

國家科學及技術委員會補助專題研究計畫報告

女性下泌尿道症候群與尿液及陰道分泌物之微生物相的相對關係(L03)

報告類別：精簡報告
計畫類別：個別型計畫
計畫編號：MOST 110-2629-B-037-001-MY3
執行期間：110年08月01日至113年07月31日
執行單位：高雄醫學大學醫學系婦產科

計畫主持人：龍震宇
共同主持人：林冠伶

計畫參與人員：此計畫無其他參與人員

本研究具有政策應用參考價值：否 是，建議提供機關
(勾選「是」者，請列舉建議可提供施政參考之業務主管機關)
本研究具影響公共利益之重大發現：否 是

中華民國 113 年 09 月 20 日

中文摘要：時下許多人均苦於長期且高刺激性之下的泌尿道症候群，此症候群之患者會發生如尿急、尿頻、夜尿、急迫性尿失禁、尿道疼痛和膀胱壓力等症狀。而女性因生理因素則又更容易產生泌尿道感染的情形。好發LUTs者會隨著年齡、習慣或社會文化改變。病因學研究顯示70%患者為女性，在症狀中，約有45-70%患者會有夜尿的情形。然因症狀的相似和診斷的耗時費力，數種下泌尿相關疾病包括膀胱過動症、間質性膀胱炎和停經後泌尿生殖器症候群造成患者極大生活品質的降低和困擾。前人從微生物相觀點探討多集中於腸胃道，而非泌尿或生殖道。即便探討的為泌尿生殖腺，也較多觀察泌尿道感染情形。而前人諸多研究指出，下泌尿道相關疾病的患者可能會一般人有生殖泌尿道中微生物相的差異。也因前人研究多為歐美國家案例，而微生物相會因飲食、生活習慣、體質等有所差異。因此，本計畫預計針對患者尿液和陰道分泌物為標的，分析16S rRNA微生物相來探討本土患者不同情況、不同微生物群分別對三個疾病的影響。同時研究三個疾病可能之疾病分子機轉，甚至提供下泌尿道症狀群疾病診斷方針。希望相關成果可以提供下泌尿道症候群的藥物研發使用，以期減少此些疾病造成之龐大社會負擔。

中文關鍵詞：膀胱過動症，間質性膀胱炎，停經後生殖泌尿道症候群，微生物相

英文摘要：To date, many people suffered from the chronic and irritative lower urinary tract symptoms (LUTs) such as urgency, frequency, nocturia, urge incontinence, urethral pain, bladder pressure and pain. Besides, women more likely to have genitourinary tract illness or diseases due to physiological factors than men. LUTs is especially seen after the age of 40, and its frequency increases with age affecting many individuals older than 70 years old. Based on the predictions on the aging of world's population, the worldwide prevalence of LUTs is gradually raising. The prevalence of LUTs is variable in different populations depending on the age, types of symptoms and cultural aspects of the societies. Epidemiological studies have shown the prevalence of 70% of LUTs among women. Among these, nocturia has been reported as a common symptom affecting 45-70% of women. Moreover, several LUTs related diseases including overactive bladder (OAB), interstitial cystitis (IC) and genitourinary syndrome of menopause (GSM) have lowered the quality of life of patients and distress due to the similar symptoms and the time-consuming laborious diagnosis procedure. Previous studies which correlated to microbiota mostly focused on intestinal microflora of patients instead of genitourinary tract. Even more, researchers mostly investigated about the microbiota of genitourinary tract in patients who were suffered from urinary tract infection but not the patients with LUTs. However, some studies recently pointed out that the microbiota of patients with OAB, IC and GSM revealed a

significantly different conditions compared with normal women. Besides, most studies collected patients' samples from Caucasian or African American from Europe or USA but not Asians. As a matter of fact, some research suggested that the microbiota of genitourinary tract would change accompanied with diet, lifestyle and constitution. Therefore, our project will intend to focus on the local patients' samples of urine and vaginal secretions. The analysis of the 16S rRNA and microbiology will be performed to explore the effects of different conditions and different disease included OAB, IC and GSM on the composition of microbiota. At the same time, we will also investigate about the possible molecular mechanisms of these three diseases due to the ambiguous etiology of OAB, IC and GSM. Even if, we hope we could provide the possible diagnostic indicators of OAB, IC and GSM. Finally, we hope that the relevant results can provide some hints on the development of the drugs for LUTs and further improve the huge social burden caused by these diseases.

英文關鍵詞：overactive bladder, interstitial cystitis, genitourinary syndrome of menopause, microbiota

國家科學及技術委員會補助專題研究計畫報告

下泌尿道症候群對於尿液及陰道分泌物之微生物相影響(L03)

報告類別：進度報告

成果報告：完整報告/精簡報告

計畫類別：個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：NSTC 110-2629-B-037 -001 -MY3

執行期間： 2021 年 8 月 1 日至 2024 年 7 月 30 日

執行機構及系所：高雄醫學大學醫學系婦產科

計畫主持人：龍震宇

共同主持人：林冠伶

計畫參與人員：馮健瑋

本計畫除繳交成果報告外，另含下列出國報告，共 ____ 份：

執行國際合作與移地研究心得報告

出席國際學術會議心得報告

出國參訪及考察心得報告

本研究具有政策應用參考價值：否 是，建議提供機關_____

(勾選「是」者，請列舉建議可提供施政參考之業務主管機關)

本研究具影響公共利益之重大發現：否 是

中 華 民 國 113 年 9 月 6 日

中文摘要

時下許多人均苦於長期且高刺激性之下的泌尿道症候群，此症候群之患者會發生如尿急、尿頻、夜尿、急迫性尿失禁、尿道疼痛和膀胱壓力等症狀。而女性因生理因素則又更容易產生泌尿道感染的情形。好發 LUTs 者會隨著年齡、習慣或社會文化改變。病因學研究顯示 70% 患者為女性，在症狀中，約有 45-70% 患者會有夜尿的情形。然因症狀的相似和診斷的耗時費力，數種下泌尿相關疾病包括膀胱過動症、間質性膀胱炎和停經後泌尿生殖器症候群造成患者極大生活品質的降低和困擾。前人從微生物相觀點探討多集中於腸胃道，而非泌尿或生殖道。即便探討的為泌尿生殖腺，也較多觀察泌尿道感染情形。而前人諸多研究指出，下泌尿道相關疾病的患者可能會一般人有生殖泌尿道中微生物相的差異。也因前人研究多為歐美國家案例，而微生物相會因飲食、生活習慣、體質等有所差異。因此，本計畫預計針對患者尿液和陰道分泌物為標的，分析 16S rRNA 微生物相來探討本土患者不同情況、不同微生物群分別對三個疾病的影響。同時研究三個疾病可能之疾病分子機轉，甚至提供下泌尿道症狀群疾病診斷方針。希望相關成果可以提供下泌尿道症候群的藥物研發使用，以期減少此些疾病造成之龐大社會負擔。

關鍵字: 膀胱過動症，間質性膀胱炎，停經後生殖泌尿道症候群，微生物相

Abstract

To date, many people suffered from the chronic and irritative lower urinary tract symptoms (LUTs) such as urgency, frequency, nocturia, urge incontinence, urethral pain, bladder pressure and pain. Besides, women more likely to have genitourinary tract illness or diseases due to physiological factors than men. LUTS is especially seen after the age of 40, and its frequency increases with age affecting many individuals older than 70 years old. Based on the predictions on the aging of world's population, the worldwide prevalence of LUTS is gradually raising. The prevalence of LUTS is variable in different populations depending on the age, types of symptoms and cultural aspects of the societies. Epidemiological studies have shown the prevalence of 70% of LUTS among women. Among these, nocturia has been reported as a common symptom affecting 45-70% of women. Moreover, several LUTs related diseases including overactive bladder (OAB), interstitial cystitis (IC) and genitourinary syndrome of menopause (GSM) have lowered the quality of life of patients and distress due to the similar symptoms and the time-consuming laborious diagnosis procedure. Previous studies which correlated to microbiota mostly focused on intestinal microflora of patients instead of genitourinary tract. Even more, researchers mostly investigated about the microbiota of genitourinary tract in patients who were suffered from urinary tract infection but not the patients with LUTs. However, some studies recently pointed out that the microbiota of patients with OAB, IC and GSM revealed a significantly different conditions compared with normal women. Besides, most studies collected patients' samples from Caucasian or African American from Europe or USA but not Asians. As a matter of fact, some research suggested that the microbiota of genitourinary tract would change accompanied with diet, lifestyle and constitution. Therefore, our project will intend to focus on the local patients' samples of urine and vaginal secretions. The analysis of the 16S rRNA and microbiology will be performed to explore the effects of different conditions and different disease included OAB, IC and GSM on the composition of microbiota. At the same time, we will also investigate about the possible molecular mechanisms of these three diseases due to the ambiguous etiology of OAB, IC and GSM. Even if, we hope we could provide the possible diagnostic indicators of OAB, IC and GSM. Finally, we hope that the relevant results can provide some hints on the development of the drugs for LUTs and further improve the huge social burden caused by these diseases.

Key words: overactive bladder, interstitial cystitis, genitourinary syndrome of menopause, microbiota

前言

泌尿生殖系統症候群之盛行率

泌尿道發炎即為醫學上所稱的泌尿道感染(urinary tract infection, UTI)，俗稱泌尿道炎。泌尿道包含腎臟、輸尿管、膀胱和尿道四個部分，上泌尿道為腎臟的部分，下泌尿道則為膀胱和尿道，許多人均苦於長期且高刺激性之下泌尿道症候群(lower urinary tract symptoms, LUTS)，此症候群之患者會發生如尿急，尿頻，夜尿(nocturia)，急迫性尿失禁(urge incontinence)，尿道疼痛和膀胱壓力。以性別而論，男女性別因泌尿道的構造不同，在患病率上也有所區別。男性尿道口到膀胱的距離約達 18 至 20 公分，而女性則僅有 3 公分。此外，女性的尿道口離陰道及肛門較近，所以容易在如廁後清潔不當或經由性行為把陰道或肛門附近的細菌帶進尿道。綜上所述，相較於男性，女性更容易產生泌尿道感染的情形[1]。而有多種婦女泌尿道相關疾病均會伴隨下泌尿道症狀的產生，包括膀胱過動症(overactive bladder, OAB)、間質性膀胱炎(interstitial cystitis, IC)和停經後泌尿生殖器症候群(genitourinary syndrome of menopause, GSM)等，在 1990 年代對於下泌尿道症狀的盛行率調查中，多集中於尿失禁部分，對於膀胱儲尿期及解尿期的症狀方面較少著墨。但在 2000 年以後，從 Milsom 等針對歐洲六個國家(法國、德國、義大利、西班牙、瑞典及英國)不分男女的 40 歲以上的社區民眾進行電話訪問，主題是膀胱過動症。該研究發現 OAB 的總體盛行率高達 16.6%，以頻尿及急尿為常見的症狀，此外，盛行率還會隨著年齡的增加而有逐漸上升的趨勢[2]。此團隊亦在 2006 年根據國際尿控協會(International Continence Society, ICS)的定義於北美和歐洲等五國(加拿大、德國、義大利、瑞典和英國)利用電腦輔助的電話訪查系統(computer assisted telephone interview system)，針對 58,139 位 18 歲以上的男女居民做下泌尿道症狀的訪查，得到 19,165 位居民(回應率為 33%)，這些受訪者至少有一個下泌尿道症狀的有 64.3%，其中以夜尿最為常見。隨年齡逐漸變大而有增加的趨勢[3]，此統計資料亦顯示女性罹患泌尿道症狀之機率略較男性為高。美國也有一全國性的盛行率調查稱為國際膀胱過動症評估(National Overactive Bladder Evaluation, NOBLE)，而如此高的患病率在使用全民健保資料庫分析 2000 年時下泌尿道症候群的就醫盛行率卻僅有 2.31%，至 2009 年才逐漸上升到 3.84%。主因是 LUTS 常被錯判為正常的現象而忽視，因此尋求醫療協助就診率(就醫盛行率)遠比實際疾病盛行率為較低。就醫盛行率仍然遠遠低於實際的情況(約 12-18%)，每十個人僅一位因此求診。而間質性膀胱炎之蘭德間質性膀胱炎流行病學研究(RAND Interstitial Cystitis Epidemiology Study, RICE)顯示 150,000 個美國家庭進行了兩階段調查，顯示 2.7%至 6.5%的美國女性症狀與間質性膀胱炎診斷一致[4]。而停經後泌尿生殖器症候群在更年期前後即為 15%，停經後逐年增加，停經後 2-3 年有 48%，到停經後 4 年甚至高達 60%。上述疾病都有相似尿急、尿頻、夜尿等較私密症狀，而另外一個民眾不願就醫的原因是低估下泌尿道症候群對健康影響的緣故。從前述資料亦顯示，泌尿道相關症狀會隨著年齡而變得更為嚴重。因此，隨著世界人口的老齡化，當想要維持優質生活品質的老年人口數增加時，下泌尿道症候必定會成為一個顯著的醫療負擔。

下泌尿道症候群臨床治療方針及遭遇之困境

下泌尿道症候群之治療需先確定確切的病因，才能對症下藥，以膀胱過動症為例，症狀為膀胱逼尿肌功能不良所引起，包括以下三種常見的誘因：第一為神經性逼尿肌反射過度，多由潛在的神經疾病所誘發。第二為無定因之自發性逼尿肌不穩定。第三為個體體質差異導致某些食物之過敏反應，進而致使膀胱逼尿肌不自主的收縮。目前臨床治療方式可分為保守療法、藥物治療(包括抗膽鹼藥物、 β_3 腎上腺素接受體促效劑)、微侵入性手術治療以及侵入性手術治療。雖其治療後大多可有良好的恢復甚至痊癒，然其診斷方式通常是以症狀而非病因為主並搭配詳細病史、排尿日誌以及理學檢查、神經學檢查看看有沒有神經學方面的病變或一些先天性的異常。而間質性膀胱炎至今仍是無找出確切的病因，多數研究指出可能病因為膀胱發炎後所產生的免疫反應[5,6]，也有可能來自於不明原因的過敏體質[7,8]，或是伴隨著其他全身性過敏性疾病所產生的膀胱變化。治療部分可為保守治療和侵入性治療：保守治療包括如生活行為調整如定時排尿、控制水份攝取、膀胱訓練及骨盆腔訓練，生理回饋和按摩。藥物治療部分多以肝素(heparin)、類肝素物質(heparinoids)、戊磺多硫酸鈉(sodium pentosan polysulfate, PPS)或玻尿酸(hyaluronic acid)等物質之膀胱灌注。診斷階段包括尿液、分泌物的細菌培養，為排除其它具有類似間質性膀胱炎症狀的疾病或病變，或在全身麻醉下用水擴張法進行膀胱鏡檢查等。GSM 的治療則是以局部陰道雌激素給予為主，除能改善外陰部和陰道症狀外，下段尿道症狀(如小便疼痛、頻

尿、急尿、夜尿、應力性小便失禁、尿道炎)也可得到舒緩的結果。而診斷部分同樣根據病史過程、理學檢查和尿液分泌物的細菌培養檢測[9]。上述三個有類似表型之下泌尿道相關疾病雖均具有尿急，尿頻，夜尿，尿失禁或尿道疼痛等，然在治療策略上卻有極大的歧異。且在檢驗過程當中，均需有細菌感染之培養。可知尿液和分泌物之細菌培養已為下泌尿道症狀病情判斷之重要依據。以此也可推知下泌尿道之微生物相之重要性。

微生物相研究之重要性

微生物相(microbiota)廣義上是指棲息在植物或動物體內部與表層，或是環境中肉眼看不見的微小生物。這些微小生物包括了細菌、真菌、病毒或原生生物，其與宿主之間發展出互利共生(symbiosis)、片利共生(commensalism)或致病(pathogenesis)關係。隨著疾病研究的演進，目前 microbiota 一詞多指與人類相關的微生物相(human microbiota)，甚至限縮於菌相。另一方面，隨著分子生物學的巨大進展，科學家觀察微生物相的角度，從過往的培養盤篩選，得以從基因或 DNA 序列進行分析[10]。而後，隨著高通量定序的效率和成本的大幅下降，微生物相和微生物體(microbiome)研究大量展開。過去的研究認為這些共生的微生物能在我們身體各部位形成聚落，和致病菌落競爭生長區域。由於腸道更是人體最大的免疫器官，腸道的微生物體學也率先開始，腸道菌經由演化與人類的免疫系統有著密切的關係。近年來的研究更證實，這些腸道菌微生物可藉由分泌蛋白或是代謝產物，直接或間接地影響免疫系統更甚可以直接殺死致病菌，間接協助對抗炎症、感染症與自體免疫。腸道菌也被發現能夠影響神經與大腦，進而改變動物行為或生理週期。腸道菌能夠藉由上述的抗發炎、避免感染、改變免疫系統、行為和生理週期，控制宿主的生理代謝系統，包括攝食、消化、吸收和代謝等階段，都已證實受到腸道微生物影響，而微生物則從中取得所需的養分與棲地[11]。也使許多疾病和其相關，如肥胖和牙周病[12]。研究也表明，腸道菌群的結構也決定了其功能。硬壁菌門(Firmicutes) 和擬桿菌門(Bacteroidetes)是胃腸道中兩個主要的細菌門，與瘦小人群相比，肥胖人群的腸道中硬壁菌門的細菌數量明顯增多，擬桿菌門的細菌數量明顯減少[13]。給予肥胖志願者接受一年的低脂肪或低糖食物，體重平均下降約 25%，同時腸道內硬壁菌門細菌的比例也隨之下降，擬桿菌門細菌比例隨之上升。除了臨床數據外，研究人員亦提取肥胖小鼠和瘦鼠腸道內的菌株，並將這些微生物接種到無菌培養的小鼠腸道中，兩周後，接種過肥胖小鼠微生物的動物，與接種過瘦鼠微生物的動物相比，脂肪量上升了兩倍，體重也明顯增加。腸道菌群不僅幫助生物體獲取能量，而且幫助調節機體脂肪代謝與存儲，也有研究也表明腸道菌群的改變在肥胖形成中起著重要的作用，它們通過抑制禁食誘導的脂肪因子(Fasting-induced adipocyte factor, FIAF)的合成，促進腸道脂肪的吸收，增加甘油三酯在脂肪細胞中的積累，加速肥胖的進程[14]。同時也說明，食品類型與腸道菌群的增殖與否密切相關。除腸胃道菌相外，口腔菌相亦有相關研究，過去針對胰臟癌與微生物群最常被探討的幽門螺旋桿菌，Cag-A 陰性菌株會導致胰臟癌患病機率提升[15]。另外研究也發現在胰臟癌病患以及健康人體是明顯不同的，其中 *Neisseria elongata* 和 *Streptococcus mitis* 在唾液中的量明顯在胰臟癌病患中是減少的，而 *Granulicatella adiacens* 的量卻是增加的[16]。然現在還較少研究探討泌尿生殖道之微生物組成。

生殖泌尿道菌相和泌尿道感染之關聯

在育齡婦女中，陰道微生物相主要由數個由菌種包括捲曲乳桿菌(*Lactobacillus crispatus*, *L. crispatus*)，加氏乳桿菌(*Lactobacillus gasseri*, *L. gasseri*)，詹氏乳桿菌(*Lactobacillus jensenii*, *L. jensenii*)和惰性乳桿菌(*Lactobacillus iners*, *L. iners*)組成。此些乳酸菌透過產生乳酸方式保持陰道固有的低 pH[17]和產生抗菌物質(如過氧化氫和類抗生物素物質)來阻止潛在病原體的生長[18]。儘管以乳酸桿菌為主導的陰道菌群被認為是正常狀態，但大部分生育年齡的女性(美國多達三分之一)的陰道菌群則有更多種類，包含有的婦女不含乳酸桿菌、有革蘭氏陰性厭氧菌、放線菌和厚壁菌(Firmicutes)的混合菌相等[19]。而此類型明顯的營養不良被稱為細菌性陰道炎(bacterial vaginosis, BV)或第四型菌相組成(community state type IV, CST IV)[20]。儘管對更年期後婦女進行的研究較少，但這些研究和年輕婦女觀察到的情況也相呼應，多數婦女以乳桿菌為主要菌群，而另一些女性則有更多元的陰道菌相[21,22]。從臨床端，女性被診斷為 BV，須滿足下列四項特徵(Amsel criteria)其中三項，包括(1)陰道 pH > 4.5 (2)陰道分泌物呈水狀灰白(或黃白)附著在陰道壁 (3)Whiff test:當陰道分泌物跟 10% KOH 液接觸時，會產生強烈的氨味腥臭 (4)線索細胞(clue cell)數量上升。從實驗端，則是透過 Nugent 評分，此評分是根據革蘭氏染色玻片

的形態學來評估，在 10 分制上得分為 7 或更高則為 BV [23]。而患有 BV 的女性更有可能遇到各式的婦科問題，包括增加各種續發感染和妊娠不易的風險，多項臨床研究的數據顯示，女性的陰道菌相會影響其對 UTI 的易感性[24]。近期的文獻中，除 UTI 外，前述之下泌尿道症候群相關疾病亦開始有文獻探討與微生物體之關係。

生殖泌尿道菌相和下泌尿道症候群之關聯

目前多數泌尿道菌相觀察均是以 16s rRNA 的基因序列分析和延伸計量型泌尿道培養(expanded quantitative urine culture, EQUC)為主[25,26]。以 OAB 為例，Wu 等人於 2017 年之研究即於中國之南方醫科大學南方醫院挑選 30 名 OAB 患者和 25 名 18 歲以上一般女性並收集其尿液分析 16S rRNA 基因序列，並觀察兩者菌相差異。實驗結果顯示 OAB 組別的細菌多樣性(辛普森指數)與豐富度(Chao1)和控制組相比都較低。且 OAB 患者和控制組的菌群有顯著的差異。進化分支圖(linear discriminant analysis effect size, LEfSe) 的分析下也顯示 OAB 組別在其中 7 個菌種有顯著的增加(如 *Proteus* 和 *Aerococcus*)，有 13 個菌種有顯著的減少(如 *Lactobacillus* 和 *Prevotella*)，文中亦揭示 OAB 患者菌相的改變可能和其病理機制和治療有極大關聯[27]。而後於 2019 年，有研究整理出 OAB 患者進行過的 microbiota 探討如表一，分別為不同城市之受試者，包括美國、挪威、中國大陸、英國和

References	Sample size	Country	Sample collection	Analysis technique	Main finding
Hilt et al, 2014	41 OAB women and 24 health women	USA	Transurethral catheterization	EQUC1 and 16S rRNA sequencing	Common genera: <i>Lactobacillus</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Aerococcus</i> , <i>Gardnerella</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Actinobaculum</i> Uniqe genera in OAB group: <i>Aerococcus</i> and <i>Actinobaculum</i>
Siddiqui et al. 2014	Two samples from one OAB woman	Norway	Not described	16S rRNA sequencing	<i>Streptococcus</i> , <i>Atopobium</i> , <i>Ureaplasma</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Bacteroides</i>
Wu et al, 2017	30 OAB women and 25 health women	China	Transurethral catheterization	16S rRNA sequencing	Decreased genera in the OAB group: <i>Prevotella</i> , <i>Dialister</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Jonquetella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Finexdolia</i> , <i>Anaerococcus</i> , <i>Lactobacillu</i> , <i>Pyramidobacter</i> , <i>Ureaplasma</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Novosphingobium</i> , and <i>Lactococcus</i> Increased genera in the OAB group: <i>Sneathia</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Proteus</i> , <i>Helcococcus</i> , <i>Gemella</i> , <i>Mycoplasma</i> , and <i>Aerococcus</i>
Gill et al, 2018	24 OAB women and 22 health women	UK	MSU collection	Urothelial-cellsediment culture	Common bacteria in OAB group: <i>E. coli</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Proteus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> and <i>Pseudomonas</i> Common bacteria in health group: <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Citrobacter</i> and <i>Lactobacillus</i>
Perovic et al, 2019	6 OAB women	Portugal	MSU collection	Optimized CULT and 16s rRNA sequencing	Common bacteria: <i>Bifidobacterium species</i> and <i>Corynebacterium aurimucosum</i> Common bacteria in sever OAB patients: <i>Gardnerella vaginalis</i> and <i>Ureaplasma urealyticum</i>

表一、OAB 患者泌尿道微生物相關聯文章和發表。

葡萄牙。雖然分析之樣本取樣方式有一定程度差異(有經尿道導管和中段尿液樣本)，然而比較互相控制組的微生物相組成，即有一定程度的落差，如 2014 年 Hilt 等人的研究控制組即包含 *Lactobacillus* (15%)、*Corynebacterium* (14.2%)... 等 5 個類別的菌種 [28]，而 2018 年 Wu 等人研究則有 *Prevotella*, *Dialister*, *Fusobacterium*... 等 13 種菌株 [29]，2018 年 Gill 等人之結果則為 *Staphylococcus*, *Streptococcus* 等四種 [30]，2019 年 Perovic 等人則是以 *Bifidobacterium species* 和 *Corynebacterium aurimucosum* 為主 [31]。此部分歧異可能歸因於人種、生活習慣、飲食等差異所造成，亦有相關研究支持此論點，利用不同飲食內容的調整，觀察第二型糖尿病患者之微生物相會有差別 [32]。且上述四個研究在 OAB 患者身上觀察到的菌相亦有很大程度落差，2014 年 Hilt 等人的特殊菌相為 *Aerococcus* 和 *Actinobaculum* 兩種，2018 年 Wu 等人的為 *Sneathia*, *Staphylococcus*... 等 7 種，2018 年 Gill 等人的為 *E. coli*, *Enterococcus faecalis*... 等 6 種，2019 年 Perovic 等人的則為 *Gardnerella vaginalis* 和 *Ureaplasma urealyticum* 兩種。上述資料亦顯示，罹病後微生物相雖有部分重疊，但也並非固定數個菌株，而台灣目前尚無相關本土研究，因此本計畫希望能透過本土 OAB 患者之樣本收集，進而建立自身之微生物體資料庫。除 OAB 外，IC 亦有微生物相的研究資料，Braundmeier-Fleming 等人於 2016 年研究即利用 IC 患者之糞便樣本進行微生物相的分析，並同樣去比較控制組和病患的差異，控制組則是有 *Odoribacter*, *Faecalibacterium* 和 *Lachnospiriceae*... 等十數種。定量 PCR 結果也顯示 IC 患者之 *E. Coli*, *C. Aerofaciens*, *F. Prausnitzii*, *O. Splanchnicus* 和 *L. Longoviformis* 等菌種會顯著降低，糞便代謝研究也顯示 IC 患者樣品會有明顯上升的甘油醛。本研究結果也顯示 IC 患者中微生物相的變化可用作治療慢性骨盆疼痛的治療靶標 [33]。同樣，於 2020 年亦有文獻整理一般膀胱炎 (uncomplicated cystitis) 和 IC 患者相關之微生物相如表二，2019 年 Bresler 等人研究顯示，以 *Lactobacillus*, *E. faecalis*... 等四種為主，但此研究中控制組和 IC 患者之微生物相無顯著差異 [34]。而在 Aydogan 等人 2019 年、Meriwether 等人 2019 和 Nickel 等人 2019 年的研究亦都指出，IC 患者和控制組別微生物相無顯著差異，僅有些微升降但並不具統計意義 [35-37]。但 Abernethy 等人 [38] 則發現患者中會有較高量的

Lactobacillus 菌相，控制組則有較多的 *Prevotella*。Siddiqui 等人 2012 年的實驗結果亦相同，在患者組別有較高量的 *Lactobacillus* 菌相[39]。然上述研究均為歐美國家進行，

References	Sample size	Country	Sample collection	Analysis technique	Main finding
Bresler et al., 2019	21 IC women and 20 Control women	USA	MSU	16S rRNA and EQUIC	Compared to asymptomatic (healthy) controls the mid-stream urine samples of IC/BPS patients harbor compositionally similar microbiota with similar alpha diversity
Aydogan et al., 2019	25 IC women and 20 Control women	Turkey	MSU	EQUIC	Antibiotic treatment of the IC/BPS patients improved symptoms as manifested by the lower symptom index score
Meriwether et al., 2019	23 IC women and 18 Control women	USA	MSU and midvaginal swabs	16S rRNA	Patients with IC/BPS were not found to have significantly different urinary and vaginal microbiomes compared to controls, but the urine and vaginal microbiomes were dissimilar
Nickel et al., 2019	181 IC women and 182 Control women	USA	MSU	PCR-ESI-TOF MS	Patient and control groups showed similar microbiota at every level
Abernethy et al., 2017	20 IC women and 20 Control women	USA	catheterized urine sample	16S rRNA	Women without detectable Lactobacilli species in their urine samples had a significantly increased risk of painful symptoms
Siddiqui et al., 2012	8 IC women and 8 Control women	Norway	MSU	16S rRNA	Lactobacillus species could be linked to IC

表二、IC 患者泌尿道微生物相關聯文章和發表。

甚至無亞洲國家之研究，雖有數篇研究顯示無差異，但也有研究指出有所差異，因此本計畫希望能透過本土 IC 患者微生物相的觀察確認，希望能協助治療策略的進展和更新，分析中亦會特別針對 **Lactobacillus** 觀察。另一常被探討之下泌尿道相關疾病 GSM 則是直到 2020 年才有相關微生物相研究出現。Geng 等人於 2020 年針對 100 位更年期婦女進行之微生物相探討，分為 50 位無治療和 50 位給予賀爾蒙治療。實驗結果顯示，在給予賀爾蒙治療後，微生物相歧異度下降，並以 *Lactobacillus* 為大宗微生物相。而未治療組別菌相，則由數種厭氧菌種組成包括 *Gardnerella*, *Prevotella*, *Escherichia-Shigella*... 等 8 種，而此研究亦觀察其陰道健康指數(Vaginal Health Index Score, VHIS)和 GSM 症狀，而接受賀爾蒙治療的組別再 VHIS 上有治療的趨勢，但 GSM 症狀卻無差異[40]。顯見更年期症狀僅給予賀爾蒙治療對於泌尿道症狀無明顯之助益。而本計畫希望能以微生物相的探索給予治療 GSM 的新穎觀點。另外，目前台灣之微生物相研究團隊已有設立「台灣人體微生物相資料庫」，其中包含大多數進行本土微生物相研究之內容，但目前並無團隊進行和泌尿道項目相關研究，更凸顯本計畫之重要性。

参考文献

1. Takahashi, S.; Takei, M.; Nishizawa, O.; Yamaguchi, O.; Kato, K.; Gotoh, M.; Yoshimura, Y.; Takeyama, M.; Ozawa, H.; Shimada, M.; et al. Clinical Guideline for Female Lower Urinary Tract Symptoms. *Low Urin Tract Symptoms* **2016**, *8*, 5-29, doi:10.1111/luts.12111.
2. Milsom, I.; Abrams, P.; Cardozo, L.; Roberts, R.G.; Thuroff, J.; Wein, A.J. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* **2001**, *87*, 760-766, doi:10.1046/j.1464-410x.2001.02228.x.
3. Irwin, D.E.; Milsom, I.; Hunskaar, S.; Reilly, K.; Kopp, Z.; Herschorn, S.; Coyne, K.; Kelleher, C.; Hampel, C.; Artibani, W.; et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* **2006**, *50*, 1306-1314; discussion 1314-1305, doi:10.1016/j.eururo.2006.09.019.
4. Berry, S.H.; Elliott, M.N.; Suttorp, M.; Bogart, L.M.; Stoto, M.A.; Eggers, P.; Nyberg, L.; Clemens, J.Q. Prevalence of Symptoms of Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis Among Adult Females in the United States. *J Urology* **2011**, *186*, 540-544, doi:10.1016/j.juro.2011.03.132.
5. Duh, K.; Funaro, M.G.; DeGouveia, W.; Bahlani, S.; Pappas, D.; Najjar, S.; Tabansky, I.; Moldwin, R.; Stern, J.N.H. Crosstalk between the immune system and neural pathways in interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Discovery medicine* **2018**, *25*, 243-250.
6. Gamper, M.; Viereck, V.; Eberhard, J.; Binder, J.; Moll, C.; Welter, J.; Moser, R. Local immune response in bladder pain syndrome/interstitial cystitis ESSIC type 3C. *International urogynecology journal* **2013**, *24*, 2049-2057, doi:10.1007/s00192-013-2112-0.
7. Lee, J.; Doggweiler-Wiygul, R.; Kim, S.; Hill, B.D.; Yoo, T.J. Is interstitial cystitis an allergic disorder?: A case of interstitial cystitis treated successfully with anti-IgE. **2006**, *13*, 631-634, doi:<https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2006.01373.x>.
8. Homma, Y.; Akiyama, Y.; Tomoe, H.; Furuta, A.; Ueda, T.; Maeda, D.; Lin, A.T.; Kuo, H.C.; Lee, M.H.; Oh, S.J.; et al. Clinical guidelines for interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Int J Urol* **2020**, *27*, 578-589, doi:10.1111/iju.14234.
9. Hall, J.E. Endocrinology of the Menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am* **2015**, *44*, 485-496, doi:10.1016/j.ecl.2015.05.010.
10. Zoetendal, E.G.; Collier, C.T.; Koike, S.; Mackie, R.I.; Gaskins, H.R. Molecular ecological analysis of the gastrointestinal microbiota: A review. *J Nutr* **2004**, *134*, 465-472.
11. Fan, Y.; Pedersen, O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol* **2020**, doi:10.1038/s41579-020-0433-9.
12. Kumar, P.S.; Leys, E.J.; Bryk, J.M.; Martinez, F.J.; Moeschberger, M.L.; Griffen, A.L. Changes in periodontal health status are associated with bacterial community shifts as assessed by quantitative 16S cloning and sequencing. *J Clin Microbiol* **2006**, *44*, 3665-3673, doi:10.1128/Jcm.00317-06.
13. Ley, R.E.; Turnbaugh, P.J.; Klein, S.; Gordon, J.I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* **2006**, *444*, 1022-1023, doi:10.1038/4441022a.
14. Turnbaugh, P.J.; Ley, R.E.; Mahowald, M.A.; Magrini, V.; Mardis, E.R.; Gordon, J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* **2006**, *444*, 1027-1031, doi:10.1038/nature05414.
15. Chen, X.Z.; Wang, R.; Chen, H.N.; Hu, J.K. Cytotoxin-Associated Gene A-Negative Strains of

- Helicobacter pylori* as a Potential Risk Factor of Pancreatic Cancer A Meta-Analysis Based on Nested Case-Control Studies. *Pancreas* **2015**, *44*, 1340-1344, doi:10.1097/Mpa.0000000000000414.
16. Farrell, J.J.; Zhang, L.; Zhou, H.; Chia, D.; Elashoff, D.; Akin, D.; Paster, B.J.; Joshipura, K.; Wong, D.T. Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer. *Gut* **2012**, *61*, 582-588, doi:10.1136/gutjnl-2011-300784.
 17. Tachedjian, G.; Aldunate, M.; Bradshaw, C.S.; Cone, R.A. The role of lactic acid production by probiotic *Lactobacillus* species in vaginal health. *Res Microbiol* **2017**, *168*, 782-792, doi:10.1016/j.resmic.2017.04.001.
 18. Borges, S.; Silva, J.; Teixeira, P. The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health. *Arch Gynecol Obstet* **2014**, *289*, 479-489, doi:10.1007/s00404-013-3064-9.
 19. Allsworth, J.E.; Lewis, V.A.; Peipert, J.F. Viral sexually transmitted infections and bacterial vaginosis: 2001-2004 National Health and Nutrition Examination Survey data. *Sex Transm Dis* **2008**, *35*, 791-796, doi:10.1097/OLQ.0b013e3181788301.
 20. Gajer, P.; Brotman, R.M.; Bai, G.; Sakamoto, J.; Schutte, U.M.; Zhong, X.; Koenig, S.S.; Fu, L.; Ma, Z.S.; Zhou, X.; et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med* **2012**, *4*, 132ra152, doi:10.1126/scitranslmed.3003605.
 21. Hummelen, R.; Macklaim, J.M.; Bisanz, J.E.; Hammond, J.A.; McMillan, A.; Vongsa, R.; Koenig, D.; Gloor, G.B.; Reid, G. Vaginal microbiome and epithelial gene array in post-menopausal women with moderate to severe dryness. *PLoS One* **2011**, *6*, e26602, doi:10.1371/journal.pone.0026602.
 22. Brotman, R.M.; Shardell, M.D.; Gajer, P.; Fadrosh, D.; Chang, K.; Silver, M.I.; Viscidi, R.P.; Burke, A.E.; Ravel, J.; Gravitt, P.E. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause* **2018**, *25*, 1321-1330, doi:10.1097/Gme.0000000000001236.
 23. Nugent, R.P.; Krohn, M.A.; Hillier, S.L. Reliability of Diagnosing Bacterial Vaginosis Is Improved by a Standardized Method of Gram Stain Interpretation. *J Clin Microbiol* **1991**, *29*, 297-301, doi:10.1128/Jcm.29.2.297-301.1991.
 24. Stapleton, A.E. The Vaginal Microbiota and Urinary Tract Infection. *Microbiol Spectr* **2016**, *4*, doi:10.1128/microbiolspec.UTI-0025-2016.
 25. Fouts, D.E.; Pieper, R.; Szpakowski, S.; Pohl, H.; Knoblach, S.; Suh, M.J.; Huang, S.T.; Ljungberg, I.; Sprague, B.M.; Lucas, S.K.; et al. Integrated next-generation sequencing of 16S rDNA and metaproteomics differentiate the healthy urine microbiome from asymptomatic bacteriuria in neuropathic bladder associated with spinal cord injury. *Journal of translational medicine* **2012**, *10*, 174, doi:10.1186/1479-5876-10-174.
 26. Wolfe, A.J.; Toh, E.; Shibata, N.; Rong, R.; Kenton, K.; Fitzgerald, M.; Mueller, E.R.; Schreckenberger, P.; Dong, Q.; Nelson, D.E.; et al. Evidence of uncultivated bacteria in the adult female bladder. *J Clin Microbiol* **2012**, *50*, 1376-1383, doi:10.1128/jcm.05852-11.
 27. Wu, P.; Chen, Y.; Zhao, J.; Zhang, G.; Chen, J.; Wang, J.; Zhang, H. Urinary Microbiome and Psychological Factors in Women with Overactive Bladder. *Frontiers in cellular and infection microbiology* **2017**, *7*, 488, doi:10.3389/fcimb.2017.00488.
 28. Hilt, E.E.; McKinley, K.; Pearce, M.M.; Rosenfeld, A.B.; Zilliox, M.J.; Mueller, E.R.; Brubaker, L.; Gai, X.; Wolfe, A.J.; Schreckenberger, P.C. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *J Clin Microbiol* **2014**, *52*,

- 871-876, doi:10.1128/JCM.02876-13.
29. Wu, P.; Zhang, G.; Zhao, J.; Chen, J.; Chen, Y.; Huang, W.; Zhong, J.; Zeng, J. Profiling the Urinary Microbiota in Male Patients With Bladder Cancer in China. **2018**, *8*, doi:10.3389/fcimb.2018.00167.
 30. Gill, K.; Kang, R.; Sathiananthamoorthy, S.; Khasriya, R.; Malone-Lee, J. A blinded observational cohort study of the microbiological ecology associated with pyuria and overactive bladder symptoms. *Int Urogynecol J* **2018**, *29*, 1493-1500, doi:10.1007/s00192-018-3558-x.
 31. Perovi, S.U.; Ksiezarek, M.; Rocha, J.; Vale, L.; Silva, C.; Dinis, P.; Lopes, T.; Peixe, L.J.E.U.S. Time to change microbiological approach to overactive bladder. **2019**, *18*.
 32. Liu, F.; Ling, Z.; Tang, C.; Yi, F.; Chen, Y.Q. Moderation effects of food intake on the relationship between urinary microbiota and urinary interleukin-8 in female type 2 diabetic patients. *PeerJ* **2020**, *8*, e8481-e8481, doi:10.7717/peerj.8481.
 33. Braundmeier-Fleming, A.; Russell, N.T.; Yang, W.; Nas, M.Y.; Yaggie, R.E.; Berry, M.; Bachrach, L.; Flury, S.C.; Marko, D.S.; Bushell, C.B.; et al. Stool-based biomarkers of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Scientific Reports* **2016**, *6*, 26083, doi:10.1038/srep26083.
 34. Bresler, L.; Price, T.K.; Hilt, E.E.; Joyce, C.; Fitzgerald, C.M.; Wolfe, A.J. Female lower urinary tract microbiota do not associate with IC/PBS symptoms: a case-controlled study. *International Urogynecology Journal* **2019**, *30*, 1835-1842, doi:10.1007/s00192-019-03942-9.
 35. Aydogan, T.B.; Gurpinar, O.; Eser, O.K.; Mathyk, B.A.; Ergen, A. A new look at the etiology of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: extraordinary cultivations. *International urology and nephrology* **2019**, *51*, 1961-1967, doi:10.1007/s11255-019-02248-5.
 36. Meriwether, K.V.; Lei, Z.; Singh, R.; Gaskins, J.; Hobson, D.T.G.; Jala, V. The Vaginal and Urinary Microbiomes in Premenopausal Women With Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome as Compared to Unaffected Controls: A Pilot Cross-Sectional Study. *Frontiers in cellular and infection microbiology* **2019**, *9*, 92, doi:10.3389/fcimb.2019.00092.
 37. Nickel, J.C.; Stephens-Shields, A.J.; Landis, J.R.; Mullins, C.; van Bokhoven, A.; Lucia, M.S.; Henderson, J.P.; Sen, B.; Krol, J.E.; Ehrlich, G.D.; et al. A Culture-Independent Analysis of the Microbiota of Female Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome Participants in the MAPP Research Network. *J Clin Med* **2019**, *8*, doi:ARTN 415
10.3390/jcm8030415.
 38. Abernethy, M.G.; Rosenfeld, A.; White, J.R.; Mueller, M.G.; Lewicky-Gaupp, C.; Kenton, K. Urinary Microbiome and Cytokine Levels in Women With Interstitial Cystitis. *Obstetrics and gynecology* **2017**, *129*, 500-506, doi:10.1097/aog.0000000000001892.
 39. Siddiqui, H.; Lagesen, K.; Nederbragt, A.J.; Jeansson, S.L.; Jakobsen, K.S. Alterations of microbiota in urine from women with interstitial cystitis. *BMC Microbiology* **2012**, *12*, 205, doi:10.1186/1471-2180-12-205.
 40. Geng, L.; Huang, W.; Jiang, S.; Zheng, Y.; Zhou, Y.; Zhou, Y.; Hu, J.; Li, P.; Tao, M. Effect of Menopausal Hormone Therapy on the Vaginal Microbiota and Genitourinary Syndrome of Menopause in Chinese Menopausal Women. **2020**, *11*, doi:10.3389/fmicb.2020.590877.

110年度專題研究計畫成果彙整表

計畫主持人：龍震宇		計畫編號：110-2629-B-037-001-MY3		
計畫名稱：女性下泌尿道症候群與尿液及陰道分泌物之微生物相的相對關係(L03)				
成果項目		量化	單位	質化 (說明：各成果項目請附佐證資料或細項說明，如期刊名稱、年份、卷期、起訖頁數、證號...等)
國內	學術性論文	期刊論文	0	篇
		研討會論文	0	
		專書	0	本
		專書論文	0	章
		技術報告	0	篇
		其他	0	篇
國外	學術性論文	期刊論文	16	篇
		研討會論文	0	
		<ol style="list-style-type: none"> 1. International Urogynecology Journal 2024;35(3):735 2. Journal Chinese Medical Association 2024 Aug 14. 3. Journal of Clinical Medicine 2023;12(12):3938 4. Journal of Clinical Medicine 2023;12(14):4863 5. Journal Chinese Medical Association 2023 Dec 1;86(12):1096-1100. 6. Lasers in Medical Science 2022 ;37(4):2203-2208 7. International Urogynecology Journal 2022;33(1):169-169 8. Scientific Reports 2022;12(1):3435 9. BJOG-An International Journal of Obstetrics and Gynaecology 2022;129(6):1010 10. International Urogynecology Journal 2022;33(7):2065-2066 11. International Urogynecology Journal 2022;33(7):2069 12. Journal of Clinical Medicine 2022;11(17):4971(1-9) 13. International Journal of Hyperthermia 2022;39(1):485-489 14. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology 2022;60(4):588-589 15. International Urogynecology Journal 2022;33(1):3593 16. Journal of the Chinese Medical Association - 2022;86(6):1-13 		

		專書	0	本	
		專書論文	0	章	
		技術報告	0	篇	
		其他	0	篇	
參與計畫人力	本國籍	大專生	0	人次	
		碩士生	0		
		博士生	0		
		博士級研究人員	0		
		專任人員	0		
	非本國籍	大專生	0		
		碩士生	0		
		博士生	0		
		博士級研究人員	0		
		專任人員	0		
其他成果 (無法以量化表達之成果如辦理學術活動、獲得獎項、重要國際合作、研究成果國際影響力及其他協助產業技術發展之具體效益事項等，請以文字敘述填列。)					

國家科學及技術委員會補助專題研究計畫

「研究中的性別考量」報告表

計畫編號：NSTC 110-2629-B-037 -001 -MY3

研究人員姓名：龍震宇

任職機關系所：高醫大學醫學研究所婦產學科

職稱：教授

計畫名稱：下泌尿道症候群對於尿液及陰道分泌物之微生物相影響(L03)

說明：本年度專題研究計畫涉及「人體試驗」或「人體研究」，請於計畫進度報告/成果報告時一併繳交「研究中的性別考量」報告表。

項次	項目	說明												
1	是否有記錄已招募/納入之研究參與者或人體檢體樣本數之生理性別比例？	<input type="checkbox"/> 有，比例如下： Male: _____(%) Female: _____(%) <input type="checkbox"/> 有，請參考進度報告/成果報告第__頁。 <input checked="" type="checkbox"/> 無，本計畫採單一性別研究設計，理由：_本計畫為針對女性下泌尿症候群之微生物相研究_(結束填答) <input type="checkbox"/> 無，本計畫規劃不記錄性別，理由： _____ (結束填答)												
2	<p>是否有依生理性別分組報告結果？ (例：Clayton & Tannenbaum, 2016, JAMA)</p> <table border="1"> <caption>Table. Suggested Approach for Reporting Demographic Characteristics of Study Participants and Outcome by Sex and Gender (N = 59)</caption> <thead> <tr> <th colspan="2">Demographic Characteristics</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Total No.</td> <td>59</td> </tr> <tr> <td>Age range, y</td> <td>18-90</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Outcome, No. (%)^d</td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>20 (74)</td> </tr> <tr> <td>Female</td> <td>30 (94)</td> </tr> </tbody> </table>	Demographic Characteristics		Total No.	59	Age range, y	18-90	Outcome, No. (%) ^d		Male	20 (74)	Female	30 (94)	<input type="checkbox"/> 有，研究結果已發表，請參考文獻： _____ <input type="checkbox"/> 有，研究結果未發表，請參考進度報告/成果報告第__頁。 <input type="checkbox"/> 無，研究進行中，尚無結果。(結束填答) <input checked="" type="checkbox"/> 無，本計畫規劃不依性別分組報告結果，理由：_本計畫為針對女性下泌尿症候群之微生物相研究_(結束填答)
Demographic Characteristics														
Total No.	59													
Age range, y	18-90													
Outcome, No. (%) ^d														
Male	20 (74)													
Female	30 (94)													

3	是否有對生理性別進行 <u>分析</u> (例如差異分析、相關與迴歸分析等)?	<input type="checkbox"/> 有，研究結果已發表，請參考文獻： <hr/> <input type="checkbox"/> 有，研究結果未發表，請參考進度報告/成果報告第__頁。 <input checked="" type="checkbox"/> 無，本計畫未規劃對生理性別進行分析。
---	-----------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

國家科學及技術委員會補助專題研究計畫

「研究中的性別考量」報告表填寫說明

一、名詞定義

1. **人體試驗**：指醫療機構依醫學理論於人體施行新醫療技術、新藥品、新醫療器材及學名藥生體可用率、生體相等性之試驗研究。〈醫療法〉第 8 條 I
2. **人體研究**：指從事取得、調查、分析、運用人體(包括胎兒及屍體)檢體或個人之生物行為、生理、心理、遺傳、醫學等有關資訊之研究。〈人體研究法〉第 4 條 I-(1)
3. **生理性別(sex)**：由生物學上的屬性來定義，主要根據染色體、生殖器官、特定荷爾蒙或環境因素，在有性生殖之生物體上的表型特徵來判斷；在人類，通常分為女性與男性(female/male)。
4. **社會性別(gender)**：為與生理性別不同的概念，指社會建構的角色、行為、表現、以及自我認同，因此除了一般熟知的：女孩/女人(girls/women)、男孩/男人(boys/men)，其他多元性別(gender-diverse people)也愈來愈常見。

二、各項目說明要旨

項次	項目	說明要旨
1	是否有記錄已招募/納入之研究參與者或人體檢體樣本數之生理性別比例？	本項旨在提醒研究者：避免無科學上正當理由排除某性別群體(以男女皆納入研究為原則)。 (1)若已收案完成，可直接填寫樣本的性別比例，也可說明在進度/成果報告第幾頁。 (2)若 female/male 的分類不適合您的研究設計，可自行修改或增加類別。 (3)若採單一性別研究設計，請說明理由、或直接複製 [檢核表第 2 項] 當時填答的理由。 (4)若原本即規劃不記錄性別，請說明理由、或直接複製 [檢核表第 4 項] 當時填答的理由。
2	是否有依生理性別分組報告結果？	本項旨在提醒研究者：申請時已承諾會依性別分組提供數據結果(研究的透明性與再現性)。 (1)若已有結果，可提供已發表的期刊論文資訊，也可說明在進度報告/成果報告第幾頁。 (2)若研究進行中，尚未有數據結果，則勾選“無”的第一款，結束填答。 (3)若不依性別分組報告結果，請說明理由、或直接複製 [檢核表第 5 項] 當時填答的理由。
3	是否有對生理性別進行分析(例如差異分析、相關與迴歸分析等)？	本項旨在鼓勵研究者進行統計上的性別分析，但是否進行分析，保留給研究者自行評估。 若已有進行性別相關的分析結果，可提供已發表的期刊論文資訊，也可說明在進度報告/成果報告第幾頁。

註：本表僅檢核「生理性別」；不過，縱使是生理性別，也可能存在男女之外的情況，若因此導致填寫本表的困難，鼓勵研究者自行說明如何處理「生理性別」變項，例如測量方法、定義等。