術、高血圧 【併用薬】リシノプリル(10 mg/日)、マルチビタミン剤(ビタミンK非含有) 【International normalized ratio(INR)】クリニックに来る1ヶ月前は3.20だった(目標INR:2.5-3.5)。
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	緑茶: 0.5-1ガロン(約1.9-3.8リットル、米単位表記)/日を毎日飲用(ビタミンK量は未記載)。
<医薬品の種類、摂取量>	ワルファリン(Coumadin): 7.5 mg/日の経口投与。
<試験方法>	
<指標>	
<アウトカム・経過>	患者のINRには変動性が認められた。 クリニックを受診する一ヶ月前のINRは3.2であり、クリニックで測定した最初のINRは3.79だった。過剰な抗凝固状態のサインや兆候は認められなかった。患者のINR上昇に対する原因を特定できなかった。以前は7.5 mg/日のワルファリン用量で治療域のINRに達していた。 22日後、INRは1.37に低下し、1ヶ月後には1.14まで低下した (食事内容、薬物治療、病状、ワルファリン用量に変化なし)。INRが1.37に低下する約1週間前から、患者は毎日緑茶の飲用を開始していた。 その後、緑茶飲用を中断し、7.5 mg/日のワルファリンを継続した。 1週間後、INRは2.55になった。
<著者のコメント>	乾燥した緑茶の葉にはビタミンKが1428 µg/100 g含まれるが、乾燥した紅茶の葉にはたった262 µg/100 gである。緑茶を淹れるとビタミンK量は少なくなる(ビタミンK: 0.03 µg/100 g)(PMID: 7798585)、しかし最終的なお茶中のビタミンKの実際の濃度は、使用される茶葉の量や希釀に依存する。従って、1日に消費されるお茶の量も、明らかに外因性ビタミンKの実際の摂取量を決定するための一因になる。
<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論じている。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。
<図表>	緑茶飲用前後のINRの推移がFigure 1(p.427)にあり。
<キーワード>	ワルファリン、緑茶、ビタミンK、INR
<併用による有害性>	緑茶の大量摂取開始により、INRは低下した。
<Abstractorのコメント>	緑茶は日本人の最も一般的な飲み物である。緑茶中のビタミンKは微量なので普段から緑茶の摂取を禁止する必要はないと思われるが、多量に摂取しないように指導すべきである。

<嗜みたばこ>	
<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>	Possible warfarin failure due to interaction with smokeless tobacco. Kuykendall JR, Houle MD, Rhodes RS. Ann Pharmacother. 2004 Apr;38(4):595-7
<PMID>	14766993
<研究対象>	<p>【患者背景】煙草は吸わないが、12歳の頃から毎日嗜みタバコを使い、現在は起きている時間の85%以上にわたり使用していた。明らかな凝固障害なし。循環器系疾患や止血障害のある家族はない。</p> <p>【報告症例数/被験者数】1人</p> <p>【性別】男性(185 cm, 73 kg, 筋肉質)</p> <p>【人種】白人</p> <p>【原疾患】29-34歳の間に4回の心筋梗塞歴あり(1992年8月、1993年3月、1994年4月、1996年6月)、2回の虚血性脳卒中歴あり(1994年3, 11月)。</p> <p>【併用薬】なし</p>
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	嗜みタバコ: 12歳から毎日2.5缶(68 gのタバコ)/日のタバコを使用(ビタミンK: 3.4 mg/日)。
<医薬品の種類、摂取量>	ワルファリン: 10-30 mg(日と水曜日は30 mg、それ以外の日は最大25 mg)の経口投与。 約4.5年にわたり断続的にワルファリン治療を受けている。
<試験方法>	
<指標>	
<アウトカム・経過>	<p>1997年4月、一過性脳虚血発作のエピソードのため5ヶ月間入院した。</p> <p>10 mg/日のワルファリンで治療を開始したが、international normalized ratio(INR)>2で安定することが殆どなかったため25 mgまで增量した。この期間中INRが2.5や4.2に増加することがあったが、時々生じるこれらのINRのスパイク状の変化は食事の影響と医者は考えていた。</p> <p>目標のINR(2.5)に到達しないので(INRは1.1)、1997年9月にタバコを中断したところ、6日後にINRが2.3に増加した。</p> <p>その後、またタバコを始めたので、数ヶ月後にわたり徐々にタバコを減らした。</p> <p>その後、ワルファリン治療を中断し、チクロビジンやクロピドグレルとアスピリンによる治療を行った。</p>
<著者のコメント>	たばこは豊富なフィロキノンの供給源であり、50 µg/gを含む。この濃度は、ホウレンソウやブロッコリーのようなビタミンKの供給源となる野菜よりも10-30倍多い。ビタミンKは脂溶性ビタミンで、慢性的に嗜みタバコを高レベルで使用すると、体内に蓄積される恐れがある。少量のビタミンKであれば喫煙中に揮発するかもしれないが、慢性的な喫煙者ではフィロキノンが十分に供給される可能性があり、このビタミンKの蓄積がワルファリン治療に弊害をもたらす可能性がある。嗜みタバコの使用は患者の投薬履歴に含めるべきである。
<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、タバコの薬理学的な多くの活性置換基による薬物動態/薬力学的パラメータに基づく可能性がある。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。
<図表>	ワルファリン用量、INRの変化、カルテ内容がTable 1(p.596)にあり。
<キーワード>	ワルファリン、嗜みタバコ、フィロキノン、INR
<併用による有害性>	嗜みタバコの長期使用により、INRは2より高値を示すことは殆どなかった。
<Abstractorのコメント>	嗜みタバコとは、直接タバコの葉を含む混合物を噛むことにより風味を楽しむもので、タバコの楽しみ方としては最も古い方法である。タバコの葉と石灰など(ハーブや甘味料を含むものもある)を共に口に含み使用し、唾液は飲み込まずに排出する。本症例の患者のように、長期にわたり嗜みタバコを使用すると、ビタミンKは脂溶性のため体内に蓄積される恐れがあり、注意が必要である。

<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>	Coumadin resistance and the vitamin supplement "Noni". Carr ME, Klotz J, Bergeron M. Am J Hematol. 2004 Sep;77(1):103
<PMID>	15307118
<研究対象>	【報告症例数/被験者数】1人 【年齢】41歳 【性別】女性 【原疾患】1971年(10歳のとき)、リウマチ熱にかかり僧帽弁に損傷を受け、人工弁を留置。心房細動もあり。 【併用薬】塩酸ソタロール
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	ノニジュース(製品名:"Noni Juice 4 Everything"): 小グラスで1-2杯/日摂取開始(ビタミンK含量不明)。
<医薬品の種類、摂取量>	ワルファリン(Coumadin®): 月・水曜日に7 mg/日、それ以外の曜日は6 mg/日の経口投与。
<試験方法>	
<指標>	
<アウトカム・経過>	International normalized ratio(INR)が低下した(2回の測定値が1.5と1.6)。 治療、食事、アルコール飲用に変化はなかった。 調査の結果、健康のため"ノニジュース"の飲用を開始していた。 ノニジュースは、115成分以上からの誘導体や抽出物が含まれる茶色の液体で、ビタミンKが強化されたジュースだった。 患者は入院し、ヘパリン静脈内投与を受け、一時的にワルファリン用量を10 mg/日に増加した。 その後ノニジュース飲用を中止し、許可なしにサプリメントを服用しないようにアドバイスを受けた。 翌日、INRは2.1になり、以前のワルファリン用量に戻した。
<著者のコメント>	
<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!
<図表>	なし
<キーワード>	抗血液凝固剤、ノニジュース、ビタミンK、INR
<併用による有害性>	ノニジュースの引用開始により、INRが低下した。
<Abstractorのコメント>	医療従事者は食事内容のインタビューや血液検査を定期的に行うことにより、相互作用を未然に防ぐことが重要である。

<健康食品: ササロン、アルカロン>	
<研究デザイン>	症例報告
<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>	
<研究対象>	【被験者数】1人 【年齢】55歳 【性別】女性 【原疾患】僧帽弁狭窄症に伴う慢性心房細動 【既往歴】混合性結合組織病 【併用薬】ジゴキシン(0.125 mg) 【トロンボテスト値】25%前後に安定。
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	健康食品の「ササロン」と「アルカロン」: 毎日4 gずつ(ビタミンK: 約81 µg/日)摂取開始。 ・ササロン(クマザサの抽出成分を含有、ビタミンK: 15.7 µg/g): 62.9 µg/日 ・アルカロン(海藻を含有、ビタミンK: 4.43 µg/g): 17.7 µg/日
<医薬品の種類、摂取量>	ワルファリン: 4 mg/日
<試験方法>	
<指標>	
<アウトカム・経過>	平成10年9月、心房細動となりワルファリンとジゴキシンの投与を開始した。 トロンボテスト値は、11月まで、25%前後に安定していた。 11月下旬から、感冒に罹患し感冒薬を服用し、食事摂取も不十分となった。 12/11から、食欲増進の目的で健康食品の「ササロン」と「アルカロン」を、毎日摂取開始した。 12/26(摂取開始15日後)、右大腿動脈塞栓症を発症(トロンボテスト値: 98%)したため、血栓除去術を行った。 その後、ワルファリン(3 mg)とブコローム(300 mg)の投与(両薬剤の併用効果を利用)により、トロンボテスト値は速やかに10-25%と良好なコントロールを得た。 <塞栓症発症の原因> 食事摂取が不十分で感冒薬を服用するという、ワルファリンによる抗凝固作用が増強しうる状況下であるにもかかわらず、トロンボテスト値が98%まで上昇し、末梢動脈の塞栓症をきたした。調査の結果、発症の15日前から健康食品(ササロン、アルカロン)の摂取を開始していた。

<著者のコメント>	本例では、感冒時に摂取が不良となつたことをきっかけに、健康増進のために問題となつた健康食品を摂取したものである。そのパンフレットには健康のために種々のビタミンが豊富に含まれており、ビタミンKについても含有されていることの記載があった。なお、クマザサ自身のビタミンK含有量は少なく、同じクマザサの成分を含む健康食品であるササニンにはビタミンKは殆ど含まれていなかつた。問題となつたササニンにはビタミンKが人工的に添加されていたものと考えられる。また本例では、1日当たりの摂取量は少なかつたが2週間以上摂取を続けていたため、ワルファリンの効果に拮抗する結果となつたものと考えられた。
<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、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。
<図表>	臨床経過が図2(p. 526)にあり。 健康食品(ササニン、アルカラソ、ササロン)中のビタミンK四分画が表(p. 527)にあり。
<キーワード>	ワルファリン、ビタミンK、健康食品、トロンボテスト値
<併用による有害性>	健康食品の摂取開始により、トロンボテスト値は98%まで上昇し、右大腿動脈塞栓症を発症した。
<Abstractorのコメント>	ワルファリン服用中の患者が健康食品を摂取する場合、ビタミンK含量の記載があるかどうか確認し、たとえビタミンKが少量であっても、その長期摂取によりワルファリン作用の減弱があることを認識させるべきである。

6

医中誌より

<野菜ジュース>	
<研究デザイン>	症例報告
<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>	
<研究対象>	【患者背景】1991年、大動脈弁閉鎖不全症、上行大動脈瘤に対しペントール手術を施行し、ワルファリン服用を開始した。その後、MR(僧帽弁閉鎖不全症)3度と診断され、手術適応となり、1997年12月3日に僧帽弁置換、および吻合部仮性瘤の瘤孔閉鎖の手術を施行した。TT値は10-20%を目指している。 【被験者数】1人 【年齢】32歳 【性別】男性 【原疾患】マルファン症候群、僧帽弁閉鎖不全症
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	野菜ジュース:摂取量の記載無し
<医薬品の種類、摂取量>	ワルファリン:(用量の推移は図1に記載)
<試験方法>	
<指標>	
<アウトカム・経過>	入院期間中の1997/11/1から1998/2/6、および退院後の外来におけるワルファリン服用量とTT値のデータの推移を図1に示す。 (1) 野菜ジュースによる影響 11月のTT値の推移より、TT値の上昇と野菜ジュースの飲用はほぼ一致していた。野菜ジュースに含まれるビタミンKの影響が推測され、市販の3製品の野菜ジュースの成分を調べた(内容野菜量よりビタミンK含有量を算出した)結果、一番含有量の多かった野菜ジュースの値は140 µgで、納豆(約460 µg/50 g/1パック)と比べると低い。ここで一つ仮定として、野菜ジュースの消化吸収の良い液体という状態が計算上の数値以上にワルファリンの効果に影響を与えた原因ではないかと推測した。従って、ワルファリンの効果に実際どのくらい影響を与えるかどうかは計算値のみでは判断できず、固定概念を除いた広い視野が必要かと考える。今回の結果からは、ワルファリン服用中は過量の野菜ジュースの飲用は避けるべきだと思われた。 (2) 肝機能との相関性 12/3から1/31までの期間において、肝機能に影響を与える可能性のある薬剤と抗生剤が処方されていた。12/31と1/10付近で肝機能の悪化(GOT、GPTの上昇)が見られ、それと相関してTT値の低下が見られた。ワルファリンは肝代謝薬剤であるため、肝機能低下により作用の増強が予想される。従って、可能な限り肝機能障害の少ない薬剤の選択が必要であるが、やむを得ず処方されているときは、肝機能の観察に加えTT値の変動に注意する必要がある。
<著者のコメント>	(3) ステロイド投与による影響 12/25頃から強い全身搔痒感を訴え、ステロイドのパルス療法が行われた。まず、Solu-Medrolの静注を行い、その後経口に投与経路を変えPredonineを40 mgから始め、1週間間隔で30 mg、25 mg、20 mg、15mgと減量した。この過程において、Solu-Medrol投与時にはTT値の明らかな変動は見られないが、Predonine投与時(開始時と減量時)には明らかに相関性のあるTT値の上昇が見られた。理由は現時点では不明であるが、Predonineの影響は一過性であり次第に落ち着く様子を見せた。しかし、Predonineの併用時にはワルファリンの用量にも考慮が必要かと考える。今回、パルス療法で使用したPredonineとSolu-Medrolはともに添付文書上で抗凝血剤と併用注意とされており、一般にステロイド全般がワルファリンと相互作用を起こす可能性を持つ。今回、Predonineにおいてのみこのような結果を生じた理由としては、投与経路の違いが考えられる。経口投与時に影響を及ぼしたことから、消化管での吸収時において何らかの因子が関与している可能性が示唆される。しかし、注射剤による影響が否定できるわけではないため、ステロイド投与時にはその経路によらず注意が必要かと思われる。
<著者のコメント>	(1) 野菜ジュースを飲んだことでTT値の上昇が見られた。ビタミンK含有が一般にうたわれていない食品にも注意する必要があり、ワルファリン服用中は納豆、クロレラ同様、過量の野菜ジュース飲用も避けるべきである。 (2) 肝機能の悪化に伴いワルファリンの作用が増強されTT値が低下した。肝機能障害を引き起こす可能性のある薬剤が同時に処方されている際は、十分に検査値に注意する必要がある。また可能ならば、肝機能障害を起こしにくい他の薬剤への変更を考慮すべきである。 (3) Predonineを併用した際、相互作用によりワルファリンの作用が減弱された。また、Predonineの減量が行われた度に、一過性のTT値の上昇が見られた。ステロイドをワルファリンと併用する場合には、相互作用の影響を常に念頭に入れておく必要がある。

<結論>	今回はワー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、ワーファリン服用患者にとって重要であるビタミン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ワーファリンとビタミンKの関わりを認識してもらったとしても、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える。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。
<図表>	ワーファリンとTT値の推移が図1(p. 47)にあり。 11月のTT値の推移が図2(p. 48)にあり。 食物、嗜好品のビタミンK含有量が表1(p. 48)にあり。 野菜ジュース中の内容野菜量と、ビタミンK含有量がそれぞれ表2、3(p. 48)にあり。 TT値と肝機能の推移が図3(p. 49)にあり。 1月から退院までのTT値の推移が図4(p. 49)にあり。
<キーワード>	ワーファリン、ビタミンK、野菜ジュース、トロンボテスト値、肝機能、ステロイド
<併用による有害性>	野菜ジュースの併用時に、TTが上昇した。
<Abstractorのコメント>	殆どの食品にはビタミンK含有量の記載がないため、ワーファリン服用患者の自己判断による摂取が原因で、凝固能に悪影響を及ぼす可能性がある。緑黄色野菜を含むジュースは、ビタミンK含有量が高値を示す可能性があるが、ビタミンK含有量だけでは説明できない相互作用の可能性(消化吸収の良い状態、例えば液体のものなど)も考慮すると、摂取を控えるよう指導した方が望ましいと思われる。

7	医中誌より
<大麦若葉>	
<研究デザイン>	症例報告
<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>	
<研究対象>	【被験者数】1人 【年齢】61歳 【性別】男性 【原疾患】心房細動 【併用薬】ジゴキシンサンド(ジゴキシン、0.25 mg/日)、レキソタン(プロマゼパム、5 mg×3回/日)、グランダキシン(トフィンパム、50 mg×3回/日) 【トロンボテスト、PT%】40%前後にコントロールされていた(20-30%が治療域)。
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	サプリメント「大麦若葉」: 摂取量記載なし。
<医薬品の種類、摂取量>	ワーファリン(ワルファリンカリウム): 2.5 mg/日
<試験方法>	
<指標>	
<アウトカム・経過>	平成3年より、脳梗塞予防のためワーファリン服用を開始し、トロンボテストはコントロールされていた。 平成16年9月初旬、ビタミン補充の目的でサプリメント「大麦若葉」の服用を開始した。 10/15、トロンボテスト: 150%以上と著明に上昇し、GOT: 52 IU/L、LDH: 258 IU/L、CPK: 1042 IU/Lと筋肉由来の酵素の上昇も認めた。(筋肉痛・胸痛無し。検査の結果、急性心筋梗塞は除外。) 大麦若葉を中断した。 1週間後の10/22、トロンボテスト: 35%とコントロール域に復帰し、GOT: 31 IU/L、LDH: 212 IU/Lと正常化を認めた。CPKは316 IU/Lと軽度上昇が続いたが、2週間後には正常に戻った。
<著者のコメント>	今回、ワーファリン維持量を服用していたにもかかわらず、トロンボテストが正常以上に上昇した。患者は、大麦若葉にビタミンKが含まれていると全く知らず服用していたと告白した。薬局で販売されているあるメーカーの大麦若葉には、ビタミンKを99.6 μg/3 g含有する。 また、本症例は、ワーファリンとの相互作用のみならず、GOT、LDH、CPKの著明な上昇を認めたことも注目すべきことである。コレステロール降下剤であるスタチン系薬剤は、服用中にGOT、LDH、CPKの上昇を来たし、遂には横紋筋融解症を起こすことが知られている。この患者はスタチン系薬剤を服用していないだけでなく、大麦若葉の中止後、1週間で生化学異常が正常化したことから、どの成分かは不明であるが、患者が服用していた大麦若葉に生化学異常をきたした物質が含まれていたと考えられる。
<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。
<図表>	症例の生化学検査結果が表1(p. 2)にあり。 ビタミンKの食事摂取基準が表2(p. 3)にあり。 ビタミンKを多く含む食品のリストが表3(p. 4)にあり。 患者が服用していた大麦若葉5 g中の栄養成分の表示が表4(p. 5)にあり。 大麦若葉粉末3 g中の栄養成分の表示(メーカーA商品)が表5(p. 5)にあり。
<キーワード>	ワーファリン、ビタミンK、大麦若葉、トロンボテスト
<併用による有害性>	大麦若葉の併用開始により、トロンボテストが150%以上に上昇した。
<Abstractorのコメント>	ワーファリン服用中の患者が健康食品を摂取する場合、ビタミンK含有量の記載があるかどうか確認し、たとえビタミンKが少量であっても中止することが望ましいと考えられる。

7. 通常の食事の影響(観察試験より):3件(3報)

1 通常の食事	PubMedより
<研究デザイン>	観察的研究(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>	Vitamin K intake and sensitivity to warfarin in patients consuming regular diets. Lubetsky A, Dekel-Stern E, Chetrit A, Lubin F, Halkin H. Thrombosis and haemostasis 1999 Mar;81(3):396-9.
<PMID>	10102468
<研究対象>	<p>【患者背景】(主に内科病棟、冠疾患集中治療および心臓手術科で)入院後、anticoagulation clinicに照会された患者。 【報告症例数/被験者数】50人 【年齢】男性: 56.4±16.1歳、女性: 64.6±9.9歳 ($p=0.045$) 【性別】男性: 28人、女性: 22人 【原疾患】人工心臓弁(17人→生体弁:5人、機械弁:12人)、深部静脈血栓症(11人)、心房細動(9人)、残りの13人→心疾患、再発性一過性脳虚血発作、末梢性動脈塞栓症、肺塞栓症。 【併用薬】ワルファリンの作用を増強させる薬物(14人、最も一般的な薬物であるアミオダロンは6人の患者が服用し、ワルファリン用量は30%低下)。ワルファリン作用を低下させる薬物はなし。 【体重】男性: 74.5±11.2 kg、女性: 70.4±11.4 kg 【体表面積(BSA)]男性: 1.86±0.16 m²、女性: 1.74±0.14 m² ($p=0.01$) 【ワルファリン感受性インデックス: WSI】* WSI(8週目)=INR測定値/ワルファリン用量(mg/日/m² BSA) 全体: 1.14±0.81(メジアン値: 0.82、幅 0.34-4.47) 男性: 1.04±0.51(メジアン値: 0.89) 女性: 0.98±0.48(メジアン値: 0.82)</p>
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	食事中のビタミンK: 平均 248.3±205 µg/日、メジアン値 179 µg/日、幅 17-974 µg/日。 ・高ビタミンK摂取群(250 µg/日以上の摂取と定義): 505±181 µg/日(18人の患者) ・低ビタミンK摂取群: 133±50 µg/日(32人の患者)
<医薬品の種類、摂取量>	ワルファリン: 抗凝固治療の臨床的適応に従い、目標INR[低強度: 2.0-3.0(38人)、中程度: 2.5-3.5(12人)]になるように調節。 ・治療開始時にINR≥2.0に必要な累積用量→男性: 29.5±10.2 mg、女性: 29.4±6.3 mg ・定常状態の用量→男性: 4.94±2.2 mg/日、女性: 4.58±1.7 mg/日 ・定常状態の用量→高ビタミンK摂取群: 5.8±1.8 mg/日、低ビタミンK摂取群: 4.4±1.3 mg/日 ($p=0.033$)
<試験方法>	週1回の頻度で少なくとも8週間、下記の項目を記録した(INR、ワルファリン用量、服薬コンプライアンス、併用薬、症状の変化、出血に関連した症状や徵候)。 治療開始後2および8週目に、食事に関するインタビューを行い(質問票を用いて、1週間の食物頻度と食品摂取量を記録)、各食品から供給された食物栄養素の摂取量を計算した。
<指標>	ワルファリン用量、WSI、ビタミンK摂取量

<p><アウトカム・経過></p>	<p><抗凝固状態のコントロール> ワルファリン治療開始後最初の2日間は、loading doseとして10 mg/日(26人)、5 mg/日あるいは7.5 mg/日(それぞれ10人ずつ)を投与し、3日目以降はINRに基づいて調節した。最初の5日間はloading期間とした。 大部分の患者(38/50)は、定常状態を維持するためのワルファリン維持量が2.5-7.5 mg/日(平均 4.78 ± 2.03 mg/日)であり、安定した必要量を示した。 抗凝固治療の強度が中程度の患者は、低強度群に比べ、年齢が若かったが(50.9 ± 18.2 vs. 62.1 ± 12.5歳)、日々のビタミンK摂取量(153 vs. 185 μg/日)、INR≥ 2.0に上昇するために必要なワルファリン蓄積用量(29.6 ± 9.6 mg vs. 29.6 ± 5.0 mg)及び定常状態時のワルファリン用量は同程度(4.8 ± 2.0 vs. 5.1 ± 2.0 mg/日)だった。 <食事> 日々のエネルギー、タンパク、脂肪、炭水化物の消費量が2および8週目で同程度であったように、食事の摂取量は8週間の研究期間を通して変化がなかった。 大部分の患者(75%)は、$300 \mu\text{g}$/日未満のビタミンKを摂取していた。 ビタミンK摂取のメジアン値は、2と8週目で同程度だった($182 \mu\text{g}$ vs. $172 \mu\text{g}$/日)。 高ビタミンK摂取量(250 μg/日以上と定義)は、18人の患者(36%)で認められ、緑色葉野菜(レタス、キャベツ、ブロッコリー、ほうれん草)の消費量の増加に関連していたが、エネルギー、脂肪あるいは他の食品成分(肉、牛乳や果物など)の消費に差はなかった。これらの患者は、定常状態を維持するために高用量のワルファリンが必要になった。</p>
<p><著者のコメント></p>	<p>ワルファリン抵抗性をWSI値で評価した。このインデックスは、定常状態のINRとワルファリン維持用量との相互関連に相当し、最近の研究において合理的かつ正確であると示されている。低WSI値は、ビタミンK摂取が増加($\geq 250 \mu\text{g}$/日)した患者で特徴づけられているように、相対的ワルファリン抵抗性の状態を示す。本研究では、良い感度および低い特異度を示すWSIを特定した(WSI値: 1.1)。低WSI値を示す患者は、食事、薬物あるいはその他の問題に起因する相互作用の可能性があるが、WSIが正常であれば、そのような問題は事実上除外できると考えられる。</p> <p>本研究の患者の日々のビタミンK摂取量(幅: $17-974 \mu\text{g}$/日)は、他の研究で認められたものと同程度であり、観察期間中安定していた。ビタミンK摂取量のメジアン値($179 \mu\text{g}$/日)は1日あたりの推奨許容量: RDA($1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)の2倍だった。$250 \mu\text{g}$/日を超えるビタミンKを摂取(1日あたり50 gのほうれん草、100 gのブロッコリー、100 gのレタスあるいはキャベツを摂取)した患者は18/50人(36%)で認められ、16/50人(32%)は相対的ワルファリン抵抗性(WSI≤ 1.1)に関連していた。この抵抗性の状態は、初期のワルファリン治療であるにもかかわらず認められ(INR≥ 2.0に必要なワルファリン累積用量の有意な増加、5日目のINRの有意な低下)、さらに定常状態時のワルファリン用量がより高かった。</p> <p>本研究には、いくつかの限界がある。第一に、1週間分の栄養摂取を記録する食物頻度インタビューは正確さに欠ける恐れがある。しかし、この方法は疫学的研究において利用され正確であることが示されている。第二に、本研究の患者が消費した様々な食品中のビタミンKの直接的定量は実施しておらず、ビタミンKの血中レベルも測定していないので、真のビタミンK摂取量は不確かであるかもしれない。しかし、ボランティアにおいて日々の全ビタミンK摂取量(質問票)と(血漿中および生体試料中のビタミンKレベルの正確且つ信頼できる方法による)実際の血漿中ビタミンKレベルとの間に正当な相互関係が認められたことが報告されている。このように、著者らは食物頻度インタビューによって見積もったビタミンK摂取は、消費された様々な食品成分中の真のビタミンK含量を反映していると確信している。</p>
<p><結論></p>	<p>通常食を摂取している抗凝固治療中の患者の32%は、$250 \mu\text{g}$/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。</p>
<p><図表></p>	<p>患者情報がTable 1(p. 397)にあり。 食事のデータがTable 2(p. 397)にあり。 ワルファリン治療開始後2および8週目における食事からのビタミンK摂取量がFig. 1(p. 397)にあり。 ビタミンK摂取量とWSI値の分布がFig. 2(p. 398)にあり。</p>
<p><キーワード></p>	<p>ワルファリン、通常食、ビタミンK、INR、WSI、ワルファリン抵抗性</p>
<p><併用による有害性></p>	<p>なし(ビタミンKによる介入をしていない)。</p>
<p><Abstractorのコメント></p>	<p>ワルファリン治療を開始した患者において、通常食摂取とワルファリン抵抗性の発症についての関連性を観察した臨床試験である。相対的ワルファリン抵抗性(WSI≤ 1.1)を示した患者は、ビタミンK摂取量が$250 \mu\text{g}$/日以上を示した群では88.9%いたのに対し、$250 \mu\text{g}$/日未満を示した3群では46.8%で有意に低値を示す結果となった。これより、ワルファリン抵抗性発症の原因にはビタミンK以外の因子も考えられるが、ビタミンK摂取量が$250 \mu\text{g}$/日を超えると約90%の割合でワルファリン抵抗性を発症することが明らかとなった。また、ワルファリン血漿中濃度測定を行うと、ワルファリン抵抗性の原因としてワルファリン自身に起因する因子(吸収障害や代謝異常など)は除外できるかもしれない。</p>

通常の食事

<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>	Dietary vitamin K influences intra-individual variability in anticoagulant response to warfarin. Khan T, Wynne H, Wood P, Torrance A, Hankey C, Avery P, Kesteven P, Kamali F. Br J Haematol. 2004 Feb;124(3):348-54.
<PMID>	14717783
<研究対象>	【患者背景】少なくとも今まで3回来院し、INRが変化したがワルファリン投与量の変更が不要であった患者。 【報告症例数/被験者数】53人 【年齢】全体:67歳(メジアン 70歳、幅 24-87歳)、男性:71歳(幅 35-81歳)、女性:65歳(幅 24-87歳) 【性別】男性:34人、女性:19人 【原疾患】心房細動(29人)、静脈血栓塞栓症(11人)、人工心臓弁や動脈性疾患(13人) 【International normalized ratio(INR)±SD】 2.1 ± 0.4 (メジアン 2.1、幅 1.2-3.5) 【食事中の脂肪含量(4日間の平均±SD)】 67 ± 26 mg(メジアン 62 mg) 【血漿中トリグリセリド濃度±SD】 1.6 ± 0.8 mmol/L(メジアン 1.4 mmol/L、幅 0.1-5.7 mmol/L) 【アルコール摂取量(7日間の平均±SD)】 9.8 ± 13.4 g(メジアン 3 g、幅 0-64.3 g)
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	食事中のビタミンK(4日間の平均±SD): 47 ± 44 $\mu\text{g}/\text{日}$ (メジアン 47 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、幅 7-377 $\mu\text{g}/\text{日}$)。
<医薬品の種類、摂取量>	ワルファリン(平均±SD): 4.0 ± 1.84 mg/日(メジアン 4.0 mg/日、幅 0.8-9 mg/日)の経口投与。
<試験方法>	4週間、日々の食事内容を詳細に記録し、食事中に含まれるビタミンKと脂肪含量を定量した。 INR、血漿中ビタミンKおよびトリグリセリド濃度、血漿中(R)-および(S)-ワルファリン濃度を毎週測定し、CYP2C9の遺伝子型を調査した。
<指標>	(1) INR、年齢、食事中のビタミンK含量、血漿中ビタミンK濃度、血漿中(R)-および(S)-ワルファリン濃度、血漿中トリグリセリド濃度との相関関係の評価。 (2) 年齢、血漿中(R)-および(S)-ワルファリン、トリグリセリド濃度、CYP2C9遺伝子型、食事中の脂肪、ビタミンK含量、アルコール消費量のうち、INRあるいは血漿中ビタミンK濃度にもっとも影響を及ぼす因子の同定。 (3) 患者間におけるワルファリン投与量の変動に影響を与える因子の同定。
<アウトカム・経過>	CYP2C9の遺伝子型は、34人がホモワイルドタイプ(*1/*1)、12人がヘテロタイプ(*1/*2)、6人がヘテロタイプ(*1/*3)、1人がヘテロタイプ(*3/*3)であった。 ワルファリン必要投与量は、ワイルドタイプで 4.75 ± 1.80 mg、*1/*2タイプで 4.13 ± 1.88 mg、*1/*3タイプで 2.86 ± 0.68 mg、*3/*3タイプで0.75 mgであった。ワイルドタイプのワルファリン投与量は、*1/*3タイプの場合に比べ有意に高値を示した($p=0.05$, 95% CI: 0.45-3.2)。それ以外においては、有意な差は認められなかった。 試験期間中(1、2、3、4週間目)において、血漿中(R)-と(S)-ワルファリン濃度に有意な変化は認められなかった。 INRは、年齢、食事中のビタミンK含量および血漿中ビタミンK濃度に対し、有意に負の相関関係を示した。 INRは、血漿中(R)-と(S)-ワルファリンとトリグリセリド濃度に対し、有意に正の相関関係を示した。 INRは、食事中の脂肪含量、アルコール摂取量とワルファリン投与量に対して相関関係を示さなかった。 INRに最も影響を与える因子は、食事中のビタミンK含量であった。回帰直線より、食事中のビタミンK含量の変化が $100 \mu\text{g}$ 未満の場合INRの変動幅は小さいが、4日間の平均ビタミンK含量が $100 \mu\text{g}$ 増加すると、INRが 0.2 減少することが示された。
<著者のコメント>	血漿中ビタミンK濃度は、食事中のビタミンK含量、血漿中(R)-ワルファリンとトリグリセリド濃度、アルコール消費量に対し正の相関関係を示した。 血漿中ビタミンK濃度は、血漿中(S)-ワルファリン濃度に対し負の相関関係を示した。回帰直線より、食事中のビタミンK含量が $100 \mu\text{g}$ 未満の場合血漿中ビタミンK濃度の変動幅は小さいが、血漿中ビタミンK濃度の上昇には他の因子の影響も加味する必要が考えられた。 ワルファリン投与量と食事中のビタミンK含量の間に、有意な相関関係は認められなかった。 53人の患者の1日あたりの食事中の平均ビタミンK含量(28日間の平均値)は、 $60 \mu\text{g}$ が18人で最も多く、次いで $75 \mu\text{g}$ が12人、 $30 \mu\text{g}$ が9人、 $45 \mu\text{g}$ が4人、 $90 \mu\text{g}$ が3人、 $105, 120, 165 \mu\text{g}$ がそれぞれ2人、 $135 \mu\text{g}$ が1人だった。
<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。

<図表>	<p>患者情報がTable 1(p. 350)にあり。 血漿中平均(R)-および(S)-ワルファリン濃度がTable II(p. 351)にあり。 INRに対する各パラメータの相関関係がTable III(p. 351)にあり。 年齢、食事中のビタミンKおよび脂肪含量、CYP2C9遺伝子型、血漿中(S)-ワルファリン濃度に基づくINRの回帰モデルがTable IV(p. 351)にあり。 INRと食事中のビタミンK含量との回帰直線がFig 1(p.351)にあり。 年齢、食事中のビタミンK含量、血漿中(R)-と(S)-ワルファリン濃度、トリグリセリド及びアルコール消費量に基づく血漿中ビタミンK濃度の回帰モデルがTable V(p. 351)にあり。 血漿中ビタミンK濃度と食事中のビタミンK含量との回帰直線がFig 2(p. 352)にあり。 28日の研究期間中の平均ビタミンK摂取量の度数分布がFig 3(p. 352)にあり。 年齢、食事中のビタミンK含量、CYP2C9遺伝子型に基づくワルファリン投与量の回帰モデルがTable VI(p. 352)にあり。</p>
<キーワード>	ワルファリン、INR、食事中のビタミンK、脂肪、抗凝固能の反応性、CYP2C9、相関関係
<併用による有害性>	なし(ビタミンKによる介入をしていない)。
<Abstractorのコメント>	<p>ワルファリンによる抗凝固治療が安定した患者を対象に、食事中のビタミンK含量、血漿中ワルファリン及びビタミンK濃度、ワルファリン投与量、CYP2C9遺伝子多型、INRの関係を調べた臨床試験である。これより、INRに最も影響を与える因子は食事中のビタミンK含量で、回帰直線より食事中のビタミンK含量が100 µg増加するとINRが0.2減少することが示された。従って、ワルファリン服用患者の食事からのビタミンK摂取量は、100 µg未満であれば安全かもしれない。また、ビタミンKは脂溶性ビタミンであり、その吸収には食事中の脂肪含量の影響も考えられたが、本研究では脂肪摂取量とINRの間に明確な関連性は見いだせなかった。さらに、ワルファリンによる抗凝固が不安定な患者を対象にした検討も必要かもしれない。</p>

通常の食事

<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>	Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation. Sconce E, Khan T, Mason J, Noble F, Wynne H, Kamali F. Thromb Haemost. 2005 May;93(5):872-5.
<PMID>	15886802
<研究対象>	<p>【患者背景】</p> <p>* 抗凝固能が不安定な患者: International normalized ratio(INR)の標準偏差(SD) > 0.5を示し、過去6ヶ月以内にワルファリン投与量を少なくとも3回変更した患者。</p> <p>* 抗凝固能が安定な患者: INRのSD < 0.5を示し、過去6ヶ月以内にワルファリン投与量の変更を一度も行っていない患者[抗凝固能が不安定な患者の年齢、性別、ワルファリン治療の適応疾患などの情報が一致した患者の以前の研究データ(PMID: 14717783)を使用]。</p> <p>【報告症例数/被験者数】52人(不安定な患者: 26人、安定な患者: 26人)</p> <p>【年齢】不安定な患者: 71歳(幅 27-84歳)、安定な患者: 70.5歳(幅 24-81歳)</p> <p>【性別】不安定な患者(男性: 11人、女性: 15人)、安定な患者(男性: 11人、女性: 15人)</p> <p>【原疾患】不安定な患者: 心房細動(22人)、深部静脈血栓症(4人)、安定な患者: 心房細動(21人)、深部静脈血栓症(5人)</p>
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	食事由来のビタミンK摂取量(2週間の平均値±SD): 不安定な患者(29±17 µg)、安定な患者(76±40 µg)。
<医薬品の種類、摂取量>	ワルファリン: 用量記載なし。
<試験方法>	2週間、日々の食事内容を詳細に記録し、食事中に含まれるビタミンKと脂肪含量を定量した。
<指標>	抗凝固能が不安定な患者と安定な患者において、ビタミンKおよび脂肪摂取量の比較、ビタミンKおよび脂肪摂取量とINRの関係
<アウトカム・経過>	<p>抗凝固能が安定な患者の2週間の平均ビタミンK摂取量は、不安定な患者よりも約2.6倍高値を示した(76 µg vs 29 µg)。ビタミンK摂取量は、不安定および安定な患者において、それぞれ2週間の研究期間中に有意な変化はなかった。ビタミンK摂取量に性差は認められなかった。</p> <p>ビタミンK摂取量のSDは、不安定な患者において安定な患者よりも有意に低値を示した($p<0.001$)。</p> <p>抗凝固能が不安定な患者の1および2週目のビタミンK摂取量の変化と、INRの変化との間には、有意ではないが弱い負の相関関係が認められた($r=-0.25$, $p=0.22$)。</p> <p>2週間の平均脂肪摂取量は、安定な患者において不安定な患者よりも有意ではないが高値を示した(66±24 µg vs. 56±11 µg, $p=0.06$, 95%CI: -0.3-21)。</p> <p>抗凝固能が安定および不安定な患者において、脂肪とビタミンK摂取量の間に有意な相関関係は認められなかった(安定: $r=0.075$, $p=0.72$. 不安定: $r=-0.178$, $p=0.38$)。</p>
<著者のコメント>	<p>本研究では、“摂取量の変動”を標準偏差(SD)で示したが、この値は不安定な患者に比べ安定な患者において有意に高値を示した。しかし、不安定な患者よりも安定な患者の方がビタミンK摂取量が多いので、安定した患者のビタミンK摂取量の変動は抗凝固能の安定性に影響していないと考えられる。これは、抗凝固能が安定した患者は、いつもビタミンKを多く摂取し体内にフィロキノン(ビタミンK₁)が十分貯蔵されているので、安定した凝固因子の活性化に対応できるためと考えられる。逆に、抗凝固能が不安定な患者では、ビタミンK摂取量が少ないので、日々のビタミンK摂取量のわずかな変化でさえ、活性型凝固因子(特に、第VII因子のように短い半減期を持つもの)の生成に対しだけた影響を与える、不安定になりやすいかかもしれない。</p> <p>抗凝固能が不安定な患者のビタミンK摂取量とINRの変化との間に負の相関関係が認められたが、サンプルサイズが比較的小さく試験期間も短いため、有意な差として検出できなかった。</p> <p>脂肪は、ビタミンKの吸収に作用して、ワルファリンの抗凝固能に影響を与える。脂肪が35 g以上含まれた食事を摂取すると、ビタミンKの経口バイオアベイラビリティが最大になるといわれている。本研究では、両群とも脂肪摂取量は参考データ(35 g)をはるかに超えていたが、両群間の脂肪摂取量に有意な差はなかった。これより、日々の脂肪摂取量の変動は、抗凝固能が不安定な患者における交絡因子ではないだろう。</p> <p>抗凝固能が安定および不安定な患者の背景(年齢、性別、原疾患)はほぼ一致しているので、これらの因子も両群間の抗凝固能の違いの原因にはならないだろう。</p> <p>本研究の患者は、少なくとも6ヶ月はワルファリン治療を受けているので、ワルファリン治療の開始時にみられる抗凝固能の変動性は除外できる。</p> <p>抗凝固能が安定した患者のビタミンK摂取量の幅は広く、不安定な患者のそれとも重なっているので、ただ単にビタミンKの摂取量に基づいて患者の抗凝固能の安定性を確定することはできないかもしれないが、本研究より、ビタミンKを十分に摂取すると抗凝固能の安定性を改善することは示された。また、ビタミンKの食品成分表を利用すれば、より安定したビタミンKを摂取するためのメニューの構想もできると主張されているが、このようなケアは患者やその看護人に対し困難であることも指摘されている。</p>
<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。
<図表>	患者情報がTable 1(p. 873)にあり。 2週間にわたるビタミンK摂取量がFigure 1(p. 873)にあり。
<キーワード>	ワルファリン、抗凝固能、不安定性、食事、脂肪、ビタミンK、INR
<併用による有害性>	なし(ビタミンKによる介入をしていない)。

<参考資料1:納豆の調理方法>

PubMedより

<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の適切な納豆の調理方法の検討
<論文情報>	Treatment of natto, a fermented soybean preparation, to prevent excessive plasma vitamin K concentrations in patients taking warfarin. Homma K, Wakana N, Suzuki Y, Nukui M, Daimatsu T, Tanaka E, Tanaka K, Koga Y, Nakajima Y, Nakazawa H. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2006 Oct;52(5):297-301
<PMID>	17190098
<背景と目的>	納豆は <i>Bacillus subtilis</i> で発酵させたポピュラーな日本の大豆食品であるが、ビタミンKを多く含み、納豆の摂食後も数日間にわたり小腸で <i>Bacillus subtilis</i> がビタミンKを合成するため、ワルファリン服用患者ではその摂取が制限されている。しかし、納豆は抗がん活性や抗酸化作用をもち、大豆に含まれるイソフラボンも重要な栄養素であることから、FDAは1日25 gの大さの摂取を推奨している。このように、納豆は大豆の一般的な供給源であり、多くの日本人が日常的に食べ、USAやヨーロッパにおいても広く利用されている。そこで、ワルファリン服用患者がビタミンKの急激な上昇を起さずに納豆が食べられるように、 <i>Bacillus subtilis</i> 含量を低下させるための適切な調理方法について検討した。
<研究対象>	【患者背景】参加者全員、毎日排便している 【報告症例数/被験者数】健常人32人 【年齢(平均±SE)】30.3±2.3歳、幅:21-60歳 【性別】男性:19人、女性:13人
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	納豆<有限会社タカノ食品会社(水戸、日本)>:50 g/パックを3日間摂取 ビタミンKシロップ<有限会社エーザイ(東京、日本)>:摂取量記載なし
<医薬品の種類、摂取量>	
<試験方法>	<納豆に含まれる <i>Bacillus subtilis</i> の数を減らすための5種類の調理方法> (1)Washing(水洗処理): <i>Bacillus subtilis</i> は納豆の表面にいるため、大豆の粘着表層を除去するために室温の水で洗った。 (2)Single-heat treatment(単回加熱処理): 納豆を100°C、15分の条件で加熱処理した。 (3)Double-heat treatment(反復加熱処理): 納豆を100°C、15分の条件で、途中1時間空けて2回加熱処理した。 (4)Double-boiling with short interval(短期間間隔を空けた反復煮沸処理): 納豆を100°C、15分の条件で、途中1時間空けて2回煮沸した。 (5)Double-boiling with a long interval(長期間間隔を空けた反復煮沸処理): 納豆を100°C、15分の条件で、途中12時間空けて2回煮沸した。 未処置の納豆は、コントロールとして用いた。 納豆摂取試験は2種類実施した。 (1): 納豆1パックを3日間朝食で摂食し、血液と糞を採取した。 (2): 納豆、煮沸した納豆(<i>Bacillus subtilis</i> が有意な減少を示した調理法)、ビタミンKシロップ(MK-4含有)の摂食後、経時的に採血した。
<指標>	試験(1)血漿中ビタミンK(フィロキノン:PK、メナキノン:MK-4、MK-7)濃度、糞中 <i>Bacillus subtilis</i> 数 試験(2)血漿中PK、MK-4、MK-7濃度
<アウトカム・経過>	3日間の納豆の摂取により、血漿中MK-7濃度は、摂取前に比べ摂取後12時間で有意に増加(15.80±1.57 ng/mL)し、4日目まで有意な増加が持続した(2日目:10.04±0.51 ng/mL、4日目:5.54±0.78 ng/mL)。納豆摂取により、血漿中PKとMK-4濃度に影響を与えたかった(図1)。 糞中 <i>Bacillus subtilis</i> 数は、納豆摂取前に比べ摂取後12時間で有意に増加(9.9±0.1 Log cfu/mL)し、2日目も高値を示し、その後徐々に減少した。8日目は、摂食前に比べ高値を示したが有意な差はなかった(8日目:3.5±1.2 Log cfu/mL vs. 摂食前:1.0±0.7 Log cfu/mL、図2)。 1 g中の未処置納豆には、9.7±0.1 Log cfu/mLの <i>Bacillus subtilis</i> が含まれていたが、Double-boiling(short interval)処置により5.1±0.3 Log cfu/mLとなり、 <i>Bacillus subtilis</i> 数が一番減少した(図3)。 未処置納豆摂取後の血漿中MK-7濃度は、摂取前(1.86±1.51 ng/mL)に比べ摂取後5時間において有意に増加(14.54±4.12 ng/mL)し、48時間まで有意な増加が持続した(8時間:7.29±2.20 ng/mL、24時間:6.97±2.60 ng/mL、48時間:5.37±1.94 ng/mL、図4)。 一方、Double-boiling(short interval)処置した納豆の摂取により、血漿中MK-7濃度が摂取前(1.61±1.11 ng/mL)に比べ摂取後5時間において有意に増加(4.02±0.82 ng/mL)し、24時間まで有意な増加が認められたが(8時間:3.46±0.83 ng/mL、24時間:4.22±1.51 ng/mL)、48時間は摂取前と有意な差がなかった(2.77±0.75 ng/mL)。また、double-boiling処置した納豆摂取後の血漿中MK-7濃度は、未処置の納豆の場合と比べ、急激な上昇が認められず安定した推移を示し、いずれの時間においても有意に低値を示した。 ビタミンKシロップ摂取後の血漿中MK-4濃度は、摂取前(0.13±0.01 ng/mL)に比べ摂取後5時間において有意に増加(11.22±4.04 ng/mL)したが、その後急激に減少した(8時間:3.52±0.79 ng/mL、24時間:0.36±0.06 ng/mL)。

	<p>納豆の摂取により、血漿中MK-7濃度のみ増加が認められた。大豆には少量のPKのみが含まれMK-7は含有されていないため、納豆摂食により認められた血漿中MK-7は<i>Bacillus subtilis</i>が小腸において合成したものと考えられる。また、4日目まで高い血漿中MK-7濃度が認められたのと同時に、糞中にも持続的に<i>Bacillus subtilis</i>が検出されたことから、<i>Bacillus subtilis</i>は小腸においてMK-7を合成していたと考えられる。また、興味深いことに、4と8日後に糞中の<i>Bacillus subtilis</i>数の標準偏差(SD)は大きかった。これはおそらく、小腸における<i>Bacillus subtilis</i>数には個人差があり、おそらく個々の排便、腸内細菌叢に依存しているため、納豆摂食後の血漿中MK-7濃度には顕著なバラツキが認められたと考えられる。また、納豆摂食後4日目においても糞中に<i>Bacillus subtilis</i>の有意な存在が認められたことから、納豆摂食後も<i>Bacillus subtilis</i>は数日間小腸に存在し続けると考えられた。</p> <p><i>Bacillus subtilis</i>数は、納豆の大豆の粘性表面を洗浄(washing)することによって顕著に低下した。これは、<i>Bacillus subtilis</i>が大豆の内側に移行せず表面に存在しているためである。また、加熱(heating)よりも煮沸(boiling)の方が<i>Bacillus subtilis</i>数を減少させるのに、さらに効果的であった。この煮沸した納豆摂取後の血漿中ビタミンK濃度のピーク値は、未処置納豆の場合に比べ顕著に低下し、急激な上昇もなく48時間まで安定した推移を示した。これは、大豆の表面に生息する<i>Bacillus subtilis</i>が煮沸により死滅あるいは除去されたためであろう。また、もともと納豆を好みこの試験に参加した被験者は、煮沸した納豆にも満足していた。</p> <p>大豆に含まれるイソフラボンは、熱に安定で抗酸化作用を持ち、抗がん作用や高齢者において骨粗鬆症の進行を妨げるなどの作用が報告されている。これらの作用は、ビタミンKの作用とは独立してγ-glutamyl carboxylaseのコファクターである。従って、納豆は日本だけでなくヨーロッパやアメリカにおいても健康食品として人気度が上昇していることから、ワルファリン服用患者においても納豆を食べができる調理方法を見つけたことは価値がある。しかし、実際ワルファリンを内服している患者のプロトロンビン時間に対し、茹でた納豆が影響を与えないかどうか検討すべきである。</p>
<著者のコメント>	
<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。
<図表>	<p>納豆摂食後の血漿中ビタミンK(PK, MK-4, MK-7)濃度推移がFig. 1(p. 299)にあり。 納豆摂食後の糞中<i>Bacillus subtilis</i>数の変化がFig. 2(p. 299)にあり。 5つの調理方法により処置された納豆に含まれる<i>Bacillus subtilis</i>数がFig. 3(p. 299)にあり。 未処置と茹でた納豆およびビタミンKシロップ摂取後の血漿中ビタミンK(MK-4, MK-7)濃度推移がFig. 4(p. 300)にあり。</p>
<キーワード>	納豆、煮沸、ビタミンK、MK-7、 <i>Bacillus subtilis</i>
<併用による有害性>	(ワルファリンを投与していないので有害作用なし)
<Abstractorのコメント>	ワルファリン服用中の患者でも摂取可能なビタミンK含量を低下させた納豆の調理方法についての検討である。煮沸した納豆の摂取により血漿中ビタミンK(MK-7)濃度は低下した。しかし、実際に抗凝固治療中の患者の血液凝固状態に対し悪影響を与えないかどうかについての検討は必須である。

<参考資料2:ビタミンKの供給源について>

PubMedより	
<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>	Human sources and absorption of vitamin K in relation to anticoagulation stability. Udall JA. JAMA. 1965 Oct 11;194(2):127-9.
<PMID>	5897315
<背景と目的>	クマリン系薬物による抗凝固治療の不安定性は問題となっているため、変動するプロトロンビン時間に応じてクマリン系薬物の用量を調節し、Quick'sプロトロンビンテストを継続する必要がある。多くの変動は毎日肝臓で利用されるクマリンとビタミンKの量にある。日々のワルファリン用量は処方箋によって管理されワルファリンの消化管吸收は完全であるが、日々利用されるビタミンK量は不明であり、この主要な供給源はまだ確立されていない。 長期にわたる抗凝固治療の不安定性の問題への一つのアプローチとして、抗凝固治療中の患者と健常人に対しプロトロンビンテストを行い、利用されているビタミンK量について調べた。
<研究対象>	【被験者数(患者背景)】 試験1:10人(健常人) 試験2:1人(抗凝固治療中の患者) 試験3と4:10人(抗凝固治療中の患者)
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	ビタミンKの投与量: 試験1:ビタミンK非含有の食事(3週間摂取、摂取量記載なし) 試験2:ビタミンK非含有の食事と、ビタミンKの豊富な食事(いずれも摂取量記載なし) 試験3:500 mgのフィトナジオン(Aqua Mephyton)の盲腸からの注入、あるいはフィトナジオンの経口投与 試験4:ビタミンK投与なし *ビタミンK非含有の食事→ビタミンKを含まない白米、ブラックコーヒー、グラニュー糖、ビタミンK非含有マルチビタミンカプセルに制限した。 *ビタミンKの豊富な食事→ホウレンソウ(1ポンド、約450 g)、豚レバー(0.6ポンド、約270 g)、後は要望通り。
<医薬品の種類、摂取量>	ワルファリン: 試験1:投与なし 試験2:5 mg/日 試験3と4:個々に一定量のワルファリンを摂取(用量記載なし)
<試験方法>	4つの試験において、毎週5日以上、Quickプロトロンビンテストを行った。 試験1:通常食の摂取後、3週間にわたりビタミンK非含有の食事を摂取した。 試験2:ビタミンK非含有の食事と豊富な食事を(通常食の摂取を間に入れて)2クール摂取した。 試験3:500 mgのフィトナジオンを盲腸から注入した(対照で、1人の別の患者のみ、同量のフィトナジオンを経口投与した)。 試験4:硫酸ネオマイシン(4 g/日)を3週間経口摂取した(主なビタミンKの供給源である腸内細菌合成の仮説を調べるために)。
<指標>	プロトロンビン時間
<アウトカム・経過>	<試験1> 平均プロトロンビン時間は、14.8秒(コントロール期間)から16.0秒(ビタミンK欠乏食の3週間)に有意に上昇した(Student t test, P<0.05)。 このうち1人は、プロトロンビン時間が16日目に20秒まで上昇し、白米の食事をトータルで30日間継続したにもかかわらず、その後正常まで低下した。 <試験2> ビタミンK非含有の食事摂取により、プロトロンビン時間は40秒まで急激な上昇を示したが、その後、高ビタミンK食摂取によりほとんど正常まで急落した。 <10 mgのフィトナジオン静脈内投与による解毒の有効性を図3に示した。> <試験3> 全患者(10人)のコントロール期間の平均プロトロンビン時間は24.6秒であるのに対し、フィトナジオン(500 mg)の盲腸注入後は25.9秒だった。 対照的に、1人の別の患者が同量のフィトナジオンを経口摂取した時、24時間後のプロトロンビン時間は22秒(コントロール期間)から14.5秒に低下した。 <試験4> プロトロンビン時間は、4人の患者で変化がなかつたが、他の6人においては適度に上昇した。 これら6人の患者の平均プロトロンビン時間は、24.4秒(コントロール期間)から30.0秒(3週間ネオマイシン処置)になり、たつた5.6秒であるが上昇した。

<著者のコメント>	<p>伝統的な考え方によると、"ヒトにおけるビタミンKは、通常消化管の細菌作用によって得ており、食事由来は比較的少量である"と、Sodemanによって述べられた。これは、ラット、犬、モルモットが食事性のビタミンK欠乏症に対し抵抗性を示すことが証明されたDamらの初期の実験に起因している。それからGreavesは、ラットはビタミンK非含有の食事を摂取している一方、糞便中にビタミンKの排泄が継続されていることを観察した。そして最終的には、PentlerとMecchiによって、腸内細菌は多量のビタミンKを合成することを発見された。しかし、Greavesらも、ビタミンK非含有の食事を与えたラットにおいて、結腸への胆汁の外科的シャント(直接吻合)を行うと、出血状態を引き起こすことを報告した。それから1959年、Barnesらは、ラットは自身の糞を摂食することによって食事性のビタミンK欠乏症に耐えていることを報告した。ビタミンK非含有の食事を2週間摂取したラットの食糞による予防は、プロトロンビン時間の即時上昇を引き起こした。これらの知見から、内因性のビタミンKは吸収されないことが示唆された。</p> <p>ヒトにおける本研究は、このアイデアを強く示唆するものである。10人の抗凝固治療中の患者は、盲腸に注入されたビタミンKが明らかに吸収されていなかった。そして、ネオマイシンを投与しても、10人の抗凝固治療中の患者のプロトロンビン時間のパターンに対し、一貫した作用を引き起こせなかった。この患者のうち6人は適度にプロトロンビン時間が上昇したが、これは、薬物の抗菌作用よりもむしろ、ネオマイシンによって引き起こされることで知られている吸収不良症候群の結果であるかもしれないが、いずれの作用の可能性も考えられる。</p>
<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。
<図表>	<p>10人の健常人において、ビタミンK非含有の食事に対する平均プロトロンビン時間がFig 1(p. 108)にあり。1人の抗凝固治療中の患者において、ビタミンK非含有および豊富な食事に対するプロトロンビン時間がFig 2(p. 108)にあり。</p> <p>1人の抗凝固治療中の患者において、ビタミンK非含有の食事に対しフイトナジオン静脈内投与したときのプロトロンビン時間がFig 3(p. 108)にあり。</p> <p>10人の抗凝固治療中の患者に500 mgのフイトナジオンを盲腸内注入したとき、並びに1人の別の患者に同量のフイトナジオンを経口投与したときのプロトロンビン時間がFig 4(p. 109)にあり。</p> <p>10人の抗凝固治療中の患者において、硫酸ネオマイシンを投与したときのプロトロンビン時間がFig 5(p. 109)にあり。</p>
<キーワード>	ワルファリン、ビタミンK、腸内細菌、食事、プロトロンビン時間
<併用による有害性>	
<Abstractorのコメント>	<p>抗凝固治療の不安定性の問題を解決する目的で、ビタミンKの供給源(食事由来あるいは腸内細菌合成が主流なのか?)について調べた論文である。ビタミンKの欠乏あるいは豊富な食事に含まれるビタミンK量が記載されていないが、ビタミンK非含有の食事を摂取した時のプロトロンビン時間の上昇は、健常人の場合1.2秒であったのに対し、ワルファリン服用中の患者の場合約15秒だった。これより、抗凝固治療中の患者は、健常人に比べビタミンK摂取量の変化に対しより感受性が高い。また、フイトナジオンを盲腸内注入した時、プロトロンビン時間に対する影響は僅かであったが、同量を経口投与すると24時間後のプロトロンビン時間は7.5秒低下したことから、食事由来のフイトナジオンの大部分は小腸で吸収されているだろう。</p>

<参考資料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報>

1 PubMedより	
<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>	Prospective study of supplemental vitamin K therapy in patients on oral anticoagulants with unstable international normalized. Ford SK, Misita CP, Shilliday BB, Malone RM, Moore CG, Moll S. J Thromb Thrombolysis, 24, 23-27, 2007
<PMID>	17323135
<背景と目的>	ビタミンK拮抗薬を摂取している患者の抗凝固能の安定性を獲得することは困難である。日々のビタミンK摂取量が変化するとinternational normalized ratio (INR)の変動を引き起こすが、INRが変動している患者は、安定な患者に比べビタミンK摂取量の少ないことも報告されている。また多くの患者は、併発疾患、治療や食生活の変化によっては説明できないINRの変動を示している。そのような患者に対し経口的ビタミンK補給が時々臨床で行われるが、その有効性に関する科学的なデータがまだない。そこで、ビタミンKの補給がINRの変動性を低下させるかどうかについて、前向き試験を行った。
<研究対象>	【患者背景】2005年7月から2006年6月の期間で、不安定なINRsの患者. * 不安定なINRs: 試験開始6ヶ月前からINRが3回治療域外になる、あるいは少なくともワルファリン投与量の変更が3回必要になるような変動するINRsと定義。 【報告症例数/被験者数】9人 【年齢】メジアン値: 50歳、幅: 32-77歳 【性別】男性: 3人、女性: 6人 【人種】白人: 6人、アフリカ系アメリカ人: 2人、アジア人: 1人 【原疾患】大動脈弁置換術(33%)、過去に静脈血栓塞栓症(56%)と心房細動(11%)歴あり
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	ビタミンK(Source Naturals, Scotts Valley, CA): 500 µg/日
<医薬品の種類、摂取量>	ワルファリン: メジアン値(42.5 mg/週)、幅(14.0-105.0 mg/週)
<試験方法>	9週間の観察期間(ワルファリン単独投与期間)後、ワルファリンとともに毎日ビタミンKを8週間内服し(ビタミンK併用期間)、週に一度INRを測定した。 INRの変動性として、ビタミンK補給前後の個々の患者のINRの標準偏差(standard deviation: SD)を求めた。
<指標>	INRのSDのメジアン値、幅、治療域INRに達するまでの時間、ワルファリン投与量の変化
<アウトカム・経過>	全患者(9人)で見ると、ビタミンKの補給によりINR変動性に有意な減少は認められなかった(ビタミンK補給前後のINRのSDの差のメジアン値: 0.03、幅: (-0.48, 1.06)、p=0.25)。 9人のうち5人の患者は、INR変動性の減少が認められた(SDの差のメジアン値は0.49)。 ビタミンK補給開始後、最初にINRが0.5かそれ以上減少した時間のメジアン値は3日だった(幅: 2-7日)。 ビタミンK補給開始後、治療域のINRに達した時間は2-35日で、メジアン値は14日だった。 ビタミンK補給開始後、ワルファリン投与量は6-95%の幅で増加し、メジアン値は50%だった。 試験期間中に、血栓症は認められなかった。しかし、ワルファリン単独投与期間中(8週目)、一度出血のイベントが生じた。これは以前二度にわたる消化管出血歴がある患者で、この出血が起る7日前のINRは2.7だった。しかし、ビタミンK併用期間は出血が起らなかった。
<著者のコメント>	本試験では、500 µg/日のビタミンK補給により、INRの変化の大きさやワルファリンの增量が必要になるなど予測できない影響があった。例えば、高用量のビタミンK補給により、多くの患者が治療域のINRに達するためにワルファリンの增量が必要となり、最大で95%増加した患者もいるが、最小では6%だった。また、INRが治療域に達するために35日間のビタミンK補給を要する患者もいた。 一部の患者は、INR変動性の減少が認められたが、ビタミンK摂取により、ワルファリン增量が必要になった。その時は注意深くを行い、INRの測定を頻繁に行うことが必要である。 本試験の問題点として、被験者数が少ないため、ビタミンK補給前後の差を正確に見積もるには限界があった。さらに、ビタミンK補給の効果を観察する期間も短すぎるので、さらに長期にわたり大規模に実施する必要がある。ビタミンKの補給後、患者の多くはINRが治療域に達するまでに必要な時間が延長したため、ビタミンK補給後の比較期間が短かった。最も問題なのは、予想したよりも観察期間中のINRの変動性が小さかったことである。一般的に、INRの測定は2-4週毎に実施するが、本研究では週に一度と頻繁に行った、また自宅で測定可能なINRモニタリング装置を使用したなど、研究のデザインに原因があるかもしれない。これに加え、試験管理者が試験登録時に把握できなかった服薬コンプライアンスの悪い患者が、試験期間中に改善した可能性もある。いずれにせよ、これらのバラツキを減少するために、プラセボ群を含めて再度行う必要がある。 今回の試験で用いたビタミンK500 µgの投与量の選択基準として、低用量(100 µg)のビタミンK、あるいは推奨量(RDA)である60-80 µgのビタミンKを使用すると、消化管でビタミンKの吸収が低下する可能性やビタミンKの高い代謝能が原因でINRの安定性に対するビタミンKの作用が明確にならないためである。しかし、500 µgのビタミンKを摂取した場合、INRはビタミンK摂取開始後7日以内に減少する可能性があり、特にこの期間は頻回にINRをモニタリングする必要がある。

<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。
<図表>	ビタミンK補給前後の全患者のINRの変動性がそれぞれTable 1とFig. 1(p. 25, 26)にあり。 ビタミンK補給により、INR変動性の低下した患者のみの結果がFig. 2(p. 26)にあり。 ビタミンK補給により、全患者のINRとワルファリン用量の変化がTable 2(p. 26)にあり。
<キーワード>	ワルファリン、INRの変動、ビタミンK、経口投与
<併用による有害性>	ビタミンKの経口投与による血栓症はなし。 観察期間中に1人の患者が出血を起こしたが、ビタミンK併用期間中は起こらなかった(もともと消化管出血歴がある患者)。
<Abstractorのコメント>	不安定INRの患者を対象に、INR変動性に対するビタミンK補給効果を検討した臨床試験である。ビタミンK補給前のINR変動性が小さいため、その影響が検出されにくい結果となったが、ビタミンK補給はINR変動を減少させる傾向があると考えられる。しかし、本試験は被験者数が少なく、観察期間も短かったため、大規模な検討が必要である。また、ビタミンKの投与量が一律500 µgでRDAに比べ比較的高用量を用いている。本試験では血栓症等の有害作用は認められなかつたが、個々の患者のINR変動性の程度や食生活に応じてビタミンK必要量が異なることも考えられるので、詳細なビタミンK投与量設定の検討も必要と思われる。

<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>	Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. Sconce E, Avery P, Wynne H, Kamali F. Blood. 2007 Mar 15;109(6):2419-23
<PMID>	17110451
<背景と目的>	ワルファリン服用患者の半分は治療域内に安定せず、その結果、血栓塞栓症や出血のリスクが増加する。その理由として、併発疾患や併用薬、服薬コンプライアンスなどが抗凝固能に影響を与えるが、大部分は原因不明である。ところで、食事由来のビタミンK摂取量が変化するとワルファリンの抗凝固能に影響を与え、ビタミンK摂取量が減少すると短期間であってもワルファリン過敏症を引き起こしたり、逆に増加するとその後数日にわたり抗凝固能が低下してしまう。そこで、“ビタミンKの経口的補給は、ビタミンKの体内貯留を増加し日常的な食事由来のビタミンK摂取による変動を低下させることによって、抗凝固能を安定化させる”という仮説を立て、研究を行った。
<研究対象>	【患者背景】血栓塞栓症予防のためにinternational normalized ratio (INR) 値が2.0-3.0になるようにワルファリン治療を少なくとも9ヶ月受けているが、INRが不安定な患者。* 不安定なINR: 試験開始6ヶ月前に、少なくともワルファリン投与量の変更を3回行い、INRのSDが0.5より高値を示すと定義。 【報告症例数/被験者数】70人(対照群: 35人、ビタミンK補給群: 35人)。* 試験期間中、対照群の2人は研究から離脱したため、最終的な解析から除外した。 【年齢】 対照群: 男性(72.5歳、幅62-85歳)、女性(76歳、幅45-86歳)。 ビタミンK補給群: 男性(76歳、幅58-82歳)、女性(73歳、幅58-83歳)。 【性別】対照群: 男性18人、女性17人。ビタミンK補給群: 男性17人、女性18人。 【人種】白人 【原疾患】心房細動 【INRのSD】 0.83 ± 0.48 (平均±SD)
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	ビタミンK: $150 \mu\text{g}/5 \text{ mL} / \text{日}$ (RDAのおよそ2倍に相当し、且つ統計的に有意なINR値の低下を引き起こさないビタミンKの用量)。対照群は5 mLのプラセボ。
<医薬品の種類、摂取量>	ワルファリン(初期投与量): 対照群($3.3 + 1.5 \text{ mg}$)、ビタミンK補給群($3.8 \pm 1.6 \text{ mg}$)
<試験方法>	いずれも6ヶ月間、1日1回内服し、試験開始6ヶ月前後においてINRを測定した。
<指標>	【第一エンドポイント】試験開始6ヶ月前と試験開始6ヶ月後のINRの標準偏差(SD)の比較 【第二エンドポイント】基準のINRの中に入っている時間の割合、ワルファリンの投与量変更の回数、試験前に比べ試験後に抗凝固能のコントロールが改善した患者数、出血や脳卒中を含めた血栓塞栓症の種類や回数の評価
<アウトカム・経過>	70人の患者のうち、2人は研究から離脱した(1人は他の疾患を併発、もう1人は死亡)。いずれも研究とは関連のない症例だった。後に、2人とも対照群と判明したため、最終的な解析からは除外した。それ以外の患者は、試験期間中に副作用の発現は認められなかった。 試験開始1週間後のワルファリン投与量は、ビタミンK補給群で $16 \pm 15\%$ (平均±SD)(0日目: $3.8 \pm 1.6 \text{ mg} \rightarrow$ 7日目: $4.4 \pm 1.8 \text{ mg}$)、対照群で $1.5 \pm 8.3\%$ (0日目: $3.3 + 1.5 \text{ mg} \rightarrow$ 7日目: $3.4 \pm 1.5 \text{ mg}$)増加した。また、ビタミンK補給群において、ワルファリン投与量の変更回数のメジアン値は、対照群に比べ有意に低かった。 両群の抗凝固能は試験開始6ヶ月前に比べ試験後において有意に改善したが、ビタミンK補給群の方が対照群に比べ、INRのSDが約2倍減少($-0.24 \pm 0.14 \text{ vs } -0.11 \pm 0.18; p < 0.001$)し、治療域に入った時間の割合が約2倍有意に増加($28 \pm 20\% \text{ vs } 15 \pm 20\%; p < 0.01$)した。 ビタミンK補給群において、抗凝固能のコントロールが改善したのは35人中33人だった。このうち19人はINRのSDが0.5より低値を示し、臨床的に最も安定した抗凝固能に分類された。けれども、対照群においては、抗凝固能がある程度改善したのは33人中24人であり、最も安定した抗凝固能に分類されたのはたった7人であった。 ビタミンK補給群の平均血漿中ビタミンK濃度は、試験開始前に比べ有意に増加し、また試験前後で差がなかった対照群よりも有意に増加した($1502 \pm 659 \text{ pg/mL} \text{ vs. } 619 \pm 210 \text{ pg/mL}; p < 0.001$)。

ワルファリンによる抗凝固反応が不安定な患者は、安定な患者に比べビタミンK摂取量が少ない。つまり、ビタミンK摂取量が多く、体内の貯蔵がより多い患者は、抗凝固のコントロールが安定していることが示唆されている。逆に、日々のビタミンK摂取量が少ないと、体内のビタミンK貯蔵が低下し、日々のビタミンK摂取量が少し変化しただけで、生理的なレベルにおいて、凝固因子に対しより大きな変動として捉えられ、不安定になりやすい。

本結果から、ワルファリン服用患者が150 µgのビタミンKを日常的に補給すると、より安定した抗凝固能を得た。対照群においても半数以上の患者はある程度抗凝固能が改善したが、これは少なくとも一部は、INRモニタリング回数が増えたり、試験に参加することになったため、患者の服薬コンプライアンスが改善した結果かもしれない。しかし、抗凝固のコントロールが改善されれば、INRモニタリング回数や治療費も徐々に減少し、患者のQOLは向上するだろう。

ビタミンKを不適切かつ不定期に摂取することは、経口抗凝固治療のコントロールだけでなく、血管石灰化の予防、血管修復、骨代謝に関わるGIaタンパクの活性化にも密接な関係がある。本研究においても、ビタミンKの補給はワルファリンの增量を伴ったため、骨脆弱性、骨粗鬆症による骨折、動脈石灰化のリスクが増加することが理論上考えられる。しかし、そのようなリスクに関するエビデンスはまだないので、ビタミンKの補給により抗凝固能が安定することや、脳虚血や出血のリスクが減少することについての重要性を普及させるべきである。

<著者のコメント>

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。

<結論>

患者情報をまとめた表がTable 1(p. 2420)にあり。

ビタミンK補給群と対照群の抗凝固コントロールを比較した結果がTable 2(p. 2421)にあり。

<キーワード>

ワルファリン、INRの変動、ビタミンK、経口投与

<併用による有害性>

ビタミンKの補給による副作用の発現なし

<Abstractorのコメント>

抗凝固のコントロールが不安定な患者を対象に、ビタミンKの補給効果を検討した臨床試験である。ビタミンKの摂取開始後6ヶ月にわたり経過を観察しているが、ビタミンKによる有害反応は認められていない。また、対照群においてもある程度有意な抗凝固能の改善効果が認められているが、INR変動が低下した患者数はビタミンK補給群の方が多い。抗凝固能が安定しないと、INRを頻繁に測定したりワルファリンの投与量設定も困難になり患者の負担も増えることから、ビタミンKの日常的な補給は重要であるが、ワルファリンによる治療効果を妨げないような適切なビタミンK摂取量の設定が必要である。ただ、著者らもコメントしているように、ビタミンKの摂取に伴うワルファリン增量の骨代謝への影響について検討が必要かもしれない。

<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>	Low-dose vitamin K to augment anticoagulation control. Reese AM, Farnett LE, Lyons RM, Patel B, Morgan L, Bussey HI. Pharmacotherapy 25: 1746-1751, 2005
<PMID>	16305294
<背景と目的>	<p>長期にわたる抗凝固治療においてワルファリンは日常的に利用されているが、外来患者として長期処方される薬物の中で危険性が高いかもしれない。長期抗凝固治療の合併症には、頭蓋内出血のような重大な出血のイベントも含まれているため、ワルファリン服用患者は頻繁に血液凝固能をモニタリングすべきであり、ワルファリン用量は注意深く調節すべきである。</p> <p>一部のワルファリン服用患者において、注意深くフォローアップし用量を調節しているにもかかわらず、international normalized ratio(INR)の予測できないコントロール不良な変動が続いている。この変動は合併症に関連する。それゆえ、INRの変動を低下させ、INRの安定性が改善できれば、ワルファリン治療に関連した重大な出血の合併症も大幅に低下できるかもしれない。アルコール摂取、喫煙、併発疾患、相互作用を起す薬剤、身体的活動の変化等のいくつかのファクターが抗凝固の安定性に影響を与える可能性がある。</p> <p>加えて、ビタミンK摂取の変化(例えば、食事や抗生素治療)はINR変動の重大な原因としてよく認識されている。</p> <p>本研究の目的は、INRの大きな変動を軽減することが出来ない8人の選別された患者において、低用量のビタミンKの経口摂取によるINRの安定化作用について調べた。</p>
<研究対象>	<p>【患者情報】抗凝固治療のためワルファリン服用中であり、食事、ワルファリン用量、身体的活動レベル、併発疾患あるいは併用薬の変更など特定可能な変化に関連しない理由でINRが変動している患者。これらの患者は意欲的で治療に関心を持ち、INRのコントロールの欠如に苦痛を感じていた。3人は凝固亢進状態だった。2人に抗カルジオリビン抗体が認められ、1人は脳卒中歴があり、もう1人は末梢動脈閉塞性疾患で血栓症の合併症のため大腿切断が必要だった。</p> <p>【報告症例数/被験者数】8人 【年齢】65歳(幅:45-79歳) 【性別】男性:3人、女性:5人 【原疾患】人工心臓弁(3人)、冠動脈疾患(1人)、心房細動(1人)、静脈血栓症(2人)、動脈血栓症(3人)。 【既往歴】血栓塞栓症歴あり(4人) 【ワルファリン服用期間】21.7ヶ月(幅:5-40ヶ月)</p>
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	ビタミンK: 100 µg/日 (RDAで定めている80 µgに近く、アメリカにおける通常のビタミンK摂取量が約60-90 µgのため) * 1人の患者のみ、100 µg/日のビタミンKを18週間補給し、その後200 µg/日に增量した。
<医薬品の種類、摂取量>	ワルファリン: 用量記載なし
<試験方法>	INRが上昇する、あるいは標的INRを大幅に下回らないときのみ、抗凝固の管理者に従い患者はビタミンK摂取を開始した。
<指標>	ビタミンK補給前後でINRの標準偏差(SD)の比較。 ビタミンK補給前後で治療範囲内になったINR数と割合の評価。
<アウトカム・経過>	<p>ビタミンK補給開始後、殆どの患者のINR変動は低下した。</p> <p>データポイント数は少ないが、2人の患者(患者2[p=0.031]と患者4[p=0.047])のみ、ビタミンK補給開始前後のINRに統計的有意差が見られた。INRの標準偏差を全患者で比較すると、統計的に有意に低下した(p=0.039)。</p> <p>ビタミンK補給前に比べ、補給後においてINRは指定された治療域により多く入った。</p> <p>補給後、1人の患者のみ治療範囲内になったINRは少なかったが、1人の患者はINRが全て治療範囲内だった。</p> <p>全体では、治療範囲内になったINRの絶対数は18%から24%に増加し、23%の絶対的増加あるいは128%の相対的増加だった。標的範囲±0.2の中に入ったINR数は32%から57%に増加し、25%の絶対的増加あるいは76%の相対的増加だった。</p>

	<p>特定不能な理由のため経口抗凝固状態が不安定になった少数の患者において、ビタミンK補給開始の作用を報告した。患者は、意欲的で固守する患者を注意深く選別したので、抗凝固治療を受けている標準的な患者を反映していない恐れがある。加えて、血栓塞栓症に対する多数のリスクファクターがあるため、INRの低下を避けるために殆どの患者の標的INR範囲は通常よりも高く設定されていた。INRの変動に対する同定可能な理由は、ビタミンKを補給する前に注意深く除外した。</p> <p>ビタミンK補給を開始する前に、INRのデータポイント数を常に同じにしなかった。従って、範囲内になったINR数は、得られたINR数に影響されるかもしれない。例えば、もしINRが月1回ではなく週1回で測定し、全INRが範囲内に入ると、週1の方法では4回示し、月1の方法よりも多くのINRが範囲内に入る。この数学的現象があるため、著者らは多くの方法でデータを調べた。範囲内になったINR数と割合は、ビタミンK補給により増加した。INRの標準偏差は、補給開始により減少し、測定したINR数によって影響を受けていない。加えて、患者がビタミンK補給によりいったん安定化すると、INRの測定の頻度は、実際、補給開始前よりも減少した。患者1、5、6は、外科的処置のためにフルファリン用量を調節したので、彼らの4つのINRは指定された治療域よりも意図的に低下していた。外科的処置前後のデータポイントを除くと、範囲内に入ったINR数は大幅に増加し、さらにビタミンK補給開始後に測定したINRの標準偏差は低下した。患者数が少ないので、これらのデータポイントがそのままあっても、抗凝固コントロールの改善は統計的に有意であった($p<0.05$)。</p>
<著者のコメント>	<p>殆どの患者は、ビタミンK補給により抗凝固が改善された。しかし、患者6はINRの標準偏差が減少せず範囲内に入ったINR数も増加しなかった。この患者はループスアンチコアグレント(内因系血液凝固反応を延長させるリン脂質依存性の自己抗体)があり、INR測定を妨害する。また、この患者の反応性欠如の他の可能性として、使用したビタミンKが比較的低用量だったかもしれない。北アメリカにおいては、高用量の300-500 μgのビタミンKを日々摂取することが報告されている。さらに、患者6は、過機能性甲状腺結節も見られ、抗凝固コントロールの不安定性に起因していたかもしれない。</p> <p>患者4は、反応性が欠如していたためビタミンKを增量した。この患者は45歳で脳静脈洞血栓症だった。臨床的に凝固亢進状態が疑われたが、全検査結果は陰性だった。試験開始前、患者には血栓症の拡大と新しい血栓があり、このイベントがあったときのINRは1.4(標的範囲 2.8-3.8)だった。このように、ビタミンK補給の開始前の患者のINRの変動はしばしば標的範囲の最低限界以下だったため、低分子量ヘパリンのブリッジ療法が必要だった。最初、100 μg/日のビタミンK補給により、治療範囲の最低限界を下回るINR数は最小限になったが、変動の頻度は変わらなかった。100 μg/日のビタミンKを18週間服用した後、用量を200 μg/日に増加した。この時点で、患者のINRの変動は大幅に低下した。用量を増加しても治療範囲内のINRに即座にならなかつたが、フルファリン用量を注意深く減少しながら、INRの低下を避けることが出来た。</p> <p>この後ろ向き解析のほとんどの患者において、ビタミンKの日々の経口的補給の開始後にINRが安定化したことから、抗凝固のコントロールを改善するための価値ある戦略と思われるが、ビタミンK補給は最初の1-2週間以内にINRを大幅に低下させるので、この治療はINRが上昇したときのみ導入すべきかもしれない。さらに、頻繁なフォローアップと注意深いフルファリン用量の調節が必要である。</p>
<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。
<図表>	<p>患者情報がTable 1(p. 1748)にあり。 100 μg/日のビタミンKの経口補給前後において、治療域になったINRがTable 2(p. 1748)にあり。 ビタミンK補給前後のINRの個々の患者の経時変化がFigure 1(p. 1749)にあり。 ビタミンK補給前後のINRの標準偏差がTable 3(p. 1750)にあり。</p>
<キーワード>	フルファリン、INRの変動、ビタミンK、経口投与
<併用による有害性>	ビタミンKの併用による有害作用の記載なし。
<Abstractorのコメント>	抗凝固状態の変動を改善するため、低用量(100 μ g)のビタミンKを日々経口的に補給した患者のレトロスペクティブ分析である。INRの測定頻度やビタミンKを投与するタイミングが患者ごとに異なるが、全体的に結果を見ると、100 μ gのビタミンK補給によりINRの変動が低下し、抗凝固状態が安定化している。従って、原因不明の理由でINRが変動している患者に対し、ビタミンKを補給することは有用な方法であると思われるが、原疾患によりINRの治療域の設定が異なるので、個々の患者に対し適切なビタミンK補給量の設定が重要であろう。

<参考資料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	PubMedより
<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な、一定量のビタミンKを含む食事を示した。
<論文情報>	Dietary vitamin K ₁ and stability of oral anticoagulation: proposal of a diet with constant vitamin K ₁ content. Booth SL, Charnley JM, Sadowski JA, Saltzman E, Bovill EG, Cushman M. Thrombosis and haemostasis 1997 Mar;77(3):504-9.
<PMID>	9066002
<研究対象>	
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	アボカド、混合野菜、ブロッコリー、詳細不明の日本食、レバー
<医薬品の種類、摂取量>	ワルファリン
<試験方法>	<p>1. 文献調査 クマリン、ワルファリン、アセノクマロール、フェンプロクモン、食事、ビタミンK(coumarin, warfarin, acenocoumarol, phenprocoumon, diet, vitamin K)のキーワードを利用して、MedlineとBiological Abstract (1966-1996)より英語の論文を調査した。 ビタミンK摂取に起因する不安定な抗凝固治療の症例報告を、主に2つのカテゴリーに分類した: 1) 食事による経口抗凝固薬の抵抗性、あるいはビタミンK₁の豊富な食品の消費に関連した“低抗凝固状態” 2) 食事からのビタミンK₁摂取の低下に関連した“過剰な抗凝固状態”</p> <p>2. メニューのデザイン この食事はもともと、若年および高齢者のうち、様々な食物源からのビタミンK₁の相対的バイオアベイラビリティを調べる代謝研究の一部として作成された。 食事を設定した主な基準は、ビタミンKの現在のRDAに近づけるようにし、ビタミンK₁として70-100 µg/日とした。 この食事は、50歳以上の高齢者に対し確立されている現在の主要および微量栄養素のRDAを満たすように考案された。 代謝研究と経口抗凝固治療中の患者に使用する可能性の双方において、嗜好やコンプライアンスをサポートするため、アメリカでもっとも一般的に利用されている食品を選択した。多様な食事の選択によって、栄養分を強化した朝食用シリアルは含まれているが、現在の栄養必要量はサプリメントの使用なしに満たされていた。食事のデザインに際しもうひとつ重要なことは、食事中のビタミンK₁含量を変えずに、エネルギーを供給する食品量に関して十分な柔軟性がある交換システムを作成することである。 これは体重を維持する目的の食事として設計されているため、良いエネルギー源であるがビタミンK₁が低い食品なので、幅広いエネルギー必要量(7530-15070 kJ/d。* 1 kcal=4.186 kJ)とすると、1800-3600 kcalに相当)を満たすように調節した。 食品中のビタミンK₁含量は、既に公表されたHPLCデータを用いて^{1, 2, 3)}、生の食材や複合食品の直接解析はHPLCを利用した⁴⁾。他の全ての栄養素測定は、ミネソタ大学(ミネアポリス、MN)のNutrition Coordination Centerで開発されたMinnesota Nutrient Data System software(Food Database, version 6A; Nutrient Database, version 21, 1993)を利用して計算した。 全てのレシピは、タフツ大学のMetabolic Nutrition Laboratoryで準備し、試験した。各メニューは、Nutrition Laboratoryのスタッフメンバーによって味、外見、調理のしやすさ、全体的な美味しさを評価した。食事に含まれるビタミンK₁含量を確認するために HPLCにより解析した。</p>
<指標>	<p>1. 食事中のビタミンK₁とクマリン系経口抗凝固薬 食事による経口抗凝固薬の耐性、低凝固状態あるいは過剰な凝固状態に関する報告は、経腸や非経口栄養剤、および特別な食品(アボカド、混合野菜、ブロッコリー、詳細不明の日本食、レバー)に集中していた。ここに要約した全ての報告は、北アメリカにおいて最も広く処方されている経口抗凝固薬であるワルファリン服用中の患者に関連していた。 原則として、これらの食事由来のビタミンK₁の日々の摂取は、現在のRDAの1.0 µg/kg体重/日を大きく超える。しかし、単一の食品が低凝固あるいは過剰な凝固作用の原因として同定された時、文献内には矛盾があった(例えば、ある食品の摂取により低凝固状態や高凝固状態になった症例報告であったが、本当にワルファリンによる抗凝固作用に影響を及ぼしうるようなビタミンK₁が食品中に含まれていたのか?など)。 食事由来のビタミンK₁-ワルファリンとの相互作用に関する臨床報告において、大きな印象の一つが“ワルファリン治療の開始や安定化した後、しばしば自分で考案した減量目的の食事”である。ワルファリンに対する拮抗作用は、患者が減量目的で緑色葉野菜中心の食事を開始したときに報告されている。Pedersenら^{文献5)}やOversenら^{文献6)}は、ビタミンK₁を高濃度に含む緑色のアブラナ科の野菜は抗凝固治療に対し拮抗作用を示すが、ビタミンK₁含量の低い野菜では認められなかったことを論じている。対照的に、Karlsonら^{文献7)}は、緑色葉野菜の単回摂取はプロトロンビン時間を有意に変化させなかつたことを報告している。食事由来のビタミンK₁の影響が用量依存的で、拮抗作用が認められる前に慢性的な摂取が必要かどうか、現在のところは不明である。 経口抗凝固薬のコントロールの不安定性を引き起こす野菜摂取の季節的影響にも注目している。これは緑色野菜中の高ビタミンK₁含量に起因することが生物学的にもっともらしいが、食事摂取データは逸話的あるいは市場での販売に基づいており、正確な摂取量は見積もっていない。</p> <p>2. メニュー Table 2に示したメニューは、ワルファリンによる経口抗凝固治療薬服用中の患者に対し、Du Pont Pharmaによって作成された現在の食事勧告に従った8400 kJ(約2000 kcal)のメニューの見本である。また、メニューの多様性を増やすため、ビタミンK₁が70-140 µg/日になるような食品の代替例もTable 3に示した。 ビタミンKの相対的バイオアベイラビリティを調べた代謝研究では、Table 2で示したメニューとTable 3に掲載した代替品を利用して、3日間の交代制の食事を設定した。3つの個々のメニューにおいて、計算されたビタミンK₁含量(平均±SD)は98±6 µgだった。これらの3つの食事は12ヶ月にわたって10回の個々の機会に準備した時、ホモジネートをHPLCで解析すると、平均ビタミンK₁含量は100±12 µgだった。著者らの代謝研究では、ビタミンKの変動を少なくするため、凍結した野菜を多量に購入した(新鮮野菜の栄養素含量の変動幅は大きいため)。 混合食品の場合、もしそれらがこのビタミンを豊富に含む大豆、オリーブ、キャノーラ油を利用していたら、多量のビタミンK₁を含むかもしれない、最も一般的で商業的に使用された植物油は、植物油の中で最もビタミンK₁含量が高いことでも知られている大豆だった。しかし、商品で使用された植物油の実際のタイプは、時価や供給性の変動のため食品ラベルでしばしば特定できないので、ビタミンK₁摂取の変動が起る原因として認識すべきである。 サラダドレッシング、マフィンや混合食品のような自家製レシピで利用した油のタイプは、食事の全体的な脂肪含量を変更せずに食事中のビタミンK₁含量の調節が可能である。食事から特定の油を除去せずにビタミンK₁摂取を低下させるための一つの戦略として、2日間日光あるいは蛍光灯に油を曝すと、ビタミンK₁の46-94%が破壊されることが報告されている。</p>
<アウトカム・経過>	

<著者のコメント>	<p>多くの症例報告は、食事由来のビタミンK₁-経口抗凝固薬との相互作用を示唆するものであったが、ビタミンK₁に対する初期の食品成分データベース固有の不十分さにより、それらの相互作用には矛盾があつた。</p> <p>代謝研究からの知見より、ビタミンK状態は一部は最近の食事摂取により決定され、血漿中ビタミンK₁レベルは一定量のビタミンK摂取により数日以内に安定化することが示唆された。それゆえ、最近の食事からのビタミンK₁摂取は日常的にビタミンKの栄養状態の平衡を維持するために重要である。ワルファリン用量が1 mgと低用量の使用傾向を考慮すると、食事からのビタミンK₁摂取のモニタリングは重要なかもしない。</p> <p>ビタミンKのRDAは凝固タンパクの機能に基づいているが、必要なビタミンK量は骨を含め肝外のビタミンK依存性タンパクにおいて優勢であることが証明されている。長期間にわたるワルファリン治療中の男性患者において、骨ミネラル濃度が有意に減少したことも報告されている。それゆえ、現在のRDA以下のビタミンK₁を食事から慢性的に摂取することは、ワルファリンの拮抗作用によって悪化し、健康な骨に対し長期的影響が及ぼされるかもしない。</p>
<結論>	<p>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K₁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K₁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ない。</p>
<図表>	<p>食事由来のビタミンK₁とワルファリンとの相互作用を報告した症例報告がTable 1(p. 505)にあり。</p> <p>ワルファリン服用中の患者に対し、現在のRDAの1 µgビタミンK₁/kg体重/日に相当するサンプルメニューがTable 2(p. 506)にあり。</p> <p>ワルファリン服用中の患者に対し、70-140 µg/日のビタミンK₁を維持するサンプルメニューの代替食品がTable 3(p. 507)にあり。</p>
<キーワード>	ワルファリン、ビタミンK ₁ 、文献調査、食事のメニュー
<併用による有害性>	症例報告の文献調査より、食事由来のビタミンK ₁ との併用により、低凝固状態あるいは過剰な凝固状態が引き起こされた。
<Abstractorのコメント>	<p>食事由来のビタミンK₁とワルファリンとの相互作用に関する症例報告を要約し、ワルファリン服用患者に理想的なビタミンK含量が安定した食事メニューをデザインした論文である。文献調査の対象は症例報告のみで、相互作用の報告された食品中のビタミンK₁含量は幅があり、それらの相互作用の原因がビタミンK₁摂取に起因するのか疑わしい症例もあったので、著者らは、初期の食品成分データの不十分性に原因があると指摘していた。しかし、それに加え、普段の食生活等の患者背景や、ビタミンK含有食品の摂取期間や頻度に関連する可能性もあるだろう。また、ワルファリン服用患者に推奨されるようなビタミンK₁含量を一定にしたメニューは臨床現場において利用しやすいと考えられるので、これらを参考にして日本食による日本人向けのメニューの作成も必要かもしない。</p>
<引用文献>	<p>文献1): Booth SL, Sadowski JA, Weihrauch JL, Ferland G. Vitamin K₁ (Phylloquinone) Content of Foods: A Provisional Table. J Food Compos Anal 1993; 6: 109-20.</p> <p>文献2): Ferland G, MacDonald DL, Sadowski JA. Development of a diet low in vitamin K₁ (phylloquinone). J Am Diet Assoc 1992; 92: 593-7.</p> <p>文献3): Booth SL, Sadowski JA, Pennington JAT. Phylloquinone (Vitamin K₁) Content of Foods in the U.S. Food and Drug Administration's Total Diet Study. J Agric Food Chem 1995; 43: 1574-9.</p> <p>文献4): Booth SL, Davidson KW, Sadowski JA. Evaluation of an HPLC method for the determination of phylloquinone (vitamin K₁) in various food matrixes. J Agric Food Chem 1994; 42: 295-300.</p> <p>文献5): Walker FB. Myocardial infarction after diet-induced warfarin resistance. Arch Intern Med 1984; 144: 2089-90.</p> <p>文献6): 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.</p> <p>文献7): Ovesen L, Lydach S, Idorn ML. The effect of a diet rich in brussels sprouts on warfarin pharmacokinetics. Eur J Clin Pharmacol 1988; 33: 521-3.</p>

<参考資料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	PubMedより
<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>	Vitamin K: a practical guide to the dietary management of patients on warfarin. Booth SL, Centurelli MA. Nutr Rev. 1999 Sep;57(9 Pt 1):288-96.
<PMID>	10568341
<研究対象>	
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	
<医薬品の種類、摂取量>	
<試験方法>	
<指標>	
<アウトカム・経過>	
<著者のコメント>	<p><ワルファリンによるビタミンKの拮抗> ビタミンK₁として知られているフィロキノンは、ワルファリンの作用を是正するために1-10 mg/日の用量が投与されている。これは、ワルファリンを単純に中断するよりも早急にinternational normalized ratio(INR)を低下させる。この反応の有効性は、フィロキノンの投与量とワルファリンの暴露度に依存している。ある研究より、ワルファリンに関連したビタミンK代謝の乱れを克服するためには、少なくとも500 µgのフィロキノンが必要と報告している文献¹)。</p> <p><食事由来のビタミンKとその摂取> フィロキノンは食事由來のビタミンKの主要なタイプであり、ワルファリンによる薬物-栄養素の相互作用に関連している。内因性に生成されビタミンK₂として知られているメナキノンも、ビタミンKの栄養に寄与していると考えられている。</p> <p>臨床的に利用されるフィロキノンの臨床用量(1-10 mg/日)とは対照的に、現在のビタミンKの1日あたりの推奨許容量(RDA)は65-80 µgフィロキノン/日である文献²)。最近の文献のレビューによると、成人の1日当たりに消費する平均フィロキノン摂取量は60-200 µg/日の幅があると報告されている文献³)。しかし、アメリカ人の多くの成人、特に若年者は、現在のフィロキノンのRDAを満たしていない。対照的に、ある特定の人たち(閉経後の女性など)はフィロキノンを600 µg/日以上摂取しているとの報告もある。</p> <p>ニューイングランド地方の閉経後の女性の研究では、フィロキノンの摂取量は3-2761 µg/日の幅があり、高い摂取量の大部分は緑色野菜摂取に起因している。それゆえ、これらの人々は、ワルファリンに関連したビタミンK代謝の乱れの是正に対し利用される薬理学的用量の幅のフィロキノンを食事から摂取していると思われる。さらに重要なことは、全ての脂溶性ビタミンの中でも、ビタミンKは食事摂取と血漿中濃度の個人差が最も高い。緑色野菜はビタミンKを多く含有するが、多くのアメリカ人が日常的に消費する量は一定ではない。それゆえ、患者や医療従事者に対し、ワルファリンを服用する場合は、食事から一定量のビタミンKを摂取することを推奨している。</p> <p>ホウレン草、ケール、コラード(ケールの一種)のような緑色野菜は、フィロキノンの主要な食事供給源である。他の主要な食事供給源としては、レタスやブロッコリーなどがある。植物の葉のフィロキノン濃度はクロロフィル含量に強く関連しているので、より青い植物はフィロキノン含量も多い。食品中のフィロキノン含量は、降雨、露光量、土壤条件に起因する。野菜中のフィロキノン含量は、冷凍、煮沸、蒸気処理あるいは電子レンジ処理によりあまり影響を受けない文献⁴)。新鮮なハーブもフィロキノンを豊富に含むが、少量を消費するのであれば、通常の食事からの寄与は気にならない。</p> <p>フィロキノンの他の主要な食事供給源としては、4つの植物油がある:大豆、キャノーラ、綿の実、オリーブ文献³)。もし、これら4つの油を利用すると、サラダドレッシング、マーガリン、マヨネーズ、ケーキや菓子にはフィロキノンが多く含まれているかもしれない。対照的に、ピーナッツ、コーン、紅花、セサミ油は、極低フィロキノン量である文献⁵)。市販の製品に利用されている植物油の実際の種類は、しばしば食品ラベルから特定できないので、全ての油はフィロキノン摂取が変動する可能性がある供給源として認識すべきである。フィロキノンの豊富な油は、生産条件や光照射の違いによりフィロキノン含量が変動する文献⁵)。ある研究によると、油を日光あるいは蛍光灯に48時間曝すと、油中のフィロキノンの50-95%を損なう文献⁵)。全ての非経口製剤中のフィロキノンは、光照射に対する安定性は同等である。しかし、ティンテッド・グラス(薄い色のついた反射ガラス)の容器は、光から油中のフィロキノンを保護する。</p> <p>他の多くの食品中のビタミンK含量は、極低か100 gの食品中10 µg未満と見積もられている文献³)。ジャガイモ等の根菜類、たまねぎ、かぼちゃなどは、フィロキノンの豊富な油で調理する場合を除いては、低いフィロキノン供給源である(例えば、ファストフード専門のフライドポテト)。一般的に、乳製品やレバーや卵も含め、動物製品もフィロキノン含量が低い。しかし、肉や卵にフィロキノンの豊富な油を加えると、ビタミンK摂取量は増加するだろう。</p>

	<p><食事由来のフィロキノンとワルファリンの相互作用></p> <p>食事由来のフィロキノンとワルファリンの推測される相互作用の症例報告は3つのタイプに分類される。</p> <p>a) ビタミンKの豊富な食事を摂取した患者：たいてい緑色野菜の消費の増大に関連しており、食事によりワルファリン抵抗性を引き起こす。</p> <p>b) フィロキノンの高い食事に変更した患者：低抗凝固状態を引き起こす。</p> <p>c) フィロキノンの少ない食事に変更した患者：過抗凝固状態を引き起こす。</p> <p>食事由来のビタミンK摂取の変動によりINRが変動することがあるが、経験的証拠は説得力がない。抗凝固状態の不安定性を引き起こすのに必要な食事由来のフィロキノンの変化量として利用できるデータは僅かで、食事によりワルファリン抵抗性を引き起こす食事由来フィロキノン摂取量は、まだ明らかにされていない。</p> <p>最近の症例報告より、食事由来のフィロキノンとワルファリンの相互作用の主要な供給源は、経腸栄養剤や非経口栄養剤に起因している。1980年以前は、経腸栄養剤には平均960-1580 µg/Lのフィロキノンが含有されており、安定したワルファリン治療に対し耐性をもたらす食事供給源として一般的に認識されていた文献^{6,7,8)}。その後、これら製品中のフィロキノン含量は40-50 µg/Lに低下した。低抗凝固状態をもたらすような経腸製剤に関連した報告はまだあるが、これらの製品の平均フィロキノン含量は、一見すると、食事からのフィロキノンとワルファリンとの相互作用を説明するにはあまりにも低すぎる。</p> <p><食事由来のフィロキノンとワルファリンの相互作用の解釈></p> <p>500 µgのフィロキノンは、ワルファリンに関連したビタミンK代謝の乱れを克服することが論じられているが、経腸栄養剤に含まれるわずか25-115 µgのフィロキノン量でさえ、食事によるワルファリン抵抗性を引き起こすことが報告されている。症例報告の主な限界は、全体の食事の不十分な評価と、不適切なビタミンKの食品組成データである。フィロキノンとワルファリンの相互作用において、相互作用の可能性がある他の食品供給源の評価なしに、推測される原因としてひとつの食品アイテムがしばしば特定される。さらに、利用できる食品成分データには限界があるので、食事によるワルファリン抵抗性の疑いのある患者の日常的なフィロキノン摂取量を見積もっていない。</p> <p>フィロキノンの摂取量とワルファリンの反応性には有意な関連性があり、日常的に一定量のフィロキノンを摂取することの重要性が強調されている。アセノクマロール（日本では未使用）服用中の抗凝固治療中の患者が、現在のRDAの半分以下である20-40 µg/日を日常的に摂取したところ、抗凝固の安定性が改善したことが報告されている文献⁹⁾。ビタミンKのRDAは凝固タンパクの機能に基づいて設定されているが文献²⁾、ビタミンKの必要量は、骨を含め肝外のビタミンK依存性タンパクの方が多いというエビデンスもある文献³⁾。しかし、慢性的なRDA以下のフィロキノン摂取とワルファリンによるさらなる拮抗が、最適な骨石灰化に及ぼす長期的影響については不明である。同様に、経口抗凝固治療の安定性を改善するために低ビタミンK摂取を指示するような食事相談は、カリチノイドのような他の栄養素の摂取不足を招くおそれもある。それゆえ、ワルファリンの安定性に対するフィロキノンの用量反応を確立するための前向き試験を行いうまで、ワルファリン服用中の患者に対するフィロキノン摂取量は、現在のRDAである65-80 µg/日で一定になるように指示することが賢明であろう。</p> <p><臨床試験から食品中のビタミンK量の適用></p> <p>食事由来のビタミンKとワルファリンとの相互作用が疑われた時、一貫性のない緑色野菜の消費が原因でビタミンK状態を変動させることができしづらはある。しかし、もし緑色野菜摂取の変化が報告されていなかったら、少なくとも継続して7日間患者によって記録された食事内容を利用して、ビタミンK摂取の変動の原因を同定する。特に、混合食品の調理に利用されている油の種類には注意すべきである。</p>
<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/日を満たすような一定量のビタミン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。
<図表>	
<キーワード>	
<併用による有害性>	
<Abstractorのコメント>	ワルファリン服用患者に対する日常的な食生活の注意点、特にビタミンK含有食品に着目したレビューである。ワルファリン服用中の患者がビタミンKを摂取すると、ワルファリンの治療効果に拮抗するため、ビタミンK含有食品の摂取を制限する必要がある。しかし、ビタミンKは肝外のビタミンK依存性タンパクに対しても重要な役割を果たしているため、極端に制限することはできない。従って、ワルファリンの治療効果に影響を及ぼさず、生体機能を維持するための必要最低限のビタミンK量を設定する必要がある。

<引用文献>

- 文献1): Shetty HG, Backhouse G, Bentley DP, Routledge PA. Effective reversal of warfarin-induced excessive anticoagulation with low dose vitamin K₁. *Thromb Haemost* 1992; 67(1): 13-5.
- 文献2): Food and Nutrition Board. Recommended Dietary Allowance. 10th ed. Washington, DC: National Academy of Sciences, 1989.
- 文献3): Booth SL and Suttie JW. Dietary intake and adequacy of vitamin K. *J Nutr* 1998; 128: 785-8.
- 文献4): Booth SL, Sadowski JA, Weihrauch JL, Ferland G. Vitamin K₁ (phylloquinone) content of foods: a provisional table. *J Food Compos Anal* 1993; 6(2): 109-120.
- 文献5): Ferland G, Sadowski JA. Vitamin K₁ (phylloquinone) content of edible oils: effects of heating and light exposure. *J Agric Food Chem* 1992; 40(10): 1869-1873.
- 文献6): 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): 171-172.
- 文献7): Lader E, Yang L, Clarke A. Warfarin dosage and vitamin K in Osmolite. *Ann Int Med* 1980; 93(2): 373- 374.
- 文献8): Lee M, Schwartz RN, Sharifi R. Warfarin resistance and vitamin K. *Ann Int Med* 1981; 94(1): 140-141.
- 文献9): Soriano GG, Biondi G, Conti M, Mameli G, Licheri D, Marongiu F. Controlled vitamin K content diet for improving the management of poorly controlled anticoagulated patients: a clinical practice proposal. *Haemostasis* 1993; 23(2):77-82.

<参考資料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	医中誌より
<研究デザイン>	調査
<論文内容>	
<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>	
<背景と目的>	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。
<研究対象>	
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	
<医薬品の種類、摂取量>	
<試験方法>	インターネット(ヤフーショッピング)で購入可能な健康食品の中で、ビタミンKの成分表示のある35製品について調査を行った。これらの健康食品とワルファリンとの相互作用の危険性については、斎木ら ^{文献1)} が医療用ビタミンK含有製剤について行った分類に従い、健康食品に記載されている1日目安量に含まれるビタミンK含量が <ul style="list-style-type: none"> ・100 µg/日未満のものを「使用可能」(タイプA)、 ・100 µg/日以上250 µg/日未満のものを「慎重に使用する」(タイプB)、 ・250 µg/日以上のものを「使用を避ける」(タイプC)とした。
<指標>	
<アウトカム・著者のコメント>	ビタミンKを含有する健康食品35製品の中で、商品名に「ビタミンK」が記載されているものは僅かに2製品のみであり、残りの33製品については商品名からビタミンK含有の有無を知ることは出来なかったことから、ワルファリン服用患者に使用可能な健康食品であるかどうかを歓判断するのは困難であると考えられる。 ビタミンKを含有する健康食品の商品名に記載されている成分を調べたところ、「カルシウム」「マルチビタミン」が7製品と最も多く、ビタミンKを多く含む「クロレラ」は4製品、「納豆キナーゼ」「青汁」は2製品のみだった。その他、様々な種類の健康食品にビタミンKが含有されていた。 健康食品の1日目安量に含まれるビタミンK含量を指標としたワルファリンとの相互作用発生の危険性を調べたところ、5製品が「使用を避ける」(タイプC)、5製品が「慎重に使用する」(タイプB)、残りの25製品は「使用可能」(タイプA)であった。また、「使用を避ける」(タイプC)に分類された製品の中には、1日目安量でビタミンKを約3000 µg/日とタイプCに分類する基準値の10倍を超えるものもあった。また、健康食品は医師や他の医療従事者に相談せず患者の意思で自由に使用できるので、目安量を超えて使用する可能性も否定できない。従って、タイプBに属する5製品についてもタイプCと同様使用は避けるべきであると考えられる。そうなると、全体の約30%が使用を避けるべき健康食品となる。
<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。
<図表>	ビタミンK含有健康食品の商品名に記載されている成分の製品数が図1(p. 344)にあり。 ワルファリン服用患者における健康食品の1日目安量に含まれるビタミンK量を指標とした健康食品の分類が表1(p. 345)にあり。
<キーワード>	ワルファリン、ビタミンK、インターネット、健康食品
<併用による有害性>	
<Abstractorのコメント>	ワルファリン服用患者が健康食品を使用する場合は、成分表示があり、ビタミンKの含有の有無が記載されているかどうかを確認する必要がある。医療従事者は、ワルファリン服用患者に対し、健康食品摂取のときの注意喚起を積極的にするべきであり、ビタミンKの含有が不明なものに関しては、摂取を控えることが望ましい。 文献1) 斎木明子、中村敏明、政田幹夫: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. 医薬ジャーナル 39(7): 2072-9, 2003.

<参考資料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>

医中誌より	
<研究デザイン>	解説
<論文内容>	
<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>	
<背景と目的>	経口カ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。
<研究対象>	
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	
<医薬品の種類、摂取量>	<p>1) 対象 「治療薬マニュアル2002」(医学書院刊)に掲載されているTPN用総合ビタミン剤および経腸栄養剤とした。</p> <p>2) ビタミンK摂取許容量の設定 ビタミンK摂取量とトロンボテスト(TT)値の変動については、Karlsonらの報告^{文献1)}を参考にした。すなわち、ビタミンK 100μgの連日摂取と250 μgの単回摂取では、TT値の変動は約5%で、治療域から逸脱しなかった。しかし、ビタミンK 250 μgを連日摂取した場合には、2-3日後にTT値の変動は約10%となり、治療域から逸脱し、ワーファリン[®]の効果の明らかな減弱を認めた。これより、薬剤中のビタミンK含有量が100 μg/日を超える場合は、TT値あるいは(international normalized ratio; 国際標準化プロトロンビン比)値の変動に注意する必要があり、さらに、ビタミンK含有量が250 μg/日を超える場合は、その薬剤の投与を避けるべきであると考え、分類は次のa・b・cの3通りとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・分類a:ワーファリン[®]服用患者にも投与可能(ビタミンK含有量が100 μg/日未満あるいは全く含まないもの) ・分類b:TT値あるいはINR値を確認しながら慎重に使用する(ビタミンK含有量が100 μg/日以上250 μg/日未満であるもの) ・分類c:ワーファリン[®]服用患者には投与を避ける(ビタミンK含有量が250 μg/日以上となるもの) <p>3) 経腸栄養剤のビタミンK1日摂取量の算出 商品ごとのビタミンK1日摂取量は、各製剤の1日標準量を投与したときにビタミンK総摂取量として求めた。</p>
<指標>	
<アウトカム・経過>	<p>1) TPN用総合ビタミン剤 分類a:「MVI注エスエス」、「MVI-3注」、「ネオMVI-9注」、「MVI-12キット」、「ビタミロ12注」(いずれもビタミンK非含有) 分類b:該当なし 分類c:「ネオラミンマルチV」、「オーツカMV注」、「マルタミン注射用」、「ソーピタ」、「ビタジエクト」(いずれもビタミンKを2000 μg含有)</p> <p>2) 経腸栄養剤(人工濃厚流動食) 半消化態栄養剤→分類a:「クリニミール」、「ハーモニック-M」. 分類b:「ハーモニック-F」、「エンシア・リキッド」、「エンシア・H」. 分類c:「ラコール」. 消化態栄養剤→分類a:「エレンタール」. 分類b:該当なし. 分類c:「ツインライン」、「エンテルード」.</p>
<著者のコメント>	TPN用総合ビタミン剤の組成は、米国医学会(AMA)が1975年に作成したガイドラインに基づいているが、AMAの基準にはビタミンKは含まれていない。しかし、TPN用総合ビタミン剤の中にはビタミンKを含むものもあり、その含有量はいずれも2000 μg/日と多く、ワーファリン [®] の効果を明らかに減弱せると考えられる。従って、ワーファリン [®] 服用患者にTPN用総合ビタミン剤を処方する際は、分類aの製剤を選択する必要がある。しかし、ビタミンKを含有しない製剤を長期間使用すると、ビタミンK欠乏になり出血傾向になるなど、注意が必要である。 厚生労働省の第6次改定日本人の栄養所要量によると、成人におけるビタミンKの一 日摂取量は女性で55 μg、男性で65 μgとされている。これより、ワーファリン [®] 服用患者には、1日所要量を満たし、かつ100 μg/日未満のビタミンKの摂取が最も適していると考えられる。さらに、ビタミンKを含有する分類a・bの製剤と併用して食事を摂取している場合には、食事から吸収されるビタミンKの量も合わせて考える必要がある。
<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。
<図表>	TPN用総合ビタミン剤の分類が表1(p. 188-189)にあり。 半消化態栄養剤の分類が表2(p. 190)にあり。 消化態栄養剤の分類が表3(p. 190)にあり。 半消化態栄養剤1包中の栄養成分組成一覧が表4(p. 191)にあり。 消化態栄養剤1包中の栄養成分組成一覧が表5(p. 192)にあり。
<キーワード>	ワーファリン [®] 、ビタミンK、TPN用総合ビタミン剤、半消化態栄養剤、消化態栄養剤
<併用による有害性>	
<Abstractorのコメント>	ワーファリン [®] 服用患者に経腸栄養製剤や総合ビタミン剤を使用する際は、このような分類表を基に、食事とのバランスを考慮しながら使用する必要があると思われる。ただし、ビタミンK摂取許容量の設定に際し、参考にした文献は1報のみであることから、今後、エビデンスの高いガイドラインの作成には、より多くの文献情報を収集する必要があると思われる。

<参考資料8:青汁製品中のビタミンKの分析>

1	医中誌より
<研究デザイン>	調査
<論文内容>	
<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>	
<背景と目的>	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。
<研究対象>	
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	<p><試料> 平成16年4-10月に東京都内のドラッグストア、スーパー・マーケット、あるいは通信販売により入手した市販の青汁製品41検体および野菜ジュース10検体</p> <ul style="list-style-type: none"> ・冷凍: 8検体(ケール) ・粉末: 26検体(ケール、明日葉、桑葉、大麦若葉、抹茶、海藻) ・粒状: 7検体(ケール、大麦若葉、モロヘイヤ、海藻) ・野菜ジュース: 10検体(トマト、ホウレン草、人参、ケール、セロリ、モロヘイヤ、ブロッコリー、その他)
<医薬品の種類、摂取量>	
<試験方法>	各種青汁製品、野菜ジュースおよび原料植物(ケール、モロヘイヤ、明日葉および桑葉)は、抽出操作後、HPLC分析によりビタミンK含量を測定した。
<指標>	市販青汁41製品についてビタミンKの分析を行ったところ、全ての製品からビタミンK ₁ を検出した。しかし、ビタミンK ₂ は全く検出されなかった。粉末、粒状製品いずれもビタミンK ₁ 含有量が冷凍製品に比べ平均値で10-15倍ほど高値を示したが、これは水分含量の違いに由来すると考えられた。下記に、ビタミンK ₁ 含量(μg/100 g)の平均±S.D.と幅をそれぞれ示す。 <p><市販製品中のビタミンK₁含有量(μg/100 g)></p> <ul style="list-style-type: none"> ・冷凍: 140±41、90-190 ・粉末: 2100±870、410-3300 ・粒状: 1500±760、640-3100 ・野菜ジュース: 4±3、1-12 <p><ビタミンK₁の1日摂取量(μg/100 g)></p> <ul style="list-style-type: none"> ・冷凍(90-180 g): 220±91、99-380 ・粉末(2-12 g): 120±71、20-250 ・粒状(2-12 g): 150±59、27-210 ・野菜ジュース(200-250 mL): 9±7、2-24
<著者のコメント>	原料別に見ると、モロヘイヤ、桑葉および明日葉を主原料とした製品でビタミンK ₁ 含量が高値を示す傾向があった。比較のため、生のケール、桑葉、モロヘイヤおよび明日葉のビタミンKを分析したところ、ケール(480 μg/100g)、桑葉(1300 μg/100g)、モロヘイヤ(540 μg/100g)、明日葉(480 μg/100g)であった。これより、原料のビタミンK含有量が、加工された青汁製品のビタミンK含有量に反映していると考えられた。
<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。
<図表>	
<キーワード>	青汁、ビタミンK、ケール、モロヘイヤ、大麦若葉、明日葉、桑葉、ワーファリン
<併用による有害性>	
<Abstractorのコメント>	青汁製品中のビタミンK含量をHPLCにより分析した報告である。検体によりビタミンK ₁ 含量に幅が見られたが、いずれもビタミンK ₁ を高濃度に含むこと、また健康食品であることから目安量を超えて摂取する可能性もあるため、ワーファリン服用患者においてはその摂取を控えることが望ましい。

<参考資料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>

医中誌より	
<研究デザイン>	調査
<論文内容>	
<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>	
<背景と目的>	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。
<研究対象>	<ワルファリンカリウムとビタミンKの研究> 【患者背景】1992年3月-2003年10月までの300症例
<食品(あるいは栄養素)の種類、摂取量>	
<医薬品の種類、摂取量>	
<試験方法>	<ワルファリンカリウムとビタミンKの研究> ワルファリン投与量、ビタミンK摂取量、臨床検査値TT(トロンボテスト)%、PT-INR(プロトロンビン時間国際標準化比)、HPT(ヘパスマスチシントスト)の変化を調べた。ここでは、ワルファリンが期待する目標治療域から反対方向に関与するときの最低ビタミンK摂取量を、ビタミンK影響量と定義した。
<指標>	
<アウトカム・経過> <著者のコメント>	<ワルファリンカリウムとビタミンKの研究> ・ワルファリン作用に影響を与えるビタミンK摂取量は1回100 µg、1日200 µg。 ・INRを0.1変化させるビタミンK摂取量は20-55 µg。 ・INRを0.1変化させるワルファリン量は0.16-0.23 mg。 ・ビタミンK 50-200 µg/日の毎日摂取では、ワルファリン治療域からINRが外れる可能性は少ないが、200 µg/日以上のビタミンKを毎日摂取していると、14日以内にワルファリン治療域からINR値が外れる可能性が大きくなる。ワルファリンを2 mg/日以下でコントロールしている患者では、特に注意が必要である(ボーダーライン量:ワルファリン1 mgに対しビタミンK影響量100 µg。ワルファリン0.5 mgに対し、ビタミンK影響量50 µg)。 ・ワルファリンの初期投与時と定時用量(維持用量)時とでは、ビタミンK影響量に差が見られ、前者の方が少ない量で影響がある。 ・ワルファリン作用増強の組み合わせの判断値:INR+0.2-0.4。 ・ワルファリン作用減弱の組み合わせの判断値:INR-0.2-0.4。 <健康食品に含まれるビタミンK量> 健康食品のアガリスクのビタミンK含有量は、純度の高い製品でも120 µg/100 gがあるので、ワルファリン服用中でも約150 g/日以下なら摂取しても良いと説明している。 <ワルファリン療法中のビタミンK摂取量> 循環器疾患患者にもビタミンKは必要なので、ワルファリン効果に影響を与えない量とする。ワルファリン関与の循環器治療領域で望まれる食品中のビタミンK含有量は、50 µg/回台でも影響の可能性があるため、1回食事量として55 µg以下、許容最大量は前述のように200 µg/日以下とする。薬物相互作用でワルファリン作用増強の組み合わせにならざるをえない場合は、ビタミンK値の設定は少し高めでも良い(ワルファリン作用増強: NSAID、三環系抗うつ薬、リポバス®、ローコール®、ベザトル®SR、オメプラール®、タガメット®、抗甲状腺薬、ザイロリック®、ユリノーム®、抗菌薬、抗真菌薬、IFN、リザベン®、デペケン®、フェニトイン、酒)。 輸液の場合は、ビタミンKを含有しないものを選択する。ただし、ビタミンKは血液凝固以外においても生体に重要な要素なので、必要に応じて投与する。ワルファリン服用中は、ビタミンK摂取量が0でなくてもきわめて低用量なら良い。
<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。
<図表>	ワルファリン服用患者におけるビタミンK摂取量とINRの変化の関係が表5(p. 21)にあり。 INR血液凝固能とビタミンK摂取量の関係が図1(p. 21)にあり。 INR減少日数とビタミンK摂取量の関係が図2(p. 21)にあり。 ワルファリンカリウムの作用に影響を与える成分が表6(p. 21)にあり。 主な食品栄養剤と栄養薬剤のビタミンK含有量が表7(p. 22)にあり。
<キーワード>	ワルファリン、ビタミンK、摂取量、INR
<併用による有害性>	
<Abstractorのコメント>	ワルファリン服用患者に推奨されるビタミンK摂取についての調査の報告である。ビタミンK摂取量とINRの変化の関係がグラフ化され、相互作用の予測がつきやすいと思われる。

【2. 介入研究からの各コメント】

<Karlson B et al. Acta medica Scandinavica 1986;220(4):347-50>

<研究内容>

通常食を摂取し、抗凝固状態が安定している21人の患者を対象に、ビタミンK含有食品（ブロッコリーとほうれん草）及び比較対象としてKonakion[®]を単回あるいは1週間反復投与したときのトロンボテスト値（TT値）に対する影響を検討した臨床試験

<結論>

250 µg程度のビタミンKの単回摂取であれば、トロンボテスト値（TT値）に対する影響は僅かで、上昇しても4-7日以内に元に回復するが、反復投与になるとTT値に対する影響が大きく、有害作用を引き起こす可能性が考えられた。

100 µg/日のKonakion（ビタミンK1）を毎日摂取しても、抗凝固治療に対する影響は小さかった。

<Pedersen FM et al. J Intern Med. 1991;229(6):517-20>

<研究内容>

安定した抗凝固状態の37人の患者に対し、ビタミンKが豊富（ほうれん草、ブロッコリー、芽キャベツ、レタス）あるいは乏しい（トマト、キュウリ、じゃがいも、たまねぎ）野菜を1-7日間摂取させ、血漿凝固活性に対する影響を検討した無作為化比較試験

<結論>

1日でも食事由来のビタミンK摂取量が約1000 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。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を超えないようすべきである。

<Franco V et al. Am J Med. 2004;116(10):651-6>

<研究内容>

抗凝固治療中の患者を対象に、食事由来のビタミンK摂取の影響について検討した観察及び介入研究

<結論>

多くの医師は、長期にわたり経口抗凝固治療を受けている患者に対しビタミンKの豊富な食品の摂取を制限するように指導しているが、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ろう。

<Kurnik D et al. Thromb Haemost. 2004;92(5):1018-24>

<研究内容>

長期にわたり抗凝固治療が安定している低ビタミンK₁状態の9人の患者を対象に、少量のビタミンK₁含有マルチビタミン剤4週間摂取の影響を、正常なビタミンK₁状態の7人の患者と比較した前向き非盲検比較試験

<結論>

血漿中低ビタミンK₁レベルが低い（メジアン値：1.5 µg/L）抗凝固治療中の患者は、少量（25 µg/日）のビタミンK摂取であってもINRが有意に低下し、ワルファリンの增量が必要になった。一方、血漿中ビタミンK₁レベルが高い（メジアン値：7.8 µg/L）患者は、25 µg/日のビタミンKを4週間摂取しても、INRやワルファリン用量に有意な変化はなかった。

【3. 観察研究からの各コメント】

<Lubetsky A et al. Thromb Haemost. 1999;81(3):396-9>

＜研究内容＞

フルファリン治療を新たに開始した50人の患者において、通常食摂取をフルファリン抵抗性発症の関連性を検討した観察試験

＜結論＞

抗凝固治療中の患者の32%は、通常食から250 µg/日以上のビタミンKを毎日摂取しており、フルファリン感受性（フルファリン感受性インデックス：WSI=INR/フルファリン用量）が低下していた。また、ビタミンK摂取量が250 µg/日を超えると約90%の割合でフルファリン抵抗性を発症することが示された。

<Khan T et al. Br J Haematol. 2004;124(3):348-54>

＜研究内容＞

フルファリンによる抗凝固治療が安定した53人の患者の食事内容を4週間記録し、抗凝固能(INR)の変化と食事中のビタミンK含量の関係を調べた臨床試験

＜結論＞

食事中のビタミンK含量の変化が100 µg未満の場合はINRの変動幅は小さいが、100 µg増加すると、INRが0.2減少することが示された。従って、フルファリン服用患者の食事からのビタミンK摂取量の変化は、100 µg未満であれば安全かもしれない。

<Sconce E et al. Thromb Haemost. 2005;93(5):872-5>

＜研究内容＞

抗凝固状態が不安定あるいは安定な患者を対象に、食事由来のビタミンK摂取量を2週間記録し、INRの変動性との関連を調べた臨床試験

＜結論＞

過去6ヶ月以内にフルファリン投与量の変更が一度もなく抗凝固状態が安定した26人の患者の平均ビタミンK摂取量は、抗凝固状態が不安定な26人の患者（過去6ヶ月以内にフルファリン投与量を少なくとも3回変更した）に比べ、約2.6倍高値を示した(76 ± 40 vs. 29 ± 17 µg/日)。さらに、“ビタミンK摂取量の変動”を標準偏差(SD)で示したとき、抗凝固状態が不安定な患者に比べ、安定な患者のSDは有意に高値を示した。つまり、安定な患者のビタミンK摂取量は不安定な患者よりも多いため、安定な患者はビタミンK摂取量が多少変動しても、抗凝固の安定性に影響しないことが考えられた。

【4. その他】

<Booth SL et al. Thromb Haemost. 1997;77(3):504-9>

<研究内容>

- (1) クマリン系誘導体と食事由来ビタミンK₁との相互作用に関する“文献調査”
- (2) 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な一定量のビタミンKを含む“食事メニューの構築”

<結論>

食事による経口抗凝固治療の障害についての報告は、ワルファリン服用患者における経腸栄養製剤や特別な食品（アボカド、混合野菜、ブロッコリー、詳細不明の日本食、レバー）の摂取に関する内容であった。そして、患者自身が減量目的で野菜摂取の開始、あるいは野菜摂取の季節的影響（旬の野菜の摂取など）に起因していた。しかし、これら食品中のビタミンK含量は初期の食品成分データベースに基づくため、その不十分性が原因で、両者の相互作用はビタミンK₁摂取に起因するか疑わしい症例もあると著者らは考えた（つまり、初期のデータベースに基づいた食品中のビタミンK₁含量が低いため、ビタミンK₁以外の原因による可能性もあるなど）。従って、食事由來のビタミンK₁摂取の影響が用量依存的で、ワルファリンに対する拮抗作用が生じる前に慢性的なビタミンK₁摂取が必要かどうか、本調査時点では不明となっていた。

さらに、ワルファリン服用患者に対し安定したビタミンK₁摂取が可能な食事メニューの構築に際し、エネルギー量は7530-15070 kJ/d(1800-3600 kcal/dに相当)、ビタミンK₁は現在のRDAに相当するよう70-100 µg/d、他の主要および微量栄養素もRDAを満たすようにデザインした。また、メニューの多様性を増やすため、ビタミンK₁が70-140 µg/dになるような食品の代替品も考案した。ところで、ビタミンKは血液凝固に関連した肝におけるタンパク以外にも、骨、腎、肺、大動脈弁、精子等に分布するビタミンK依存性タンパクが生体内において重要な役割を果たしている。従って、ワルファリン服用患者が現在のRDA以下のビタミンKを食事から日常的に摂取することは、長期的に見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ため、食事から一定量のビタミンKが適切に摂取できるような抗凝固治療中の患者に対応した食事メニューの構築は重要と考えられる。