

ビタミンK₂は夜間のこむら返りを減少させるか？

東邦大学医療センター大森病院 総合診療・急病センター

作成者：研修医 潘 家琳

監修：佐々木 陽典





症例 68歳 男性

主訴：こむら返り

現病歴：こむら返りを頻繁に起こすため、受診された。
3日に1回ほどの頻度で睡眠中に起こり、2-3分ほど持続する。
また、安静にしていれば徐々に改善するとのことであった。

既往歴：急性虫垂炎

内服薬：芍薬甘草湯 2.5g 1包 眠前

生活歴：飲酒 ビール 350mL/日、喫煙 20本/日×40年





こむら返りで鑑別すべき疾患

薬剤関連

利尿薬
気管支喘息治療薬（ β 刺激薬）
高コレステロール血症治療薬
降圧薬
副腎皮質ステロイド
モルヒネ
胃腸薬（H2遮断薬）
ペニシラミン
HIV治療薬
精神病治療薬
静注鉄剤
骨粗鬆症治療薬（ラロキシフェン）
鎮痛薬（ナプロキセン）
抗がん剤（ダクリズマブ）
神経障害性疼痛治療薬

代謝性疾患

肝不全
慢性腎臓病
糖尿病
甲状腺機能低下症
副腎皮質機能低下症

体液/電解質異常

低カリウム血症
高カリウム血症
低カルシウム血症
低ナトリウム血症
低マグネシウム血症
脱水

神経疾患

運動神経疾患
神経症（ニューロパチー）
神経根障害
パーキンソン病
多発性硬化症
腰部脊柱管狭窄症

その他

ビタミン欠乏
運動
コーヒー
末梢動脈疾患
慢性静脈疾患
睡眠時無呼吸症候群





身体所見：

体温 36.5°C、血圧 136/78mmHg、脈拍 82回/分、呼吸数 16回/分、SpO₂ 98% (RA)

甲状腺腫大なし、クモ状血管腫なし、心音純、呼吸音清、肝脾腫大なし
背部叩打痛なし、下肢浮腫なし、筋把握痛なし、Homans徴候陰性、lasègue徴候陰性、
足背動脈触知良好、末梢冷感なし、腱反射正常、徒手筋力テスト正常

検査所見：

Na 136 mmol/L、K 4.0 mmol/L、Cl 100 mmol/L、Ca 9.1 mg/dL、P 3.6 mg/dL
Mg 2.4mg/dL、CRP 0.1mg/dL、Alb 4.2 g/dL、UN 21mg/dL、Cr 0.86mg/dL
AST 20U/L、ALT 12U/L、 γ -GTP 20U/L、血糖 92mg/dL、HbA1c 6.0%
WBC 5600/ μ L、RBC 399万/ μ L、Hb 14.5g/dL、Ht 36%、MCV 90.2fL、PLT 12.4万/ μ L
F-T3 2.5pg/mL、F-T4 1.6ng/mL、TSH 2.6 μ U/mL

心エコー：正常 腹部エコー：肝硬変や慢性腎臓病を示唆する所見なし

代謝性疾患・神経疾患・電解質異常は除外された





ビタミンK₂を投与するとこむら返りが減少するという研究があるようですよ。

初めて聞いた！調べてみよう！



上級医

Clinical Question

ビタミンK₂は夜間のこむら返りを減少させるか？

EBMの実践 5 Steps

Step1 疑問の定式化 (PIC0)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

EBMの実践 5 Steps

▶ Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

疑問の定式化 (PICO)

P : 夜間のこむら返りを繰り返す患者

I : ビタミンK₂を投与する場合

C : ビタミンK₂を投与しない場合

O : こむら返りの回数は減少するか

EBMの実践 5 Steps

Step1 疑問の定式化 (PICO)

▶ Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

PubMedで検索

まず “Leg Cramps” AND
“Vitamin K₂” で検索

PubMed®

(Leg Cramps) AND (Vitamin K2) × Search

Advanced Create alert Create RSS User Guide

Filters Timeline Sort by: Best match Display options

Save Email Send to

2 results Page 1 of 1

Vitamin K2 in Managing Nocturnal Leg Cramps: A Randomized Clinical Trial.
1 Tan J, Zhu R, Li Y, Wang L, Liao S, Cheng L, Mao L, Jing D.
Cite JAMA Intern Med. 2024 Oct 28. doi: 10.1001/jamainternmed.2024.5726. Online ahead of print.
PMID: 39466236
Share MAIN OUTCOMES AND MEASURES: The primary outcome was the mean number of NLCs per week between the **vitamin K2** and the placebo group. Secondary outcomes included the duration of **muscle cramps** measured in minutes and the severity of **muscle cramps** ...

Effect of vitamin K2 in the treatment of nocturnal leg cramps in the older population: Study protocol of a randomized, double-blind, controlled trial.
2 Li Y, Zhu R, Wang L, Tan J.
Cite Front Nutr. 2023 Feb 23;10:1119233. doi: 10.3389/fnut.2023.1119233. eCollection 2023.
Share PMID: 36908924 **Free PMC article.**
The primary outcome is the difference in the mean number of NLCs per week in the **vitamin K2** and placebo arms. The secondary outcomes include the severity and duration of NLCs in the **vitamin K2** and placebo arms. ...Our previous study has shown **vitami** ...

この論文がよさそう

検索漏れがないか確認① MeSH Term

① “leg cramps”でMeSH Termsを検索

→“Sleep-Wake Transition Disorders”[Mesh]

② “vitamin K”でMeSH Termsを検索

→“Vitamin K”[Mesh]

③ 検索式(“Sleep-Wake Transition Disorders”[Mesh]) AND

“Vitamin K”[Mesh]でPubMed検索

• 文献ヒットせず… 追加の文献は見つからなかった

検索漏れがないか確認② Clinical Queries

PubMed Clinical Queries

This tool uses [predefined filters](#) to help you quickly refine PubMed searches on clinical or disease-specific topics. To use this tool, enter your search terms in the search bar and select filters before searching.

Search bar: ("Sleep-Wake Transition Disorders"[Mesh])

Filter category: Clinical Studies, COVID-19

Filter: Therapy

Scope: Broad

Search

Reset form

Clinical Queriesで
“Sleep-Wake Transition Disorders”[Mesh]
の治療を検索



検索式:
("Sleep-Wake Transition Disorders"[Mesh])
AND
(Therapy/Broad[filter])



検索された論文(RCT): 83文献

Results for Clinical Studies: Therapy/Broad

5 of 83 results sorted by: Most Recent

[See all results in PubMed \(83\)](#)

[Does Magnesium Supplementation Treat Nocturnal Leg Cramps?](#)

Kaufman N, et al. Am Fam Physician. 2023. PMID: 38215424 No abstract available.

[A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study assessing the efficacy of magnesium oxide monohydrate in the treatment of nocturnal leg cramps.](#)

Barna O, et al. Nutr J. 2021. PMID: 34719399 [Free PMC article](#). Clinical Trial.

最新の文献：2023年 対象：硫酸Mg

ビタミンKに関する論文はなかった…

今回の論文

Research

JAMA Internal Medicine | **Original Investigation** | **AGING AND HEALTH**

Vitamin K₂ in Managing Nocturnal Leg Cramps **A Randomized Clinical Trial**

夜間有痛性筋痙攣 (NCL) に対するビタミンK₂の有効性を検討したRCT

EBMの実践 5 Steps

Step1 疑問の定式化 (PIC0)

Step2 論文の検索

▶ **Step3 論文の批判的吟味**

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

論文の背景

- 成人の約50～60%が夜間の有痛性筋痙攣 (NCL) を経験する。
- 患者の約20%は著しい苦痛と不眠のために医療的な介入を求める。

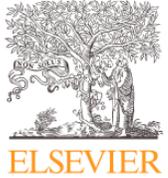
Allen RE, Kirby KA. Nocturnal leg cramps. Am Fam Physician.2012;86(4):350-355

- 硫酸マグネシウムやカルシウムチャンネル遮断薬の有効性を裏付けるエビデンスは限られている。

Roguin Maor N, Alperin M, et al.Effect of Magnesium Oxide Supplementation on Nocturnal Leg Cramps: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2017 May 1;177(5):617-623

- キニーネは重篤な副作用のために現在は推奨されていない。

Abdulla AJ, Jones PW, Pearce VR. Leg cramps in the elderly: prevalence, drug and disease associations. Int J Clin Pract. 1999 Oct-Nov;53(7):494-6



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Nutrition

journal homepage: www.nutritionjrn.com

Pilot study

Vitamin K₂ as a potential therapeutic candidate for the prevention of muscle cramps in hemodialysis patients: A prospective multicenter, randomized, controlled, crossover pilot trial

ビタミンK₂が透析関連の有痛性筋痙攣の回数、持続時間、重症度を軽減するのに有効かつ安全と示されている。

P : 透析関連の有痛性筋痙攣患者

I : ビタミンK₂ 360 μg 経口投与群

C : プラセボ投与群

O : 有痛性筋痙攣の回数、持続時間、重症度

本研究の目的

夜間有痛性筋痙攣 (NCL) 治療におけるビタミンK₂の

有効性
安全性 を評価する

研究デザイン

- ◆ 多施設二重盲検ランダム化臨床試験
- ◆ 期間：2022年9月～2023年12月
- ◆ 地域：中国、四川省
- ◆ 施設：成都市第三人民病院、川北医学院附属病院
- ◆ 人種：記載なし
- ◆ 募集方法：募集広告

論文のPICO

P : NCL \geq 2回/2週間のある65歳以上の患者

I : ビタミンK₂ 180 μ g 経口投与

C : プラセボ投与

O : NCLの回数・持続時間・重症度

PICO (Patient)

Inclusion criteria

- 65歳以上
- 2週間のスクリーニング期間に2回以上原因不明のNCLを起こした患者
- 病歴・身体診察によりNCLであると確認された患者

PICO (Patient)

Exclusion criteria

- 65歳未満
- 病歴・身体診察によりNCL以外の診断を受けた患者
具体例：むずむず脚症候群、跛行、筋炎、末梢神経障害など

PICO (Patient)

Exclusion criteria

- 特定の代謝性疾患、特定の神経障害
 - ⇒ 甲状腺機能低下症、血液透析、低血糖、アルコール依存症、筋萎縮性側索硬化症、腰部脊柱管狭窄症、パーキンソン、神経根症、運動ニューロン疾患など
- 悪性腫瘍
- 2ヶ月以内の利尿薬、ビタミンK拮抗薬、ビタミンK₂使用

PICO (Intervention & Comparison)

Intervention

- ビタミンK₂カプセル(市販薬) 180 μ g
- 毎晩1カプセル経口内服 8週間

Comparison

- プラセボカプセル (実薬と同様の外観)
- 毎晩1カプセル経口内服 8週間

PICO (Outcome)

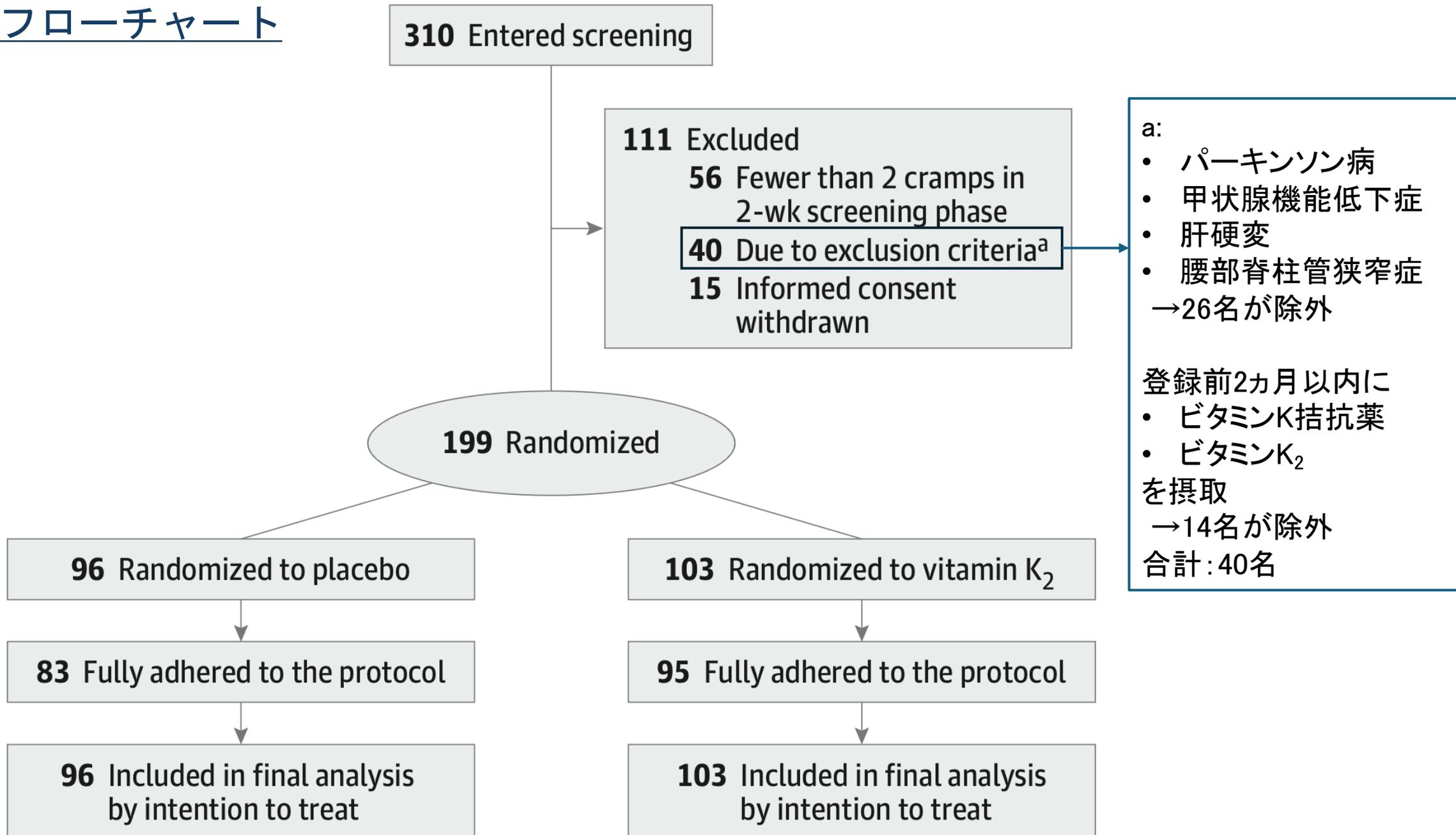
Primary outcome

- NCL発作の平均回数

Secondary outcome

- NCLの持続時間
- NCLの重症度 (1～10のアナログスケールを使用)

フローチャート



倫理的配慮

- 成都市第三人民病院、川北医学院附属病院の倫理委員会で承認されている。
- 全ての参加者に明確な情報が提供されており、書面によるインフォームド・コンセントが取得されている。
- Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) 報告ガイドラインに従って行われている。

論文妥当性の検討

1. ランダム割り付けされているか
2. 盲検化されているか
3. 隠蔽化されているか
4. Baselineは同等か
5. 症例数は十分か
6. ITT解析されているか

1. ランダム割り付けされているか

⇒ ランダム割り付けされている

コンピューター生成のランダム化システムが用いられている

2. 盲検化されているか

⇒ 盲検化されている

被験者、被験者募集とモニタリングの担当者が盲検化されている

3. 隠蔽化されているか

⇒ 隠蔽化されている

研究製品はカスタム製造され、パッケージ、外観、味、重量が同一である

Randomization and Blinding

Eligible, consenting participants were randomly assigned to vitamin K₂ and placebo at a ratio of 1:1, using a computer-generated randomization scheme for all study centers without stratification. Participants and trial team members responsible for recruitment and monitoring were all blinded to group assignment. The study product was an over-the-counter supplement that was given to participants free of charge. The study products, custom manufactured by Sungen Biotech, featured identical packaging, capsules with matching appearance, and identical excipients that shared same taste and weight. Bottles were sequentially numbered before the commencement of the study.

4. Baselineは同等か

⇒ Baselineは同等である

性別、年齢、身長、体重、高血圧、糖尿病、血清クレアチニン

Table 1. Baseline Characteristics of All Randomized Participants

Characteristic	Total (N = 199)	Vitamin K ₂ (n = 103)	Placebo (n = 96)
Sex, No. (%)			
Female	108 (54.3)	52 (50.5)	56 (58.3)
Male	91 (45.7)	51 (49.5)	40 (41.7)
Age, mean (SD), y	72.3 (5.5)	72.8 (5.5)	71.8 (5.5)
Height, mean (SD), cm	158.5 (6.1)	158.4 (6.1)	158.5 (6.2)
Weight, mean (SD), kg	52.5 (5.6)	52.0 (5.4)	53.1 (5.8)
Hypertension, No. (%)	136 (68.3)	74 (71.8)	62 (64.6)
Diabetes, No. (%)	101 (50.8)	55 (53.4)	46 (47.9)
Serum creatinine, mean (SD), mg/dL	0.89 (0.37)	0.87 (0.21)	0.91 (0.49)

5. 症例数は十分か

⇒ 十分である

サンプルサイズ計算では200症例で検出力90%
実症例数：199例 → ほぼ想定通りのサンプル数

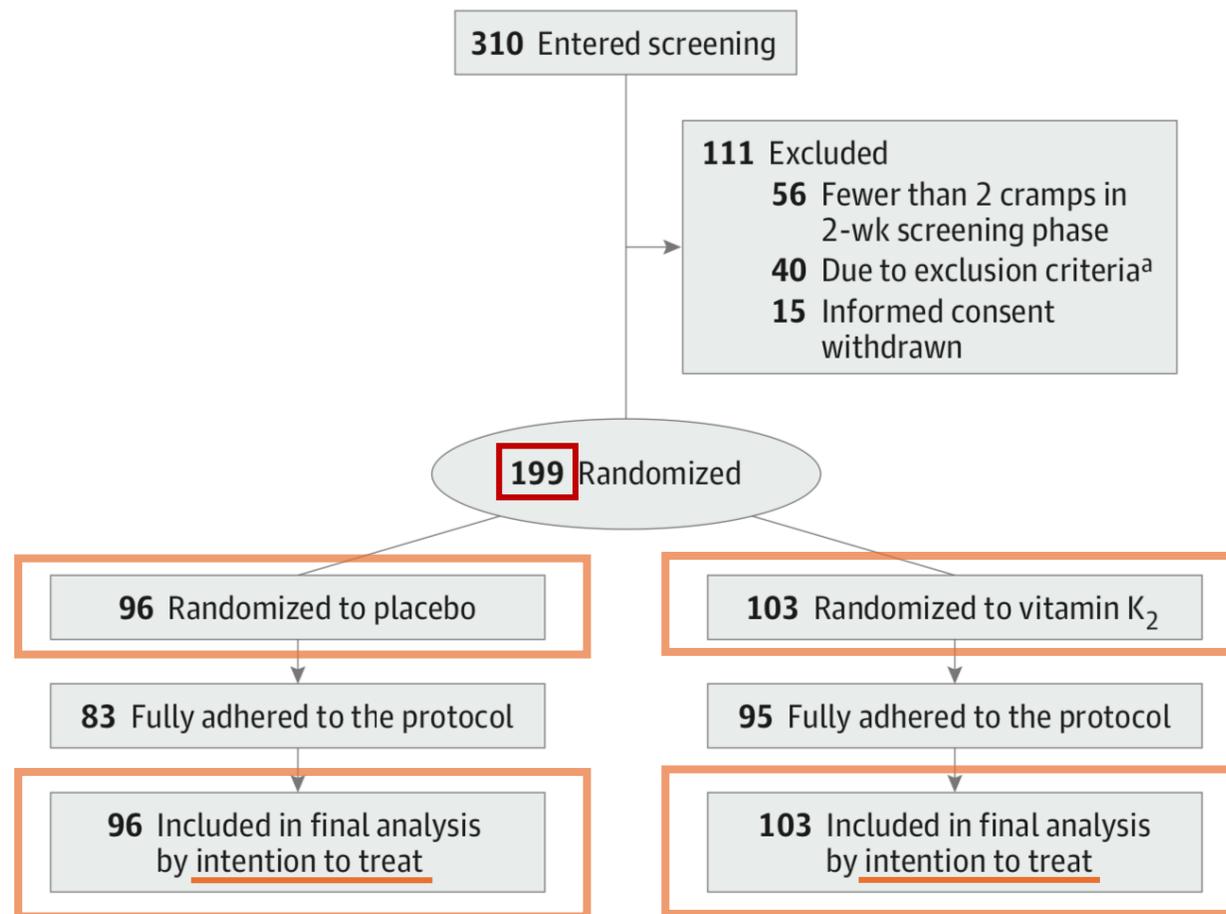
Sample size

It will be calculated that a sample size of 200 participants was needed to provide at least 90% power with a significance level of 5%, assuming a mean reduction between the vitamin K2 group and the placebo group of 3.7 events with a standard deviation of 8 during the intervention period.

6. ITT解析されているか

⇒ ITT解析である

Figure 1. Study Flow Diagram



^aA total of 26 candidates were excluded due to cramps caused by Parkinson disease, hypothyroidism, liver cirrhosis, or lumbar spinal stenosis; 14 candidates were excluded due to their recent (within 2 months) intake of vitamin K antagonist or vitamin K₂ prior to enrollment.

論文妥当性の検討 まとめ

1. ランダム割り付けされているか ⇒ されている
2. 盲検化されているか ⇒ されている
3. 隠蔽化されているか ⇒ されている
4. Baselineは同等か ⇒ 同等である
5. 症例数は十分か ⇒ 十分である
6. ITT解析されているか ⇒ されている

結果の解釈

Primary outcome

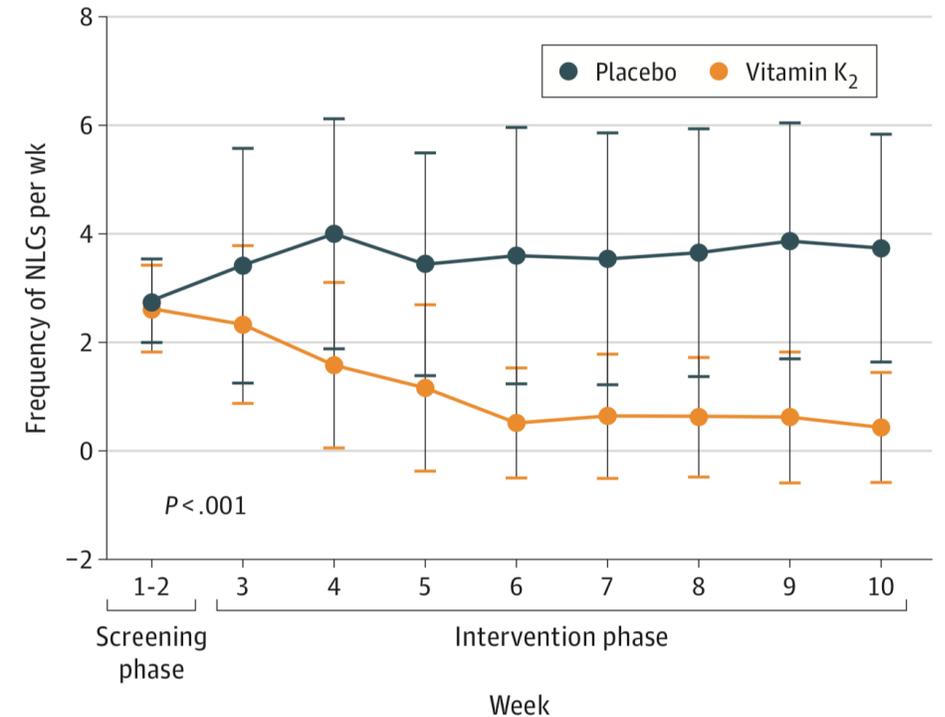
有意差をもってビタミンK₂投与群でNCLの平均回数が減少(-2.67回)

ビタミンK₂ vs. プラセボ
0.96 回 vs. 3.63 回

Table 2. Study Outcomes

Outcome	Mean (SD)		Between-group difference, mean (95% CI)	P value
	Vitamin K ₂ (n = 103)	Placebo (n = 96)		
Primary outcome				
Frequency of NLCs per wk	0.96 (1.41)	3.63 (2.20)	-2.67 (-2.86 to -2.49)	<.001
Secondary outcomes				
Duration of NLCs, min	0.25 (0.47)	0.98 (0.98)	-0.73 (-0.80 to -0.65)	NA
Severity of NLCs ^a	1.12 (1.82)	2.08 (1.72)	-0.97 (-1.14 to -0.79)	NA

Figure 2. Frequency of Nocturnal Leg Cramps (NLCs) per Week Between Treatment Groups During the Study



The values at the screening phase represent the mean value per week during the 2-week screening phase. Values at the intervention phase indicates real count of each time points. The P value provides a statistical measure of the comparison between the mean frequency per week between the groups during the intervention phase. Error bars indicate SDs.

結果の解釈

Secondary outcome

ビタミンK₂投与群でNCLの
平均持続時間(-43秒)、重症度(-0.96)が減少

安全性について

ビタミンK₂投与に関連する
有害事象は認められなかった

ビタミンK₂ vs. プラセボ

持続時間 0.25 分 vs. 0.98 分
重症度 1.12 vs. 2.08

Outcome	Mean (SD)		Between-group difference, mean (95% CI)	P value
	Vitamin K ₂ (n = 103)	Placebo (n = 96)		
Primary outcome				
Frequency of NLCs per wk	0.96 (1.41)	3.63 (2.20)	-2.67 (-2.86 to -2.49)	<.001
Secondary outcomes				
Duration of NLCs, min	0.25 (0.47)	0.98 (0.98)	-0.73 (-0.80 to -0.65)	NA
Severity of NLCs ^a	1.12 (1.82)	2.08 (1.72)	-0.97 (-1.14 to -0.79)	NA

Limitation

- NCLは睡眠の質を低下させることが知られている。
- 本研究ではビタミンK₂投与のQOLや睡眠の質への効果は評価できていない。
- 参加者のNCLは比較的軽度→より重症な集団での有効性は不明
 - 平均回数：2.6~2.7回/週
 - 平均持続時間：1.15~1.3分/回
 - 平均重症度評価：3.3~3.6/10

EBMの実践 5 Steps

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

▶ **Step4 症例への適用**

Step5 Step1-4の見直し

研究患者と自分の患者の相違

- 年齢層：65歳以上であり、一致している
- 地域：中国と日本で国は違うが同じアジア圏
- Inclusion criteria
 - ⇒ NCLの症状であり、むずむず脚症候群や末梢神経障害は除外されている。
- Exclusion criteria
 - ⇒ 甲状腺機能低下症、透析患者、アルコール依存症ではない。
利尿薬やビタミンK拮抗薬などの内服薬も飲んでいない。

患者にとって重要なアウトカムは考慮されたか

- 有痛性筋痙攣は良性疾患 → 治療の安全性が重視される。
- ビタミンK₂の安全性は十分に立証されており、人体への悪影響の少なさから世界保健機関(WHO)と国連食糧農業機関(FAO)では上限摂取量が設定されていない。
- 日常的に骨粗鬆症治療薬として使用されている。

患者にとって重要なアウトカムは考慮されたか

- 今回の研究においても有害事象なく、安全性が示されている。
- ただし、一般的に考えうる有害事象として以下のものが挙げられる。

皮膚症状：発疹

消化器症状：悪心、嘔吐、下痢

その他：頭痛、アナフィラキシー、他の薬剤との相互作用

症例への適用

- 研究参加者は自分の患者を反映している。（65歳以上のアジア人）
- ビタミンK₂は市販薬として安価で販売されている。
- 安全性が高く、有害事象は少ない。
- 研究段階であり、臨床応用にはさらなる研究が必要と思われる。
 - ⇒ 治療の利益、有害事象、コストを説明して、患者と協議して投与を検討すべきだと考える。

本邦でビタミンK製剤を服用させるには？

- サプリメントとして安価で市販されている

例：DHC ビタミンK 30日分 864円

- 保険診療

グラケーカプセル(メナテトレノン)45mg 30/3x

保険適応：「骨粗鬆症」

EBMの実践 5 Steps

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

▶ Step5 Step1-4の見直し

Step1-4の見直し

Step1 疑問の定式化 (PICO)

⇒ 夜間のこむら返りを繰り返す患者にビタミンK₂投与すると、投与しない場合に比べて回数は減少するのか

Step2 論文の検索

⇒ PubMedで検索して、速やかに論文を見つけることができた
見落としがないかMeSHを用いた検索Clinical Queriesで確認した

Step3 論文の批判的吟味

⇒ 手順に沿って批判的吟味できた

Step4 症例への適用

⇒ 安全性に考慮した上で投与を検討する

まとめ

- ビタミンK₂が夜間のこむら返りの回数、持続時間、重症度の改善に有効であり、今後の治療に役立つことが示唆されている。
- また、今までに使用を検討されてきた薬剤に比べて安全性も高く、さらなる研究が期待される。
- 神経疾患、内分泌疾患・電解質異常を除外し、内服薬を確認した上で使用を検討することもできる。