

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月16日現在

機関番号：18001

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2012

課題番号：22790500

研究課題名（和文）

ビタミンK高含有沖縄野菜の摂取制限がワルファリンの薬効に与える影響の調査

研究課題名（英文）

Influence of Okinawan Local Vegetables on Pharmacodynamics of Warfarin

研究代表者

又吉 哲太郎 (MATAYOSHI TETSUTARO)

琉球大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60570629

研究成果の概要（和文）：

沖縄県内で固有に摂取されているビタミンK含有量の多い野菜に関する情報を、琉球大学医学部附属病院に通院中のワルファリン服用患者に提供し、前後でワルファリンの薬効指標とビタミンK血中濃度を比較した。結果、これらの野菜はワルファリンの薬効に有意な影響を与えていないことが示された。これは、現在の沖縄県のワルファリン服用患者におけるビタミンK高含有野菜の摂取頻度および量が多くないためと考えられた。

研究成果の概要（英文）：

Information about vitamin K rich Okinawan vegetables have no significant effect on pharmacodynamics of warfarin and serum vitamin K concentration. The result would be due to low intake of vitamin K rich local vegetable in Okinawan.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2010年度 | 500,000 | 150,000 | 650,000 |
| 2011年度 | 500,000 | 150,000 | 650,000 |
| 2012年度 | 500,000 | 150,000 | 650,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 1,500,000 | 450,000 | 1,950,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・医療社会学

キーワード：地域医療学

1. 研究開始当初の背景

ワルファリンはビタミンKに拮抗する作用から、心房細動や心臓機械弁置換術後の抗凝固療法に用いられ、その薬効は食餌中のビタミンK含有量の影響を受ける。

沖縄県では、日本本土との間の歴史・文化的な違いから、他府県ではほとんど摂取されていない野菜が、伝統的に摂取されており、そうした野菜のうち、ビタミンKの含有量が多いものはニシヨモギ(方言名：フーチパー)とホソバワダン(方言名：ニガナ、ンジャナ)

が代表的である。いずれもシュンギクなどと同じキク科の1年生草本であり、ビタミンK含有量も100gあたり350 μ g前後と同程度である。

これらの野菜は、他の緑黄色野菜と同様に大量摂取すればワルファリンの有効性発現に影響を与える可能性があるが、この事実は県内であまり知られていない。

2. 研究の目的

これらの野菜に由来するビタミンKの臨床的な影響を評価する目的で、琉球大学の倫理審査委員会の承認を得た試験計画に基づき、外来患者に対する沖縄野菜の摂取を控える指示が、ワルファリンに関係する臨床指標と血中ビタミンK濃度に与える影響を検討する試験を実施した。

3. 研究の方法

本研究では平成23年3月から24年8月までに琉球大学医学部附属病院第三内科学外来を受診したワルファリン服用中の患者を対象に、ニシヨモギおよびホソバワダン¹⁾の摂取状況をアンケート調査し、ビタミンKに関する情報提供のリーフレット（下に掲載）を配布した前後で、臨床指標と血中ビタミンK濃度の変動を検出し、比較検討を行った。

ビタミンK含有沖縄野菜の摂取制限がワルファリンの薬効に与える影響の調査

沖縄野菜がワルファリンの効き目に影響するかもしれません

沖縄で伝統的に摂取されてきた野菜の中で、あなたが飲んでいるワルファリンの効きに影響する可能性のあるものがあります。

ビタミンKを多く含む食品を摂取するとワルファリンの効果が弱くなります。
納豆は、納豆菌が腸で大量のビタミンKを産生するため、食べるとワルファリンの効き目がなくなってしまいます。
 他にモロヘイヤ、シュンギク、ホウレンソウ等緑黄色野菜にはビタミンKが多く含まれるので、連続してたくさん食べないようにしてください。
 こうしたお話しは、ワルファリンを開始した時にお聞きになっているでしょうか？

沖縄野菜のうち、**フーチバー（ヨモギ）**と**ニガナ**は、モロヘイヤやシュンギクと同じくらいビタミンKが多く含まれます。
 毎日多めの量を食べると、ワルファリンの効き目を押さえてしまうかもしれません。
 これから3ヶ月間はなるべく食べないようにしましょう。

沖縄野菜がすべて影響するわけではありません！
 影響が少ないと考えられる沖縄野菜



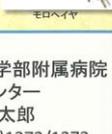
フーチバー



ニガナ



納豆



モロヘイヤ

連絡先
 琉球大学医学部附属病院
 専門研修センター
 医師 又吉哲太郎
 電話098(895)1372/1373

組み入れ前3ヶ月間にわたってワルファリンの投与を受け、PT-INRが安定している症例を書面による同意を取得し試験に組み入れた。組み入れ基準に年齢制限は設けず、本人による書面での同意取得が可能、観察期間の12週間継続して外来通院が可能であることとした。除外基準はブコローム併用を必要とするワルファリン抵抗性の症例、抗凝固の目的でワルファリン以外の薬剤を使用している症例、ワルファリンの使用禁忌に該当する症例とした。組み入れ時にビタミンKを多く含有する沖縄野菜に関して情報提供するリーフレットを交付し、口頭で内容を説明した。

また、沖縄野菜とビタミンK摂取に関する食事アンケート（アンケート用紙後掲）への回答を求めた。

リーフレット交付後4週間、8週間、12週間後まで経過を観察した（図）。

主要評価項目は、介入後12週間の経過中に観察されたプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）の+0.5以上の変動、ワルファリン用量の減量、出血イベントの複合イベント、副次エンドポイントは主要評価項目を構成する個別の事象（PT-INRの+0.5以上の変動、ワルファリン用量の減量、出血イベント）の発生件数および、介入前後のPT-INR、ワルファリン用量、ビタミンK血中濃度の変動とした。

ビタミンK含有沖縄野菜の摂取制限がワルファリンの薬効に与える影響の調査

食事に関するアンケート

フーチバー（ヨモギ）やニガナにビタミンKが多く含まれていることをご存じでしたか？ （は い・いいえ）

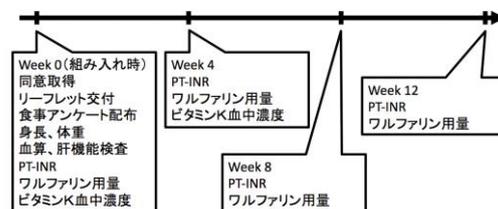
フーチバー（ヨモギ）を1週間に何回召し上がりますか？
 （ _____ ）回

ニガナを1週間に何回召し上がりますか？
 （ _____ ）回

納豆禁止、緑黄色野菜の大量連日摂取を控える等の一般的な注意事項は守っていますか？
 守っている どちらかといえば どちらかといえば 全く守って 納豆を食
 守っている 守っていない いない べている

署名 _____
 ご協力ありがとうございました

図



PT-INR: prothrombin time-international normalized ratio

4. 研究成果

組み入れ数は37人（男/女 25/12）で、平均年齢70.8歳（標準偏差11.9）、BMI 24.3（同2.8）であった。アンケート調査の結果、37人中8人がニシヨモギ、ホソバワダン¹⁾のビタミンK含有量が多いことを知っていたと回答し、ニシヨモギおよびホソバワダン¹⁾を週に

1 回以上摂取するのはニシヨモギが 5 人、ホソバワダンが 4 人であり、うち 2 人が重複していた。

結果の概要を表に示す。

表

| | 全体 | 摂取頻度高 | 摂取頻度低 |
|-------------------------|-----------|-----------|-----------|
| 症例数(男/女) | 37(25/12) | 7(4/3) | 30(21/9) |
| 年齢(歳) | 70.8±11.9 | 71.4±10.5 | 70.7±12.3 |
| BMI(kg/m ²) | 24.3±2.7 | 23.1±3.0 | 24.5±2.7 |
| 主要評価項目 | 19 | 4 | 15 |
| PT-INRの上昇≥0.5 | 16 | 4 | 12 |
| ワルファリンの減量 | 6 | 0 | 6 |
| 出血イベントの発生 | 0 | 0 | 0 |

患者背景と主要評価項目

摂取頻度: ニシヨモギ、ホソバワダンいずれかを週1回以上摂取が高、未満が低

BMI: Body Mass Index

PT-INR: Prothrombin time-international normalized ratio

主要評価項目: 12週間の観察期間のPT-INRの0.5以上の上昇、ワルファリン処方の減量、出血イベントの複合

主要評価項目は 19 人に観察された。PT-INR の 0.5 以上の上昇が 16 件、ワルファリン用量の減量が 6 件（重複あり）観察され、出血事象は観察されなかった。副次評価項目は PT-INR は前値 1.9 ± 0.7 （平均値±標準偏差：以下同様）、4 週間後に 1.9 ± 0.6 （ $p=0.43$ ）、ワルファリン用量は前値 2.9 ± 1.3 （mg）、4 週間後 2.9 ± 1.3 （ $p=0.21$ ）、血中ビタミン K 濃度は前値 0.56 ± 0.52 （ng/ml）、4 週間後 0.55 ± 0.31 （ $p=0.46$ ）であり、それぞれ有意な変動はなかった。

副次評価項目の推移

| | Week 0 | Week 4 | Week 8 | Week 12 |
|------------------|-----------|------------|------------|------------|
| PT-INR値 | 1.88±0.65 | 1.87±0.57* | 1.98±0.60* | 1.96±0.61* |
| ワルファリン用量(mg/day) | 2.88±1.25 | 2.95±1.30* | 2.90±1.32* | 2.97±1.37* |
| ビタミンK血中濃度(ng/ml) | 0.56±0.53 | 0.55±0.31* | — | — |

*いずれもWeek 0との比較で $p>0.10$ (t-検定)

ビタミン K 含有量の多い沖縄野菜を週に 1 回以上摂取しているのは、対象集団 37 例中 7 例（19%）であった。

本研究は対照群を置いていないため、観察された事象が有意と見るかどうかについては解釈に限界がある。参考値として、12 週間の経過中 PT-INR が 0.5 以上低下またはワルファリン用量の増量が観察された症例は 15 例（PT-INR 低下 7 例、ワルファリン増量 10 例、重複あり）であり、ワルファリンの薬効が弱まる方向に変動した症例が主要評価項目と同程度存在する。副次評価項目の変動が有意でないということも考慮すれば、沖縄県内でワルファリンを内服中の患者一般ではニシヨモギおよびホソバワダンの摂取制限の指示は臨床的に有意な影響を持たないと考えられる。

影響が大きくなかった背景としては、研究開始時に行ったアンケートで、ニシヨモギ、ホソバワダンに週に 1 回以上摂取していると回答した症例が少なかったことは一因と考

えられる。週に 1 回以上摂取していると回答した 7 例での主要評価項目の発現は 7 例中 4 件であった。いずれも PT-INR の 0.5 以上の上昇であり、ワルファリンの減量は観察されなかった。これは、摂取量の少ない集団での 30 例中 15 件の発現率と比較して有意な差はなかった（ χ^2 乗統計量 0.11、 $p=0.73$ ）。

これまでの報告では緑黄色野菜はハウレンソウとブロッコリーそれぞれ 250g の単回摂取では PT-INR は治療域を逸脱せず、同量の 1 週間連続摂取でワルファリンの薬効低下が観察されるとされている。本研究のアンケートでは最も多く摂取する症例でも週に最大 3 回程度の摂取頻度であり、摂取量の比較的多い群でもワルファリンの薬効に影響を与えるほどの量を摂取していないと考えられた。

伝統的沖縄野菜の摂取によるワルファリンの薬効への影響は、平均的な食生活の範囲内では臨床的に有意ではなかった。ニシヨモギ、ホソバワダンを特に大量に摂取している症例は、本研究では組み入れることができなかった。

現在、沖縄県内で平均的な食生活をしている患者では、沖縄野菜の摂取について特に制限する必要はないものと考えられる。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 0 件）

〔学会発表〕（計 0 件）

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

琉球大学大学院医学研究科循環器・腎臓・神経内科学ウェブサイト

<http://www.hosp.u-ryukyu.ac.jp/med3/3naika/WarfarinStudy.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

又吉 哲太郎 (MATAYOSHI TETSUTARO)

琉球大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60570629

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし