

クランベリージュースの効用 日常飲用水で尿路感染症予防を期待できるか

Positive Effects of Cranberry Juice on Urinary Tract Infections

土屋 紀子

TSUCHIYA Noriko

要 旨

クランベリージュースが最近のスーパーマーケットの店頭に出ている。最近になって女性に多い飲み物、尿路感染症(UTIs; Urinary Tract Infections)に効果があるなどの内容が記されている。

このクランベリージュースは、かつて北米原住民の伝統的に愛用された生薬である。近年になって、日常の健康維持、生活習慣病予防に期待できる飲用水や産物であると科学的な検証をもって注目されてきたので文献研究手法にて分析評価した。

その結果、以下のことが明らかになった。

その1. 尿路感染症予防の効果として、従来はキナ酸による弱酸性化の促進作用のみを強調されてきたが、近年の研究ではクランベリーの豊富なポリフェノール系含有量によって多様な抗酸化作用抑制効用が検証されていること。その2. このことが健康増進、疾病予防効果として尿路感染症の他に生活習慣病予防食品として期待されていること。その3. 代替治療を求めて多様な機関で研究は進められているが、未だに研究デザインや研究プロセスにバイアス問題を払拭されていない研究課題に直面していること。また、副作用としての事例は腎結石形成、出血傾向の事例やストーマ関連では弱アルカリ性化微弱など代替役割を明確に期待できないことなどの課題を残している。

The aim of this study was to examine the benefits of cranberry juice towards the prevention of urinary tract infections. Cranberry Juice has been used to prevent bladder infections in North America for hundreds of years. Native Americans consumed cranberries for their national value (as fruits like blueberries), and also as a medicine to treat bladder and kidney diseases. In Japan, however, the benefits of cranberry juice have yet to be realized.

In the 1970's, Sobata reported that cranberry juice could prevent urinary tract infections. It was thought that cranberry juice increases the acidity of urine and thus weakens the bacteria that cause urinary infections. Recent research, however, shows that the phenol antioxidants contained in cranberries prevent bacteria from adhering to the inner lining of the urinary tract.

Previous research illustrates other potential benefits of cranberries. Polyphenolic compounds, contained in cranberries, tomatoes and carrots, prevent tooth decay, urinary spasms, heart disease, and the adhesion of *Helicobacter pylori* to the gastric wall. Antioxidants contained in vegetables and fruits are now thought to reduce the overall risk of cancer. However, some researches have concluded that cranberry juice and its concentrate tablets may increase the risk of nephrolithiasis. Another study showed the relationship between cranberry and poor urine acidity in a patient following urostomy.

I would however, recommend that everyone drunk a glass of cranberry juice on a daily basis for promoting health.

キーワード 尿路感染症, クランベリージュース, 代替療法, 生活習慣病, 日常飲用水

Key Words Urinary Tract Infections, Cranberry Juice, Alternative Medicine, Unhealthy Lifestyle related Diseases, Daily Beverages

受理日: 2005年8月10日

山梨大学大学院医学工学総合研究部(地域看護学):
Interdisciplinary Graduate School of Medicine and Engineering
(Community Health Nursing) University of Yamanashi

【文献研究課題】

クランベリージュースおよびクランベリー産物に関する文献について3つのことを基軸に検討した。

1. クランベリージュースおよびその産物(飲み物や代替薬品; タブレット)は尿路感染症予防として代替療法になり得るか。抗生剤にみる菌交代現象と治療費の高騰の代替として貢献できる飲用水であるか。
2. 生活習慣病予防などの健康増進に役立つ抗酸化作用抑制飲用水として今日、期待され検証されたか。
3. 最後に、副作用問題や研究過程などに今後の課題は残されているか検討した。

【文献研究手法】

1. 課題検索：国内・国外の尿路感染症問題とクランベリーに関する研究文献を上記課題にそって分析評価検討をした。
2. 文献検索時期：1970年代から2005年まで。
3. 対象文献検索：主としてEntrez PubMed, 中医誌による検索およびインターネット検索による関連文献である。

女性の尿路感染症罹患率と医療費高騰の背景

わが国における尿路感染症の罹患率はどのくらいであろうか。例えば、<http://merckmanual.banyu.co.jp/cgi-bin/disphhtml.cgi?url=17/s227.html>によれば、女性の尿路感染症罹患率は女性尿路の解剖生理的な構造、性生活と妊娠や出産との関連、性感染症の罹患、生活習慣上の乱れ、更年期の女性ホルモンの低下、高齢期免疫力の低下や尿道粘膜萎縮による防御力の低下などの要因により、前立腺肥大、前立腺炎などが発症していない年代の男性に比較してはるかに高い罹患率を示し、性生活活動期にある20歳代と閉経後50歳代に尿路感染症発症率は2峰性を示すことが特徴であるという。日本ではUTIsにおける15年間患者数は男性4,349例、女性は4,918例であり顕著な差異は見られなかった¹⁾。

米国では、一生において約60%台の高罹患率を指摘されており30%は再発を繰り返すといわれる。急迫した頻尿と排泄灼熱痛症状を伴う場合には救急外来に駆けつけるほどの時に急性憎悪化する不快な疾患の一つである。あるいは比較的無症状でも尿混濁や排尿困難感や残尿感を伴うときには、十分な休息が必要である。

女性にとって排泄時間の延長、水分不足、ストレス、疲労、冷え、不清潔な陰部ケアや性生活などに対して尿路感染症の予防に向けた日常のセルフケアをしたいものである。

医療費の高騰に悩む米国において年間1,100万人の尿路感染症患者に10億6千万円の医療費が使われると警告している²⁾。わが国においても尿路感染症の医療費は高齢弱者層の増加による排泄管理で抗生物質使用過多が問題になっている。尿路感染症治療費において類似に高騰しているといえよう。

尿路感染症の予防には一般に水分摂取量を増加すること、トイレを我慢しない、寒冷予防、疲労やストレスへの配慮、性交直後の排尿、中高年者へのエストロゲン軟膏や再発防止のためのポピドンヨード軟膏の膣前庭部塗布、そしてクランベリージュースの飲用などが奨められている³⁾。クランベリージュースとはどのような飲み物であろうか。大多数の日本人が、このジュースを店頭でみており、飲用経験があるだろうか。オレンジジュースなどのように安価に手軽に飲用できるだろうか疑問である。

尿路感染症とクランベリーの効用の検証報告

1. 民間伝承薬としてのクランベリー

ルビー色あるいはガーネット色のような濃い赤色をしたジュースのクランベリーは北米原住民の伝統的な生薬・飲み物として慕われてきた。今日も、北米女性らの日常の飲料であるオレンジジュースに次ぐ高い販売品であり、サンクスギビング(収穫祭行事)には誰もが求める伝統的な飲用水である。

今日の価格は1.86リットルで\$2.5相当であり、フローズン濃縮用は、354mlで\$1.99(200円から250円)程度の価格(ホノルル)である。日本ではクランベリージュースは一部の店頭で見ることができ、価格は500mlで500円程度であり、輸入関税も加わるので、高価格ゆえに普及されにくい。

クランベリーとは、その花の形が、クレインすなわち鶴の頭の形に似ておりクレインベリージュースとはじめは命名されたが、それがいつしか人々はクレインベリーから、呼びやすいクランベリーと言うようになったという。

クランベリーは酸性土壌の豊かな湿地帯地域で豊富に栽培されており、収穫時には一つ一つは小さな赤実であるが湿地帯全体が真っ赤になるほどの秋の風景である。

1920年ごろからクランベリーは尿路感染症予防になるといわれ医療関係者から推奨されていたが、今日ではその実験研究により一層、多彩な効力をもつことが検証されてきており代替治療の見地からも注目されている⁵⁾。

2. クランベリーでなぜ尿路感染症を予防できるのか

1) クランベリーのPH効力とUTIs予防の検討

Blatherwick NRによれば、クランベリーのもっている細菌防御を裏付けているものはキナ酸の代謝物である馬尿酸でありPHが強い酸性であることから尿を酸性化し尿路感染症をもたらす菌を弱体化させる効力があることを検証した⁶⁾。

その後Kinney, ABは21名の女性と19名の男性に食事量やクランベリージュース量を選択し、統計的分析をした結果、クランベリージュースには尿のPHを酸性化する作用があることを実験研究で検証した。1914年、

Blatherwickの実験以来いくつかPHに関する実験研究があったが、研究方法や分析方法に疑問があり、望ましい検証を得ていなかった⁷⁾。

1980年代になるとA.E.Sobataの研究において、クランベリージュースは日常愛用されている飲料水であり一日250mlから500mlを長期に飲用しても何ら人体への悪影響の問題はなく、しかも尿路感染症の予防に効力があることを述べた。

クランベリージュースによる人体影響の効果はマウス実験でE. Col.などの日常最も多く見られるバクテリアによる膀胱壁付着を60%から75%の高い防御率で防御できることを突き止めた。人体実験においてもクランベリージュースは尿路感染症を惹起するバクテリア付着を高率に防御することをはじめて検証された。

尿路感染症治療においては、抗生物質薬剤の発展により治療効力はクランベリー効用より顕著に上がったかに見えるが、尿路感染症のクライアントにはリカレント者(感染を何回も繰り返す)も多く、抗生剤を再三使用することや過剰投与による副作用として菌交代現象や菌の毒素化による悪影響をも懸念されている。抗生剤の使用で、一時的には快復したかに見えるが、菌の副産物を完全に排除できないため、薬物治療評価において、かようなマイナス要因を抱える⁸⁾。

2) クランベリーの抗菌力、抗酸化作用に注目

クランベリーの食品は一般にジュースや錠剤など多様であるが、100%クランベリージュース成分分析において、100g中エネルギーは47.81kcal、食物繊維は4.46g、PHは2から3範囲で強い酸性を示しており、アルカリ性培地を好む大腸菌などのバクテリアにとってこの酸性環境では増殖しにくい。従って尿路上皮細胞へのバクテリアの付着を予防でき、尿路感染症を防御するのではないかと、その上ビタミンCの含有量も多いことから、バクテリア防御にとって相乗効果をあげ抗菌力を高めているという見解を専門家によって容認されていた⁹⁾。

ところが、Avorn, J.らによる実験研究においてクランベリージュースに関するPHと感染症予防に関連した問題について明らかな検証が行われた。対象は高齢者200名ほどにインフォームドコンセント(IC)によって研究の承諾を得た。対象の年齢を65歳以上とした理由は、高齢者の多くはバクテリアによる尿路感染が明らかで、少々膿が尿中に混入していても無症状で本人は気づかない。高齢者は自覚的な感覚は鈍く、無症状の尿路感染症を繰り返すことがあるので、この年代を対象に研究をすればその予防効力の検証は容易であるという対象選定の理由であった。研究対象地域はボストン地域の広範囲にわたる施設内と一部は施設外が選ばれた。

ICによって、153名から承諾を得たので、盲目的手法による実験デザインにより、コントロール群とクランベ

リー群に分けた。その際に、疾病歴、服薬歴、泌尿器・婦人科関連の病歴、排尿障害歴、尿路感染歴などの要因をそれぞれ偏らないように配慮して検査結果への交絡を避けた。対象は毎日300mlのクランベリージュースを6ヶ月飲用した。毎回尿の検査を行ったが、誰がクランベリージュース群なのかわからないようなダブルブラインドコントロールによる飲料研究計画を徹底させた。

はじめての大掛かりなクランベリージュースの実験研究の結果、クランベリーを飲んでいていた群はコントロール群に比較してバクテリア尿および膿尿などの減少に有意の差($P < 0.01$)で検証され、6ヶ月間のいずれの数値もコントロール群に比較して減少していた。

クランベリー飲用群は473サンプル中20サンプル(4%)にバクテリアや膿尿混入を見たがコントロール群では498サンプル中37サンプル(7%)にバクテリアや膿尿の混入を見た。抗生物質を服薬した対象がそれぞれクランベリー群に3名、コントロール群に3名いたがこの実験研究結果には影響を与えていなかった。クランベリー群の13サンプルはバクテリア培養検査の結果、異常を検出しなかったが、対象群の15サンプルにはバクテリアへのいかなる防御効力も検出できなかった。さらに酸性化に関してはいかなる対象もPHが低い状況ではなく、たとえ2,000mlを飲んでPHを著しく変動させなかった。

実際、抗生剤を使用したように、クランベリー群にバクテリアや膿の減少を期待できないが、無菌尿採取の方策をとれば、さらにバクテリアの減少を予測することができたという。抗生剤の使用で一見治療効果が上がったかに見える感染症ではあるが、尿路感染症のように多くの再発を招く疾患において、抗生剤の菌交代現象を否定しがたい。この実験研究において、日常の飲用水によって尿路感染症予防への効力を確認されたので、実際、抗生剤の投与や副作用を最小化できれば、クランベリージュースの適切な飲用方法をアドバイスできると言えよう¹⁰⁾。

今日、確認されてきていることは、クランベリーにはタンニン“別名プロアントシアニジン”の含有によって安定したフェノール合成化がはかられてバクテリア、ウイルス、その他の多様な細菌類の膀胱壁や尿道付着および毒素化の防御機序を得ることができるという。人体の水分補給には(UTIs 予防も含め)一般には、一日2,000mlほどのお茶や飲水を奨められているが、クランベリージュースのUTIs 予防効力として、単独適量は一日に200mlから300mlで十分であるという¹¹⁾¹²⁾。

3) 代替治療飲料としてのクランベリーの効力・魅力

当初、クランベリー産物でなぜ尿路感染症を予防できるのか、その成分分析および評価等の実験研究¹³⁾結果から導かれた見解は、キナ酸などの酸性化効力が尿のPHを即効的に酸性化し、尿路感染症の発症予防を導くので

はないかと予測されてきたが、実験研究が進むと“総フェノールや総アントシアニンの豊富な含有量自体”が尿路感染症の予防機序の要であると検証された¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。

今日、クランベリーの研究対象は単に尿路感染症に関する予防効果にとどまらず多様な実験研究へと発展した。例えば、胃壁のヘリコバクターピロリ付着防御による胃癌の予防¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾、口腔内細菌などの付着防御による歯槽膿漏や虫歯予防などにも効用あるという実験研究の報告がある²⁰⁾²¹⁾。

また、クランベリーのフェノール含有量は、赤葡萄に次ぐ高い数値を示し、ブルーベリーやストロベリーよりフェノール含有量は高値であった。日常コップ1杯(200~300ml)程度のクランベリージュースを飲むことによって俗に言う血液サラサラの血流効果も期待でき心臓疾患予防、視力快復など、クランベリーには日常の飲用水による多様な効力を発揮するという²²⁾²³⁾。

今後もプラズマ・リコペン(リコペン; トマトやイチゴに含まれる赤色カロチノイド色素でカロチンの一種である物質)についての研究で、前立腺がん²⁴⁾や卵巣がん²⁵⁾、乳がん²⁶⁾、肝臓がんや大腸がん予防へとしても抗酸化作用機序に研究は集中しているかに見える。癌化キラーの一因子として認識されていることから、今後一層の実験研究を期待できよう²⁷⁾。

クランベリージュースやその錠剤などによる副作用および今後の研究課題

クランベリージュースは日本では高価でありポピュラー飲用水ではないためか、実験研究などの研究成果報告は寡少である。尿路感染症予防に関する総説にはクランベリージュースを奨める程度のものもいくつかあるが、多くは詳細な情報出典について明記されていないものも多い。

楽観的なクランベリーに関しての研究のなかに副作用や実験研究評価を探ると、この数年来のデータには信頼性や妥当性の統計学的見地から、現段階での評価は厳しいものがいくつかあった。また、クランベリー産物(飲用水や錠剤)の過剰飲用・投与などと思われる副作用事例も見出した。例えば、

その1. 肺の感染症で入院した70歳代の男性が食欲不振でクランベリージュース以外は摂取できずにいたところ、服薬していたワーファリンの持っている薬効(CYP2C9)とクランベリージュースにある(cytochrome P450 enzymes)の酸化抑制作用との相乗効果によって、IRN(Internal Normal ratio)の上昇と出血によって死亡した事例報告があった。

クランベリージュースの構成素構造がCYP2C9を抑制しているかどうかの解明は今後の研究を待たれるが類

似事例がいくつかあり、今日では、ワーファリン服薬者にはクランベリージュースやその含有錠剤のものは禁忌である²⁸⁾。

その2. クランベリージュースやその含有錠剤は最近普及しているが、特に腎結石の既往のある者はクランベリー錠剤を継続服薬すると、尿酸塩を蓄積しやすくなり腎結石を作る傾向があるのでクランベリー飲用水やその錠剤は禁忌である²⁹⁾。

その3. ウロストーマを持つクライアントの尿路感染症予防には尿を弱酸性化できればストーマ周辺の過敏性または感染性皮膚炎や尿路感染症を予防できるという。そこで水分補給、ビタミンCの服薬、酢を含有するスキンケア剤使用、さらにクランベリージュース飲用によるそれぞれのグループ群でPH測定、細菌数の数などの実験研究を実施した。しかし、クランベリー飲用水が必ずしもPHの酸性化を高め、細菌減少を図れるという結果を得られなかった³⁰⁾³¹⁾。

その4. クランベリージュースや錠剤が妙薬のごとく尿路感染症予防の代替療法として検証されてきているが、実は、研究手法において、未だにサンプル数不足、実験プロセスにおいてのバイアス(交絡因子)を払拭しきれないような研究デザインに遭遇するなど指摘されており、統計学的に質の高い信頼性と妥当性を得るための実験方策にはいくつかの問題を残している³²⁾。

まとめ

通常、尿路感染症予防には次のような事項に留意されたい。看護専門職にとって折々の生活習慣病予防のための健康教育として知識と行動習慣化の一つに尿路感染症予防にも一層関心をもつことで地域住民のプライマリヘルスケアに貢献できよう。

1)一日1500ml~2000mlの水分補給、但し炭酸飲料や果汁飲料は控えること、2)疲労・ストレス予防またはコーピング、3)寒さや冷え予防、4)栄養バランスの確保、5)ほぼ2時間間隔の排泄励行、6)女子における排泄時の前から後への清浄拭き指導、7)尿漏れなどあれば陰部の皮膚清潔ケア保持、8)セックス直前後の排尿清浄、男性の陰部清潔ケアの徹底、9)プールやジョギング後の陰部清潔などの習慣化などである。これらはクランベリージュース飲用のすすめとも重要である。

今回の内外の文献研究からクランベリージュースが何故尿路感染症予防に期待される飲み物かを検討した結果以下のようなことを得た。

1. 日常の飲用水であるクランベリージュースは豊富なポリフェノール系の含有量による抗酸化作用の発見によって、尿路感染症予防の他に生活習慣病予防などへと代替医療の求める優れた飲み物として効力がますます期

待されている。性生活活動期の女性や更年期の女性，そして高齢者や在宅ケアの弱者などにクランベリージュースを一日に，200ml から 300ml 程度の常用飲用を奨めている。

2. 量的な実験研究には多額な研究費と対象の人材選定，それに伴う倫理的な配慮など要求される。現段階の研究成果の中には，適切な結果を導き得ない検証事例も含まれていることが分かった。

3. 副作用として，ワーファリン服薬者や腎結石既往者にとってクランベリージュースやその産物は禁忌であることを知った。健常者と病弱者・病状差および年齢差など対象によるクランベリー効用には自ずと違いがあって当然と思われる。免疫力も違い，その人のPHも食事内容などによって格差もあることから期待度も違って当然と思われる。しかし，未だ人体への影響について異なる条件に関する実験研究では課題を残している。

わが国では，国内でクランベリーは生産されないために研究の経済的な面，日本人に日常化されていない飲み物に対して対象選定問題や人体の実験研究に対する倫理的配慮面と，そのことによる統計プロセス面への反映など困難が伴う。クランベリーに関する量的な人体への実験研究論文は医薬食品学系・看護系に皆無であった。

最後に，米国の医療界では医療費高騰の背景に多様な問題があるが，一つにはヘルスプロモーションの視点から日常のライフスタイルの是正とともに代替医療・食品への関心は高まる一方である。その一例に，米国のファースト・フード販売によるカフェイン飲料水や果汁飲用水，油脂食品の大量販売に起因した，肥満，心疾患，糖尿病，がん発症や虫歯増加などアルカリ性食品・飲用水とともに生活習慣病要因を拡大させた事への反省である。

クランベリージュースは低カロリーであり，その成分表からみても生活習慣病惹起の要因になる懸念はないと思われる。ところで，わが国の伝統的な日常飲料水は緑茶であるが，クランベリーほどの効用を期待できるだろうか。次回は，そのことを検討する。

文献

- 1) 平田 直(1999)女性と感染症. 第1版第1刷. 中山書房, 東京, 222-228.
- 2) Howell, A.B. Foxman, B(2002)Cranberry Juice and Adhesion of Antibiotic-Resistant Uropathogens. JAMA, 19(23):3082-3083.
- 3) 持田 蔵, 松本哲郎(1996)尿路感染症の治療と予防. Medicina, 33(9): 1697-1699.
- 4) 松井 隆, 荒川創一, 森殿貞夫(1997)高齢者における排尿障害と尿路感染症. 排尿障害プラクティス, 5(2): 52-56.
- 5) <http://www.cranberry.co.jp/04.whats/0402-main.html>(2003/01/22)
- 6) Blatherwick, NR(1914)The specific role of foods in relation to the composition of the urine. Arch Intern Med, 14 : 409-450.
- 7) Kinney, A.B. and Blount, M(1979)Effect of cranberry juice on urinary PH. Nursing Research, 28(5) : 287-290.
- 8) SOBATA, AE(1984)Inhibition of bacterial Adherence by Cranberry Juice: Potential Use fro the treatment of urinary Tract Infection. The Journal of Urology, 131 : 1013-1016.
- 9) <http://www.cranberry.co.jp/04.whats/0405-main.htm>(2003/01/22)
- 10) Avorn, J., Monane, M., Gurwitz, J.H, et al(1994)Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. JAMA, 271(10) : 751-754.
- 11) Kurowski, Kurt(1998)The Women with dysuria. American family Physician, 57(9) : 2155-2164.
- 12) Kontiokari T., Sundqvist K., Nuutis nen M., et al(2001)Randomized trial of cranberry-lingo berry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. BMJ, 322 : 1571-1573.
- 13) <http://www.armadillopharm.com/bibliographies/bib-cranberry.htm>(2003/09/30)
- 14) Vinson, J.A., Su, X., Zubik, L., et al(2001)Phenol antioxidant quantity and quality in foods : fruits. J Agric Food Chem, 49(11) : 5315-5321.
- 15) Howell, A.B(2002)Cranberry proanthocyanidins and the maintenance of urinary tract health. Crit rev Food Sci Nutr, 42(3Suppl) : 273-278.
- 16) 角野めぐみ(2001)クランベリーの薬効を裏付けるプロアントシアニジン, 37(6) : 529-530.
- 17) Burger, O., Weiss, E., Sharon, N., et al(2002)Inhibition of Helicobacter pylori adhesion to human gastric mucus by a high-molecular-weight constituent of cranberry juice. Crit rev Food Sci Nutre, 42(3 suppl) : 273-284.
- 18) Burger, O., Ofek, I., Tabak, M., et al(2000)A high molecular mass constituent of cranberry juice inhibits helicobacter pylori adhesion to human gastric mucus. FEMS Immunol Med Microbiol, 29(4) : 295-301.
- 19) Sharon, N., and Ofek, I(2002)Fighting infections diseases with inhibitors of microbial adhesion to host tissues. Crit Rev Food Sci Nutr, 42(3Suppl) : 272-272.
- 20) Weiss, E.L., Lev-Dor, R., Kashamn, Y., et al. Inhibiting interspecies coaggregation of bacteria with a cranberry juice constituent(published erratam appear. J Am Dent Assoc 1999 Jan., 130(1) : 36 and 1999, 130(3) : 332) J Am Dent Assoc. 1998, 129(12) : 1719-1723.
- 21) Weiss, E.L., Lev-Dor, R., Sharon, N., et al(2002)Inhibitory effect of a high-molecular-weight constituent of cranberry on adhesion of oral bacteria. Crit Rev Food Sci Nutr, 42(3Suppl) :285-292.
- 22) Nicholson, J.A., Daebly, T.D., and Jarboe, C.H(1972)Iopudial, a

- hypertensive and smooth muscle antismodic. Proceedings of the Society for Experimental Biology and medicine, 110(2): 457-461.
- 23) Wilson, T., Porcari, J.P., and Habin, D(1998)Cranberry extract inhibits low density lipoprotein oxidation, . Life Science, 62(24): 381-386.
- 24) Lu, Q.Y., Hung, J.C., Herber, D., et al(2001)Inverse associations between plasma lycopene and other carotenoids and prostate cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 10(7): 749-756.
- 25) Cramer, D.W., Kuper, H., Harlow, B.L.(2001)Titus-Ernstoff, L. Carotenoids, and antioxidants and ovarian cancer risk in pre- and postmenopausal women. Int J cancer, 94(1): 128-134.
- 26) Nahum, A., Hirsch, K., Hirsch, K., et al(2001)Lycopene inhibition of cell cycle progression in Breast and endometrial cancer cells is associated with reduction in cyclin D levels and retention of p27(Kip 1) in the cyclin E-cdk2 complexes. Oncogene, 7, 20(26): 3428-3436.
- 27) Muller, k., Carpenter, K.L., Challis, I.R., et al(2002)Carotenoids induce apoptosis in the t-lymphoblast cell line Jurkat E6.1. Free Radic Res, 36(7): 791-802.
- 28) Suvarna R., Pirmohamed M., and L. Henderson(2003)Possible interaction between warfarin and cranberry juice. BMJ, 327 : 1454.
- 29) Terris, M.K. Issa M.M. and J.R. Tacker(2001)Dietary supplementation with cranberry concentrate tablets may increase the risk of nephrolithiasis. Urology, 57(1): 26-29.
- 30) K.Tsukada, K.Tokunaga, T.Iwama, et al(1994)Cranberry juice and its impact on peri-stomal skin condition for urostomy patients. Ostomy Wound Manage, 40(9): 60-62, 64, 66-68.
- 31) M.Gibbons(1955)Urinary problem after formation of a Mitrofanoffstoma.Prof.Nurse, 10(4): 221-224.
- 32) R.G.Jepson, L. Mihaljevic and Craig J(2004)Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev, (1)(2): CD 001321.
- 32) R.R_z, B.Chazan and M. Dan(2004)Cranberry Juice and urinary tract infection. Clin Infect Dis, 38 : 1413-1415. which an article was critiqued by Anthony J. Schanaffer on J Urol. 2005 Jan. 173(1): 111.