



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：張聖原

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：張婉珍

地址：台北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02)2555-3000 轉 2091

創刊：94 年 3 月 15 日
98 年 6 月第 52 期

本期題目：

細菌性陰道病的治療

撰稿：吳淑娟科主任

壹、前言

陰道不適是困擾女性最常見的問題，主要症狀包括陰道分泌物、味道及外陰道搔癢、刺痛等。為改善陰道的不適，部份婦女前往醫院就診，部份至藥局買藥¹，或自行處理，如使用陰道灌洗。引起成年女性陰道不適的原因眾多，大部份為感染所造成，最常見為細菌性陰道病、陰道滴蟲病及外陰陰道念珠菌病²；其他較少見的因素包括停經後的萎縮性陰道炎、化學物質刺激、扁平苔蘚、過敏性陰道炎及異物等。感染所引起的陰道炎如給予適當的治療，反應良好，但不正確診斷、不適當藥物、錯誤的使用常造成治療的失敗³。本文就其中的細菌性陰道病加以討論。

貳、細菌性陰道病(Bacterial Vaginosis, BV)

細菌性陰道病(BV)是造成陰道分泌物最常見的原因^{1,2,4}，同時也是下泌尿道感染常見原因之一⁵。成年婦女約有半數曾罹患細菌性陰道病，其中一半以上沒有症狀，而其他則出現灰白、

清淡的均勻分泌物並且有不好的味道。典型 BV 的症狀為有分泌物及魚腥味(fishy smelling)，並不會有搔癢、紅腫及發炎現象，因此目前使用陰道病「vaginosis」來取代陰道炎「vaginitis」⁶。Klebanoff 等人的研究發現有 75% 罹患 BV 的女性及 82% 非罹患 BV 女性，從沒有注意過陰道是否有味道⁴，由此可知由臨床症狀不易判斷是否罹患 BV。

參、合併症(Complications)

BV 雖然沒有造成陰道及外陰明顯的發炎，但與許多併發症有密切關係，如骨盆腔發炎疾病(Pelvic inflammatory disease, PID)、早期流產、早產、早期破水、絨毛羊膜炎(chorioamnionitis)、產後子宮內膜炎、生產後發燒、婦科術後感染，另外較易受 HIV (Human immunodeficiency virus)、HSV-2 (Herpes simplex virus type 2)、披衣菌(*Chlamydia trachomatis*)、淋菌(*Neisseria gonorrhoeae*)^{5,7} 等性傳染病感染。

肆、致病機轉(Pathogenesis)

陰道 pH 值 < 4.5，存在正常的菌叢，如乳酸桿菌(lactobacilli)、Gardner 氏陰道菌(*Gardnerella vaginalis*)、人類黴漿菌(*Mycoplasma hominis*)等^{4,5}。育齡期婦女以乳酸桿菌為主，乳酸桿菌可產生細菌素(bacteriocins)、過氧化氫(H₂O₂)、及乳酸，這些物質使陰道 pH 值偏低，不利於其他細菌生長。當菌株不平衡、乳酸桿菌數量降低、pH 值提高而造成其他菌株過度生長形成 BV。BV 並非單一菌株所造成，多數為厭氧菌，常見有 *Gardnerella vaginalis*、*Mycoplasma hominis* 及 *Ureaplasma urealyticum*，其他如 *Prevotella*、*Mobiluncus*、*Bacteroides*、*Peptostreptococcus* 也與 BV 有關。過度生長的厭氧菌產生大量的蛋白分解酵素(Proteolytic carboxylase enzymes)，使陰道中的 peptides 分解為各種可揮發、有味道的氨類(amine)，並增加陰道滲出物及鱗狀細胞的剝落。提高的 pH 值也促使 *Gardnerella vaginalis* 黏附上剝落的上皮細胞，因此產生所謂的「clue cell」。此外，過氧化氫(H₂O₂)及其他抑菌物質減少，可能增加罹患性傳染病(sexually transmitted diseases)的危險性。

伍、危險因子(Risk factors)

目前確認的危險因子有許多，包括灌洗(douching)、使用子宮內避孕器、新的男性性伴侶、與女性產生性行為、沒有使用保險套、種族、抽煙等^{4,7,15}。陰道灌洗可能降低乳酸桿菌促進其他細菌成長，其中經期後灌洗相關性更強，但正確原因仍不清楚。性行為也是重要的危險因子，包括性行為的型態，如口交比陰莖插入具有更強的相關性，但從未性交的女性也會產生細菌性陰道病。

陸、診斷(Diagnosis)

有些婦女感染並無症狀，BV 的症狀也不足夠做為診斷的標準⁸。目前臨床診斷最常採用的方式是 Amsel criteria，已經使用多年，敏感性大於 90%，特異性 77%，雖然有 1/3 的病患可能出現陰道滴蟲，但操作簡單並且方便，主要評估有四項，當符合下列三項以上即診斷為 BV^{9,10}：

- 一、陰道分泌物呈清淡、灰-白色、且均勻、平滑的黏附於陰道壁。
- 二、陰道分泌物 pH>4.5。
- 三、「whiff-amine」試驗有反應（加 10% KOH 於分泌物後出現氨或魚腥味）。
- 四、顯微鏡濕片檢查中，陰道上皮細胞>20%出現「clue cell」（細菌粘著於上皮細胞周邊，細胞邊緣不清晰）。

當細菌感染時，陰道 pH>4.5¹¹，如 pH<4.5 一般排除細菌感染，但許多因素會使 pH 增加，如滴蟲、萎縮性陰道炎；另外更年期後、經血、精液等皆會改變 pH 值，因此 pH>4.5 具有高敏感性及低特異性。「whiff-amine」試驗則具有低敏感性及高特異性。當表皮細胞>20%出現「clue cell」最具有特異性，但必須使用顯微鏡濕片檢查。顯微鏡檢如無法確認，另觀察到大量多核性白血球(Polymorphonuclear leukocyte)，則必須考慮 BV 以外的其他感染⁴。

革蘭氏染色也是值得信賴的診斷方式⁹，但臨床上使用不方便，較適用於實驗室研究。陰道細菌培養不適用於診斷 BV，陰道中不論有無感染或有無症狀，幾乎都可培養出 *G. vaginalis*。DNA probes 可快速有效的偵測 *G. vaginalis*，但與細菌培養有同樣的限制，另價格昂貴，但可用於無法使用顯微鏡，並可同時鑑定 BV、陰道滴蟲病及外陰陰道念珠菌病。研究中發現，診斷 BV 使用 DNA probes 且患者之陰道 pH>4.5，其敏感性為 95%，特異性可達 99%。診斷卡片（Diagnostic card 如：Femcard, QuickVue, Pip Activity TestCard）同時可測 pH>4.5 及增加的氨(amines)，敏感性及特異性亦超過 80%，是目前另一快速的診斷方式，特別是懷疑 BV 但又無法在診間完成顯微鏡檢者。子宮頸抹片檢查雖然特異性高但敏感性低，因此無法做為診斷標準¹¹。

柒、藥物治療(Treatment)

治療的目的是使陰道菌株恢復平衡。未懷孕婦女約三分之一，懷孕婦女約半數可自發性痊癒，因此多數專家認為沒有出現症狀是不需要治療。然而，治療 BV 可降低罹患性傳染疾病的機會，包括 HIV 的危險性，因此部份專家認為不論是否有症狀都應治療。美國疾病管制局(CDC)則建議治療主要對象為所有有症狀的婦女，無症狀婦女如需人工流產或子宮切除前應被篩選及治療，以預防術後的感染。另外，伴侶同時接受治療，在研究上並沒有發現可降

低 BV 的復發率，因此不建議伴侶一起接受治療¹²。藥物的選擇主要為 metronidazole 及 clindamycin，四週後返診追蹤治癒率可達 70-80%。

建議治療方式有以下幾種：

- 一、Metronidazole 500 mg 口服一天兩次持續 7 天
- 二、Metronidazole gel 0.75% 陰道內使用，每日一次持續 5 天
- 三、Clindamycin cream 2% 陰道內使用，每日一次持續 7 天。

尚有其他的方式，例如：

- 一、Clindamycin 300 mg 口服一天兩次持續 7 天
- 二、Clindamycin ovules 100 mg，陰道塞劑，每日一次持續 3 天

Metronidazole 為最有效的治療藥物¹¹，早期臨床治癒率超過 90%，四週後仍有 80% 的效果。口服或陰道塞劑效果相似，視病患喜好及需求選擇合適的劑型，口服藥較便利，但易有全身不良反應。Metronidazole 的副作用包括金屬感的味覺、nausea (10%)、短暫性白血球低下 (7.5%)、對酒精有 disulfiram-like effect、與 warfarin 有交互作用、週邊神經病變。Metronidazole 少有過敏現象，如過敏者建議改用 clindamycin。

Clindamycin 在許多臨床試驗中已被證明療效，有部份研究認為較 metronidazole 弱。使用劑型有外用乳膏、陰道塞劑及口服劑型，但不論口服或外用皆有偽膜性腸炎的報告。使用 2% 乳膏需注意其油性基劑會減弱乳膠狀保險套及子宮帽的作用，因此必須採取其他避孕方式。

Tinidazole 與 metronidazole 類似，為第二代的 nitroimidazole，比 metronidazole 具有較長的半衰期 (12-14 小時比 6-7 小時) 及較高的波峰濃度，因此血中濃度較 metronidazole 穩定，同時腸胃道的副作用亦較小¹³，臨床試驗證明與 metronidazole 同樣有效。投與方式為口服 1 gm 一天一次，持續 5 天，或 2 gm 一天一次持續 2 天，前者療效稍佳且副作用稍小。其他治療藥物尚有 Triple-sulfa 乳膏、erythromycin、tetracycline、ampicillin、amoxicillin、acetic acid 凝膠，azithromycin 及 povidone-iodine 陰道灌洗液，但效果皆較 metronidazole 及 clindamycin 差¹¹。

捌、孕婦 BV 的治療(Treatment in Pregnancy)

BV 在懷孕生產期間會造成許多的併發症，不論有、無症狀，進行篩選及治療可能有益。目前有許多回顧性文獻做系統性討論，仍無法在益處及傷害性之間找出平衡點，因此尚未列入常規性的檢查。美國 CDC 建議治療有症狀的婦女、或無症狀婦女有早產的高危險性則需治療，以降低早產率，治療後一個月須返診再檢查確認治癒。懷孕期間建議治療劑型為口服藥，原因除了是有效外，並沒有造成胎兒傷害及畸胎的報告，以下為建議用藥：

- 一、Metronidazole 500 mg 口服一天兩次，持續 7 天
- 二、Metronidazole 250 mg 口服一天三次，持續 7 天

三、Clindamycin 300 mg 口服一天兩次，持續 7 天。

在懷孕任何時期皆可治療 BV，部份臨床醫師考慮 metronidazole 可能穿過胎盤，有潛在致畸胎性，因此避免使用在懷孕初期(first trimester)，然而統計分析後並未發現有相關性，因此美國 CDC 不再勸阻使用在懷孕初期¹²。沒有懷孕的婦女使用外用與口服同樣有效，但多數專家則認為懷孕婦女使用口服藥除有效、安全外，另可額外治療無症狀或輕度不正常生殖器的感染；而外用藥並沒有足夠的資料，確認安全及有效性。

玖、重覆性感染(Recurrent BV)

重覆性感染是常見的問題，第一次感染後約有 30% 的患者於 3 個月內出現有症狀的再感染，12 個月內則超過一半⁴。美國 CDC 的準則並不建議長期治療，對於多次重覆感染的婦女建議尋求專家諮詢，另外可藉由 Gram stain 確定診斷¹²。診斷確定後可口服使用 metronidazole 500 mg 一天兩次，持續 10-14 天^{1,4,12}，或陰道內使用 metronidazole gel 0.75%，每日一次持續 10 天，之後每週使用兩次，持續 4-6 個月。Tinidazole 亦可用於治療重覆性感染，Baylson 等人研究的個案報告中，使用 tinidazole 500 mg 一天兩次，持續 14 天，治療後 10 個月仍維持無症狀¹¹。

多數重覆性感染的婦女（一年內超過 3 次有症狀感染），建議長期使用 metronidazole gel 0.75% 做為抑制性治療(suppressive therapy)，可有效的維持在無症狀的狀態，但停藥後仍然可能再復發⁴。由前瞻性試驗觀察，使用抑制性治療明顯較無使用者（安慰劑）復發率低（25.5% 比 59.1%），但較易引起陰道念珠菌感染。一些學者建議同時使用 nystatin 及 metronidazole 做為重覆性感染的起始治療方式。Sanchez 的研究指出，使用複方藥 ovules (metronidazole 500 mg 及 nystatin 100,000U) 治療 5 天，復發率降低，明顯的優於單獨使用 vaginal metronidazole gel 0.75% 治療 5 天¹⁴。Clindamycin 因具有毒性及缺乏有效性證明，因此不建議長期使用。

其他有益的治療方式，如使用保險套及減少性行為，可降低重覆感染，但沒有研究證明性伴侶使用 metronidazole 可降低重覆性感染。乳酸桿菌為陰道正常菌株亦被建議用於治療復發性 BV 的第一線治療。但由於缺乏資料及商業化的製造，無法使乳酸桿菌標準化，因此並不建議使用¹⁵。普遍使用的酸化陰道藥物，不論在急性或慢性期都沒有證據顯示可增加治癒率。此外，陰道灌洗不僅沒有幫助，反而易導致 BV，應避免使用。

拾、結論

BV 除可能伴隨的併發症外，並沒有嚴重的症狀，但長期分泌物增加及不好的味道，讓婦女感到灰心、侷促不安，造成心理的困擾。醫護人員需適時的安慰、提醒病患注意症狀的產生，加上正確的診斷及適當的投與藥物，才可達到最佳的身心治療。

拾壹、參考資料(References)

1. Ferris DG, Nyirjesy P, Sobel JD, et al. Over-the-counter antifungal drug misuse associated with patient-diagnosed vulvovaginal candidiasis. *Obstet Gynecol* 2002;99:419-425.
2. Owen MK, Clenney TL. Management of vaginitis. *Am Fam Physician* 2004;70:2125-2132.
3. Landers DV, Wiesenfeld HC, Helene RP. Predictive values of the clinical diagnosis of lower genital tract infection in women. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1004-1010.
4. Klebanoff MA, Schwebke JR, Zhang J, et al. Vulvovaginal symptoms in women with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 2004;104:267-272.
5. Beigi RH, Austin MN, Meyn LA, et al. Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1124-1129.
6. Romero R. Clinical feature. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1503.
7. Ness RB, Hillier SL, Kip KE, et al. Bacterial vaginosis and risk of pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 2004;104:761-769.
8. Bornstein J, Lakovsky Y, Lavi I, et al. The classis approach to diagnosis of vulvovaginitis: a critical analysis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001;105-111.
9. Schaff VM, Perez-Stable E, Borchart K. The limited value of symptoms and signs in the diagnosis of vaginal infections. *Arch Intern Med* 1990;150:1929-1933.
10. Amsel A, Totten PA, Spiegel CA, et al. Nonspecific vaginitis: Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983;74:14-22.
11. UpToDate online 17.1. Bacterial Vaginosis. Accessed May, 2009.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55:1-95. Available at <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5511a1.htm> Accessed May 25, 2009.
13. Baylson FA, Nyirjesy P, Weitz MV. Treatment of recurrent bacterial vaginosis with tinidazole. *Obstet Gynecol* 2004;104:931-932.
14. Sanchez S, Garcia PJ, Thomas KK, et al. Intravaginal metronidazole gel versus metronidazole plus nystatin ovules for bacterial vaginosis: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1898-1906.
15. Alfonsi GA, Shlay JC, Parker S. What is the best approach for managing recurrent bacterial vaginosis?. *J Fam Prac* 2004;53:650-652.