陰道念珠菌感染之治療

臺北市立聯合醫院婦幼院區藥劑科藥師　吳淑娟

臺北市立聯合醫院藥劑部藥師　陳立奇

壹、前言

念珠菌感染是感染性陰道炎中最常見的原因，佔所有患者40-50%[1]。由於念珠菌所感染的陰道炎(candidal vaginitis)以外陰部症狀為主，因此又稱為外陰陰道念珠菌病(vulvovaginal candidiasis；VC)。成年婦女估計至少有75%曾感染過，其中40-45%的婦女曾感染兩次或更多[2,3]。

念珠菌是陰道正常菌株之一，與其他菌種共存而無害。有症狀的念珠菌陰道炎90%是由白色念珠球菌(Candida albicans)所引起，其他如C. glabrata及C. tropicalis亦可導致陰道炎，症狀可能較輕，但治療上通常具有抗藥性[4]。一些專家認為廣泛的使用OTC藥物、長期使用抗黴菌藥(azoles)或使用抗黴菌藥療程過短，可能導致它種念珠球菌感染，特別是C. glabrata[5]。

貳、危險因素

陰道念珠菌感染(VC)主要是宿主及微生物平衡破壞有關，雖然是偶發性，但有許多因素與破壞平衡、引起感染息息相關[6]。糖尿病患者，尤其是血糖控制不好、使用廣效性抗生素、懷孕期間、經期前、使用含女性素藥物(荷爾蒙補充療法/口服避孕藥)、免疫抑制劑者如服用Corticosteroids，或罹患HIV感染易罹患念珠菌感染。而避孕器的使用，如：陰道海綿、子宮帽、子宮內避孕器等也可能與VC相關；另外，遺傳基因、性行為、生活環境等因素都會促進VC產生。VC並非典型的性傳染病(sexually transmitted disease；STD)，可發生在無性行為女性，治療男性伴侶無法降低VC的復發率，但性行為頻繁其罹患率增加。衛生習慣、穿緊身衣等與VC之間並沒有強烈的相關性。

參、臨床症狀/特徵

外陰癢是VC重要的特徵，常見主訴有外陰痛、刺激、性交疼痛、排尿不適等；分泌物可能少量或沒有，也可能出現典型白色成塊狀分泌物(凝乳狀)。身體檢查一般可見到外陰紅、腫、陰道黏液，分泌物多數為厚、黏稠、乳酪狀，但也可能清淡，因此無法用分泌物的特性來區別陰道炎的類型。初次感染C. glabrata的部份

患者分泌物少量、通常只有陰道檢查時外陰紅[7]。

肆、診斷(Diagnosis)

自我主觀性診斷其準確度不高，因此不建議採用婦女自我診斷。Ferris等人評估前往OTC購買抗黴菌藥的婦女，完成實驗室檢查，包括顯微鏡檢，培養、僅33.7%為VC。

一般診斷參考病患的主訴，察看外陰是否紅、腫，另取分泌物檢測pH值及顯微鏡檢查(Microscopy)。陰道分泌物一般pH值4-4.5，顯微鏡檢查可確定診斷，鏡檢前先加入10% KOH破壞其他細胞組織使黴菌更易觀察，如出現黴菌的胞子、菌絲則可確定診斷，即使沒有觀察到也無法排除感染的可能，罹患VC者50%以上顯微鏡檢查為陰性。黴菌培養雖是可靠的方式，但並不用於VC的常規檢查，因培養需花費較長的時間、較高的價格，另外正常成年婦女有10-20%可培養出黴菌。但在治療失敗、重複性感染的患者則相當重要，因黴菌培養可確認是否由其他非白色念珠菌所引起，幫助選擇正確的抗黴菌藥物。

伍、治療

主要目的為緩解症狀，正常成年婦女陰道可能存在黴菌菌株，因此無症狀婦女並不需要治療。VC依據發生頻率、症狀、微生物及治療反應等分為非複雜性及複雜性(表一)，在藥物的選擇及療程上會有所不同。

表一 念珠菌陰道炎的分類

項目(Variable)	非複雜性*	複雜性#
症狀嚴重度	輕至中度	嚴重
頻率	偶發性	重複感染
菌株	白色念珠球菌	非白色念珠球菌
宿主	正常婦女	不正常(如：糖尿病控制不良、免疫抑制、懷孕等)
*病患需符合其中每一項才定義為非複雜性 #病患需符合其中任一項即為複雜性		

From the Centers for Disease Control and Prevention (2006).[25]

一、非複雜性VC治療

VC以非複雜性感染為主，佔90%，需同時包括下列幾項：偶爾出現、症狀輕度至中度、可能為白色念珠球菌感染及健康沒有懷孕的婦女[8]。非複雜性VC不論使用口服或外用抗黴菌藥都有很好的反應，目前常使用azole類，主要機轉為抑制Cytochrome P-450酵素，使黴菌細胞膜的成份麥角固醇(ergosterol)無法合成。Azole類依結構式分為imidazoles(clotrimazole, ketoconazole, miconazole)及triazoles (fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole)。各藥物之間療效相近，可視病患需要選擇外用或口服，若療程完整，治癒率可達80-90%[2,4]。

(一)、外用藥

使用imidazole類藥物(表二)。CDC建議小劑量陰道栓劑每日一次維持7天，雙倍劑量每日一次維持3天，大劑量則單一劑量，如clotrimazole 100mg、200mg及500mg，依劑量不同療程分別為7天、3天至單一劑量。使用陰道乳劑，如1% clotrimazole則需7至14天。

表二 非複雜性念珠菌陰道炎的治療(台灣目前用藥)

藥物名稱(Drug)	製劑(Formulation)	使用方式(Dosage regimen)
局部		
Clotrimazole	1% Cream	5gm × 7-14 days
	100mg vaginal suppository	1 # × 7 days
	200mg vaginal suppository	1 # × 3 days
	500mg vaginal suppository	Single dose
Miconazole	2% Cream	5gm × 7 days
	100mg vaginal suppository	1 # × 7 days
	200mg vaginal suppository	1 # × 3 days
Nystatin	100000 u vaginal tablet	1 # × 14 days
Butoconazole*	100 mg vaginal suppository	1 # × 3 days
Econazole*	50mg vaginal suppository	1 # × 14 days
	150mg vaginal suppository	1 # × 3 days
Isoconazole*	100mg vaginal suppository	1 # × 7 days
Sertaconazole*	500mg vaginal suppository	Single dose
Fenticonazole*	2% Cream	
	200mg vaginal suppository	1 # ×3 days，必要時可延長至6天
口服		
Fluconazole	150mg oral capsule	Single dose
Ketoconazole*	200mg oral tablet	Bid × 5 days
Itracozazole*	100mg capsule	2# bid × 1day, 2#qd × 3 days

From the Centers for Disease Control and Prevention (2006).[25]
*目前治療念珠菌陰道炎之抗黴菌藥物，未記載於CDC guideline 中，使用方式以仿單為主。
*外用藥膏油性基劑會減弱保險套及子宮帽作用，因此治療期間如使用上述，避孕必須改用其他方式。

(二)、口服藥

因考慮安全、療效及方便性，imidazole已經被triazoles所取代，CDC建議triazoles類的fluconazole 150mg口服一次，食物及胃酸不影響吸收，有效治療濃度可在陰道中持續至少72小時。其次為itraconazole 200mg一天兩次，藥物的吸收會受胃酸影響(增加)，建議與食物併服，避免使用抑制胃酸分泌藥物或制酸劑。Triazoles類，副作用少且輕微，但由於價格較貴，因此仍可選用imidazole類的ketoconazole 200mg一天兩次治療5天，少數人會出現腸胃道不適、頭痛，偶產生肝毒性，因此使用前後需注意肝臟功能。Azole類口服藥物皆會抑制肝臟代謝酵素(CYP2C19, 2C9及3A4)，尤其是ketoconazole，因此需注意與其他藥物的交互作用。

(三)、其他藥

抗黴菌老藥nystatin屬polyene類，陰道栓劑療效較Azole類為弱，療程為14天。另外，使用抗黴菌藥物無法立即減緩病患陰道炎症狀，因此可局部使用類固醇藥膏緩解，尤其症狀嚴重者更為明顯。

二、複雜性VC治療

複雜性VC佔10%，符合下列任何一項：重複性感染(一年超過4次)、症狀嚴重、非白色念珠球菌感染、懷孕婦女、控制不良的糖尿病患、免疫抑制者[8]。Azole類對白色念珠球菌少有抗藥性，但療程延長，不使用短期療效(3天)。依據不同情況在藥物及療程上有所差異，以下為各類型的建議方式(表三)。

(一)、嚴重症狀者

口服使用fluconazole 150mg間隔72小時投與第二次，視情況再投與第三次。使用陰道栓劑，療程為7天，有些病患外陰不適，如同時使用corticosteroid反應更佳[6]。

(二)、重複性感染者

分為初次治療及維持治療兩階段。首先口服使用fluconazole 150mg間隔72小時投與共三次(第1、4、7天)，之後採取維持治療(2週後)，每週投與一次fluconazole 150mg維持六個月。亦可首先使用陰道栓劑，療程為7-14天(視症狀)，之後採取上述的fluconazole維持治療。維持治療也可選擇陰道栓劑，如clotrimazole 500mg一週一次，但維持治療的最適當時間目前仍未確定。有報告指出使用fluconazole維持治療，停藥後6個月有91%無復發，使用安慰劑者36%無復發。停藥後1年43%無復發，使用安慰劑者22%無復發。平均復發時間，使用維持治療為10.2個月，安慰劑者4.0個月[9]。雖然使用fluconazole較其他的藥物方便、安全、有效、無抗藥性產生，但停藥後1年的復發率仍超過一半。複雜性VC中以重複性感染最常見，但因療程較繁瑣，多數專家仍以治療非複雜性方式處理每一次發生的VC[4]。因此，採用何種療程，是否使用維持性治療，病患需求及專家判斷是最重要的依據。

(三)、非白色念珠球菌感染者

佔VC感染的10%(90%是由白色念珠球菌所引起)，這些患者對azole類標準治療約一半有效，另一半則無效，目前尚無最合適的治療方式[11]。對於使用azole無效者，CDC建議需做培養以確認菌株，另建議非白色念珠球菌感染者(如：C. glabra, C. krusei)，首先使用非 fluconazole的藥物治療7-14天，如果失敗則每日陰道內使用600mg硼酸(boric acid)，持續14天。對C. glabrata更有效方式為使用陰道內flucytosine乳膏，維持14天，但目前已無廠商製造[12]。口服藥 voriconazole治療C. glabrata目前尚無良好的資料可支持。

陸、懷孕

因內分泌變化，VC好發於懷孕期間，但對懷孕並沒有不良的影響，藥物治療主要為緩解症狀[13]。亦有研究認為雖然罕見但可能是造成新生兒septicemia的主要原因[14]。懷孕婦女在藥物的選擇上需特別謹慎，建議使用外用azole類治療7天，nystatin亦可選擇，但治療天數須7-14天；口服藥在懷孕分級為C，因此不建議使用。

其他情況如糖尿病控制不佳、使用類固醇、抗生素、避孕藥、免疫機能異常

(HIV)、之前治療不完整或性伴侶等諸多因素，都可能加重VC的感染，因此找尋原因很重要。性伴侶雖與VC有關，然而治療性伴侶無法降低重複感染的VC，因此CDC不建議治療性伴侶，但目前仍有爭議。

柒、預防

除找出原因加以避免，目前並無有效的方法可預防VC。Lactobacilli為口腔、腸道、陰道正常菌株，曾被建議用於預防或治療VC，有小型實驗發現服用優格(含lactobacillus acidophilus)可減少VC發生率[14]，但亦有研究使用口服及陰道劑型並無法證明有效[1]。因此，lactobacilli是否有效，需有更多證據加以支持。

捌、結論

陰道念珠菌感染不會威脅生命，也不是嚴重的疾病，但所造成的陰道不適，嚴重影響婦女日常生活。其中最困擾的是反覆性感染，多數婦女為方便、快速減緩不適，常自我診斷、處理或至藥局買藥，忽略正確的就診治療。感染性陰道炎並非不易治療，只要「正確的診斷」、「正確的治療療程」及留意「注意事項」都可有效的根治，預防再次感染。

表三 複雜性念珠菌陰道炎的治療

嚴重性念珠球菌陰道炎(Severe vaginitis)
不使用短療程治療(No short course therapy) 口服fluconazole 150mg 間隔72小時投與第二劑量或第三劑量(視嚴重度) 外用抗黴菌藥治療持續7天，部份病患可能須外陰部給予外用corticosteroid藥物反應更佳。
重複性念珠球菌陰道炎(Recurrent vulvovaginal candidiasis)
起始治療：口服fluconazole 150mg間隔72小時投與三劑量直到無症狀，之後給予維持治療。 維持治療：口服fluconazole 150mg每週一次，持續6個月。
非白色念珠球菌陰道炎(Non-albicans Candida vaginitis)
視菌株決定治療方式
C. glabrata：陰道內投與boric acid 600mg每日一次，持續14天。 如果失敗投與17% flucytosine 5g，每日夜間一次，持續14天。 C. krusei：陰道內投與boric acid 600mg每日一次，持續14天或clotrimazole 2%乳膏持續7-14天 其他菌株：fluconazole 常規劑量
不正常宿主/懷疑念珠菌感染
口服或局部治療維持7-14天

參考資料：

1. Klebanoff MA, Carely JC, Hauth JC, Hillier SL, Nugent RP, Thom EA. Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic tricho-

monas vaginalis infection. N Engl J Med 2001; 345: 487-493.
2. Eschenbach DA. Chronic vulvovaginal candidiasis. N Engl J Med 2004; 351: 851-852.
3. Owen MK, Clenney TL. Management of vaginitis. Am Fam Physician 2004; 70: 2125-2132.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006. MMWR Recomm Rep 2006; 55: 1-95. Available from: www.cdc.gov
5. Horowitz, BJ, Giaquinta, D, Ito, S. Evolving pathogens in vulvovaginal candidiasis: Implications for patient care. J Clin Pharmacol 1992; 32: 248.
6. Jack D Sobel.Candida vulvovaginitis. 2008 UpToDate.
7. Sobel, JD, Chaim, W. Treatment of Torulopsis glabrata vaginitis: A retrospective review of boric acid therapy. Clin Infect Dis 1997; 24: 649.
8. Sobel, JD, Faro, S, Force, RW, et al. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 203.
9. Sobel, JD, Wiesenfeld, HC, Martens, M, et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. N Engl J Med 2004; 351: 876.
10. Sobel JD, Ferris S, Schwebke J, Nyirjesy P, Wiesenfeld HC, Peipert J, Soper D. Suppressive antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol 2006; 194: 1283-1289.
11. Sobel, JD, Chaim, W, Nagappan, V, Leaman, D. Treatment of vaginitis caused by Candida glabrata: use of topical boric acid and flucytosine. Am J Obstet Gynecol 2003; 189: 1297.
12. Cotch, MF, Hillier, SL, Gibbs, RS, Eschenbach, DA. Epidemiology and outcomes associated with moderate to heavy Candida colonization during pregnancy. Vaginal Infections and Prematurity Study Group. Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 374.
13. Nishijima K, Shukunami K, Kotsuji F. Natural history of bacterial vaginosis and intermediate flora in pregnancy and effect of oral clindamycin. Obstet Gynecol 2004; 104: 1106-1107.
14. Hilton E, Isenberg HD, Alperstein P, Borenstein MT. Ingestion of yogurt containing Lactobacillus acidophilus as prophylaxis for candidal vaginitis. Ann Intern Med; 116: 353-7.
15. Pirotta M, Gunn J, Chondros P, Grover S, O'Malley P, Hurley S. Effect of lactobacillus in precenting post-antiobiotic vulvovaginal candidiasis: a randomized controlled trial. BMJ 2004; 329: 548-558.