納豆の少量摂取における血中ビタミン K の変動について

工藤 龍彦*, 首藤 裕*

Changes in Blood Levels of Vitamin K after Low-dose Administration of Natto

Tatsuhiko KUDO* and Hiroshi SUDO*

Key words: vitamin K, natto, warfarin, anticoagulant therapy, artificial valve

Patients on oral anticoagulant therapy present a clinical problem when they take large amounts of natto, because immoderate ingestion of natto results in reduction of the effect of warfarin so that thrombotest and PT-INR are adversely affected.

We previously demonstrated an undesirable effect of immoderate ingestion of natto in a trial in patients given 100 g of natto each. In the present study changes in blood levels of vitamins K were determined after the administration of reduced doses of 10 and 30 g of natto.

There was no change in blood levels of MK-4. However, the blood levels of vitamin K₁ increased from 0.53 ± 0.26 ng/ml to 0.72 ± 0.25 ng/ml at 4 hours after the administration of 10 g of natto ($p < 0.001$). After the administration of 30 g of natto the blood level of vitamin K₁ increased from 0.46 ± 0.28 ng/ml to 0.70 ± 0.21 ng/ml at 4 hours ($p < 0.001$). The blood level of MK-7 increased from 0.58 ± 0.15 ng/ml to 2.43 ± 0.77 ng/ml at 4 hours, 1.66 ± 0.69 ng/ml at 24 hours, and 1.28 ± 0.46 ng/ml at 48 hours after the administration of 10 g of natto ($p < 0.001$).

After the administration of 30 g of natto the blood level of MK-7 increased from 0.57 ± 0.18 ng/ml to 7.24 ± 2.92 , 4.53 ± 1.82 , and 3.00 ± 1.09 ng/ml at the same time points as mentioned above, respectively ($p < 0.001$).

The results of this study suggest the wisdom of discouraging patients on anticoagulant therapy from taking natto, since it may reduce the effect of warfarin, be the amount ingested 30 g or 10 g instead of 100 g.

* 東京医大八王子医療センター心臓血管外科 [〒193 東京都八王子市館町1163] : Department of Cardiovascular Surgery of Hachioji Medical Center of Tokyo Medical College, Tate 1163 Hachioji, Tokyo, 193
受付 : 1996. 2. 5. 受理 : 1996. 4. 3.

はじめに

抗凝血薬のワルファリンに対して、日常食品の納豆が、強力な拮抗作用を有することは以前に報告した¹⁾。その作用機序は納豆を摂取することにより、体内のビタミン K が大幅に増加するためと考えられる。しかし、納豆のワルファリン拮抗作用は、摂取量が 100 g という比較的大量の場合に限られており、少量の納豆摂取についてはまだ明らかにされていない。

そこで今回は、とくに少量の納豆により血中のビタミン K がどの程度変化するかに着目し、あわせてワルファリンに対する影響についても検討した。

対象と方法

健康成人のボランティア 13 名を対象とし、A 群 6 名、B 群 7 名に分け、クロスオーバー法で実施した。両群の性別、年齢、体重については表 1 に示す。

A 群は、2 週間納豆などビタミン K を多く含む食品の摂取をひかえたのち、まず納豆 10 g を朝食時に摂取して、(1) 納豆摂取前、(2) 摂取後 4 時間目、(3) 24 時間目、(4) 48 時間目と 4 ポイントについて採血した。さらに、その後 2 週間は納豆の摂取をひかえたのち、納豆 30 g を朝食時に摂取して、4 ポイントの採血を行った。

一方、B 群は、A 群と同時期に納豆 30 g を摂取し、その後 2 週間目に納豆 10 g を摂取して、同様に採血を行った。

検査項目は、ビタミン K₁、ビタミン K₂ の MK-4、MK-7 およびトロンボテストを 13 例全例で測定した。血液凝固因子の変化をみるために、納豆 30 g を摂取した男性 (A 群 3 名、B 群 3 名) を対象に、プロテイン C、プロトロンビン、血液凝固第 VII 因子、第 IX 因子、第 X 因子を測定

した。

各検査の測定方法は、ビタミン K は、高速液体クロマトグラフィー法、トロンボテストは Owren 氏法、プロテイン C は APTT 凝固時間法、プロトロンビンは発色性 PT 法、血液凝固第 VII 因子は発色性 PT 法、第 IX 因子は発色性 APTT 法、第 X 因子は発色性 PT 法であった。

最後に今回使用した納豆について、ビタミン K の含有量を測定した。

成 績

1) ビタミン K₁

納豆 10 g 摂取前は平均値で 0.53 ± 0.26 ng/ml であり、摂取後 4 時間目には 0.72 ± 0.25 ng/ml と有意に増加した ($P < 0.01$)。しかし、摂取後 24 時間目、48 時間目は、 0.62 ± 0.41 ng/ml、 0.62 ± 0.38 ng/ml であり、有意な変化はみられなかった。

納豆 30 g 摂取前は 0.46 ± 0.28 ng/ml であり、摂取後 4 時間目には 0.70 ± 0.21 ng/ml と有意に増加した ($P < 0.01$)。しかし、摂取後 24 時間目、48 時間目は 0.63 ± 0.53 ng/ml であり、有意な変化はみられなかった (図 1)。

2) MK-4 (ビタミン K₂)

納豆 10 g 摂取前は平均値で 0.10 ± 0.01 ng/ml であり、摂取後 4 時間目、24 時間目、48 時間目は 0.10 ± 0.01 ng/ml、 0.10 ± 0.01 ng/ml、 0.11 ± 0.02 ng/ml であり、有意な変化はみられなかった。

納豆 30 g 摂取前値は 0.10 ± 0.01 ng/ml であり、摂取後 4 時間目、24 時間目、48 時間目は 0.10 ± 0.01 ng/ml、 0.10 ± 0.01 ng/ml、 0.10 ± 0.01 ng/ml であり、有意な変化はみられなかった。

3) MK-7 (ビタミン K₂)

納豆 10 g 摂取前は平均値で 0.58 ± 0.15 ng/ml

Table 1 Participant profile

	n	sex M : F	Age (yr) (mean $\pm$ SD)	Weight (Kg) (mean $\pm$ SD)
group A	6	3 : 3	22~37 (28.0 $\pm$ 5.2)	43~90 (59.8 $\pm$ 18.0)
group B	7	3 : 4	24~37 (28.9 $\pm$ 5.5)	44~83 (56.7 $\pm$ 12.8)

Fig. 1 Change of vitamin K₁ after feeding of natto.
n=13 ○ 10 g ● 30 g mean±SD *P<0.01

Fig. 2 Change of MK-7 after feeding of natto.
n=13 ○ 10 g ● 30 g mean±SD *P<0.01

であり, 摂取後 4 時間目, 24 時間目, 48 時間目は 2.43 ± 0.77 ng/ml, 1.66 ± 0.69 ng/ml, 1.28 ± 0.46 ng/ml であり, 3 ポイントとも有意に増加した ($P < 0.001$)。

納豆 30 g 摂取前は 0.57 ± 0.18 ng/ml であり, 摂取後 4 時間目, 24 時間目, 48 時間目は 7.24 ± 2.92 ng/ml, 4.53 ± 1.82 ng/ml, 3.00 ± 1.09 ng/ml であり, 3 ポイントとも有意に増加した ($P < 0.001$) (図 2)。

4) トロンボテスト

納豆 10 g 摂取前は平均値で $126.9 \pm 15.9\%$ であり, 摂取後 4 時間目, 24 時間目, 48 時間目は $130.0 \pm 15.6\%$, $127.7 \pm 17.4\%$, $131.9 \pm 12.3\%$ であり, 有意な変化はみられなかった。

納豆 30 g 摂取前は $123.1 \pm 19.4\%$ であり, 摂取後 4 時間目, 24 時間目, 48 時間目は $126.9 \pm 16.8\%$, $125.8 \pm 18.6\%$, $132.5 \pm 15.7\%$ であり, 有意な変化はみられなかった。

5) プロテイン C

納豆 30 g 摂取前は平均値で $102.8 \pm 10.8\%$ であり, 摂取後 4 時間目, 24 時間目, 48 時間目は $112.5 \pm 12.3\%$, $107.3 \pm 7.1\%$, $101.0 \pm 4.5\%$ であり, 有意な変化はみられなかった。

6) プロトロンビン

納豆 30 g 摂取前は平均値で $113.7 \pm 8.1\%$ であり, 摂取後 4 時間目, 24 時間目, 48 時間目は

$114.0 \pm 5.8\%$, $113.2 \pm 10.3\%$, $114.2 \pm 7.6\%$ であり, 有意な変化はみられなかった。

7) 血液凝固第 VII 因子

納豆 30 g 摂取前は平均値で $98.3 \pm 11.9\%$ であり, 摂取後 4 時間目, 24 時間目, 48 時間目は $97.5 \pm 9.6\%$, $101.0 \pm 10.0\%$, $97.8 \pm 8.9\%$ であり, 有意な変化はみられなかった。

8) 血液凝固第 X 因子

納豆 30 g 摂取前は平均値で $109.5 \pm 12.4\%$ であり, 摂取後 4 時間目, 24 時間目, 48 時間目は $108.0 \pm 13.1\%$, $104.5 \pm 4.8\%$, $101.2 \pm 5.8\%$ であり, 有意な変化はみられなかった。

つぎに, 今回両群で使用した納豆中のビタミン K 含有量について調べた。納豆 10 g を 5 検体そろえて, 各検体のビタミン K を測定した。平均値より換算したビタミン K は納豆 100 g 中に, ビタミン K₁ が 36.87 ± 9.13 μg, MK-4 が 1.47 ± 0.14 μg, MK-7 が 1089.3 ± 111.2 μg, MK-8 が 13.45 ± 1.96 μg であり, MK-7 の含有量がかんりの高値を示した (表 2)。

考 察

ワルファリンによる抗凝血療法は, 血液凝固能を一定の治療域にまで低下させ, しかも長期間にわたり治療域内に安定させることでその目的を達することになる。したがって, ワルファリンに対して相乗的または拮抗的に作用する諸

Table 2 Analysis of vitaminK in natto

	Vitamin K ₁ μg/100 g	Vitamin MK-4 μg/100 g	Vitamin MK-7 μg/100 g	Vitamin MK-8 μg/100 g
natto 1	47.59	1.359	1032.0	11.10
natto 2	29.67	1.362	944.4	14.30
natto 3	26.83	1.653	1244.0	13.60
natto 4	44.89	1.382	1106.0	12.10
natto 5	35.41	1.583	1120.0	16.15
mean±SD	36.87±9.13	1.47±0.14	1089.3±111.2	13.45±1.96
Total Vitamin K=1.141mg/100 g				

因子の存在については、日常の診療面で十分に注意しなければならない。

納豆がワルファリンと拮抗的に作用することは、1976年頃から一部ではすでに知られていた¹⁾。当時、人工弁置換術後の患者で、従来安定していたトロポテスト値が急激に上昇する現象がみられ、その原因が納豆の大量摂取であったことが判ったからである。納豆100g摂取という定量的な裏付け実験が行われ、その後は、ワルファリン投与中には納豆の摂取をひかえるべきであるという食餌指導が行われてきた²⁾。

しかし、まだビタミンKの測定法が確立されていなかった時期でもあり、納豆が何故ワルファリンの効果を弱めるのかという理論的な実証は行われなかった。また、納豆の効果が数日間続いたことから、納豆菌による腸内でのビタミンKの再生産という仮説も考えられた³⁾。

一般にビタミンKは phyllloquinone (K₁) 群と menaquinone (K₂) 群とに大別されるが、K₂ 群はさらに MK-1 から MK-13 まで分類されている³⁾。K₁ は緑黄色野菜、海藻に多く含まれ、K₂ は細菌類によって産生されることが多い。坂野ら⁴⁾ は、納豆中のビタミンKを分析したが、その結果では MK-7 が極端に多く、今回実施したわれわれの成績とほぼ一致した。つまり、納豆の摂取で、とくに血中の MK-7 が有意に増加した原因は、納豆中に MK-7 が大量に含まれているためと考えられた。

生体内組織のビタミンK濃度の測定方法が確立されてきた頃に⁵⁾、われわれは納豆100gを摂取した際の血中ビタミンK濃度を測定した。納豆摂取後の採血が24時間目と48時間目の2ポイントであったが、MK-7は有意に上昇した

ものの、K₁ と MK-4 は全く変化がみられなかった⁶⁾。今回、納豆の少量摂取に際し、摂取後4時間目について検討したところ、MK-7は勿論増加していたが、K₁ も有意に増加しており、経時的な追求も重要と思われた。

いずれにしろ、僅か納豆10gの摂取であっても、MK-7が2日間にわたり増加することが判ったことから、ワルファリン投与中は少量の納豆であっても、制限することが望ましいと思われた。

ビタミンKのヒトにおける体内動態は、製剤化している K₁ と MK-4 については詳細な分析が行われているが⁷⁾、MK-7 についての報告は見あたらない。今回、見かけ上の MK-7 の半減期が長かったことの理由としては、次の2点が考えられる。第1に MK-7 の半減期が実際に長いこと、第2にビタミンK₂ の一部が細菌によって腸内で産生されるため、納豆菌が MK-7 を再生産したことが考えられる。

一方、ビタミンK由来の血液凝固因子には全く変化がみられなかったことから、健康人では納豆摂取が、血液凝固能を亢進させる可能性は少ないと思われた。

ワルファリンの薬物相互作用について、拮抗作用を有する薬剤は抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモンが知られているが、相乗作用を有する薬剤と比べると、その数も種類も非常に少ない⁸⁾。ビタミンK製剤はワルファリンの拮抗薬であるが、最近、成分がビタミンKの骨粗鬆症治療薬が発売されており⁹⁾、とくにワルファリンとの併用には注意が必要である。

また、わが国では健康食品として知られるクロレラには、ビタミンKとくに K₁ が多量に含

まれており¹⁰⁾, 抗凝血薬療法中の患者に対しては, 納豆と同等に要注意食品として取り扱うべきである。

まとめ

1. 13名の健常人を対象とし, 納豆 10 g および 30 g の少量摂取による血中ビタミン K と血液凝固因子的変化について検討した。

2. 納豆 10 g の摂取後, K_1 は 4 時間目に, MK-7 は 4 時間目から 48 時間目にかけて有意に増加した。

3. トロンボテスト値, ビタミン K 由来の血液凝固因子には変化がみられなかった。

4. 抗凝血薬療法中は, 少量の納豆であっても, ワルファリンの効果を減弱させる可能性があり, 嚴重に摂取を制限すべきである。

謝 辞: 本研究に御協力頂いた八王子薬剤センター, 朝長文彌氏, 下平秀夫氏, 天谷美和氏, 東京医大八王子医療センター検査室, 中洞昌佳氏, 田中稔氏, 同栄養科, 福元敦子氏, エーザイ株式会社, 北島行雄氏, 土肥口泰生氏, 斎藤雅彦氏に感謝いたします。

文 献

- 1) 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: 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, **10**: 36-38, 1978.
- 2) 工藤龍彦, 内堀陽二, 渥美和彦, 沼尾嘉時, 三浦 勇, 設楽正登, 北村信夫, 石井 潔, 橋本明政: 納豆の warfarin 拮抗作用について. 心臓 **10**: 595-598, 1978.
- 3) 島田勝年 (岩永貞和, 斉藤英彦, 松田道生 監修): ビタミン K の構造, 分布, 代謝 ビタミン K. **62**: 9-13. メディカルジャーナル社 1994.
- 4) 板野俊行, 野津本茂, 長岡忠義, 森本厚, 藤本恭子, 増田佐智子, 鈴木由紀子, 平内三政: 蛍光検出高速液体クロマトグラフィー法による食品中のビタミン K 類の測定. ビタミン **62**: 393-402, 1988.
- 5) 白幡 聡, 中村外士雄, ヒト生体試料中の vitamin K_1 , および vitamin K_2 同族体の個別測定. 血液と脈管, **16**: 395-401, 1985.
- 6) 工藤龍彦, 小長井直樹, 清水宏一, 長田鉄也, 日野宏, 磯貝直史: 納豆摂取による血中ビタミン K 濃度の上昇. 医学のあゆみ **14**: 955-956, 1986.
- 7) 篠光正, 山城智子, 山田浩司, 森豊里志, 河部靖, 岡田和夫: 健康人における Menaquinone-4 製剤投与後の血漿中 Menaquinone-4 の定量. 薬学雑誌 **102**: 651-659, 1982.
- 8) 青崎正彦: 抗凝血薬療法における併用薬剤の影響. 循環器科 **15**: 155-160, 1984.
- 9) 原久仁子, 秋山康博, 富宇賀考, 小林正俊, 中村哲也, 田島鉄弥: ビタミン K_2 の骨量減少抑制作用に対する血中ビタミン D_3 濃度の影響. 日薬理誌 **104**: 101-109, 1994.
- 10) 大川慎吾, 米田行宏, 大角幸雄, 田淵正康: ワルファリン療法と健康食品クロレラ. 臨床神経学 **35**: 806-808, 1995.