

5.1.4. ビタミンK

1. 基本的事項

天然に存在するビタミンKには、ナフトキノンを経典的構造として、側鎖構造のみが異なるフィロキノン（ビタミンK₁）とメナキノン類がある。フィロキノンは、側鎖にフィチル基をもつ化合物である。メナキノン類は、側鎖のプレニル基を構成するイソプレニル単位の数（4～14）によって11種類同族体に分かれる。このうち、栄養上とくに重要なものは、動物性食品に広く分布するメナキノン-4（ビタミンK₂）と納豆菌が産生するメナキノン-7である（図4）⁶⁴。フィロキノン、メナキノン-4及びメナキノン-7は、人における腸管からの吸収率や血中半減期がそれぞれ異なることより^{92,93}、生理活性も異なるものと思われる。しかし、ビタミンK同族体の相対的な生理活性を決定する根拠は乏しいので、分子量のほぼ等しいフィロキノンをメナキノン-4についてはそれぞれの重量を、また、分子量が大きく異なるメナキノン-7は下記の式によりメナキノン-4相当量に換算して求めた重量の合計量をビタミンK量として食事摂取基準を策定する。

$$\text{メナキノン-4相当量(mg)} = \text{メナキノン-7(mg)} \times 444.7/649.0$$

生体内のメナキノン類は、食事から摂取されるもの他に、腸内細菌が産生する長鎖のメナキノン類⁹⁴と、組織内でフィロキノンから酵素的に変換し生成するメナキノン-4がある⁹⁵。腸内細菌によるメナキノン類産生量や組織でのメナキノン-4生成量が、人のビタミンK必要量をどの程度満たしているのかは明らかでない。しかし、健康人において通常の食事から体重1kg当たり0.8～1.0μg/日の量でフィロキノンの摂取を続けると、潜在的なビタミンK欠乏症に陥る危険性がある⁹⁶と考えられているので、腸内細菌や組織でのメナキノン類産生量は、生体の需要を充たすほどには多くないと思われる。また、抗生物質の投与は、腸内細菌によるメナキノン類産生量の低下とビタミンKエポキシド還元酵素活性の阻害によるビタミンK利用の低下を引き起こすことが知られている⁹⁷、通常のビタミンK摂取量ではビタミンK不足に陥ることはない⁹⁸。

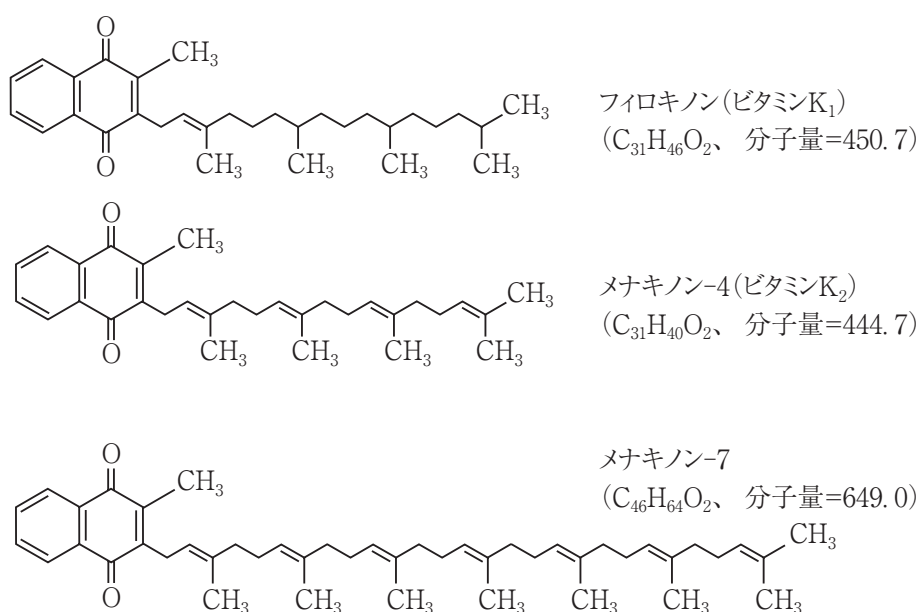


図4 フィロキノン、メナキノン-4、メナキノン-7の構造式

ビタミンKの主な生理作用は、プロトロンビンやその他の血液凝固因子を活性化し、血液の凝固を促進することにある⁹⁹⁾。また、骨に存在するたんぱく質オステオカルシンを活性化し、骨形成を調節すること¹⁰⁰⁾、さらに、ビタミンK依存性たんぱく質MGP (Matrix Gla Protein) の活性化を介して動脈の石灰化を防止することも重要な生理作用である¹⁰¹⁾。

2. 目安量

2-1. 基本的な考え方

人でビタミンKの欠乏症が明確に認められるのは血液凝固の遅延のみである。したがって、現状では正常な血液凝固能を維持するのに必要なビタミンK摂取量を基準として適正摂取量を設定するのが妥当であろう。わが国において、健常者でビタミンK欠乏に起因する血液凝固遅延が認められるのは稀であり、手術後の患者や血液凝固阻止薬ワルファリンの服用者を除き、ビタミンKの栄養はほぼ充足していると思われる。

血液凝固因子の活性化に必要なビタミンK摂取量は明らかでないが、10人の若年男性(平均±標準偏差:年齢28.3±3.2歳、体重72±9kg)を対象として40日間にわたってビタミンK欠乏食を与えた研究⁹⁶⁾によると、制限食時に血清フィロキノン濃度の低下と、肝臓におけるビタミンK作用不足の指標である、血漿中非カルボキシル化プロトロンビンの増加が観察された。このときのビタミンK摂取量(中央値)は、自由摂取時が82μg/日、1回目の制限食時が40μg/日、2回目の制限食時が32μg/日であった。この結果より、平均体重72kgの対象者では82μg/日程度のビタミンK摂取量(約1μg/kg体重/日)が必要であると考えられた⁹⁶⁾。

一方、大腿骨近位部骨折とビタミンK摂取量との関連を検討した最近のコホート研究によると、100μg/日程度(またはそれ以上)を摂取していた群で、それ未満の摂取量の群に比べて発生率の低下が観察されている^{102, 103)}。骨におけるビタミンK作用不足の指標である血液中低カルボキシル化オステオカルシン(ucOC)高値は、骨密度とは独立した骨折の危険因子であり、ucOCを低下させるためには、肝臓で凝固因子の活性化に必要な量以上(おおむね500μg/日以上)を要することが示されている^{104, 105)}。骨折の予防に必要なビタミンK摂取量は、血漿中非カルボキシル化プロトロンビンを指標とする場合に比べて多い可能性が考えられる。ビタミンKのサプリメント投与による骨折発生率の減少に関するメタ・アナリシスが発表されているが¹⁰⁶⁾、45mgという多量のメナキノン投与によるものである。以上より、潜在的な欠乏状態を回避できる摂取量(1μg/kg体重/日程度)を目安量とすることが適当であると考えられる。

2-2. 成人(目安量)

潜在的な欠乏状態を回避できる摂取量として82μg/日(体重72kg)が必要であるとのアメリカの報告がある⁹⁶⁾。これをもとに、体重比の0.75乗で外挿することによって成人の目安量を求めた。

高齢者では、胆汁酸塩類や唾液の分泌量低下、食事性の脂質摂取量の減少などにより、腸管からのビタミンK吸収量が低下すると思われる。また、慢性疾患や抗生物質の投与を受けている場合には、腸管でのメナキノン産生量が減少することやビタミンKエポキシド還元酵素活性の阻害によるビタミンK作用の低下がみられる。このような理由から、高齢者に対してはビタミンKの目安量をさらに引き上げる必要があると思われ、高齢者ではより多量のビタミンKを要するとの報告もあるが¹⁰⁷⁾、この点に関する報告がいまだ十分に集積されていないので、50~69歳と同じ値とした。

2-3. 小児（目安量）

成人で得られた目安量をもとに成長因子を考慮し、体重比の0.75乗を用いる式によって外挿して求めた。

2-4. 乳児（目安量）

日本人の母乳中のビタミンK濃度は、平均5.17 µg/Lと報告されている¹⁰⁸⁾。また最近開発された測定法を用いた報告では、フィロキノンが3.771 ng/mL、メナキノン-7が1.795 ng/mLであったと報告されている¹⁹⁾。ビタミンKは胎盤を通過しにくいこと¹⁰⁹⁾、母乳中のビタミンK含量が低いこと^{19, 108)}、乳児では腸内細菌によるビタミンK産生・供給量が低いと考えられること¹¹⁰⁾から、新生児はビタミンKの欠乏に陥りやすい。出生後数日で起こる新生児メレナ（消化管出血）や約1か月後に起こる特発性乳児ビタミンK欠乏症（頭蓋内出血）は、ビタミンKの不足によって起こることが知られており、臨床領域では出生後ただちにビタミンKの経口投与が行われる¹¹¹⁾。

以上より、ここでは、臨床領域におけるビタミンK経口投与が行われていることを前提として、0～5か月児では、母乳から摂取する量（5.17 µg/L×0.78L/日≒4.0 µg/日）を目安量と考え、4 µg/日とした。6～11か月児では、母乳以外の食事からの摂取量も考慮して目安量を7 µg/日とした。

2-5. 妊婦・授乳婦：付加量（目安量）

周産期におけるビタミンKの必要量を詳細に検討した資料は極めて乏しい。これまでに、妊娠によって母体のビタミンK必要量が増加したり、母体の血中ビタミンK濃度が変化したりすることは認められていない。また、妊婦でビタミンKの欠乏症状が現れることもない。ビタミンKは胎盤を通過しにくく、このため妊婦のビタミンK摂取が胎児あるいは出生直後の新生児におけるビタミンKの栄養状態に大きく影響することはない。したがって、妊婦と非妊婦でビタミンKの必要量に本質的に差異はなく、同年齢の目安量を満たす限り、妊婦への付加量は必要ないと判断される。授乳中には、乳児への影響を考慮して、授乳婦に対するビタミンKの目安量を算出した方がよいように思われる。しかし、授乳婦においてビタミンKがとくに不足するという報告が見当たらないことから、付加量は必要ないものとした。

3. 耐容上限量

ビタミンKの類縁化合物であるメナジオンは、大量摂取すると毒性が認められる場合があるが、フィロキノンとメナキノンについては大量に摂取しても毒性は認められていない。わが国では、メナキノン-4が骨粗鬆症治療薬として45 mg/日の用量で処方されており、これまでに安全性に問題はないことが証明されている¹¹²⁾。この量を超えて服用され、副作用が発生した例はこれまでに報告がないので、ビタミンKの健康障害非発現量を設定することはできない。したがって、ビタミンKの耐容上限量は設定しない。

4. その他

血液凝固阻止薬ワルファリンの投与を受けている人の場合は、ビタミンKの豊富な納豆が禁忌となっている。また、長期間の抗生物質の投与、慢性の胆道閉塞症、脂肪吸収不全などではビタミ

ンK欠乏が起こりやすいので、注意を要する。