



2014年1月22日放送

「クランベリージュースによる尿路感染予防効果」

札幌医科大学 泌尿器科講師
高橋 聡

急性膀胱炎の治療の問題点と再発予防の重要性

急性膀胱炎は、女性が一生のうちに少なくとも一回は経験するともいわれている細菌感染症です。急性膀胱炎は、一般的には、尿路や全身に異常のない急性単純性膀胱炎である頻度が高く、感受性の経口抗菌薬による治療で治癒します。標準的な治療で治癒しない場合、また、繰り返す場合には尿路や全身の基礎疾患を検索することとなります。

急性（単純性）膀胱炎

- ✓患者：
 - 女性（性的活動期・閉経後）に好発
- ✓症状：
 - 排尿痛、排尿後不快感、下腹部痛
 - 残尿感、頻尿
 - 肉眼的血尿

治療

- ✓大部分は、標準治療で治癒
- ✓ただし、キノロン耐性大腸菌・経ロセフェム耐性大腸菌により10~20例に1例程度で治療不成功あり

急性膀胱炎の治療の問題点は、急性膀胱炎の原因菌の抗菌薬耐性化と、そして、再発を繰り返すことです。急性膀胱炎で受診された患者さんでは、過去1年以内に2回以上の再発があった方の頻度は27%程度であり、再発の頻度は決して少なくありません。尿路に明らかな異常が無いにも関わらず再発を繰り返す患者さんは、再発を繰り返すこと自体が負担になりますし、抗菌

再発予防

- 尿路感染症の再発
 - 過去1年間に1回以上の既往あり
 - ➡ 26.6%
- ✗ キノロン耐性大腸菌分離の危険因子
 - ✓ 膀胱炎の既往
 - ✓ 膀胱炎治療歴（抗菌薬使用）
 - ✓ 1か月以内の抗菌薬使用

薬を投与される機会が増えることとなります。急性膀胱炎の原因菌が耐性菌となる場合、例えば、キノロン系抗菌薬に対する耐性大腸菌が分離される危険因子としては、過去の膀胱炎治療歴が挙げられています。したがって、再発を繰り返すことが耐性菌感染症をも招きかねないということになります。このような点から、急性膀胱炎の再発を繰り返す患者さんに対する再発予防は重要であるということがわかります。

再発予防

急性膀胱炎の再発予防としては、クランベリージュース、抗菌薬、エストロゲン製剤、プロバイオティクス、ヒアルロン酸などが研究されてきました。

抗菌薬による再発予防については、プラセボと比較して有効、つまり、有効性があるとされています。ある研究では、抗菌薬を連日予防内服していた6から12ヶ月間は再発予防効果があったとされています。ただし、カンジダ症、皮疹、消化器症状などの副作用が少なからず生じること、副作用などのために20%程度の患者さんで内服継続ができないこと、内服終了後はプラセボとの有意差が無いこと、なども指摘されています。また、性交に関連した急性膀胱炎の再発予防として、連日の抗菌薬内服と性交後のみの内服では、その再発予防効果には差がないことが示されています。このように、抗菌薬による再発予防が有効であることは明らかです。しかし、最適な投与量、内服方法、投与期間、については明らかではありません。

抗菌薬による急性膀胱炎の再発予防は有効な方法ではありますが、長期内服による耐性菌獲得の可能性など、決して良い面だけではありませんし、むしろ、副作用や耐性菌獲得の問題などデメリットが強調されても不思議ではありません。ですから、抗菌薬に匹敵するような抗菌薬以外の再発予防法が必要なのです。

再発予防

- ▶ 抗菌薬による再発予防
- 最適な予防内服期間、内服法、内服量
- ▶ 明らかではない

- ✓ 予防のために副作用を我慢する？
- ✓ 副作用のため予防内服はしない？

Albert X, et al. Cochrane Database Syst Rev, Issue 4, 2008

クランベリーの尿路感染症予防効果

抗菌薬以外の再発予防法としては、クランベリージュースに関する研究が行われてきました。クランベリーは、主として北米で生産されている果樹で、その加工物としてクランベリージュースが広くでまわっています。クランベリーが尿路感染症予防効果を発揮できるのは、その成分にプロアントシアニジンとキナ酸を含んでいるからとされています。プロアントシアニジンは、大腸菌が膀胱粘膜に接着するのを阻害する働きがあり、感染が成立しないこととなります。また、キナ酸は、吸収され、最終的に馬尿酸に変化

し、尿を酸性に保つ作用を発揮し、細菌の増殖を抑えることとなります。

クランベリージュースの尿路感染症の再発予防効果に関する研究は、閉経前の女性、閉経後の女性、神経因性膀胱の患者さん、などを対象に行われてきました。プラセボとの比較において、クランベリージュースが有効であるとの報告と、プラセボに優っていないとの報告があり、このような論文をまとめたレビューでは、クランベリージュースが必ずしも確かな再発予防効果があるわけではないとまとめられています。欧米では、胃腸症状によりクランベリージュースの内服を中断する頻度が少なくないことも影響しています。ただし、このような研究において重要なのは、対象となる患者さん全体の再発率がどの程度かということです。全体の再発率が低い対象集団では、例えクランベリージュースの再発抑制効果があったとしてもプラセボの統計学的な差がつきにくくなります。したがって、このような研究の結果を見る時には、その背景や対象の特徴をよく知る必要があります。

わが国では、クランベリージュース尿路感染症再発予防に関する臨床研究は行われてこなかったことから、UTI 共同研究会を中心とした多施設共同研究が計画されました。このわが国初の多施設共同・ランダム化・プラセボ対照・二重盲検試験は、産業医科大学の松本哲朗先生を中心として、札幌医科大学、岐阜大学、神戸大学、藤田保健衛生大学、東京慈恵会医科大学葛飾医療センター、鹿児島大学、兵庫医科大学とその関連施設で2007年から2009年にかけて行われました。方法は、クランベリージュース (UR65)、もしくは、プラセボ、それぞれ125mlを就寝前に1日1回・24週間で内服し、その期間中に尿路感染症を発症した場合に研究終了としました。213人の患者さんが研究に組み入れとなり、107人のクランベリージュース群と106人のプラセボ群にランダム化されました。過去1年間に複数回の尿路感染症を経験していた患者さんが各群94人であり、再発を頻繁に繰り返す患者さんが、比較的多く研究に参加したことになりました。サブ解析としては、50歳以上の患者さんを対象としましたが、55人のクランベリージュース群と63人のプラセボ群にランダム化されました。結果としましては、全体の比較では、有意差は認めなかったものの、50歳以上の患者さんの分析では、クランベリージュースの内服により尿路感染症の再発がプラセボと比較して有意に低いという結果でした。全体の分析で、有意差が認められなかった原因は、好発年齢である20歳代の患者さんの研究への組み入れ数が比較的少なかったことが挙げられます。安全性については、この研究では、1名を除いて消化器症状などの副作用の発現はなく、安全に内服が可能でした。この点は、欧米の

再発予防

▶クランベリージュースによる再発予防

✓有効

- 50歳以上の女性において、プラセボと比較して再発抑制効果あり

報告とは大きく異なり、日本人では、クランベリージュースは受け入れやすく、消化器症状による内服の中止となる頻度は低い可能性が考えられました。

ただし、24週以降の患者さんの尿路感染症発症の有無、24週を超えてクランベリージュースが内服可能かどうか、再発した患者さんが内服を継続した場合の再発の有無、などに関しては明らかではありません。また、再発率がプラセボより低かったとはいえ、決して、再発を完全に予防できたわけではありません。したがって、再発予防に関する、さらなる臨床研究は、今後も必要であると考えます。

結語

まとめますと、急性膀胱炎は、少なからず再発し、再発することが、患者さんの負担になるだけではなく、耐性菌の増加にも関与する可能性があります。そのため、再発予防法の確立が重要となります。抗菌薬以外の再発予防法としてクランベリージュースが一定の評価を得ていますが、今後も、さらなる予防法の確立が望まれます。

結語

- ✓急性単純性膀胱炎の治療は、耐性菌の増加により、不成功となる場合がある
- ✓抗菌薬の暴露を減らすためにも、再発予防が重要である
- ✓クランベリー抽出物による予防が検討されて、多施設共同研究では、50歳以上の女性において、急性単純性膀胱炎の予防に、クランベリー果汁飲料は有効、かつ、安全であった