

# 誘導排卵

## Induction of Ovulation

### 前言

此篇文章主要探討常用的排卵藥，如：clomiphene， human menopausal gonadotropins， purified follicles-stimulating hormone (FSH)， recombinant FSH， bromocriptine， 以及 gonadotropin-releasing hormone (GnRH)， 並且仔細評估誘發排卵時可能帶來的併發症。依據世界衛生組織(World Health Organization)之定義，可將排卵障礙分為下列三大類：

第一類：下視丘及腦下垂體衰竭( Hypothalamic-Pituitary Failure)

此部分病人包括 下視丘性無月經 之病人，如：壓力或厭食症引起之無月經、Kallmann's syndrome、及單純性腺激素缺乏之病人。

第二類：下視丘及腦下垂體功能異常(Hypothalamic-Pituitary Dysfunction)

此群病人之特色為有正常的性腺激素(normogonadotropic)及正常的動情激素( normoestrogenic)，但併有無法正常排卵的問題，可造成少發性月經甚至無月經的情形。一般常見的多囊性卵巢症候群(polycystic ovary syndrome)病人屬之。

第三類： 卵巢衰竭

會造成體內高性腺激素低性腺素(hypergonadotropic hypogonadism)的情形，體內動情素很低。

### Clomiphene Citrate

#### Part. I 作用機轉

Clomiphene citrate 是一種口服的排卵藥，每顆劑量 50 毫克。Clomiphene 的化學結構與動情素相近，但卻只有很低的生物活性。並且由於結構上的相似性，clomiphene 可以與動情素的接受體結合，且結合時間較一般動情素時間長許多；另外 clomid 也可抑制下視丘動情素接受體的再生。於是一旦 clomid 與動情素接受體結合，就會取代了正常動情素作用，使得下視丘的負迴饋作用被阻斷，進而刺激下視丘 GnRH 的分泌，最後使得腦下垂體 FSH 及 LH 的分泌增加。另外，clomiphene 在子宮、子宮頸及陰道的的作用主要是拮抗動情素的作用，於是可能會反而對子宮頸的黏液及子宮的內膜帶來不良的影響。雖然 clomid 的作用時間很短，只有 51% 的劑量會在口服 5 天後排出，但若用更精密的檢驗，仍可在口服後 4-6 週測出低劑量的 clomid。但由於積存劑量很低，目前使用 clomid 的懷孕並無增加畸胎率的情形。

## Part II. 病人選擇

Clomid 主要適用於無法或時常無法自發排卵的病人。但由於只有下視丘-腦下垂體功能健全，且迴饋功能必須存在才能對 clomid 有所反應，所以卵巢衰竭 (WHO 第三類)或本身因缺乏性腺激素合成分泌(WHO 第一類)而造成的無月經，使用 clomid 就無效果。對於 PCOD 病人，本身尚無生育的需要時，一般並不建議使用 clomid 作為調經用途，因為可能會惡化體內 LH 及皮膚的問題。

## Part III. 使用方法

目前 clomid 常見的使用方式是在月經的第五天開始使用。開始劑量可以從每天 50mg 開始，連續使用五天。如果低劑量無法排卵，再將劑量調高至每天 100 mg，以後以每次逐步增加 50mg 的方式，最高可使用到每天 250mg。約 50% 的患者在每天使用 50mg 的劑量時懷孕，約 20% 的患者則在每天使用 100mg 的劑量時懷孕。雖然通常體重較重的病患需要較高的劑量，但也有肥胖的病人在低劑量時就有良好的反應，一下子使用高劑量會讓病人冒著卵巢刺激過度的危險。至於選擇在月經的第五至第九天使用，是因為此時正是選出『優勢濾泡』的時候。事實上，如果更早使用 clomid，可以誘發更多的卵泡。所以，在試管嬰兒的療程，clomid 會更早開始使用，以期能誘發更多的卵。一般服用 clomid 後，其排卵約是發生在服完藥物後 5 到 12 天，所以可在服完藥物後第五天起，建議每兩天同房一次。

## Part IV. 治療成果

經過適當的選擇病人，80% 的病人可以達到排卵的目的，而有 40% 的病人可以順利懷孕。多胞胎懷孕的機會為 5 ~ 10%，且幾乎都是雙胞胎，很少的機會是三胞胎。且重要的是先天異常的機率也不會增加。如果排除了其他不孕的因素，持之以恆連續使用 clomid 六個月，可以達到 60 至 75% 的懷孕率。反之，如果無其他因素，且連續使用六個月的 clomid 仍未懷孕，則懷孕的預後不佳。

## Part V. 副作用

副作用的發生與劑量無直接相關，通常在 50mg 時就可以發生。常見的副作用包括：熱潮紅(10%)、腹部脹痛(5.5%)、乳房脹痛(2%)、噁心嘔吐(2.2%)、視覺症狀(1.5%)以及頭痛(1.3%)等問題。視覺症狀包括視力模糊或視野出現閃光的問題，真正產生原因並不十分清楚，但一般會建議停藥，並且大部分病人可以在停藥後獲得症狀的解除。

## Part VI. 使用 Clomid 失敗時的處理方式

使用 clomid 引卵失敗常見於體內男性素過高(hyperandrogenic)並且合併體重過重(insulin resistance 胰島素抗性)的病人。有許多方法可以改善並解決這些問題，如：治療胰島素抗性問題(減重或使用 metformin or troglitazone)、使用低劑量

類固醇降低體內 androgen 的合成、使用 GnRH agonist 降低體內 LH 的產生、使用脈衝式 GnRH 治療，甚至最後使用性腺激素(gonadotropin)來引卵。

## Human Gonadotropins

### Part. I. 常見藥物種類

Human menopausal gonadotropin (HMG) 是從停經婦女的尿液中提煉出來的，其中含有 75 IU 的 FSH 以及 75 IU 的 LH，發展使用至今已超過三十年。之後，又發展出純化的 FSH(purified urinary preparation of FSH)。目前更經由基因合成技術，發展出 recombinant FSH。常見藥品簡介如下：

藥名	商品名
Human menopausal gonadotropins	Pergonal, Humegon, Menogon, Repronex
Purified urinary FSH	Metrodin, Normegon, Orgafol
Highly purified urinary FSH	Fertine or Metrodin HP
Recombinant FSH	Puregon, Gonal-F, Follistim
Human chorionic gonadotropin	Pregnyl, Profasi, A.P.L.
Recombinant HCG	Ovidrel
Recombinant LH	LHadi

### Part. II 病人選擇

在腦下垂體壞死或 Kallman's syndrome (hypogonadotropic hypogonadism) 的病人，human gonadotropins 是用來誘導排卵的主要用藥。這幾年來，gonadotropins 更是用來刻意誘導超級卵泡(superovulation)，以增加施行人工生殖技術時的成功機率。

### Part. III 用藥方式

通常在月經的第三天開始使用 gonadotropins，使用方式可以用逐漸增加劑量 (step up) 或逐漸降低劑量 (step down) 的方式，在連續藥物治療的第七天回診進行評估。目前常用來評估反應的方式有二：監測血中動情素 **estrodial** 值或利用陰道超音波來監測卵泡的數目及大小，以使用陰道超音波來監測排卵的反應較為方便。在用藥治療第六或第七天起，會發現卵泡以每天約 2-3mm 的速度成長，並在 dominant follicles 長到約 18 mm 時，表示卵泡已成熟可以注射 HCG，排卵約發生在注射 HCG 的 36 小時後。有些時候，Clomid 可與 gonadotropins 同時使用，可以降低 gonadotropin 的一半使用量。

### Part IV. 治療效果

Gonadotropin 的療效依病人不同而不同，對於下視丘性的無月經病人，在連續使用六個月的治療之後，其懷孕率高達 90%。但在原本卵巢功能就正常的婦女，其懷孕率較低流產率也較高。至於多胞胎懷孕的機會一般可高達 30%

(10%~40%)。其中三胞胎以上的多胞胎懷孕高達 5%。

## Part V. 副作用

使用 gonadotropins 作為誘導排卵最令人關心的問題不外是『**卵巢過度刺激症候群**』(OHSS: ovarian hyperstimulation syndrome)的發生了，尤其是原來就是多囊性卵巢症候群的病患，更容易發生這樣的問題。

『**卵巢過度刺激症候群**』(OHSS)的形成機轉，可能是由於腹腔及卵巢的血管的通透性增加，而使得**體液及蛋白質流失至腹腔中**，因而造成腹水、體液不足(hypovolemic)及血液濃縮的情形(hemoconcentration)。更嚴重的時候可以造成高凝血機能狀態(hypercoagulation)並影響腎臟的血流供應。依據臨床表現的症狀及血液檢驗情形，可以將**卵巢過度刺激症候群**分為輕度、中度及重度。當出現體重增加超過 5 公斤、嚴重腹痛、血濃情形白血球超過 25000、乏尿、呼吸困難或姿勢低血壓，則必須住院接受進一步的觀察及治療。住院後的治療原則如下：臥床休息、每日體重的記錄、每日 intake and output 的記錄、密切注意生命徵象的變化、及注意血液的各項檢查(包括 hematocrite、BUN/Crea、electrolytes、albumin、coagulation studies、及尿液鈉離子及鉀離子)。治療時可以使用 plasma expanding agents 及補充電解質。常用的 plasma expanding agents 可使用 albumin，但利尿劑則應避免使用。在危急的病人可能會發生呼吸窘迫症候群(respiratory distress syndrome)，一旦發生 RDS 死亡率可高達 50%，需要非常小心的監視病情變化。若腹水嚴重並影響呼吸時，可以使用超音波引導下抽吸腹水而改善呼吸情形。

一般**卵巢過度刺激症候群**會隨著時間而自己好轉。如果未懷孕，一般只持續 7 天；如果懷孕則會持續到 10 至 20 天。就算不幸發生**卵巢囊腫扭轉**的情形，手術也應該儘量保有**卵巢**。

預防方式則要注意 PCOD 的病人、E2 太高、卵泡太多為高危險群，應延緩或避免使用 HCG。

## Part VI. 可以事先預測**卵巢**的反應嗎?

目前用來測試**卵巢**功能的檢驗(test for ovarian reserve)，常見的有二種方式：

- 一、月經週期第三天的 FSH 值：若 FSH 高於 12 IU/L (尤其是高過 20 IU/L)，則藉由誘導排卵而可以順利懷孕的機率很低。
- 二、Clomiphene Challenge Test: 自月經週期的第五天至第九天給病人服用 100 mg/day 的 clomid，之後抽第十天的 FSH 值，若兩次抽血的 FSH 總和大於 26 IU/L 以上，則視為異常，能懷孕的機率很低。

不論年齡，一旦月經週期第三天的 FSH 值異常或合併有不正常的 Clomid challenge test，其不論自然懷孕或施行人工生殖技術能懷孕的成功機率都很低，應該建議使用捐贈卵子。反之，就算 ovarian reserve test 正常，一旦誘導排卵失敗，常常也表示病人會在幾年內發生**卵巢**衰竭的情形。

## GnRH agonist 合併 gonadotropin 的使用方式

GnRH 原本是一種半衰期很短的 peptide，經由改變其 10 個胺基酸組成中的第 6 及第 10 個胺基酸，可以變成為半衰期很長且藥效很強的新藥物。在使用 GnRH agonist 的初期，會先有一刺激的作用，又稱為” flare up”。約 7 至 10 天後，則反而造成一種所謂的 desensitization (或稱為 down regulation)的作用，持續使用，則腦下垂體的 FSH 及 LH 持續被抑制。這類藥物的目的在於希望經由對腦下垂體的抑制，達到完全預防 LH premature surge 的發生，並且可以壓抑卵泡早期發育期中 LH 的濃度，進而改善卵子的品質、增加著床率並降低流產的發生。

目前最常使用的方式即是所謂的 **long protocol** (長程用法)：在取卵的前一月經週期的黃體期(一般是在第 21 天)，開始注射 GnRH-agonist，在經歷 7 至 10 天的注射後，達到 down regulation 的作用，並在月經來潮週期的第三天抽血測定確定 E2 降低，此時才開始使用 gonadotropin 誘導排卵。由於使用 GnRH agonist 的週期就算是停用了 GnRH agonist，腦下垂體也會被抑制一段時間，所以使用 GnRH agonist 的週期必須有黃體期的補充，以維持黃體之功能。

目前常用的 GnRH agonist 最普遍的有 Lupron 或 Buserelin 皮下注射方式；還有 Buserelin 的噴鼻方式；或長效的皮下注射方式，如：Leuplin Depot 或 Zoladex。

## 用 GnRH 來做為誘導排卵的方式

以 pulsatile GnRH 的注射方式可以達到如一般正常的生理性排卵的目的。卵巢過度刺激症候群或多胞胎的問題很少會發生。比較理想的注射方式是模仿下視丘的脈動生理方式，使用可攜帶式的自動注射幫浦，每 90 分鐘給予 5  $\mu\text{g}$  (iv) 或 20 $\mu\text{g}$  (sc)的 GnRH。此一治療方式對於下視丘性無月經病人，連續治療 6 個月後可達到 83%的懷孕率。

## GnRH antagonist

GnRH antagonist 的作用方式與 agonist 大不相同，由於 antagonist 不須經由 down regulation 即可立即在使用後數小時內完成對腦下垂體的抑制作用，所以在誘導排卵時，不必長期使用，只需在接近 LH surge 時期使用即可。另外，由於 GnRH antagonist 的作用原理是在作用在接受體上，並且以相對競爭(competitive inhibitor) 的方式與接受體結合，因此若加上使用 agonist 也可抵銷 antagonist 的作用，可以取代 HCG 的 ovarian triggering 的作用，因而可以避免因使用 HCG 引起的卵巢過度刺激問題。

## 使用不孕症藥物與卵巢癌的關係

曾經在 1987-1989 的三個研究報告提到，使用不孕症的藥物會增加得到卵巢癌的機會，但此一報告並未詳細提及使用藥物的種類及時間，並且研究的案例也不夠多。另外卻也有研究報告顯示使用不孕症藥物，並不會增加卵巢癌的機會。至少至目前並無強烈證據顯示使用不孕症的藥物來誘導排卵，會確切增加卵巢癌的機會，但不孕且一直無法順利懷孕的婦女或沒生育過的婦女，的確較一般人得到卵巢癌的機率高。