

08

細菌性膣症

BQ01 細菌性膣症の病態は？

BQ02 細菌性膣症の症状と診断法は？

BQ03 細菌性膣症の治療法は？

CQ01 細菌性膣症の治療は、経口メトロニダゾールと経膣メトロニダゾールのいずれが有用か？

本ガイドラインでは、性感染症関連疾患としての細菌性膣症（bacterial vaginosis：BV）を取り上げる。女性において、膣炎・膣症は、異常帯下を主訴とする疾患概念である。代表的なものとして、性器カンジダ症、膣トリコモナス症、BVがある。性器カンジダ症、膣トリコモナス症は、特定の原因微生物によるものであるが、BVは、常在菌叢の崩壊により起こるもので、特定の原因微生物は存在しない。参考までに膣炎・膣症のおもな所見を表1に示した。患者の主訴である分泌物の性状を基本として、膣粘膜の炎症所見、アミン臭の有無、膣内のpH、分泌物内の細胞などから総合的に診断する。

BVは、かつては、非特異性膣炎、*Gardnerella* 膣炎、*Haemophilus* 膣炎、嫌気性菌膣症などとして知られていたが、現在では、乳酸桿菌（*Lactobacillus*）が優勢の膣内細菌叢から好気性菌の *Gardnerella vaginalis* (ガードネラ・バジナリス, *G. vaginalis*)、嫌気性菌の *Bacteroides* 属、*Prevotella* 属、*Porphyromonas* 属、*Mobiluncus* 属などが過剰増殖した複数菌感染として起こる病態と考えられている。

表1 おもな膣炎・膣症の所見

項目	性器カンジダ症	膣トリコモナス症	細菌性膣症
原因微生物	<i>Candida</i>	<i>Trichomonas vaginalis</i>	好気性菌、嫌気性菌
炎症所見	あり	あり（強い）	なし
分泌物の性状	チーズ状、粥状、白色	膿性泡沫状、時に血性	均一な灰色
膣内 pH	4.5 以下	5.0 以上のことも多い	5.0 以上のことが多い
アミン臭	なし	時にあり	あり
分泌物内の細胞	白血球、扁平上皮細胞	白血球が優位に出現	clue cell（白血球は多くない）
その他の所見	多くは常在菌叢は崩れない （ <i>Lactobacillus</i> は減少せず）	多くは <i>Lactobacillus</i> が減少 （時に細菌性膣症を合併）	<i>Lactobacillus</i> は減少 〔時に性感染症（STI）に合併〕

BQ01 細菌性膣症の病態は？

膣内の *Lactobacillus* 属の減少に伴い、種々の細菌が異常に増殖している状態である。

エビデンスレベル:4 推奨グレード:なし

要約

- ・ 健常な成育女性の膣に常在する *Lactobacillus* 属は、産生する乳酸により膣内を酸性に保つことで雑菌の侵入や増殖を防いでいる。
- ・ BV は、膣内の *Lactobacillus* 属の減少に伴い、種々の細菌が異常に増殖している状態である。
- ・ 最近の研究により多くの細菌が関与する複雑な膣内の感染症であることが明らかとなっている。

解説

BV とは、膣内 *Lactobacillus* 属の菌量の減少に伴い、種々の好気性菌や嫌気性菌が女性膣内で異常に増殖している状態である。言い換えれば、膣炎の中で、*Candida* 属、*Trichomonas*、*Neisseria gonorrhoeae* などの特定の微生物が検出されないものを、非特異性膣炎、または、細菌性膣症とよぶ。WHO（World Health Organization：世界保健機関）の BV の診断基準を表 2 に示す。WHO の診断基準では、膣内の pH は 4.5 以上と記載されているが、実際には pH 5.0 以上であることが望ましい。

健常な成育女性の膣には様々な常在菌が存在するが、その 75～95% を占めるとされる *Lactobacillus* 属の働きによるところが大きい。*Lactobacillus* 属は、膣粘膜上皮細胞内のグリコーゲンを分解して乳酸を産生し、膣内を pH 5.0 未満の酸性に保つことで雑菌の侵入や増殖を防いでいる。腸内細菌叢などに比べても、膣内における *Lactobacillus* 属の優位性は卓越しており、正常な細菌叢を構成するために重要な役割を担っているといえる。なお、膣内 *Lactobacillus* 属の中心は H_2O_2 産生力の強い *Lactobacillus crispatus* などが中心であることがわかってきた。

BV は、以前は、嫌気性菌を主体とする感染症と考えられてきたが、最近では、特定の微生物が関連するのではなく、好気性菌の *Streptococcus agalactiae*、*Escherichia coli*、*G. vaginalis* など、嫌気性菌の *Peptostreptococcus* 属、*Finegoldia* 属、*Parvimonas* 属、*Anaerococcus* 属、*Atopobium* 属（*Atopobium vaginae* など）、*Mobiluncus* 属、*Bacteroides* 属、*Prevotella* 属 など、そのほか *Mycoplasma* 属（*Mycoplasma hominis*、*Mycoplasma genitalium* など）、*Ureaplasma* 属（*Ureaplasma urealyticum* など）などの複数菌感染によって起こると考えられている。

近年、細菌に対する 16S rDNA の PCR 増幅とクローン解析、16S rDNA の細菌特異的 PCR 法、および蛍光 in situ ハイブリダイゼーションなどを組み合わせて、分泌液検体中の細菌の同定も試みられており、その結果によれば、BV の女性では、BV に非常に特異的な新たな *Clostridium* 属の 3 種類の細菌を含む、多くの新たに認められた種による複雑な膣感染がみられることも明らかにされている。

表 2 WHO の細菌性膣症の診断基準

以下に述べる 4 項目のうち少なくとも 3 つの項目が満たされた場合に、細菌性膣症と診断する

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">① 膣分泌物の性状は、薄く、均一である② 膣分泌物の生食標本で、顆粒状細胞質を有する clue cell が存在する③ 膣分泌物に、10% KOH を 1 滴加えたときに、アミン臭がある④ 膣内の pH が 4.5 以上である |
|--|

BQ02 細菌性膣症の症状と診断法は？

無症状か軽微であることも多く、膣内や分泌物の所見などから総合的に診断する。

エビデンスレベル: ■ 推奨グレード: ●

要約

- ・ 膣内細菌叢の乱れにより起こる細菌性膣症は、帯下や膣内の悪臭を伴うこともあるが、症状に乏しいことが多い。
- ・ 膣粘膜の炎症所見、アミン臭の有無、膣内の pH、分泌物内の細胞などから総合的に診断する。

解説

BV の約半数は無症状であり、自覚症状としても帯下感の訴えは軽い。局所所見では、膣分泌物の多くは灰色で、漿液性、均質性であるが、時に悪臭を訴えることもある。膣分泌物の量も多くな、膣壁にも明らかな炎症所見はみられない。膣内細菌叢の乱れにより起こる細菌性膣症は、炎症症状に乏しいこと、原因菌が特定できないことが特徴である。時には、膣トリコモナス症、子宮頸管炎とも合併する。また、ほとんどの女性の生殖器感染症も膣内細菌叢の乱れが原因となっており、細菌叢の乱れによって繁殖した雑菌が上行し子宮頸管を通過すると子宮内膜炎、さらに上行すると卵管炎・骨盤腹膜炎などが起こる。

妊婦の BV は、絨毛膜羊膜炎、正期前の低出生体重児、産褥子宮内膜炎などに関係がある。特に、妊娠後期に細菌性膣症が起これば、早産、新生児の肺炎・髄膜炎・菌血症などの感染症の原因ともなる。また、加齢に伴い、エストラジオールなどのエストロゲン分泌が低下すると、膣壁萎縮が生じる。そして、性行為などにより膣損傷・膣炎が発生すると、膣壁や子宮頸部などに、発赤・血性の小斑点が生じやすくなり、この状態は、萎縮性膣炎とよばれ、BV とは区別される。

BV は、経験的に診断されることが多いが、WHO の BV の診断基準などを用いて、客観的に診断するよう努めるべきである。BV を、グラム染色標本を用いた Nugent の方法により診断すると、客観的に診断できるうえに、いわゆる境界領域（判定保留）の予備群も診断できる。患者の主訴である分泌物の性状を基本として、膣粘膜の炎症所見、アミン臭の有無、膣内 pH、分泌物内の細胞などか

ら、総合的に診断する。Nugent の方法も鏡検には若干の習熟が求められること、検査する個人により判定に差が生じることなどから、有用性は十分認められても、特異性（false positive の問題）と治療後の判定に問題があるとの指摘もある。

正確な pH 測定とアミン臭の検出（トリメチルアミン、チラミンなど）とを同時に行えば、より診断の手がかりとなる。腔内 pH も、4.5 以上より 5.0 以上とする基準がより実用的である。clue cell の存在も鏡検に慣れると、グラム染色標本でなくても腔内容の wet smear（生食液滴下で鏡検）で見出すことも可能である。*G. vaginalis* のみの培養法による診断は、特異性が低い。

鑑別診断では腔トリコモナス症（帯下多い）、腔カンジダ症（掻痒感多い）、萎縮性膣炎などとの鑑別が必要となる。BV の簡易検査法の開発が進み、*G. vaginalis* や嫌気性菌の分泌する酵素シアリダーゼを検出する簡易キットなどもある（日本では上市されていない）。

BV は、性感染症（sexually transmitted infections : STI）というより sex associated diseases であると考えられ、性的パートナーが多いほど罹患率が高く、子宮内避妊器具（intrauterine device : IUD）の使用で有意にリスクが高まるといわれている。所見は多彩で、かつ全般にマイルドであるが、腔トリコモナス症、腔カンジダ症が否定されても、なお頑固な帯下を訴えるものには、まず細菌性膣症の検査を行うことを勧めたい。

BQ03 細菌性膣症の治療法は？

細菌性膣症の治療は膣錠による局所療法か経口薬によって行う。

エビデンスレベル: ■ 推奨グレード: ●

要約

- ・細菌性膣症の治療には、局所療法（経膣）と内服療法（経口）がある。
- ・いずれが推奨されるかは **CQ01** で検証する。
- ・治療効果は、治療後の自他覚所見によって判定する。

解説

BV の治療には、局所療法（経膣）と内服療法（経口）があり、前者が主役であり、後者は腔内 *Lactobacillus* の菌量を減少させるため、基本的には第一選択薬として推奨されない。

推奨される治療薬を次に示す。

治癒判定は、治療（局所、内服）後、自他覚所見（腔内容の各種性状検査、グラム染色鏡検）を観察し、効果を判定するが、不完全な治療を避けるため、必ず 1 クール後の検査が必要である。

パートナーに関して、細菌性膣症は性的パートナーの多い女性がかかりやすいとの報告があるとはいえ、STI とは決めつけられない。通常、患者の性的パートナーには症状がないこと、性的パートナーの治療をしても患者の臨床経過に影響を与えないことなどから、再発防止のためにパートナーの治療をすることや、その追跡をすることは勧められない。

1. 治療推奨レジメン

《第一選択》

メトロニダゾール (MNZ)、膣錠、1 回 250 mg、1 日 1 回、7～10 日間

MNZ、経口、1 回 250 mg、1 日 3 回、7 日間、または

MNZ、経口、1 回 500 mg、1 日 2 回、7 日間

《第二選択》

クロラムフェニコール、膣錠、1 回 100 mg、1 日 1 回、7 日間

2. 注記

- ①薬剤の治療効果を高めるため、治療初期には、滅菌蒸留水または生理食塩水で膣内を洗浄してもよい。膣帯下が多量、あるいは臭気が強い場合は、0.025%塩化ベンザルコーニウム液、10%ポビドンヨード液を用いて洗浄する。膣洗浄は、治療初期には投薬する薬剤の効果を高めるために重要であるが、診察時毎回の膣洗浄は、膣内の *Lactobacillus* 属の数の低下をきたすため必要ではない。
- ②妊娠中の BV は、流産・早産と関連することが明らかとなっているので、WHO の診断基準を満たした症例では、膣錠を用いて積極的に治療する。
- ③高齢の女性に頻度の高い萎縮性膣炎の治療は、BV に準じて施行されることも多いが、エストリオール膣錠の使用や内服治療が行われることが多い。また、更年期症状の強い症例などでは、ホルモン補充療法や東洋医学的治療（漢方治療）が併用されることもある。

参考文献

- 1) 松田静治：産婦人科感染症. 日本感染症学会, ほか (編)：抗菌薬使用のガイドライン. 協和企画, 2005 : 199-203. (GL)
- 2) Song YL, et al. : Identification of and hydrogen peroxide production by fecal and vaginal lactobacilli isolated from Japanese women and newborn infants. J Clin Microbiol 1999 ; 37 : 3062-3064. (IV)
- 3) Sakai M, et al. : Relationship between cervical mucus interleukin-8 concentrations and vaginal bacteria in pregnancy. Am J Reprod Immunol 2004 ; 52 : 106-112. (IV)
- 4) Mikamo H, et al. : Bacteriological epidemiology and treatment of bacterial vaginosis. Chemotherapy 1996 ; 42 : 78-84.

- 5) Mikamo H, et al. : Comparative study on vaginal or oral treatment of bacterial vaginosis. *Chemotherapy* 1997 ; 43 : 60-68.
- 6) Ferris MJ, et al. : Association of *Atopobium vaginae*, a recently described metronidazole resistant anaerobe, with bacterial vaginosis. *BMC Infect Dis* 2004 ; 4 : 5. (III)
- 7) Fredricks DN, et al. : Molecular Identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 1899-1911. (III)
- 8) Shimano S, et al. : Analysis of the prevalence of bacterial vaginosis and *Chlamydia trachomatis* infection in 6083 pregnant women at a hospital in Otaru, Japan. *J Obstet Gynaecol Res* 2004 ; 30 : 230-236. (IV)
- 9) Shimano S, et al. : Possible association between screening BV at the prenatal visit and reduced cervical cerclage : multi-center questionnaire in Hokkaido, Japan. *J Obstet Gynaecol Res* 2009 ; 35 : 262-270. (III)

CQ01

細菌性膣症の治療は、経口メトロニダゾールと経膣メトロニダゾールのいずれが有用か？

細菌性膣症に対する経口メトロニダゾールと経膣メトロニダゾールの治療効果は同等であるが、副作用発現率を考慮すると、経膣投与のほうが、患者負担が少ない可能性がある。したがって、治療選択にあたっては患者背景や副作用リスクを考慮し、経口または経膣投与を選択することを弱く推奨する。

エビデンスレベル: ■ 推奨グレード: ●

解説

1. 調査方法

1) 設定

P: Patients (患者) ; 細菌性膣症患者

I: Interventions (介入) ; 経口 MNZ 投与患者

C: Comparisons (比較対照) ; 経膣 MNZ 投与患者

O: Outcomes (アウトカム) ; 臨床的効果, 微生物学的効果, 消化器症状

2) 探索

2025 年 3 月 31 日までの PubMed, Web of Science, Scopus, Ichushi のデータベースと、ハンドサーチを用いて検索を行った (表 3)。

3) 結果

上記探索から 308 文献の文献が検出され、2 名でタイトルと要旨を独立してスクリーニングし、301 の無関係の論文を除外した。残った 12 つの文献^{1~12)}について 2 名が全文を精査し、細菌性膣症患者の治療抗菌薬を報告していない 5 つの文献^{1~5)}が除外された。判断に迷う文献は、すべての過程で執筆責任者を含めた 3 名以上で議論し確定した。7 文献の RCT 研究^{6~12)}が選択基準を満たし、メタ解析を行った。

4) Literature review

- RCT が 7 文献であり，open RCT が 5 文献^{6~8,11,12)}，double-blind RCT が 2 文献^{9,10)}であった．多施設共同研究が 2 文献^{9,10)}，単施設研究が 5 文献^{6~8,11,12)}であった．
- 7 文献のうち，対象患者が妊婦であった文献は 2 文献^{11,12)}，非妊婦であった文献は 5 文献^{6~10)}であった．
- 対象症例数は，7 文献の RCT^{6~12)} から 697 例の患者データが抽出された．そのうち，経口投与群 349 例，経腔投与群 348 例であった．経腔 MNZ について，錠剤が 2 文献^{6,10)}（合計 153 例），ゲル剤が 5 文献^{7~9,11,12)}（合計 195 例）であった．MNZ の用法用量に関して，経口 MNZ 投与群では，750~2,000 mg/日の 1~7 日間であり，経腔 MNZ 投与群では錠剤は 500~2,000 mg/日の 2~7 日間，ゲル剤は 0.75% 10 g の 5~7 日間であった．
- 患者の年齢の幅は 18~52 歳で，妊婦のみの平均年齢は 20~35.5 歳であった．
- アウトカムは，臨床的効果，微生物学的効果および消化器症状の発現率が報告されていた．
- Risk of bias に関して，本システマティックレビューでは，対象となった 7 つの研究のうち，完全に低リスクと評価された研究は 2 件のみであり^{8,10)}，多くの研究において一部の懸念または高リスクが認められた．特に，ランダム化プロセスや介入からの逸脱によるバイアスがリスク増加に寄与していた．
- 上記内容を表 4 と図 1 に示す．

表 3 文献検索式

Database	Search terms
Scopus	bacterial vaginosis, oral, vaginal, metronidazole
PubMed	("vaginosis, bacterial"[MeSH Terms] OR ("vaginosis"[All Fields] AND "bacterial"[All Fields]) OR "bacterial vaginosis"[All Fields] OR ("bacterial"[All Fields] AND "vaginosis"[All Fields])) AND (("mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields] OR "oral"[All Fields]) AND ("metronidazole"[Supplementary Concept] OR "metronidazole"[All Fields] OR "metronidazol"[All Fields] OR "metronidazole"[MeSH Terms] OR "metronidazoles"[All Fields])) AND (("vagina"[MeSH Terms] OR "vagina"[All Fields] OR "vaginal"[All Fields] OR "vaginally"[All Fields] OR "vaginals"[All Fields] OR "vaginitis"[MeSH Terms] OR "vaginitis"[All Fields] OR "vaginitides"[All Fields]) AND ("mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields] OR "oral"[All Fields]) AND ("metronidazole"[Supplementary Concept] OR "metronidazole"[All Fields] OR "metronidazol"[All Fields] OR "metronidazole"[MeSH Terms] OR "metronidazoles"[All Fields]))
Web Science	ofbacterial vaginosis, oral, vaginal, metronidazole
Ichushi	bacterial vaginosis, oral, vaginal, metronidazole

表 4 文献の概要

Study	Study design	Number of patients	Age (mean or median, years)	Pregnant or non-pregnant	Oral MNZ dose regimen	Vaginal MNZ dose regimen	Timing of treatment effectiveness assessment	Outcomes considered for analysis
Bistoletti P, 1986	Open RCT Single-center (NR)	19 vs. 19	Median age in both group was 32 years (range 16-49)	Non-pregnant	400 mg twice, 7 days	Tablet, 500 mg once, 7 days	28 days after initiation of treatment	Clinical outcome
Ferris DG, 1995	Open RCT Single-center (NR)	19 vs. 24	The mean age of all subjects was 28.6 years.	Non-pregnant	500 mg twice, 7 days	Gel, 0.75% 0.5 g twice, 5 days	57 to 14 days after initiation of treatment	Clinical outcome, microbiological outcome
Ransom SB, 1999	Open RCT Single-center (NR)	30 vs. 30	The eligible patients were aged 18-30 years.	Non-pregnant	500 mg twice, 7 days	Gel, 0.75% 0.5 g twice, 5 days	57 to 10 days after initiation of treatment	Clinical outcome, digestive symptoms
Hanson JM, 2000	Double-blind RCT Multicenter (NR)	47 vs. 43	Range 18 to 52 years	Non-pregnant	500 mg twice, 7 days	Gel, 0.75% 0.5 g twice, 5 days	14 days after initiation of treatment	Clinical outcome, microbiological outcome, digestive symptoms
Brandt M, 2008	Double-blind RCT Multicenter (noninferiority study)	129 vs. 134	Mean 36.2 vs. 35.5	Non-pregnant	2000 mg once, 1 days	Tablet, 1000 mg twice, 2 days	8 days after initiation of treatment	Clinical outcome, digestive symptoms
Mitchell CM, 2009	Open RCT Single-center (NR)	30 vs. 23	Mean 23.0 vs. 20.0	Pregnant	400 mg twice, 7 days	Gel, 0.75% 0.5 g twice, 7 days	28 days after initiation of treatment	Clinical outcome, microbiological outcome
Taj U, 2017	Open RCT Single-center (NR)	75 vs. 75	Mean 31.9 vs. 32.7	Pregnant	250 mg thrice, 7 days	Gel, 0.75% 0.5 g twice, 5 days	14 days after initiation of treatment	Clinical outcome

Oral MNZ vs. vaginal MNZ.

MNZ : メトロニダゾール, NR : not reported.

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Bistoletti P, 1986	-	X	-	X	+	X
Ferris DG, 1995	+	-	+	-	+	-
Ransom SB, 1999	+	+	+	+	+	+
Hanson JM, 2000	+	+	-	+	+	-
Brandt M, 2008	+	+	+	+	+	+
Mitchell CM, 2009	+	+	-	+	+	-
Taj U, 2017	-	X	+	-	+	X

Domains:

D1: Bias arising from the randomization process.

D2: Bias due to deviations from intended intervention.

D3: Bias due to missing outcome data.

D4: Bias in measurement of the outcome.

D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement

X High

- Some concerns

+ Low

1 Risk of bias

5) Meta-analysis

①細菌性膣症に対する経口 MNZ と経膣 MNZ の臨床的効果

7 件の RCT⁶⁻¹²⁾ が解析対象となり、経膣投与群では、膣錠が 2 件、ゲル剤が 5 件であった。全 RCT から抽出した臨床的効果は、経口投与群と経膣投与群の間に有意な差は認められなかった (RR = 1.00, 95% CI 0.94-1.06, $p = 0.90$; $I^2 = 0\%$, 図 2)。経膣投与群の剤型に関しても、経口投与群との間に有意な差は認められなかった (膣錠, RR = 1.00, 95% CI 0.93-1.08, $p = 0.94$; $I^2 = 0\%$; ゲル剤, RR = 0.99, 95% CI 0.90-1.10, $p = 0.91$; $I^2 = 0\%$)。

②細菌性膣症に対する経口 MNZ と経膣 MNZ の微生物学的効果

3 件の RCT が解析対象となり、経膣投与群では、すべての RCT がゲル剤であった。全 RCT から抽出した微生物学的有効性は、経口投与群と経膣投与群の間に有意な差は認められなかった (RR = 0.95, 95% CI 0.75-1.71, $p = 0.66$; $I^2 = 0\%$, 図 3)。

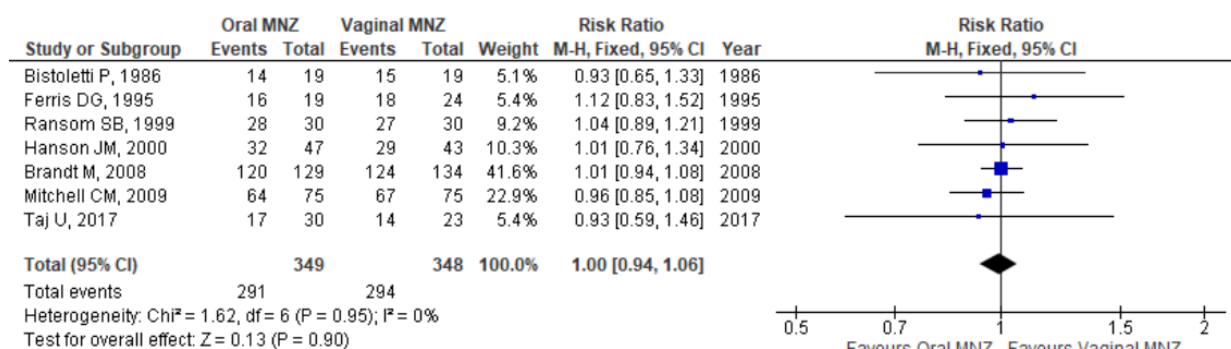


図2 細菌性膣症に対する経口 MNZ と経膣 MNZ の臨床的効果 (Forest Plot)



図3 細菌性膣症に対する経口 MNZ と経膣 MNZ の微生物学的効果 (Forest Plot)

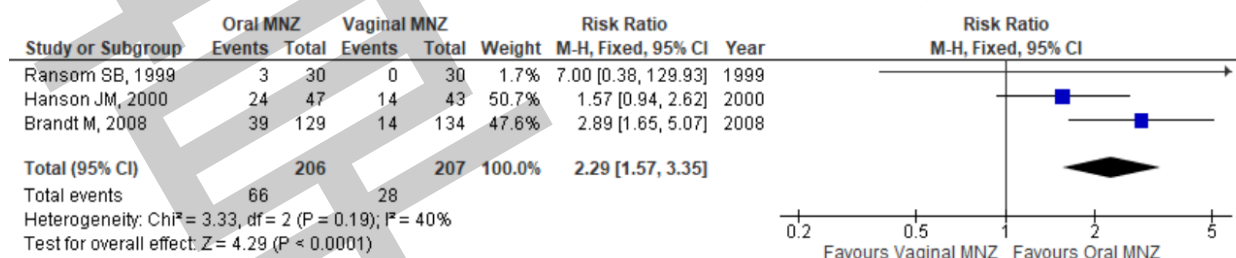


図4 細菌性膣症患者における経口 MNZ と経膣 MNZ の投与による消化器症状の発現率 (Forest Plot)

③細菌性膣症患者における経口 MNZ と経膣 MNZ の投与による消化器症状

3 件の RCT が解析対象であった。全 RCT から抽出した消化器症状の発現率は、経口投与群で、経膣投与群よりも有意に高かった (RR = 2.29, 95% CI 1.57-3.35, $p < 0.001$; $I^2 = 40\%$, 図4)。

6)まとめ

本システマティックレビューでは、細菌性膣症に対する経口 MNZ と経膣 MNZ の有効性および安全性を比較するため、7 件の RCT を対象にメタ解析を実施した。解析の結果、臨床的効果および微生物学的効果において、経口投与群と経膣投与群との間に有意な差は認められなかった。一方で、

消化器症状の発現率については、経口投与群で有意に高いことが示された。これらの結果から、細菌性膣症の治療においては、有効性において両治療法は同等であるが、消化器症状を考慮する場合には経膣投与がより望ましい選択肢となり得ることが示唆された。

ただし、本レビューに含まれた研究の多くで、一部の懸念または高リスクのバイアスが認められたことから、結論の解釈にあたっては注意が必要である。特に、ランダム化プロセスや介入からの逸脱に関連するバイアスがリスク増加に寄与していた。

今後は、より厳密に設計された無作為化比較試験によるエビデンスの蓄積が望まれる。

文献

- 1) Sobel JD, et al.: Prognostic indicators of recurrence of bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 2019; 57. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00227-19>
- 2) Mollin A, et al. : Association of key species of vaginal bacteria of recurrent bacterial vaginosis patients before and after oral metronidazole therapy with short- and long-term clinical outcomes. *PLoS One* 2022; 17:e0272012.
- 3) Ruiz-Perez D, et al. : Effect of metronidazole on vaginal microbiota associated with asymptomatic bacterial vaginosis. *Access Microbiol* 2021; 3:000226.
- 4) Saraçoğlu F, et al. : Treatment of bacterial vaginosis with oral or vaginal ornidazole, secnidazole and metronidazole. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 62:59–61.
- 5) Chooprasertsuk W, et al. : Combined vaginal administration of nystatin, diiodohydroxyquin, and benzalkonium chloride versus oral metronidazole for the treatment of bacterial vaginosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2019; 145:261–267.
- 6) Bistoletti P, et al. : Comparison of oral and vaginal metronidazole therapy for nonspecific bacterial vaginosis. *Gynecol Obstet Invest* 1986; 21:144–149.
- 7) Ferris DG, et al. : Treatment of bacterial vaginosis: a comparison of oral metronidazole, metronidazole vaginal gel, and clindamycin vaginal cream. *J Fam Pract* 1995; 41:443–449.
- 8) Ransom SB, et al. : Oral metronidazole vs. Metrogel Vaginal for treating bacterial vaginosis. Cost-effectiveness evaluation. *J Reprod Med* 1999; 44:359–362.
- 9) Hanson JM, et al. : Metronidazole for bacterial vaginosis. A comparison of vaginal gel vs. oral therapy. *J Reprod Med* 2000; 45:889–896.
- 10) Brandt M, et al. : Intravaginally applied metronidazole is as effective as orally applied in the treatment of bacterial vaginosis, but exhibits significantly less side effects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 141:158–162.
- 11) Mitchell CM, et al. : Comparison of oral and vaginal metronidazole for treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: impact on fastidious bacteria. *BMC Infect Dis* 2009; 9:89.
- 12) Han SW, et al. : Comparison of intravaginal and oral metronidazole in patients with bacterial vaginosis. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2017; 6:4213.