
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～

八王子薬剤センター駅前薬局薬局長

下平 秀夫

八王子薬剤センター駅前薬局

天谷 美和

八王子薬剤センター薬局 教育・情報部長

朝長 文彌

東京医科歯科大学八王子医療センター心臓血管外科

首藤 裕

東京医科歯科大学八王子医療センター心臓血管外科部長・助教授

工藤 龍彦

医薬ジャーナル 33巻第10号 別刷

(1997年10月号)

〒101 東京都千代田区三崎町3丁目1番1号
高橋セーフビル 電話03(3265)7681(代)

(株) 医薬ジャーナル社

〒541 大阪市中央区平野町3丁目2番8号
甘糟ビル 電話06(202)7280(代)

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*¹⁾ ・天谷 美和*²⁾ ・朝長 文彌**
 首藤 裕***¹⁾ ・工藤 龍彦***²⁾

ワルファリンによる抗凝固療法においては、患者の血液凝固能を、長時間治療域内に安定させることが重要である。一方、ビタミンKを多量に含む食品は、ワルファリンに対して拮抗的に作用し、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、日常の服薬指導上の問題となっている。そこで、健康人13人を対象とし、少量の納豆及びクロレラの単回摂取による血中ビタミンK濃度及び凝固系への影響について検討した。

納豆は、少量(10g)の摂取であっても、血中ビタミンK₂(MK-7:メナキノ-7)濃度を48時間後も大幅に(225%)上昇させていた。従って、ワルファリンによる凝固療法施行中は、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と思われる。

1. はじめに

ワルファリンによる抗凝固療法は、血栓塞栓症の発生を予防する目的で現在広く用いられている。この治療法のポイントは、患者の血液凝固能を一定の治療域まで低下させ、ワルファリンの量を調整して長期間低値を維持することにある。凝固能の変動は厳重に避けなければならない。綿密な抗凝固療法を実施するためには、ワルファリンの効果に影響を及ぼす諸因子の存在に注意しなければならない。

一方、ワルファリンはビタミンKに拮抗することでビタミンK依存性血液凝固因子の合成を阻害し、抗凝固作用を発現する。このことから、本剤で抗凝固療法を施行中の患者はビタミンKを多く含む食物、特に納豆の摂取は制限すべきであると

言われている。

工藤らの報告¹⁾では、ワルファリンによってトロンプテスト値を38%に下降させた健康人に納豆100gを単回摂取させたところ、24時間後のトロンプテスト値が86%に上昇した。また、金木らの報告²⁾では、納豆80gを摂取させたところ、ビタミンK₂血中濃度が急上昇し、7日後も服用前の2.5倍であったと言う。しかし、実際に市販されている納豆は、通常は大きいもので1パック50gであり、少量の納豆の摂取についての影響は不明である。

このようなことから、納豆摂取量についてどの程度の制限にするべきかという結論は得られていないと言える。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説明では、「納豆は絶対食べないで下さい」と指導する者もいれば、

*八王子薬剤センター駅前薬局 ¹⁾薬局長(しもだいら・ひでお) ²⁾(あまや・みわ)

**八王子薬剤センター薬局 教育・情報部長(ともなが・ふみや)

***東京医科大学八王子医療センター心臓血管外科 ¹⁾(すどう・ひろし) ²⁾部長・助教授(くどう・たつひこ)

「納豆は食べ過ぎないようにして下さい」と指導する者もあり、その見解は定まっていない。

このことを解決するために、本来であれば、ワルファリン服用患者に納豆を摂取させ、その血液凝固能の変動を観察することが理に適っている。しかし、この方法は危険を伴い、倫理上も問題が

あると思われる。

そこで、今回我々は健常人に少量の納豆を摂取させ、ビタミンK血中濃度等の変動を調べることにより、間接的にはあるが、ワルファリン服用患者の納豆摂取の問題について考察を加えることにした。

また、最近、国民の健康指向意識の向上に伴い、筆者らも機能性食品の摂取について患者からの問い合わせを受けることが多い。そこで、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。

表1 被験者の背景

平均年齢28.5歳，平均体重58.2kg
で，A，B群に有意な差は認められなかった。

| 群 | 性 | 年齢 (歳) | 体重 (kg) |
|---|---|--------|---------|
| A | 男 | 34 | 56 |
| A | 男 | 22 | 83 |
| A | 男 | 37 | 61 |
| A | 女 | 30 | 48 |
| A | 女 | 30 | 54 |
| A | 女 | 24 | 44 |
| A | 女 | 25 | 51 |
| B | 男 | 28 | 90 |
| B | 男 | 22 | 63 |
| B | 男 | 37 | 68 |
| B | 女 | 25 | 43 |
| B | 女 | 30 | 52 |
| B | 女 | 26 | 43 |

mean±SD 28.5±5.1 58.2±14.8

2. 実験

1) 実験手順

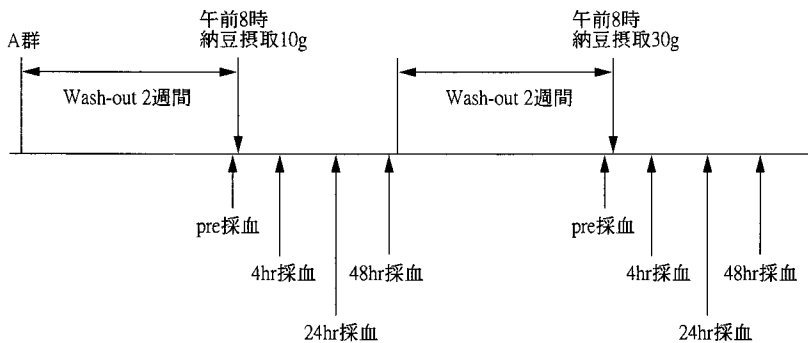
(1) 納豆トライアル

納豆は、くめ・クオリティプロダクツ社（茨城県久慈郡）のプチ納豆を用いた。

被験者（健常人）13例の背景を、表1に示した。被験者全員、定期診断により、肝機能、腎機能をはじめ諸検査値に異常は認められなかった。

図1に、納豆摂取と採血のプロトコールを示した。

A群は、男性3例、女性4例とした（表1参照）。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）。まず、午前8時に、納豆10gを病院で用意した標準的な朝食



(B群は最初に納豆30g，次に納豆10gとした。)

図1 納豆摂取と採血のプロトコール

被験者をA群 (n=7)，B群 (n=6) に分け，クロスオーバー法で納豆10g，30gを単回摂取し，4ポイントの採血を行った。

注) pre採血：納豆摂取直前に採血する。

4hr採血，24hr採血，48hr採血：それぞれ納豆摂取の4時間後，24時間後，48時間後に採血する。

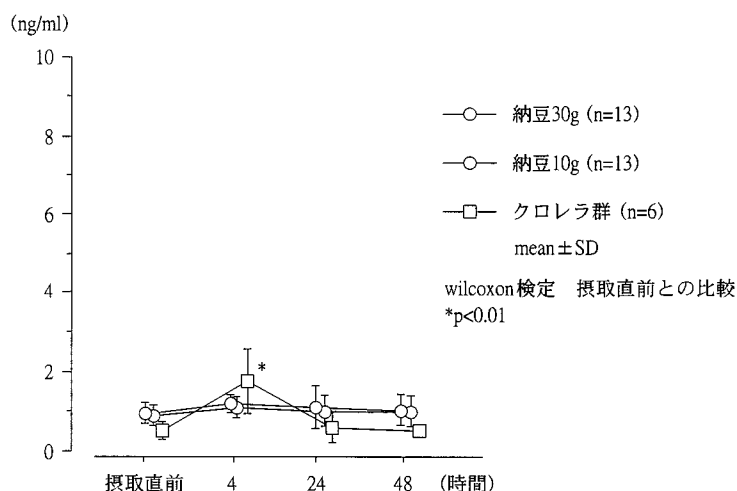


図2 納豆及びクロレラ食品摂取によるVK₁の推移

VK₁はクロレラ摂取4時間後に有意に上昇したが、24時間後以降では有意差は認められなかった。

とともに摂取させた。採血ポイントは、摂取直前、4時間後、24時間後、48時間後である。2週間のWash-out後、納豆30gを同様に摂取させ、同様に採血した。納豆食品摂取前後2日間は、過度の運動、飲酒は禁止とした。

B群は、男性3例、女性3例とし、初回納豆30g、次回10gを摂取させ、他はA群と同様とし、クロスオーバー法で行った。

(2) クロレラトライアル

被験者は、表1における男性6例（A群3名+B群3名）とした。

クロレラ食品には、クロレラ工業株式会社（東京都港区）のグロスミンを用いた。グロスミンは、製品100g中にクロレラエキス22~30gを含んでいる。標準用量は、1日15~45粒（1錠200mg）とされている。本実験では、45粒（9.0g）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。

採血スケジュールは、納豆トライアルの場合と同様の4ポイントとした。

2) 測定項目と測定法

ビタミンK類のフィロキノン（以下VK₁）、メナキノン-4（以下MK-4）、メナキノン-7（以下MK-7）、及び凝固系の指標としてトロンボテスト値を全例測定した。

一方、凝固系変動の参考として、納豆トライアルの納豆30gを摂取した男性（n=6）について、

プロテインC活性、血液凝固第VII因子活性、第IX因子活性及び、第X因子活性を測定した。

ビタミンK類の測定法はHPLC（high-performance liquid chromatography）法³⁾、トロンボテスト値はOwren法⁴⁾、プロテインCはaPTT（chromogenic activated partial thromboplastic time）凝固時間法⁵⁾を用い、血液凝固第VII因子、血液凝固第IX因子及び、血液凝固第X因子は発色性PT法⁶⁾を用いて測定した。

3) 統計

各測定項目とも、前値との比較を対応のあるWilcoxon検定を用いて行った。危険率（p）が0.05未満の場合を、有意な差とみなした。

3. 結果

1) VK₁の推移

図2に、納豆及びクロレラ摂取による血液VK₁濃度の推移を示した。

納豆10gのVK₁濃度は、摂取直前に0.53±0.26ng/ml（mean±SD）であったが、0.72±0.25ng/mlと若干の上昇を示した。しかし、24時間後には低下した。

納豆30g群のVK₁濃度も、同様な推移をたどった。すなわち、摂取直前では0.46±0.28ng/mlであり、4時間後には0.70±0.21ng/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。

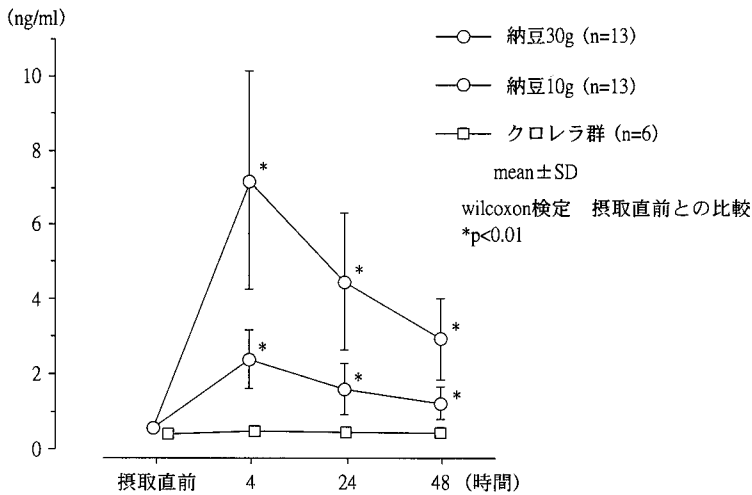


図3 納豆及びクロレラ摂取によるMK-7の推移

納豆摂取群は10g, 30g群ともに摂取4時間後に急激に上昇し, 48時間後も上昇を維持した。

クロレラ群は, 摂取直前は $0.48 \pm 0.22 \text{ ng/ml}$ であったが, 4時間後には $1.07 \pm 0.81 \text{ ng/ml}$ 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った。

2) MK-4の推移

今回採用したMK-4の測定法の測定限界値は, 0.5 ng/ml であった。納豆10g群, 30g群及びクロレラ群の摂取直前, 4時間後, 24時間後及び48時間後の, ほとんどの値が測定限界以下であった。すなわち, 摂取後もMK-4の血中濃度は平均 0.5 ng/ml 以下であり, 納豆あるいはクロレラ摂取によるMK-4濃度の変動は認められなかった。

3) MK-7の推移

図3に, 納豆及びクロレラ食品摂取による血中MK-7濃度の推移を示した。

今回採取したMK-7の測定法の測定限界値は, 0.5 ng/ml であった。納豆10gの摂取直前, 30g群の摂取直前及びクロレラ群の摂取直前の75%が, 測定限界値以下であった。そこで図3においては, 便宜上, 上記の測定限界値以下の値を 0.5 ng/ml として平均値と標準偏差を算出し, 統計処理を行った。

これによると, 納豆10g群は, 摂取直前は $0.57 \pm 0.18 \text{ ng/ml}$ であったものが, 4時間後に $2.43 \pm 0.77 \text{ ng/ml}$ (直前値に比し426%, $p < 0.01$) と上昇し, 24時間後に $1.66 \pm 0.69 \text{ ng/ml}$ (291%, $p <$

0.01), 48時間後に $1.28 \pm 0.46 \text{ ng/ml}$ (225%, $p < 0.01$) と上昇を維持した。また, 納豆30g群の場合, 摂取直前 $0.57 \pm 0.18 \text{ ng/ml}$ であったものが, 4時間後に $7.24 \pm 2.92 \text{ ng/ml}$ (直前値に比し1,270%, $p < 0.01$) と高値を示し, 24時間後に $4.57 \pm 1.82 \text{ ng/ml}$ (802%, $p < 0.01$), 48時間後に $3.00 \pm 1.09 \text{ ng/ml}$ (526%, $p < 0.01$) と上昇を維持した。ただし, 正確な前値が不明なため, 平均値の差の検定は行わなかった。

一方, クロレラ群は, 4時間後, 24時間後, 48時間後において, 1例を除くすべてのデータが測定限界値以下であった。すなわち, クロレラ摂取によるMK-7の上昇は, 認められなかった。

4) 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, 納豆群, クロレラ群ともに摂取前後で変動は認められなかった。

プロテインC, 血液凝固第VII因子, 第IX因子及び第X因子活性についても, 納豆群とクロレラ群ともに摂取前後に変動は認められなかった。

表2に, 本研究に使用した納豆, 及びクロレラ食品中に含まれていたビタミンK群の含量の測定結果を示した。この結果は, 他の報告⁷⁾に近い値であった。

表2 納豆及びクロレラ食品中のビタミンK含量

トライアルに使用した食品のビタミンK含有量. 納豆にはMK-7 (ビタミンK₂), クロレラにはK₁が多く含まれていた.

| | 納豆 | クロレラ食品 |
|-------------------------------|--------------|--------------|
| 1. ビタミンK ₁ | 369±91 | 20,620±1,150 |
| 2. MK-4 (ビタミンK ₂) | 16±2 | 53±1 |
| 3. MK-7 (ビタミンK ₂) | 10,893±1,112 | 834±95 |

mean±SD (ng/g)

4. 考察

1) ワルファリン服用患者の納豆食品の摂取について

今回, 納豆の単回少量摂取について検討を行った。ビタミンK₂のMK-7は, 納豆摂取後4時間後に10g群で4倍以上, 30g群で12倍以上となり, 48時間後も10g群で2倍以上, 30g群で5倍以上となった。

このため, 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。

ある種の細菌は, 人の腸内でビタミンKを産生していると考えられている。納豆菌 (*Bacillus natto*) はグラム陽性桿菌で, 枯草菌 (*Bacillus subtilis*) 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⁷⁾。このため, 納豆菌が腸内でMK-7を産生し, 単回投与後48時間もビタミンKの血中濃度が高くなっていったということも考えられる。

実際の臨床における報告として, 工藤ら⁸⁾は, ワルファリンによる抗凝固療法を施行中の患者の納豆摂取により, それまで長期間安定していたトロンボテスト値が上昇した例を紹介している。そのうち1例は, 脳塞栓症のため緊急入院した。この患者に食事内容を質問したところ, 妻が出産のため帰省し, 簡便なところから納豆を食べるようになったとのことである。

今回の我々の結果と従来の臨床報告より考察すると, ワルファリンにおける抗凝固療法を施行中の患者は, たとえ少量であっても, 厳格に制限される必要があると思われる。

2) ワルファリン服用患者のクロレラ食品の摂取について

クロレラ食品に関しては, 食品中に多量にビタミンK類 (VK₁) を含有していたにもかかわらず, その吸収は4時間後に, 有意ではあるがわずかな上昇を示したのみであった。

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, ほとんど変わらないという報告がある⁹⁾。このことから, 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。

ただし, 単回の摂取でVK₁がわずかでも上昇したということ, 加えて, 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, ワルファリン療法へ及ぼす影響が懸念される。

クロレラ食品とワルファリン療法に関するこれまでの臨床報告としては, 大川ら⁹⁾によるものがある。それによればワルファリン療法施行中でトロンボテスト値が10~20%と安定していた患者が, クロレラ食品 (6g/日) 摂取後に58%と急上昇したとのことである。また, 須田の報告¹⁰⁾では, トロンボテスト値が5~15%と安定していた患者がクロレラ摂取後に56%と高値を示し, 摂取中止2週間後に, 10%に戻ったとのことである。

今回の我々の結果と従来の臨床報告より考察すると, ワルファリン服用中の患者は, クロレラ食品の摂取を避ける必要があると思われる。

3) 健常人の納豆及びクロレラ食品の摂取が血液凝固に及ぼす影響

血液凝固系の指標として, トロンボテスト, プロテインC, 及びビタミンK依存性の血液凝固第VII因子, 第IX因子, 第X因子を測定した。しかし,

今回の検討においては、納豆及びクロレラ食品の摂取後に、これらの項目の変動は認められなかった。

単独投与のみの試験ではあるが、ワルファリンを摂取していない健康人の場合、ビタミンKを多く含む場合を摂取しても、血液凝固系への影響はほとんど認められないと考えられる。

5. おわりに

1) 健康人を対象として少量の納豆及びクロレラ食品の摂取による、血中ビタミンKと血液凝固の変動について検討した。

2) 納豆を摂取した後、血中ビタミンK₂ (MK-7) が48時間後も大幅に上昇していた。

3) クロレラ食品を摂取した後、血中ビタミンK₁のわずかな上昇が認められたが、24時間後に元の値に戻った。

4) 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。

5) ワルファリンによる抗凝固療法施行中の患者は、クロレラ食品の摂取を控える必要がある。

6) ビタミンK類を多く含む食品の単回投与では、健康人に対する血液凝固系への直接的影響はほとんど認められない。

ワルファリンは、抗凝固療法において欠かせない重要な薬剤であるが、食品摂取の影響他にも他薬剤との相互作用¹¹⁻¹³⁾に細心の注意を払って頂きたい。

謝 辞

本研究にご協力頂いた東京医科大学八王子医療センター検査室 田中 稔氏・中洞昌佳氏・下津浦 誠氏、同センター栄養課 福元敦子氏、エーザイ株式会社 北島行雄氏・土肥口泰生氏・曲尾直樹氏・斎藤雅彦氏に深謝申し上げます。

文 献

- 1) 工藤龍彦ほか：抗凝固療法中の納豆によるワルファリン拮抗作用. 医学のあゆみ 104, 36-38 (1978)
- 2) 金木正夫ほか：骨粗しょう症における血清ビタミンK₂濃度の意義—と著明な地域差と納豆摂取の影響, 大腿骨頸部骨折との関連に関する検討. 日本骨代謝学会雑誌 13, 39 (1995)
- 3) Steyn, J. M., et al.: Reversed-phase high-performance liquid chromatographic method for the determination of warfarin from biological fluids in the low nanogram range. J. Chromatogr. 387, 254-260 (1986)
- 4) Owren, P. A.: Thrombotest, a new method for controlling anticoagulant therapy. Lancet 2, 752-754 (1959)
- 5) 高橋芳右ほか：蛇毒を用いたプロテインC活性の測定 先天性プロテインC欠乏症, 播種性血管内凝固症候群, 血栓性血小板減少性紫斑病, 糖尿病, 肝障害およびワルファリン服用患者におけるプロテインC抗原との比較. 血液と脈管 18, 548-556 (1987)
- 6) Dati, F., et al.: Multicenter evaluation of a chromogenic substrate method for photometric determination of prothrombin time. Thromb. Haemost. 58, 856-865 (1987)
- 7) 岩永貞昭ほか：ビタミンK 医学・生物学領域における新展開. メディカル・ジャーナル社. 東京 (1994)
- 8) Suttie, J. W.: Vitamin K-dependent carboxylase. Ann. rev. Biochem. 54, 459-477 (1985)
- 9) 大川慎吾ほか：ワルファリン療法と健康食品クロレラ. 日本神経学会 第59回近畿地方会抄録, (1993)
- 10) 須田光明：クロレラはワルファリンの抗凝固作用を減弱する. 日本内科学会雑誌 82(2), 137 (1993)
- 11) Shimodaira, H., et al.: Enhancement of anticoagulant action by Warfarin-Benzbromarone interaction. J. Clin. Pharmacol. 36, 168-174 (1996)
- 12) 下平秀夫ほか：ワルファリン使用Q & A—納豆をはじめとしたビタミンK含有食品に関する服薬指導. クリニカルファーマシー No. 48, 79-83 (1996)
- 13) 下平秀夫ほか：ワルファリン使用Q & A—薬物相互作用. クリニカルファーマシー No. 49, 75-78 (1997)