

フィロキノン、及びメナキノン(ビタミンK)の生化学的役割・体内動態・臨床アウトカムの統合レビュー

渡邊 直樹

IMN Research Center*研究員
watanabe@imn-rc.org

工藤 八

IMN Research Center*研究所長
kudo@imn-rc.org

1 はじめに

フィロキノン及びメナキノン(以下両者を指す場合はビタミンKと呼ぶ)は、古くから血液凝固に必須の脂溶性ビタミン、すなわち抗出血因子として知られている [1]。しかし近年の研究により、その役割が凝固系の制御にとどまらず、骨の石灰化を促進する骨代謝や、血管の石灰化を抑制する循環器系の健康維持においても機能を果たしている報告が蓄積している [1]。

本稿では、ビタミンKのこれらの多面的な機能に関する最新の知見を統合し、その臨床的意義と、単なる欠乏症予防を超えた至適量確保の重要性について、科学的根拠に基づき考察することを目的とする [2,3]。

2 背景

2.1 歴史的経緯

ビタミンKの研究は、1930年代にデンマークの生化学者 Henrik Dam が、特定の食事で飼育したニワトリに出血傾向がみられることを発見したことに端を発する [4]。この出血を防ぐ脂溶性因子は凝固ビタミン (Koagulations-Vitamin) と名付けられ、これがビタミンKの語源となった。その後、緑黄色野菜由来のフィロキノン(ビタミンK1)と、微生物が産生するメナキノン類(ビタミンK2)という主要な分子種が同定され、その後の研究で骨や血管における非凝固系の機能が徐々に明らかになってきた [1]。

2.2 定義とビタミンKサイクル

ビタミンKは、2-メチル-1,4-ナフトキノン骨格を持つ脂溶性化合物群の総称である。主要な分子種には、主に緑黄色野菜に含まれるフィロキノン(ビタミンK1)と、納豆などの発酵食

品や腸内細菌によって産生されるメナキノン類(ビタミンK2)がある [1]。

ビタミンKの機能発現の根幹をなすのが、肝臓やその他の組織で行われるビタミンKサイクルである [5]。このサイクル内で、ビタミンKは還元型、酸化型、エポキシド型へと変換を繰り返し、 γ -グルタミルカルボキシラーゼという酵素の補酵素として機能する。

2.3 生化学的役割

ビタミンKの最も重要な生化学的役割は、特定のタンパク質に含まれるグルタミン酸残基を γ -カルボキシグルタミン酸(Gla)残基へと変換する翻訳後修飾を触媒することである [5]。この γ -カルボキシ化によって、タンパク質はカルシウムイオンと結合する能力を獲得し、その生理活性を発揮する。このようなビタミンK依存性タンパク質(VKDPs)には、プロトロンビンをはじめとする血液凝固因子群、骨形成に関与するオステオカルシン、そして血管の石灰化を抑制するマトリックスGlaタンパク質(MGP)などが含まれる [1]。

2.4 体内動態

フィロキノン(K1)とメナキノン(K2)は、体内動態において重要な差異を示す。K1は吸収後、主に肝臓に取り込まれて速やかに代謝され、血中半減期が短い [6]。一方、K2、特にメナキノン-7(MK-7)のような長鎖のメナキノンは、血中に長く留まり、骨や血管壁といった肝外の末梢組織へも効率的に分布することが報告されている [6]。この動態の違いが、両者の機能的な役割分担に関与していると考えられている。

2.5 臨床的背景とトリアージ理論

ビタミンKの臨床的重要性は、まず新生児や乳児におけるビタミンK欠乏性出血症(VKDB)の予防において確立されてい

*IMN Research Center = Integrated Molecular Nutrition Research Center

る [7]。これに加え、現代の医療では、心房細動や静脈血栓塞栓症の治療に用いられる抗凝固薬ワルファリンとの相互作用が極めて重要な臨床課題となっている [1]。ワルファリンはビタミン K サイクルを阻害することで抗凝固作用を発揮するため、ビタミン K の摂取量が薬効に直接影響を及ぼす。

さらに、Ames が提唱したトリアージ理論は、ビタミン K の至適摂取量を考える上で重要な視座を提供する [3]。この理論によれば、ビタミン K が不足した場合、身体は短期的な生命維持に必須である肝臓での凝固因子活性化を優先し、骨の健康維持や血管石灰化抑制といった長期的・予防的な機能へのビタミン K 供給を後回しにする [2]。これは、欠乏症を防ぐ最小量と、加齢に伴う慢性疾患リスクを低減させるための至適量とが異なる可能性を示唆している。

3 測定

ビタミン K の状態を正確に評価するためには、直接的な濃度測定の限界を理解し、体内での機能を反映したマーカーを適切に選択することが不可欠である。本セクションでは、主要な測定指標とその解釈、および測定における注意点について概説する。

3.1 状態指標とその限界

ビタミン K の状態を評価する指標には、体内の濃度を直接測るものと、その機能を間接的に評価するものがある。しかし、伝統的に用いられてきた指標にはそれぞれ限界がある。

血漿中のフィロキノン (K1) 濃度は、ビタミン K の摂取量を直接反映する指標である。しかし、血中半減期が短いため、測定値は直近数日間の食事内容に大きく左右され、長期的な体内の充足状態を正確に表さないという限界が報告されている [8]。

もう一つの古典的な機能指標が、血液凝固能を測る PT/INR (プロトロンビン時間国際標準比) である。これは血液が固まるまでにかかる時間を測定する検査であり、ビタミン K が必須である凝固因子の働きを評価する。そのため、PT/INR は抗凝固薬ワルファリンの効果判定や、出血リスクを伴うような重篤なビタミン K 欠乏症の診断においては不可欠な指標である [9]。

しかし、この指標は生命維持に直結する凝固機能に異常をきたすほどの深刻な欠乏状態にならない限り延長しない。つまり、骨や血管の健康維持のためにはビタミン K が不足している亜臨床的欠乏の状態であっても、PT/INR は正常値を示すため、最適な栄養状態を評価する指標としては感度が低いという限界がある [9]。

このように、直接的な濃度測定や伝統的な凝固能検査では、軽度から中等度のビタミン K 不足を捉えきれないため、より鋭敏な機能的マーカーの必要性が認識されている。

3.2 主要な機能的マーカー

体内のビタミン K 充足状態をより正確に、かつ機能的に評価するためには、ビタミン K 依存性タンパク質のカルボキシル化の状態を測定する以下のマーカーが用いられる。

- PIVKA-II (Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonist-II): 肝臓における凝固因子 II (プロトロンビン) のカルボキシル化が不十分な場合に血中に増加する異常プロトロンビンである。肝臓のビタミン K 状態を鋭敏に反映し、新生児のビタミン K 欠乏やワルファリンの効果判定に用いられる [9]。
- 低カルボキシル化オステオカルシン (ucOC): 骨芽細胞で産生されるオステオカルシンが十分にカルボキシル化されていない形態である。ucOC の血中濃度の上昇は、骨組織におけるビタミン K 不足を示唆し、骨折リスクの上昇と関連することが報告されている [10]。
- 不活性型マトリックス Gla タンパク質 (dp-ucMGP): 血管壁で産生される MGP が、リン酸化もカルボキシル化もされていない不活性な形態である。dp-ucMGP の血中濃度の上昇は、血管におけるビタミン K 不足を反映し、血管石灰化の進行や心血管疾患リスクと強く関連することが報告されている [11]。

3.3 採血と解釈の注意点

ビタミン K 関連マーカーの測定結果を正確に解釈するためには、測定前後のプロセスにおける交絡因子を考慮する必要がある。血漿フィロキノン濃度は食事の影響を強く受けるため、一晩絶食後の採血が望ましい [8]。また、ビタミン K はリポタンパク質によって輸送されるため、血漿濃度を評価する際には血清脂質濃度 (総コレステロールおよびトリグリセリド) で補正することが推奨されている [8]。さらに、炎症反応や特定の薬剤 (広域抗菌薬など) の存在も測定値に影響を与える可能性があるため、解釈には注意を要する。

3.4 集団別の考慮点

ビタミン K の必要量や代謝は特定の集団で異なるため、基準値の解釈には注意が必要である。新生児や乳児はビタミン K

の蓄積が少なく欠乏リスクが非常に高い。ワルファリン服用者は意図的にビタミンKの作用が阻害されている状態にある。また、高齢者、慢性腎臓病（CKD）患者、脂質吸収不全を伴う疾患（肝胆膵疾患など）を持つ患者では、ビタミンKの欠乏リスクが高いことが知られており、それぞれの病態に応じた評価が求められる [1]。

4 ビタミン相互依存性とトリアージ理論

ビタミンKの生理機能は単独で完結するものではなく、他の栄養素との相互作用の中でその真価が発揮される。特に、吸収における物理化学的条件や、他のビタミンとの機能的なネットワークを理解することは、至適量を考える上で不可欠である。

4.1 ビタミン間ネットワーク

ビタミンKの機能ネットワークにおいて最も重要なのが、カルシフェロール（ビタミンD）との連携である。ビタミンDが腸管からのカルシウム吸収を促進する一方で、ビタミンKはそのカルシウムが骨へ適切に沈着するように機能し、血管壁など軟部組織への異所性石灰化を抑制する上で相補的な役割を担っている [1]。このD-K軸は、カルシウム代謝の健全性を維持するための根幹と位置づけられる。

一方で、他の脂溶性ビタミンとの間には拮抗作用も報告されている。特に、高用量のビタミンEは、ビタミンKの吸収や代謝を阻害し、ビタミンK依存性カルボキシラーゼの活性を低下させることで、出血リスクを高める可能性が示されている [12]。ビタミンAもまた、高用量ではビタミンKの吸収を妨げる可能性があるため、これらの栄養素をサプリメントで利用する際にはバランスを考慮する必要がある。

4.2 脂質吸収の重要性

ビタミンKは脂溶性ビタミンであるため、その吸収は食事由来の脂質と胆汁酸に依存する。小腸において、胆汁酸によって乳化された脂肪とともにミセルを形成し、吸収される [9]。この生化学的特性は、臨床応用において重要な示唆を与える。ビタミンKのサプリメントを摂取する際は、脂質を含む食事と同時に摂取することで、その生物学的利用能が最大化されると考えられる。逆に、脂質吸収不全を引き起こす疾患や、脂質吸収を阻害する薬剤の使用下では、ビタミンK欠乏のリスクが高まるため注意が必要である。

4.3 トリアージ理論の位置づけ

Amesらが提唱したトリアージ理論は、ビタミンKの体内での役割の優先順位を説明する上で有用な概念的枠組みである [3]。この理論によれば、ビタミンKが軽度から中等度に不足した場合、身体は短期的な生存に必須である肝臓での血液凝固因子の活性化に、限られたビタミンKを優先的に配分する [2]。その結果、骨の石灰化や血管石灰化の抑制といった、長期的・予防的な健康維持に関わる機能へのビタミンK供給が後回しにされることになる。

この仮説は、なぜPT/INRが正常範囲内であっても、骨や血管ではビタミンK不足の兆候（ucOCやdp-ucMGPの上昇）が見られるのかを合理的に説明する。そして、単に出血を防ぐための最小必要量と、加齢に伴う慢性疾患を予防するための至適量が異なることを強く示唆している [2]。

5 生理機能と臨床アウトカムの統合

ビタミンKの生化学的役割は、臨床的に観察される多様な健康アウトカムと関連する。本セクションでは、古典的な血液凝固から骨代謝、心血管系の健康に至るまで、主要な臨床領域におけるエビデンスを定量的な指標と共に概説する。

5.1 血液凝固

ビタミンKの最も確立された機能は、肝臓における血液凝固因子の γ -カルボキシル化を介した止血機能の維持である [5]。この機能に基づき、新生児や乳児におけるビタミンK欠乏性出血症（VKDB）を予防するため、出生直後にビタミンK1を1mg筋肉注射単回、あるいはシロップ（2mg）を予防的に経口投与、その後1-2mgを1週および4週に追加することが標準的な医療実践として確立されている [7]。この単回投与により、VKDBの発症率は0.25-1.7%から0.01%以下へと劇的に減少し、重篤な出血から新生児を保護する効果が示されている [13]。

また、抗凝固薬ワルファリンの効果を拮抗させる目的でも臨床的に使用され、過剰な抗凝固状態（高いINR値）を是正するために1-10mgのビタミンKが投与される [9]。

5.2 骨代謝

骨組織におけるビタミンKの役割は、オステオカルシンを介した骨石灰化の調節にある [10]。日本人女性を対象としたランダム化比較試験（RCT）では、メナキノ-4（MK-4）を1日45mg、24か月間投与した群で、プラセボ群と比較して新規椎

体骨折の発生率が有意に低かった（8.0% vs 21.3%）ことが報告されている [14]。

しかし、主に欧米で行われた RCT のメタ解析では、フィロキノン（K1）を 1 日あたり最大 5mg 補充しても、骨折リスクの有意な低下は認められておらず [15]、人種差や分子種の違いが結果に影響している可能性がある。

5.3 心血管

血管の健康維持におけるビタミン K の役割は、マトリックス Gla タンパク質（MGP）を介した血管石灰化の抑制にある [11]。大規模な前向きコホート研究であるロッテルダム研究では、食事からメナキノン（K2）を 1 日 32.7 μg 以上摂取していた群は、摂取量が最も少ない群と比較して、10 年間の追跡期間で冠動脈疾患による死亡リスクが 57% 低かったことが報告されている [16]。

また、健康な閉経後女性を対象とした RCT では、メナキノン-7（MK-7）を 1 日 180 μg、3 年間補充することにより、プラセボ群と比較して動脈硬化の進展が有意に抑制されたことが示されている [17]。

5.4 特殊集団

慢性腎臓病（CKD）患者は、食事制限や尿毒症物質の影響によりビタミン K 欠乏のリスクが高く、血管石灰化が進行しやすい集団である [1]。CKD 患者を対象とした研究では、血中の不活性型 MGP（dp-ucMGP）濃度が心血管疾患死亡率の強力な予測因子であることが報告されている [18]。

現在、CKD 患者におけるビタミン K 補充が血管石灰化の進行を抑制し、生命予後を改善できるかを検証するための介入研究が進行中である。

表 1: ビタミン K 補充と臨床アウトカム

対象領域	投入（種類・量・期間）	アウトカム（定量+引用）	研究デザイン
血液凝固・抗凝固療法	フィロキノン 150 μg/日、6 週間	ワルファリン治療の INR 変動係数 約 14% 低下 [K5]	無作為化比較試験
血液凝固・新生児	フィロキノン 1mg 筋注（出生時、単回）または 2mg 経口（出生時）+ 2mg（1 週）+ 2mg（4 週）	遅発性 VKDB 発症率 3-7/10 万出生 → 1/10 万未満 [K6,K7]	集団介入・ガイドライン
骨	メナテトレノン（MK-4）45 mg/日、24 か月	新規椎体骨折 8.0% 対 21.3%（絶対差 -13.3%）、腰椎 BMD 維持 [K1]	無作為化比較試験
骨	メナキノン（MK-7）180 μg/日、36 か月	大腿骨頸部 BMD 年次変化 -0.5% 対 -1.6%（差 1.1%）、骨強度指標 +1.8% 対 -0.8%、dp-ucMGP 約 50% 低下 [K2,K3]	無作為化二重盲検試験
血管石灰化・動脈機能	メナキノン（MK-7）180 μg/日、36 か月	頸動脈スティフネス指標 β 5-6% 改善、dp-ucMGP 約 50% 低下 [K3]	無作為化二重盲検試験
血管石灰化・CKD	メナキノン（MK-7）360 μg/日、8-12 週	dp-ucMGP 40-60% 低下、石灰化抑制方向 [K4]	無作為化比較試験
糖代謝	フィロキノン 500 μg/日、36 か月	HOMA-IR 男性で約 0.2 改善、女性は有意差なし [K8]	無作為化比較試験

数値は各種 RCT および観察研究に基づく報告を整理。BMD は骨密度（Bone Mineral Density）、VKDB はビタミン K 欠乏性出血症を指す。

5.5 エビデンス強度の整理

本セクションで概説した各臨床アウトカムに関するエビデンスの強度は、領域によって異なる。血液凝固に関する役割は確立されているが、骨代謝や心血管疾患予防に関するエビデンス、特に至適な分子種や投与量については、さらなる質の高い研究による検証が求められる。各項目に関するエビデンスの階層（メタ解析、RCT、観察研究など）に基づいた詳細な強度評価は、別表に集約する。各項目に関するエビデンスの階層（メタ解析、RCT、観察研究など）に基づいた詳細な強度評価は、表 2 に集約する。

6 安全性・相互作用・特殊集団

ビタミン K の補充は概して安全であるが、過量投与、薬物相互作用、そして特定の背景を持つ集団においては慎重な管理が求められる。本セクションでは、安全性に関する知見、臨床上重要な相互作用、および特殊集団における考慮点について概説する。

6.1 耐容上限と有害事象

天然に存在するフィロキノン (K1) およびメナキノン類 (K2) は、経口摂取における毒性が極めて低いことが報告されている。高用量を長期間摂取した場合でも、重篤な有害事象は確認されていない。この高い安全域を背景に、米国医学研究所 (IOM) や日本の食事摂取基準では、ビタミン K の耐容上限量 (UL) は設定されていない [9,19]。

ただし、かつて使用されていた合成型のビタミン K3 (メナジオン) は、高用量で溶血性貧血や高ビリルビン血症を引き起こす毒性があるため、現在ではヒトへの使用は推奨されていない [9]。

6.2 薬剤相互作用

ビタミン K の効果や代謝は、いくつかの薬剤との相互作用により影響を受ける。

- ・ワルファリン: ビタミン K 拮抗薬であるワルファリンとの相互作用は、臨床上最も重要である。ワルファリンはビタミン K サイクルを阻害することで抗凝固作用を発揮するため、食事やサプリメントからのビタミン K 摂取量の変動すると、ワルファリンの効果 (PT/INR) が不安定になる。そのため、ワルファリン服用中はビタミン K の摂取量を急激に変化させず、一定に保つことが求められる [1]。
- ・広域抗菌薬: 長期間の広域抗菌薬の使用は、腸内細菌叢に影響を与え、メナキノン (K2) の産生を減少させることで、ビタミン K 欠乏のリスクを高める可能性がある [9]。
- ・脂質吸収阻害薬: コレスチラミンなどの胆汁酸結合樹脂や、脂肪吸収阻害薬であるオルリスタットは、脂溶性であるビタミン K の腸管からの吸収を物理的に阻害する可能性がある [9]。

6.3 特殊集団

特定の生理的状态や疾患を持つ集団では、ビタミン K の必要量や代謝が通常と異なるため、個別の対応が必要となる。

- ・新生児・乳児: 出生時は体内のビタミン K 蓄積が少なく、胎盤通過性も低いため、ビタミン K 欠乏性出血症 (VKDB) のリスクが非常に高い。予防のためのビタミン K1 シロップ投与が不可欠である [7]。
- ・妊産婦: 妊娠中のビタミン K 欠乏は一般的ではないが、胎児への移行を考慮した適切な摂取が推奨される。

- ・高齢者: 食事摂取量の減少や併存疾患により、亜臨床的なビタミン K 欠乏のリスクが高い集団である [1]。
- ・肝疾患・CKD 患者: 重度の肝機能障害では凝固因子の産生自体が低下する。慢性腎臓病 (CKD) 患者では血管石灰化のリスクが高く、ビタミン K の役割が注目されている [18]。

6.4 高用量領域の薬理学

日本の骨粗鬆症治療では、薬理学的な効果を期待してメナトレンオン (メナキノン-4, MK-4) が 1 日 45 mg という高用量で用いられる [14]。これは栄養補給の範囲を大きく超える量であり、医薬品として扱われる。この用量における長期的な安全性は確立されているが、ワルファリンを服用している患者ではその効果を完全に打ち消してしまうため、原則として禁忌である。高用量投与の際は、定期的な肝機能検査などが推奨されることがある。

7 投与設計の原理と実装指針

ビタミン K 補充療法の効果を最大化し、安全性を確保するためには、科学的根拠に基づいた投与設計が求められる。本セクションでは、分子種の選択から投与頻度、目標設定、そして具体的な臨床プロセスに至るまでの原理と実装指針を整理する。

7.1 目標状態と到達戦略

ビタミン K 補充の目標は、単に PT/INR を正常範囲に保つことではなく、骨や血管といった肝外組織を含む全身でのビタミン K 充足を達成することにある。そのため、生化学的な目標としては、ucOC や dp-ucMGP といった機能的マーカーの正常化を目指すことが合理的である [10,11]。これらのマーカーは組織レベルでのビタミン K 充足状態をより鋭敏に反映するため、至適な健康状態の指標となりうる [20]。

補充効果を判定するための再測定時期については、明確なコンセンサスはまだ確立されていない。しかし、選択したビタミン K の分子種の半減期や、機能的マーカーが変化するのに要する時間 (数週間から数か月) を考慮し、一般的には補充開始後 1-3 か月を目安に評価することが考えられる。

7.2 剤形と分子種選択

ビタミン K には複数の分子種があり、それぞれ体内動態が異なるため、目的に応じた選択が重要である。

- ・フィロキノン (K1) : 血中半減期が短く、主に肝臓に取り込まれるため、凝固系の維持に効率的に利用される [6]。
- ・メナキノン-4 (MK-4) : K1 と同様に半減期が短いため、持続的な効果を得るには 1 日数回の分割投与が必要となる。日本の骨粗鬆症治療では高用量で用いられる [14]。
- ・メナキノン-7 (MK-7) : 血中半減期が非常に長く (約 3 日間)、安定した血中濃度を維持しやすい。また、肝外の末梢組織へ効率的に分布するため、骨や血管の健康維持を目的とする場合に利点があることが報告されている [6]。

いずれの分子種も脂溶性であるため、その吸収は食事の脂質に依存する。したがって、サプリメントとして摂取する場合は、脂質を含む食事と同時に摂取することで生物学的利用能が最大化される [9]。

7.3 併用栄養素と時間栄養

ビタミン K は他の栄養素との相互作用の中で機能するため、併用する栄養素の考慮も重要である。特に骨と血管の健康においては、カルシウム代謝を調節するビタミン D との協調作用が不可欠であり、両方の栄養素を十分に充足させることが望ましい [1]。

時間栄養学的な観点からの厳密なエビデンスはまだ限定的である。しかし、前述の通り食事脂質との同時摂取が吸収効率を高めるため、いずれかの食事のタイミングで摂取を統一することが合理的である。MK-7 のように半減期が長い分子種は 1 日 1 回の摂取で十分な血中濃度が維持できるが、K1 や MK-4 のように半減期が短い分子種では、1 日の摂取量を分割することがより安定した効果につながる可能性がある。

8 まとめ

本稿では、ビタミン K について、その基礎的な生化学的役割から最新の臨床アウトカム、そして実践的な投与設計に至るまで、体系的に概説した。

ビタミン K は、古典的な抗出血因子としての役割に加え、骨代謝や血管の健康維持においても必須の役割を担う多機能な栄養素である。特に、フィロキノン (K1) が主に肝臓での凝固因子活性化に寄与するのに対し、メナキノン (K2) は骨や血管といった肝外組織で重要な機能を持つことが示唆されており、両者の機能差を理解することが重要である。この機能の優先順位は Ames のトリアーゼ理論によって合理的に説明され、単なる

欠乏症予防を超えて、加齢に伴う慢性疾患を防ぐための至適量確保の必要性を裏付けている。

臨床実装においては、従来の PT/INR や血中濃度測定の限界を認識し、ucOC や dp-ucMGP といった組織レベルでの充足状態を反映する機能的マーカーを評価の軸に据えることが望ましい。補充にあたっては、半減期が長く末梢組織への移行性に優れるメナキノン-7 (MK-7) などが有力な選択肢となり、脂溶性という特性から食事と同時に摂取することが吸収効率の観点から合理的である。

結論として、ビタミン K の至適な状態を維持することは、確立された止血機能の維持に加え、骨と血管の健康を長期的に保つ上で大きな利益をもたらす可能性を秘めている。今後は、本稿でも提案したような、分子種や対象集団を明確にした質の高い介入研究を通じて、非凝固系作用に関するエビデンスをさらに強固なものとし、個別化された栄養指導や臨床応用へと繋げていくことが期待される。

表 2: 研究デザイン別のエビデンス信頼度と特徴

デザイン	バイアス危険度	典型的サンプル規模	階層	解説
メタ解析 (良質 RCT 複数)	低	数百~数千	レベル 1a	データ統合で推定誤差が最小。出版バイアスの検討が重要。
単一 RCT (多施設・二重盲検)	低	50~数百	レベル 1b	無作為化と盲検で交絡を最小化。サンプル不足だと外的妥当性が限定。
観察研究 (前向きコホート)	中	数百~数千	レベル 2	介入の割付けが非無作為。交絡補正は統計処理頼み。
症例対照・横断研究	中~高	数十~数百	レベル 3	回想バイアスや交絡が大きい。仮説生成レベルに位置付け。
症例報告・専門家意見	高	1~数例	レベル 4-5	個別例の詳細を示すが一般化困難。

OEBH=Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) 2011 のエビデンス階層を簡略化 [21]。

参考文献

- [1] M. Halder, P. Petsophonsakul, A. C. Akbulut, A. Pavlic, F. Bohan, E. Anderson, et al. Vitamin k: Double bonds beyond coagulation: Insights into differences between vitamin k1 and k2 in health and disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(4):896, 2019.
- [2] John C. McCann and Bruce N. Ames. Vitamin k, an example of triage theory: is micronutrient inadequacy linked to diseases of aging? *American Journal of Clinical Nutrition*, 90(4):889–907, 2009.
- [3] Bruce N. Ames. Low micronutrient intake may accelerate the degenerative diseases of aging through allocation of scarce micronutrients by triage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(47):17589–17594, 2006.
- [4] John W. Suttie. The history of vitamin k. In John W. Suttie, editor, *Vitamin K in Health and Disease*, pages 3–14. CRC Press, Boca Raton (FL), 2009.
- [5] Darrel W. Stafford. The vitamin k cycle. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3(8):1873–1878, 2005.
- [6] Leon J. Schurgers, Kitty J. F. Teunissen, K. Hamulyák, M. H. J. Knapen, H. Vik, and Cees Vermeer. Vitamin k-containing dietary supplements: comparison of synthetic vitamin k1 and natto-derived menaquinone-7. *Blood*, 109(8):3279–3283, 2007.
- [7] American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Controversies concerning vitamin k and the newborn. *Pediatrics*, 112(1 Pt 1):191–192, 2003.
- [8] M. Kyla Shea and Sarah L. Booth. Concepts and controversies in evaluating vitamin k status in population-based studies. *Nutrition Reviews*, 66(9):533–540, 2008.
- [9] John W. Suttie. Vitamin k. In A. Catharine Ross, Benjamin Caballero, Robert J. Cousins, Katherine L. Tucker, and Thomas R. Ziegler, editors, *Modern Nutrition in Health and Disease*, pages 284–295. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore (MD), 11th edition, 2014.
- [10] P. Vergnaud, P. Garnero, P. J. Meunier, G. Bréart, K. Kamihagi, and P. D. Delmas. Undercarboxylated osteocalcin is a marker of risk of hip fracture in elderly women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(3):719–724, 1997.
- [11] Leon J. Schurgers, Elisabeth C. M. Cranenburg, and Cees Vermeer. Matrix Gla-protein: the calcification inhibitor in need of vitamin k. *Thrombosis and Haemostasis*, 100(4):593–603, 2008.
- [12] Maret G. Traber. Vitamin e and k interactions—a 50-year-old problem. *Nutrition Reviews*, 66(11):624–629, 2008.
- [13] Walter A. Mihatsch, Christian Brägger, Jiri Bronsky, Cristina Campoy, Magnus Domellöf, Mary Fewtrell, et al. Prevention of vitamin k deficiency bleeding in newborn infants: A position paper by the ESPGHAN committee on nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 63(1):123–129, 2016.
- [14] Makoto Shiraki, Yasuhiro Shiraki, Chizuko Aoki, and Miki Miura. Vitamin k2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 15(3):515–521, 2000.
- [15] Sarah Cockayne, Joy Adamson, Susan Lanham-New, Martin J. Shearer, and David J. Torgerson. Vitamin k and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Internal Medicine*, 166(12):1256–1261, 2006.
- [16] Johanna M. Geleijnse, Cees Vermeer, Diederick E. Grobbee, Leon J. Schurgers, M. H. J. Knapen, Irene M. van der Meer, et al. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the rotterdam study. *Journal of Nutrition*, 134(11):3100–3105, 2004.
- [17] Marjo H. J. Knapen, Ludovicus A. Braam, Nico E. Drummen, Otto Bekers, Antoine P. G. Hoeks, and Cees Vermeer. Menaquinone-7 supplementation improves arterial stiffness in healthy postmenopausal women: a double-blind randomised clinical trial. *Thrombosis and Haemostasis*, 113(5):1135–1144, 2015.

- [18] Georg Schlieper, Ralf Westenfeld, Tobias Krüger, Elisabeth C. M. Cranenburg, E. J. Magdeleyns, Vincent M. Brandenburg, et al. Circulating matrix Gla protein is associated with coronary artery calcification and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 22(2):387–395, 2011.
- [19] Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. National Academies Press, Washington (DC), 2001.
- [20] M. Kyla Shea and Sarah L. Booth. Update on the role of vitamin k in skeletal health. *Nutrition Reviews*, 74(1):16–30, 2016.
- [21] Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. The oxford 2011 levels of evidence, 2011.