

## トピックス

# ビタミンCによる尿路感染症予防の可能性 Potential of Vitamin C to Prevent Urinary Tract Infection

尿路感染症は、肺炎と並んで日常診療でよく遭遇する感染症である。尿路感染症は、膀胱炎と腎盂腎炎に分類され、さらに患者にあきらかな基礎疾患がない場合を単純性、基礎疾患がある場合を複雑性と分類する。単純性膀胱炎や腎盂腎炎は、閉経前の若年女性に多い<sup>1)</sup>。その原因菌は、*Escherichia coli*が全体の約7割であり、その他 *Proteus mirabilis* や *Klebsiella* 属などを含めてグラム陰性桿菌が原因菌の約8割を占める<sup>1)</sup>。複雑性腎盂腎炎の原因菌は、グラム陰性桿菌では *Escherichia coli* をはじめ *Klebsiella* 属、*Citrobacter* 属、*Enterobacter* 属、*Serratia* 属、*Proteus* 属などの腸内細菌および *Pseudomonas aeruginosa* などのブドウ糖非発酵菌、グラム陽性菌では *Enterococcus* 属が多くを占め、*Staphylococcus* 属も原因となる。また、尿路感染症を契機に発症した敗血症をウロセプシスといい、敗血症の約25%を占める<sup>2)</sup>。尿路感染症発症の代表的な危険因子のひとつに尿道カテーテル留置がある。医療関連感染症のうち、尿道カテーテル関連尿路感染症の占める割合は、非常に高い<sup>3)</sup>。尿道カテーテルを留置した患者は、30日後にはほぼ全例で細菌尿を認める<sup>4)5)</sup>。

感染制御では、治療と同様に予防が重要である。尿路感染症も予防が重要であり、様々な取り組みや研究も多く、関心が高い。本邦では、2009年に「尿路管理を含む泌尿器科領域における感染制御ガイドライン」が策定され、2021年に改訂第2版が発刊された<sup>6)</sup>。本ガイドラインは、尿道カテーテルの適応や管理、また適切な抗菌薬の予防投与の適応など、尿路感染症予防に関する情報が詳細に記載されている。また、クランベリー製品の摂取が尿路感染症の予防に有効との報告もある。Cochrane Library に掲載された最新のレビュー<sup>7)</sup>によると、クランベリー製品は尿路感染症を繰り返す女性、小児、膀胱の治療を受けた尿路感染症のリスクのある患者に予防効果があるとされる。さらに、閉経後の女性は、経膈エストロール投与が尿路感染症の再発予防に使用できるとの報告もある。しかし、その有効性は証明されていない<sup>8)</sup>。

ビタミンC(L-アスコルビン酸)は、活性酸素種を消去する抗酸化物質であり、生体ではコラーゲン重合や神経伝達物質、脂肪酸輸送に重要なタンパク質の合成に関与する酵素の補因子として働く<sup>9)-12)</sup>。ビタミンCは、生体での重要な働きに加え、いくつかの病原菌に対する抗菌効果やバイオフィーム形成阻害作用が報告されている<sup>13)-16)</sup>。また、尿路感染症の予防に寄与する可能性を示す報告もいくつかある。医療現場で頻繁に遭遇する感染症である尿路感染症を、安価で安全に臨床使用が可能なビタミンCにより予防できれば、その意義は大きい。そこで、本稿では、ビタミンCによる尿路感染症の予防効果について概説する。

尿路感染症予防に関連したビタミンCの有用性を検討した報告はいくつかある。Stolarek<sup>17)</sup>らは、尿路感染症の原因菌のひとつである *Proteus mirabilis* を培養した液にシリコン被膜カテーテルを浸し、アミノグリコシド系抗菌薬であるゲンタマイシン、又はアミカシンとビタミンCの併用によるカテーテルへの菌の定着を調べた。その結果、シリコン被膜カテーテルへの菌の定着は、ゲンタマイシン、又はアミカシン単独に比べ、ゲンタマイシンとビタミンCを併用した群で22%、アミカシンとビタミンCを併用した群で38%減少した。アミノグリコシド系抗菌薬とビタミンCの併用は、臨床で問題となる尿道カテーテル関連尿路感染症の予防に有用である可能性がある。Przekwas<sup>18)</sup>らは、尿路感染症患者から分離した *Proteus mirabilis* を血液寒天培地で培養し、バイオフィームを形成後、ニューキノロン系抗菌薬であるシプロフロキサシンとノルフロキサシンに抗酸化物質であるルチンやビタミンCを併用、また、抗菌薬を添加せずにルチンとビタミンCを単独または併用して添加した際のバイオフィーム阻害効果を調べた。その結果、シプロフロキサシン、ノルフロキサシンにルチンやビタミンCを併用した際のバイオフィーム阻害作用に相乗効果は認められなかった。しかし、抗菌薬を添加せず、ルチンとビタミンCを併用した場合、抗菌薬を添加した場合と比較

すると劣るものの、バイオフィーム阻害が認められた。さらなる臨床試験は必要だが、これらの結果より、抗菌薬を使用せずともサプリメントとして摂取可能なルチンとビタミンCにより、尿路感染症の予防が期待できるかも知れない。Amabile<sup>19)</sup>は、合成ヒト尿でヒトにおける尿路感染症の主な原因菌である *Escherichia coli* を培養し、そこに 10 mM のビタミンC と様々な抗菌薬を単独もしくは併用した際の *Escherichia coli* に対する抗菌薬の感受性を調べた。その結果、10 mM のビタミンC と nitrofurantoin (日本未発売抗菌薬)、スルファメトキサゾール、シプロフロキサシン、ノルフロキサシン、ゲンタマイシン、トリメトプリムの併用は、各抗菌薬を単独で添加した場合に比べ、*Escherichia coli* に対する各抗菌薬の最小発育濃度が低下した。この結果は、尿路感染症の治療への有用性を示唆する。ビタミンC による各抗菌薬の最小発育濃度の低下は、抗菌薬の感受性を上昇させることを意味し、抗菌薬治療の向上に加え、近年世界的に問題になっている抗菌薬適正使用にも寄与する。なお、ヒトの血漿中における一般的なビタミンC の濃度は 0.05–0.07 mM<sup>20)</sup> であり、ヒトの生体内において 10 mM のビタミンC は高濃度である。しかし、ビタミンC は主に尿中に排泄されるため、1日1g のビタミンC を経口摂取した場合の尿中ビタミンC 濃度が 0.1 ~ 16 mM であるとの報告<sup>21)</sup> があることから、本研究の実験環境は、尿路において実現できる可能性が考えられる。

ヒトでは、通常、細菌尿を認めた場合でも感染症の症状を呈さない場合(無症候性細菌尿)は、抗菌薬投与の対象にはならない。これは、抗菌薬投与により、その後の尿路感染症の発症を減らすことが証明されていないためである。しかし、妊婦は、非妊婦と比較して無症候性細菌尿から尿路感染症を発症するリスクが 20 ~ 30 倍も高い<sup>1)</sup>。そのため、妊婦では、細菌尿を認めた場合、感染症の症状が無くとも、抗菌薬の投与が推奨される。このように妊婦は、尿路感染症の予防が非常に重要である。妊婦を対象としたビタミンC による尿路感染症の予防に関する報告がある。Ochoa<sup>22)</sup>らは、妊娠 12 週以降の妊婦 110 名を、硫酸第一鉄を 1日 200 mg、葉酸を 1日 5 mg、ビタミンC を 1日 100 mg 投与する群(グループA)と、硫酸第一鉄を 1日 200 mg、葉酸を 1日 5 mg 投与する群(グループB)にランダムに割り付け、尿路感染症の発症率を比較した。その結果、尿路感染症を発症した妊婦は、ビタミンC を投与したグループA は、12.7%、グループB は、29.1%と、グループA で有意に低かった。本研究では、脱落率が明示されておらず、Intention-to-Treat 解析が行われたかは不明

である。さらなる研究を必要とするが、毎日のビタミンC 摂取が妊婦の尿路感染症の予防に有効である可能性を示唆する。また、妊婦を対象とした研究ではないが、Montorsi ら<sup>23)</sup>は、尿路感染症を繰り返す 18 歳以上の女性 42 名を対象に、クランベリー粉末エキス(120 mg/日)、乳酸菌製剤(加熱殺菌 *Lactobacillus rhamnosus* 10 億個/日)に加え、ビタミンC を 750 mg、1日 3 回、経口投与した際の尿路感染症の発症率を調べた。この試験では、20 日間の連続投与を含む 30 日間を 1 サイクルとし、3 サイクル実施後、3 か月および 6 か月の尿路感染症の発症状況を調査した。その結果、3 か月後に尿路感染症を発症していない被験者の割合は、72.2%、6 か月後は、61.1%であった。この研究は、サンプルサイズが小さく、対象群を設定していない単群の観察研究のため、クランベリー、乳酸菌製剤、ビタミンC による尿路感染症の予防効果を裏付けることはできない。しかし、これら 3 つのサプリメントは、安全に投与可能であり、女性の尿路感染症の予防に有効である可能性があることから、今後、無作為プラセボ対象試験を行うためのパイロット研究に位置づけられる。

今回取り上げた研究報告は、ビタミンC 単独で、あらゆる患者の尿路感染症を予防できることを裏付けるものではない。しかし、抗菌薬や他の食品と組み合わせにより、尿路感染症の予防効果、また、臨床で問題となる尿道カテーテル関連尿路感染症、妊婦や尿路感染症を繰り返す女性など特定の患者群に対する予防効果を示す可能性がある。ビタミンC は、安価で安全に使用可能であるため、ビタミンC による尿路感染症の予防方法を確立する意義は大きい。今後、さらに研究が進み、ビタミンC の有用性が実証されることを期待する。

**Key words:** Vitamin C, Urinary Tract Infections, Pregnant woman

<sup>1</sup>Department of Clinical Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University

<sup>2</sup>Molecular Regulation of Aging, Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology  
Masaki Takigawa<sup>1,2</sup>, Akihito Ishigami<sup>2</sup>

<sup>1</sup>東邦大学 薬学部 臨床薬理学研究室

<sup>2</sup>東京都健康長寿医療センター研究所 老化制御  
瀧川 正紀<sup>1,2</sup>, 石神 昭人<sup>2</sup>

利益相反自己申告：申告すべきものなし

(2024.1.29 受付)

## 文 献

- 1) 日本感染症学会・日本化学療法学会(2019) JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2019. ライフサイエンス出版, 東京
- 2) Book M, Lehmann LE, Schewe JC, Weber S, Stüber F (2005) Urrosepsis. current therapy and diagnosis. *Urologe A* **44**, 413–422
- 3) Shelley S Magill, Jonathan R Edwards, Wendy Bamberg, Zintars G Beldavs, Ghinwa Dumyati, Marion A Kainer, Ruth Lynfield, Meghan Maloney, Laura McAllister-Hollod, Joelle Nadle, Susan M Ray, Deborah L Thompson, Lucy E Wilson, Scott K Fridkin (2014) The nationwide nosocomial : Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* **27**, 1198–1208
- 4) Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG (1985) The nationwide nosocomial infection rate. A new need for vital statistics. *Am J Epidemiol* **121**, 159–167
- 5) Warren JW: Catheter-associated urinary tract infections (2001) *Int J Antimicrob Agents* **17**, 299–303
- 6) 日本泌尿器科学会(2021– 尿路管理を含む泌尿器科領域における感染制御ガイドライン[第2版]. メディカルレビュー社, 大阪
- 7) Williams G, Hahn D, Stephens JH, Craig JC, Hodson EM (2023) Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* **4**, Cd001321
- 8) 日本泌尿器科学会(2019) 女性下部尿路症状診療ガイドライン[第2版]. リッチヒルメディカル株式会社, 東京
- 9) Linster CL, Van Schaftingen E (2007) Vitamin C. Biosynthesis, recycling and degradation in mammals. *Febs j* **274**, 1–22
- 10) Peterkofsky B, Udenfriend S (1965) Enzymatic hydroxylation of proline in microsomal polypeptide leading to formation of collagen. *Proc Natl Acad Sci USA* **53**, 335–342
- 11) Pullar JM, Carr AC, Vissers MCM (2017) The Roles of Vitamin C in Skin Health. *Nutrients* **9**, 866
- 12) Grosso G, Bei R, Mistretta A, Marventano S, Calabrese G, Masuelli L, Giganti MG, Modesti A, Galvano F, Gazzolo D (2013) Effects of vitamin C on health: a review of evidence. *Front Biosci (Landmark Ed)* **18**, 1017–1029
- 13) Pandit S, Ravikumar V, Abdel-Haleem AM, Derouiche A, Mokkapat V, Sihlbom C, Mineta K, Gojobori T, Gao X, Westerlund F, Mijakovic I (2017) Low Concentrations of Vitamin C Reduce the Synthesis of Extracellular Polymers and Destabilize Bacterial Biofilms. *Front Microbiol* **8**, 2599
- 14) Syal K, Bhardwaj N, Chatterji D (2017) Vitamin C targets (p) ppGpp synthesis leading to stalling of long-term survival and biofilm formation in *Mycobacterium smegmatis*. *FEMS Microbiol Lett* **364**, fnw282
- 15) Ali Mirani Z, Khan MN, Siddiqui A, Khan F, Aziz M, Naz S, Ahmed A, Khan SI (2018) Ascorbic acid augments colony spreading by reducing biofilm formation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Iran J Basic Med Sci* **21**, 175–180
- 16) Silva HRA, de Souza GM, Fernandes JD, Constantino CJL, Winkelstroter LK (2020) Unravelling the effects of the food components ascorbic acid and capsaicin as a novel anti-biofilm agent against *Escherichia coli*. *J Food Sci Technol* **57**, 1013–1020
- 17) Stolarek P, Bernat P, Różalski A (2022) Combined application of aminoglycosides and ascorbic acid in the elimination of *Proteus mirabilis* rods responsible for causing catheter-associated urinary tract infections (CAUTIs)-A molecular approach. *Int J Mol Sci* **23**, 13069
- 18) Przekwas J, Gębalski J, Kwiecińska-Piróg J, Wiktorczyk-Kapischke N, Walecka-Zacharska E, Gospodarek-Komkowska E, Rutkowska D, Skowron K (2022) The effect of fluoroquinolones and antioxidants on biofilm formation by *Proteus mirabilis* strains. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* **21**, 22
- 19) Amábile-Cuevas CF (2023) Ascorbate and Antibiotics, at Concentrations Attainable in Urine, Can Inhibit the Growth of Resistant Strains of *Escherichia coli* Cultured in Synthetic Human Urine. *Antibiotics (Basel)* **12**, 985
- 20) Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P (2019) The pharmacokinetics of vitamin C. *Nutrients* **11**, 2412
- 21) Brigden ML, Edgell D, McPherson M, Leadbeater A, Hoag G (1992) High incidence of significant urinary ascorbic acid concentrations in a west coast population—implications for routine urinalysis. *Clin Chem* **38**, 426–431
- 22) Ochoa-Brust GJ, Fernández AR, Villanueva-Ruiz GJ, Velasco R, Trujillo-Hernández B, Vásquez C (2007) Daily intake of 100 mg ascorbic acid as urinary tract infection prophylactic agent during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* **86**, 783–787
- 23) Montorsi F, Gandaglia G, Salonia A, Briganti A, Mirone V (2016) Effectiveness of a combination of cranberries, *Lactobacillus rhamnosus*, and vitamin C for the management of recurrent urinary tract infections in women: Results of a Pilot Study. *Eur Urol* **70**, 912–915