

人工生殖治療的 新觀念及新作法 - 兩階段治療 試管嬰兒治療療程一定要當個月完成嗎？

台中榮總婦產部生殖醫學科主任 陳明哲

傳統試管嬰兒治療的過程，包含使用刺激排卵藥物誘導卵巢多發性排卵，再以經陰道超音波掃描以及血液檢測荷爾蒙反應來監測卵巢的排卵反應以及子宮內膜發育的成熟狀況，等候時機成熟時再施打破卵針劑安排時間進行點滴靜脈注射麻醉下之取卵手術，在胚胎實驗室中將取得的成熟卵子以傳統方式進行體外自行受精或單一精子顯微注入術協助受精獲得受精卵後，再進一步培育至取卵後之第二或第三天的分裂期胚胎或取卵後第五天的囊胚期胚胎後，再將此等胚胎擇優植入母體之輸卵管(第二天之胚胎輸卵管植入術，需藉助腹腔鏡及全身麻醉，除了在困難植入等特殊狀況下會選用之外，一般已較少施行) 或子宮腔內(第二天至第五天之胚胎植入術，絕大部份在清醒狀態下施行，並不需要麻醉，有時會再使用經腹部超音波進行導引)，植入之胚胎數介於一枚至四枚之間，考量點通常是取決於受術妻之年紀、施術次數以及胚胎品質及第幾天的胚胎等因素。如果有多餘之優良胚胎則會加以冷凍保存以備將

來需要時，可以解凍後再次植入獲得再次受孕的機會。以上流程，無論是使用長療程(由前一月經週期的最後一週開始準備)或短療程(在進行治療的當個月經週期才開始用藥)通常都是順理成章，一氣呵成，期待在治療過程結束後馬上就可以獲得受孕成功的美好成果。

傳統流程經過多年臨床驗證也有其固有之成效，然而誘導排卵一方面增加了取到的成熟卵子及可選用胚胎的數目，提高些試管嬰兒治療成功的機會，但另一方面卻也造成體內荷爾蒙過度分泌，間接影響到子宮內膜的發育及其接受胚胎著床的能力。臨床上也經常見到有植入優良品質的胚胎卻仍然無法成功懷孕之案例，可能的原因除了胚胎型態無法實際反應胚胎之染色體組成正常與否之外，最可能的理由就是子宮內膜接受胚胎能力大幅下降所造成。許多在該治療週期失敗了但是仍留有冷凍胚胎的患者，在經過一個週期的休養生息之後，採用自然排卵或口服排卵藥劑輕微刺激後再植入解凍的胚胎也能成功著床懷孕，若以胚胎品質

等級而論，解凍胚胎(是被挑選過後臚下的)通常不及新鮮植入週期之胚胎(當然都是優先選用最好的幾枚胚胎)，然而卻相對較容易成功，也由此可見子宮內膜也扮演了一個相當重要的角色。曾有學者分析，誘導排卵週期造成體內分泌了極高濃度之雌二醇或是提早上昇之黃體酮濃度都有可能造成子宮內膜發育上的失調，讓一些發育正常、有著床潛力之胚胎錯失成功懷孕的機會，殊為可惜。

於是近年來有愈來愈多的學者提出一些修正傳統流程的意見和作法。例如有許多人認為可以用輕度刺激的引卵方式避免對子宮內膜的不利影響，但是這種方式也同時喪失了同時可以獲取較多卵子及胚胎的優勢，魚與熊掌，兼得兩難。另一種可以採用的方式則是，既然無法同時兼顧，那麼就分開處理，意即誘導排卵歸誘導排卵，植入胚胎歸植入胚胎，橋歸橋，路歸路，來個分別處理，這樣好嗎？就現實面而言，求診患者當然希望縮短療程、減少花費，採用分開處理之模式雖然療程延長，如果真的可以增加成功機率仍可接受，但無法避免必需增加胚胎冷凍及解凍之步驟及費用。對人工生殖施術機構而言，以現行的評鑑環境下也頗難施行，原因是患者進入治療週期若無植入胚胎則懷孕成績就是零分，如果許多患者都是採用此種方式治療，該中心的成績勢必被拉低，在評鑑制度下就會被淘汰出局，無法繼續

提供治療照顧患者。非不得已，醫師也不願當然採用這種可能可以提高成功率的方式來治療患者。大家也都殷切盼望有朝一日評鑑成績的方式也可以更具彈性，可以同時考量到這種分開治療的情況。

話說回來，要能成功施行兩階段治療的最重要基礎是在於一個成功的胚胎冷凍技術。由於冷凍生物學及冷凍技術在近幾年來的突破性進展，使得卵子冷凍保存從以往定位在實驗性質的階段進展到目前已被接受為正規治療，其它像體外胚胎培養技術進步使得囊胚培養成功率提昇，囊胚冷凍保存及解凍後存活及懷孕率大幅進步。這些成就都是拜玻璃化冷凍技術進步之所賜。應用玻璃化冷凍保存胚胎可以減少胚胎之冷凍傷害，達成於解凍後仍可獲得與冷凍前幾乎相等品質之胚胎，也因此我們更有把握可以推遲植入胚胎的時間，等候一個良好的時機，在子宮內膜最適合接受胚胎時再進行胚胎植入。

取卵與植入在兩個不同週期施行的概念最早在2008年歐洲生殖醫學年會時由德國Griesinger教授提出。第一個隨機控制臨床研究由伊朗完成在2010年發表。2013年西班牙團隊綜合文獻在美國之生育及不孕期刊發表繪萃分析，結論是兩階段治療的持續懷孕率可達47.3%，相較於傳統方式之35.8%高出

11.5%(勝算比為1.32)。當然目前看到的是27至33歲相對較年輕族群的成功率有大幅提昇，至於其它情況之族群如年紀較長之患者是否也同等有效則仍有待更多的實證報告。

兩階段治療方式在某些臨床狀況下是必需的，譬如說患有某些癌症(如乳癌、淋巴瘤，骨癌等等)患者準備進行高強度之化學藥物療程，於療程結束後有卵巢功能嚴重受損之虞時，我們也可以事先進行取卵手術，再將其卵子(未婚患者)冷凍保存，或將卵子受精(已婚患者)後保存受精卵或胚胎。等待將來疾病治癒之後再接受解凍及胚胎植入。某些雖非癌症之內科疾病，如果需要進行可能傷害性腺功能的強力藥物治療時也同樣有生育能力保存的需要。另外如果患者對所給予之超排卵針劑反應特別強烈，有導致併發卵巢過度刺激症候群之虞時，最好也是延後胚胎植入，一來此種週期成功率確實會下降，再者如果幸運著床懷孕患者隨後發生過度刺激症狀亦會加重，病患不適期延長且重症風險增加，可以暫時放棄此週期懷孕機會，期待未來較為安全。此外兩階段治療方式對某些情況下之患者也許也是較佳之選項，譬如說患有重度子宮腺肌症之患者，在腺肌症發炎嚴重未獲緩解前勉強植入胚胎通常較易發生著床後流產之後果，所以可以先行冷凍胚胎，再以藥物或手術治療腺瘤，待病情改善後再植入胚胎。也許有人會希望先控制病情再

來施行人工生殖，但是藥物控制病情後常會使排卵反應變差，倒不如採用兩階段療法取卵效果較佳。同理，較高齡才接受人工生殖治療之患者亦然，爭取時間多進行幾回合之取卵，累積足夠數目之正常胚胎後再執行胚胎植入也是個較理想的策略。

最近還有一篇來自美國波士頓麻省總醫院，在2013年生育及不孕期刊發表的報告指出，在荷爾蒙反應過度之患者改以選擇性冷凍所有胚胎，再在後來之自然週期中完成解凍植入胚胎而成功懷孕者，相較於直接植入而成功懷孕者，有較少的風險發生胎兒發育過小以及母體發生妊娠毒血症(子癩前症)的機會。

簡單的結論是，接受試管嬰兒療程並不需要急著完成所有步驟，有朝一日(其實這個日子已經來臨了!)，我們可以經由藥物的調整，安心地使用促排卵針劑讓卵巢排卵功能盡情發揮，而不用擔心卵巢過度刺激症候群的發生，也可以順利將所有生殖實驗室製造出來的胚胎完善冷凍，保存數月至數年，再等候患者身心均達到理想狀況之後再來植入胚胎。可同時達到增加懷孕成功機率，避免過度刺激，減少流產風險並促進胚胎發育健康、減少孕期併發症之諸多好處。誰說試管嬰兒治療療程一定要在當個月內完成呢! ? +