

일반 의약품

비타민 K의 진면목 (1)

저자 김성철

영남대 임상약학대학원 겸임교수
약학정보원 학술자문위원

개요

현재 약국 임상에서 지용성 비타민의 일종인 비타민 K 제제는 전부 전문의약품으로 인식되어있으며, 일부 종합 비타민 제제에 함유되어있어도 비타민 K의 효능과 새로이 연구되고 있는 적응증에 대해서는 관심이 떨어진 것은 주지의 사실이다. 이번 호에는 지용성 비타민 K의 작용기전과 새로이 연구되고 있는 적응증 및 작용 기전 특히 외용 비타민 K 제제에 대하여 숙지하여 약국 경영에 다소 도움이 되었으면 한다.

키워드

비타민 K, 비타민 K의 종류, 비타민 K가 많이 함유된 음식

1. 비타민 K의 역사

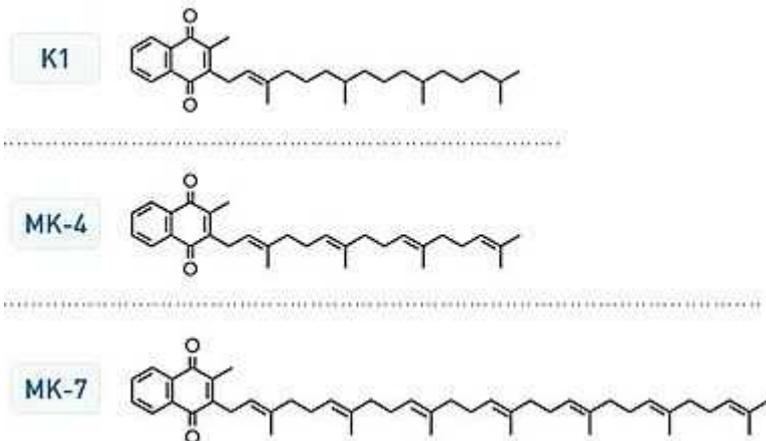
비타민 K는 1929년 덴마크의 과학자인 헨릭 댐(Henrik Dam)이 저콜레스테롤식을 먹인 닭에서의 콜레스테롤의 역할에 대한 연구 중에 발견하였다. 저콜레스톨식을 시행한 동물에서 출혈 경향이 나타남을 발견하고, 콜레스테롤식을 시행하여도 출혈이 멈추지 않음으로 출혈에 관여하는 제2의 물질이 있음을 확인하고 이것을 응고비타민이라고 칭하였다. 이것을 발표한 독일 학회에서 본 물질을 독일어로 응고 즉 Koagulation 비타민이라 하고 비타민 K라고 명명하였다. 이후 미국 세인트루이스대학의 에드워드 도이시가 이 물질의 분자 구조와 화학적 성질을 발견하였다. 이것으로 댐과 도이시는 1943에 노벨의학상을 수상하였다. 이후 비타민 K의 연구가 활발하게 추진되어 현재는 천연 비타민인 K₁과 K₂ 및 합성 비타민인 K₃, K₅, K₇을 발견하게 되었다. 이 후 수십 년 동안 비타민 결핍 모델 닭을 이용하여 각종 음식 속에 함유된 비타민 K의 함량을 결정하는 기준으로 하게 되었다. 전 세계적으로 본 연구는 덴마크의 코펜하겐대학 생물학과, 미국 아이오와 대학의 병리학과 및 메이요클리닉에서 활발하게 연구를 진행하였다. 1938년에 프로트롬빈 결핍증을 수반한 황달환자에 있어서의 생명을 위협하는 출혈경향에 비타민 K를 사용함으로써 임상적 성공을 거두면서 현재 의료현장에 널리 사용하게 되었다.

2. 비타민 K의 종류

비타민 K는 분자 구조적으로는 모두 유사하며 혈액 응고에 관여하는 특정 단백질의 후변환 조절(post-translational modification) 및 뼈 및 타 조직의 대사 경로에 작용하는 인체에 필수적인 지용성 비타민이다. 비타민 K₁, 비타민 K₂는 2-methyl-1,4-naphthoquinone 유도체인 천연의 비타민 K군이다.

(1) 비타민 K₁

비타민 K₁은 phyloquinone, phytomenadione, 또는 phytonadione으로 알려져 있으며, 주로 직접 광합성이 가능한 짙은 녹색 잎을 가진 식물에서 합성되어진다. 그러므로 식물성 비타민 K라고 일컫는다. 비타민 K₁은 이것을 섭취한 동물에 있어서도 혈액 응고 작용을 나타내게 되며, 대부분의 동물들에서 비타민 K₁은 체내에서 비타민 K₂로 전환된다.



[그림] 비타민 K₁ 및 K₂ (MK-4/MK-7) 구조식

(2) 비타민 K₂

비타민 K₂는 동물에 있어서는 저장형태로써 isoprenoid 측쇄의 길이에 따라 몇 개의 아류로 구분된다. 이것의 동족체를 menaquinones라고 일컫는다. 이것을 줄여서 MK-n으로 칭한다. M은 menaquinone을 의미하며 K는 비타민 K를 뜻하며 n은 isoprenoid 측쇄의 수를 나타낸다. 즉 MK-4는 측쇄에 4개의 isoprene 잔기가 있는 것임을 의미한다. 통상 menatetrenone이라고 일컬어지는 Menaquinone-4가 동물에 있어서는 가장 흔한 비타민 K₂의 형태로써, 비타민 K₁으로부터 동맥벽, 체장 및 고환에서 합성되어지며, 이것은 일종의 효소 기능을 발휘하는 것이 비타민 K₁과는 상이한 점이다. 동물의 대장에 존재하는 세균의 혐기성 호흡과정을 통하여 비타민 K₁은 비타민 K₂로 변환된다. 이 세균은 MK-7에서부터 MK-11까지 더 긴 측쇄를 형성할 수 있다.

현재까지 알려진 합성 비타민 K는 K₃, K₄와 K₅이며 이중 menadione이라고 불리는 비타민 K₃의 독성이 임상에서 보고되어지고 있다.

3. 비타민 K의 섭취 및 흡수

비타민 K는 소장 또는 대장의 손상으로 흡수 불량이 존재하거나 광범위 항생제의 투여로 장내 정상세균총의 살멸에 의하여 생성이 저하되며, 연령에 따라 비타민 K의 합성이 저하되어 혈중 농도가 낮아진다. 연구에 의하면 항생제를 투여한 쥐 실험에서 정상 식사를 한 쥐보다 약 74%정도 혈중농도가 낮아졌음이 보고되어있다.

최근 연구에 의하면 와파린을 계속 투여한 환자는 동맥벽의 석회화 진행이 되었다고 보고하였다. 그러나 비타민 K를 투여한 군에서는 와파린 유도성 석회화는 감소하였다.

4. 일일 권장량 및 많이 함유된 음식

(1) 일일 권장량

국내의 1일 권장량은 없지만 미국의 경우 1일 권장량 (DRI : Dietary Reference Intake)은 다음과 같다.

- 남성 : 120 µg
- 여성 : 90 µg
- 유아 : 10-20 µg
- 소아 및 청소년 : 15-100 µg
- 1일 최대량 : 1000 µg (비타민 K₁) → osteocalcin의 carboxylation을 최대화하기 위함

(2) 많이 함유된 음식

요구르트, 알팔파, 노른자, 홍화유, 대두유, 물고기의 간유, 해조류, 녹색잎 야채, 민들레, 케일, 시금치, 브로컬리, 아스파라거스, 파슬리, 키위, 포도, 아보가도 등에 함유되어 있다. 다음 표는 비타민 K₁과 K₂가 많이 함유된 음식을 표한다.

(비타민 K₁)

Food	Serving Size	Vit. K ₁ (µg)	Food	Serving Size	Vit. K ₁ (µg)
Kale, cooked	1/2 cup	531	Parsley, raw	1/4 cup	246
Spinach, cooked	1/2 cup	444	Spinach, raw	1 cup	145
Mustard greens, cooked	1/2 cup	210	Mustard greens, raw	1 cup	279
Broccoli, cooked	1 cup	220	Broccoli, raw	1 cup	89
Cabbage, cooked	1/2 cup	82	Green leaf lettuce	1 cup	71
Asparagus	4 spears	48			

(비타민 K₂)

Food 100 grams (3.5 oz) portion	Vit. K ₂ (µg)	Proportion of vit. K ₂	Food 100 grams (3.5 oz) portion	Vit. K ₂ (µg)	Proportion of vit. K ₂
Natto, cooked	1,103.4	(90% MK-7, 10% other MK)	Chicken Leg	8.5	(100% MK-4)
Goose liver pâté	369.0	(100% MK-4)	Ground beef (medium fat)	8.1	(100% MK-4)
Hard cheeses (Dutch Gouda style), raw	76.3	(6% MK-4, 94% other MK)	Chicken liver (braised)	6.7	(100% MK-4)
Soft cheeses (French Brie style)	56.5	(6.5 MK-4, 93.5% other MK)	Hot dog	5.7	(100% MK-4)
Egg yolk, (Netherlands)	32.1	(98% MK-4, 2% other MK)	Bacon	5.6	(100% MK-4)
Goose leg	31.0	(100% MK-4)	Calf's liver (pan-fried)	6.0	(100% MK-4)
Egg yolk (U.S.)	15.5	(100% MK-4)	Sauerkraut	4.8	(100% MK-4)
Butter	15.0	(100% MK-4)	Whole milk	1.0	(100% MK-4)
Chicken liver (raw)	14.1	(100% MK-4)	Cow's liver (pan-fried)	0.4	(100% MK-4)
Chicken liver (pan-fried)	12.6	(100% MK-4)	Egg white	0.4	(100% MK-4)

[출처 : Nutrition facts, calories in food, labels, nutritional information and analysis. Nutritiondata.com (13 February 2008). Retrieved on 21 April 2013.]

5. 독성

뚜렷이 알려진 독성은 없다. 그러나 알레르기가 알려져 있으며, 다만 고용량(1일 135mg 이상) 투여 시 응고성 장애와 용혈성 빈혈, 간세포 독성이 보고되어있다.

약사 Point

- 비타민 K는 단순히 혈액 응고 작용만 있는 것이 아니라 와파린 또는 아스피린의 장기 복용으로 야기되는 혈관 석회화의 예방에도 도움이 된다.
- 비타민 K는 항산화 작용이 있어서 인슐린의 저항성을 낮춰줌으로 당뇨병 환자에게는 비타민 K가 함유된 종합 비타민 제제를 반드시 추천하여야 한다.
- 비타민 K 외용제제는 각종 멍(자반증)에 효과가 입증되어있다. (멍 소실의 시간 단축, 흉터 최소화)
- 아직 연구 중에 있지만 간암의 예방, 전립선암에도 효과가 보고되어있다.

■ 참고문헌 ■

1. Dam, H. (1935). "The Antihæmorrhagic Vitamin of the Chick.: Occurrence And Chemical Nature". *Nature* 135 (3417): 652-653.
2. Will, BH; Usui Y, Suttie JW (1992). "Comparative Metabolism and Requirement of Vitamin K in Chicks and Rats". *Journal of Nutrition* 122 (12): 2354-2360.
3. Vermeer, C; Braam L (2001). "Role of K vitamins in the regulation of tissue calcification". *Journal of bone and mineral metabolism* 19 (4): 201-206.
4. Suttie, JW (1995). "The importance of menaquinones in human nutrition". *Annual Review of Nutrition* 15: 399-417.
5. Weber, P (2001). "Vitamin K and bone health". *Nutrition* 17 (10): 880-887.
6. Sato, Y; Kanoko T, Satoh K, Iwamoto J (2005). "Menatetrenone and vitamin D2 with calcium supplements prevent nonvertebral fracture in elderly women with Alzheimer's disease". *Bone* 36 (1): 61-8.
7. Inoue, T; Sugiyama T, Matsubara T, Kawai S, Furukawa S (2001). "Inverse correlation between the changes of lumbar bone mineral density and serum undercarboxylated osteocalcin after vitamin K₂(menatetrenone) treatment in children treated with glucocorticoid and alfacalcidol". *Endocrine Journal* 48 (1): 11-18..
8. Sasaki, N, Kusano E, Takahashi H, Ando Y, Yano K, Tsuda E, Asano Y; Kusano E, Takahashi H, Ando Y, Yano K, Tsuda E, Asano Y (2005). "Vitamin K₂ inhibits glucocorticoid-induced bone loss partly by preventing the reduction of osteoprotegerin(OPG)". *Journal of bone and mineral metabolism* 23 (1): 41-47.
9. Yonemura, K; Fukasawa H, Fujigaki Y, Hishida A. (2004). "Protective effect of vitamins K₂ and D₃ on prednisolone-induced loss of bone mineral density in the lumbar spine". *American Journal of Kidney Diseases : the Official Journal of the National Kidney Foundation* 43 (1): 53-60.
10. Shiomi, S; Nishiguchi S, Kubo S (2002). "Vitamin K₂(menatetrenone) for bone loss in patients with cirrhosis of the liver". *The American Journal of Gastroenterology* 97 (4): 978-981.
11. Sato, Y; Kanoko T, Satoh K, Iwamoto J (2005). "Menatetrenone and vitamin D2 with calcium supplements prevent nonvertebral fracture in elderly women with Alzheimer's disease". *Bone* 36 (1): 61-68.
12. Sato, Y; Honda Y, Kaji M (2002). "Amelioration of osteoporosis by menatetrenone in elderly female Parkinson's disease patients with vitamin D deficiency". *Bone* 31 (1): 114-118.
13. Nishiguchi, S; Shimoi S, Kurooka H (2001). "Randomized pilot trial of vitamin K₂ for bone loss in patients with primary biliary cirrhosis". *Journal of Hepatology* 35 (4): 543-545.

14. Viegas, C. S. B.; Cavaco, S.; Neves, P. L.; Ferreira, A.; João, A.; Williamson, M. K.; Price, P. A.; Cancela, M. L.; Simes, D. C. (2009). "Gla-Rich Protein is a Novel Vitamin K-Dependent Protein Present in Serum That Accumulates at Sites of Pathological Calcifications". *The American Journal of Pathology* 175 (6): 2288-2298.
15. Binkley NC, Krueger DC, Kawahara TN, angelke JA, Chappell RJ, Suttie JW (2002). "A high phylloquinone intake is required to achieve maximal osteocalcin gamma-carboxylation". *Am.J.Clin.Nutr.* 76 (5): 1055-60.
16. Spronk, H. M. H.; Soute, B. A. M.; Schurgers, L. J.; Thijssen, H. H. W.; De Mey, J. G. R.; Vermeer, C. (2003). "Tissue-Specific Utilization of Menaquinone-4 Results in the Prevention of Arterial Calcification in Warfarin-Treated Rats". *Journal of Vascular Research* 40 (6): 531-537.
17. Nutrition Facts and Information for Parsley, raw. Nutritiondata.com. Retrieved on 21 April 2013.
18. Nutrition facts, calories in food, labels, nutritional information and analysis. Nutritiondata.com (13 February 2008). Retrieved on 21 April 2013.
19. Vitamin K. Vivo.colostate.edu (2 July 1999). Retrieved on 21 April 2013.
20. Ikeda; Iki, M.; Morita, A.; Kajita, E.; Kagamimori, S.; Kagawa, Y.; Yoneshima, H (2006). "Intake of fermented soybeans, natto, is associated with reduced bone loss in postmenopausal women: Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) Study". *The Journal of nutrition* 136 (5): 1323-8.
21. Katsuyama; Ideguchi, S.; Fukunaga, M.; Saijoh, K.; Sunami, S (2002). "Usual dietary intake of fermented soybeans (Natto) is associated with bone mineral density in premenopausal women". *Journal of nutritional science and vitaminology* 48 (3): 207-15.
22. Gast, G. C. M.; De Roos, N. M.; Sluijs, I.; Bots, M. L.; Beulens, J. W. J.; Geleijnse, J. M.; Witteman, J. C.; Grobbee, D. E.; Peeters, P. H. M.; Van Der Schouw, Y. T. (2009). "A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease". *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 19 (7): 504-510.
23. Geleijnse; Vermeer, C; Grobbee, DE; Schurgers, LJ; Knapen, MH; van der Meer, IM; Hofman, A; Witteman, JC (2004). "Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: The Rotterdam Study". *The Journal of nutrition* 134 (11): 3100-5.
24. Allison AC (2001). "The possible role of vitamin K deficiency in the pathogenesis of Alzheimer's disease and in augmenting brain damage associated with cardiovascular disease". *Medical hypotheses* 57 (2): 151-5.
25. Cohen, JL; Bhatia, AC (November 2009). "The role of topical vitamin K oxide gel in the resolution of postprocedural purpura". *Journal of drugs in dermatology :JDD8* (11): 1020-4..
26. Leu, S; Havey, J; White, LE; Martin, N; Yoo, SS; Rademaker, AW; Alam, M (September 2010). "Accelerated resolution of laser-induced bruising with topical 20% arnica: a rater-blinded randomized controlled trial". *The British journal of dermatology* 163 (3): 557-63.
27. "Vitamin K Found to Protect Against Liver Cancer". utraingredients.com (21 July 2004)
28. Nimptsch K, Rohrmann S, Linseisen J (2008). "Dietary intake of vitamin K and risk of prostate cancer in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. (EPIC-Heidelberg)". *Am.J.Clin.Nutr.* 87 (4): 985-92.
29. American Cancer Society: Vitamin K. Cancer.org. Retrieved on 21 April 2013.
30. Ibarrola-Jurado, N.; Salas-Salvado, J.; Martinez-Gonzalez, M. A.; Bullo, M. (2012). "Dietary phylloquinone intake and risk of type 2 diabetes in elderly subjects at high risk of cardiovascular disease". *American Journal of Clinical Nutrition* 96 (5): 1113-1118.