



家庭計劃通訊

口服避孕藥的面面觀

楊 郁 譯

1. 【歷史】

口服避孕藥的想法，早在2000年前就有記載，但早期使用的汞、砷等對人有毒。直到廿世紀對女性卵巢賀爾蒙在排卵、懷孕時的作用較為了解，終於在避孕藥上有所進展。十七世紀末葉，德國 Regner de Graaf 醫師首先發現卵巢濾泡，250年後，威尼斯婦科醫師 Emil Knaner 發現了主宰女性性徵的賀爾蒙存在於卵巢中。

再經50年後，才將卵巢激素用於實際用途。早在廿世紀初期，德人發現如果在排卵後，除掉黃體，就無法著床懷孕；相反地，若將黃體一直保持，就不再排卵。口服避孕藥就以此為理論根據而發展。1921年，澳洲生理學家 Haberlandt 就曾建議由受孕動物卵巢的抽出物可用為口服避孕藥。

幫助著床懷孕的賀爾蒙名為黃體素；卵巢囊狀卵泡分泌，可促進動情期以利受精者名為動情素。這兩種賀爾蒙又證明為兩近似的化學構造，動情素含雌素酮類固醇、雌素三醇、雌素二醇等；後來黃體素也被分離出來。科學家們又研究注射此賀爾蒙對排卵之影響，發現口服動情素，不但可以減輕經痛，還可抑制排卵，經過不斷研究發展，終於將動情素與黃體素應用於避孕上。

2. 【作用方式】

女性生殖週期約為28天，期中會出一個卵子，並在子宮中形成利於胎兒的生長環境；若未受孕，血液和組織由子宮排出。其中變化錯綜複雜，大多數婦女只知最後排出者稱為「月經」，却不知此生理週期的目的為排卵，亦即於月經前14天，由卵巢之濾泡中出一個卵子。

動情素和黃體素主司此週期的變化，動情素由包含卵子之囊狀濾泡於成熟時分泌；黃體素小部分於排卵前由卵巢分泌，大部則於排卵後，由黃體分泌。

此二種賀爾蒙於血中所存成分的多寡，由腦部稱為釋出因子 (releasing factor) 的賀爾蒙控制，其由下視丘釋出，刺激腦下垂體發出訊號到卵巢控到動情素與黃體素的製造。

未受孕的生理週期，動情素和黃體素的含量天天改變，只要一種賀爾蒙濃度達到頂峯，就有迴饋抑制由下視丘發出到腦下垂體，傳遞訊號下達卵巢，抑制此賀爾蒙而增加別種賀爾蒙之分泌。如受精則動情素和黃體素一直保持高濃度沒有週期性尖峯的變動，因而抑制下次排卵，圖一即各種情況下賀爾蒙的情形。（註：該圖為月經週期，懷孕早期，和服用避孕藥的月經週期在子宮內膜、卵巢和血中賀爾蒙含量的比較）。

動情素幫助下視丘決定釋出因子的釋出時間，促進卵子生長成熟，刺激子宮內膜發育。黃體素在抑制下視丘的訊號，防止卵子於未成熟前即釋出，刺激子宮表面更進一步的發育。

這種動情素和黃體素混合的避孕藥作用和自然週期過程很類似；不過藥丸中的賀爾蒙取代了正常卵巢分泌的賀爾蒙，並抑制自然過程中，賀爾蒙分泌的尖峯時期，因而也抑制了腦中釋出因子，並抑制排卵。動情素抑制使卵子於濾泡中成熟的釋出因子；黃體素則抑制排卵的釋出因子，此二種賀爾蒙的混合，使自然過程中的兩大步驟均受到影響。

第二度避孕作用

避孕藥必須每天服用，因其於24小時內即被代謝，

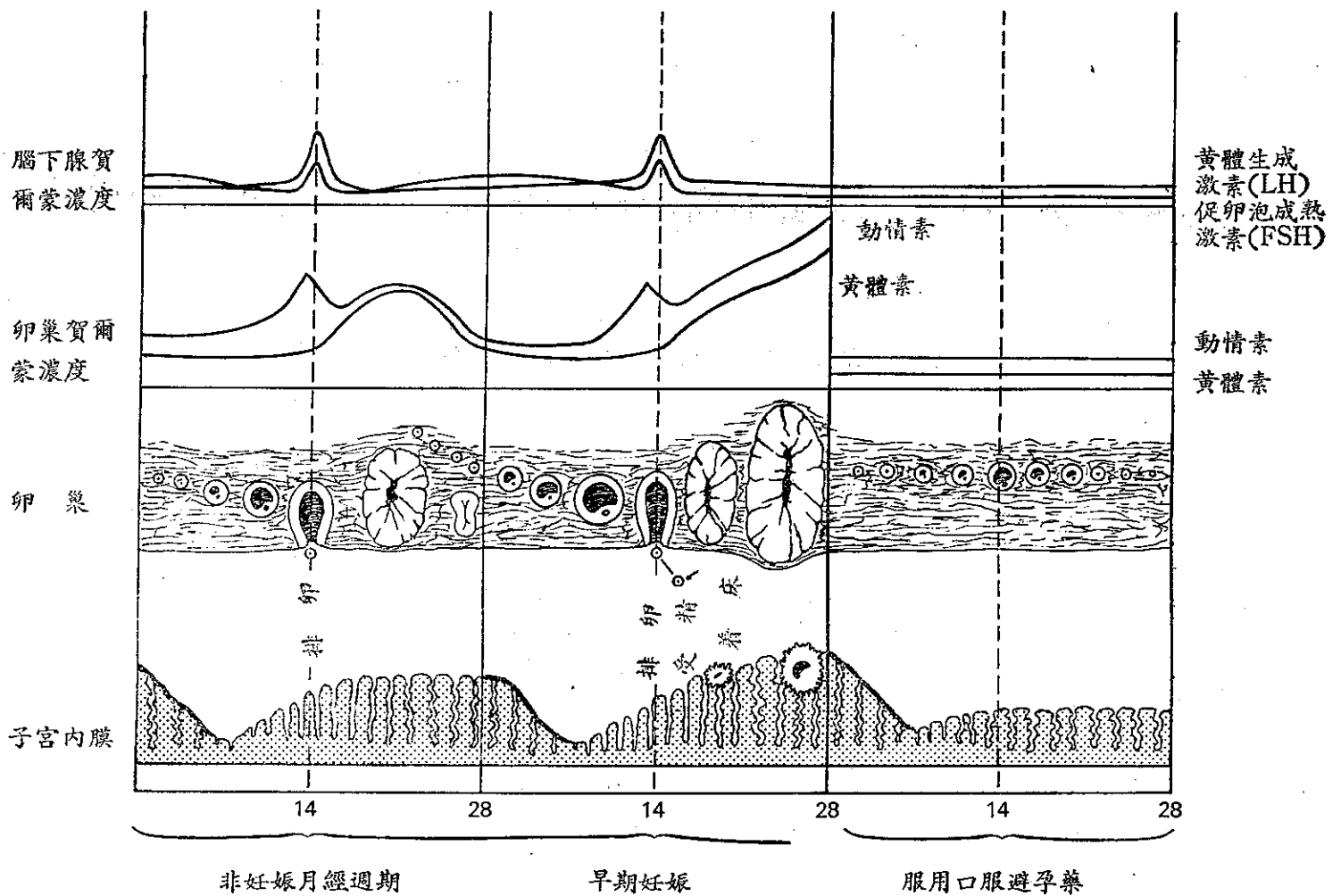


圖1 子宮內膜、卵巢和血中荷爾蒙濃度在非妊娠月經週期、妊娠早期、服用口服避孕藥月經週期變化的比較圖。

如果中途忘記服用，荷爾蒙分泌增多，將導致卵子成熟釋出。

類固醇藥片同時有二度避孕作用，即使排卵亦不會妊娠，例如，它可將正常排卵時分泌的水狀子宮頸粘液轉換成一種較濃的粘液，成為精子穿越的天然障礙。

同時，子宮內膜腺體變化較早發生，變化也較大。因此即使卵子釋出受精，子宮內膜情形也不適於著床和供給營養。

雖然只含黃體素的避孕藥也有這些二度作用，但因其不抑制排卵，故失敗率高於二種荷爾蒙混合的避孕藥。

此種混合藥丸的效果由洛克 (Rock)，賈西亞 (Garcia) 和平克斯 (Pincus) 三人以不妊夫婦試驗，測定於服用數月後是否會引起反彈作用 (Rebound phenomenon) 而排卵懷孕？結果非但排卵被抑制，有些婦女還發生與妊娠類似之症狀，如嘔吐、噁心、乳房腫大，月事則一直到停藥後才又重新發生，因此確定了口服動情素和黃體素在避孕方面的功效。同時身為天主

教徒的洛克醫師 (Dr. Rock) 認為這是一種合乎自然的避孕方式，可為天主教徒採用。

口服避孕藥於生理上調整人類生殖作用，這樣長期服用抑制腦下腺荷爾蒙週期性分泌，可能比數十年重覆的月經週期更合乎自然原則。例如：在古代尚無避孕藥時，一個精力充沛的婦女可能在她有生育能力之年，懷孕生產達十次，大部分時間她是處於經乳下無月經 (Lactational amenorrhea)，次大部分時間則處於懷孕期，只有相當短的時間有規則的月經週期，避孕藥抑制月經週期荷爾蒙的變化，可能因此更保持數千年來的生殖平衡，從這個生理的觀點，避孕藥並非干擾現代婦女的生殖生理，而是提供她調養、恢復的時間。

雖然避孕藥的作用和懷孕與哺乳無經期類似，但却絕不相同，例如其荷爾蒙是人工製造的，不因週期、個人而有適當地調整，因此在服藥時，人體仍然分泌著荷爾蒙。

進一步研究發現避孕藥影響心臟血管系統和許多代謝過程，由於這些變化和妊娠與哺乳時的變化類似，故

而要確定其是有害或有益，是否合乎自然是極其困難的。

3. 【效 果】

科學家從一開始就認為避孕藥比普通避孕法需要更詳細的觀察。所以首先應先確定其效果，繼而評定其接受使用率與暫時性副作用，第三則應證明長期使用的安全性。

其實欲證明荷爾蒙類避孕藥的效果並不困難。而避孕藥並不像普通藥物由少量漸進服用；相反地，它却是由大量開始服用，而後慢慢減量直到有效最低需要量。很可能因為墮胎在各個研究國家，仍不是合法的，為避免失敗導致意外懷孕，只好採取這種方法，因此最初的口服避孕藥，其黃體素的含量高達後來證明為最低需要量的10~20倍，而動情素的含量也高達最低需要量的2~3倍。

於計測效果之先，理論與實際使用效果應有個分別，理論效果即毫無差錯或疏漏的服用避孕藥，實際使用效果即實際生活中在有所差錯或遺漏情況下的效果。理論上，口服避孕藥效果極高約達99.9%，換句話說，規律使用下，每年每千個婦女中不會有多於一個人懷孕。雖然近來有些新藥比前面所提之99.9%效果較低，動情素與黃體素混合藥丸仍是理論上效果最佳的避孕藥。

使用效果的主要關鍵在於適當而長期按照規定服用。在美國以妊娠率來顯示其效果，每年約有0.7%到7%左右懷孕；在開發中國家，都市則每年有2.6%的妊娠

率；鄉村則因供給來源不定，或不慣於每天服藥，或因並不真心實行家庭計畫，因此懷孕率可能較高些。

另一效果測定法即測其持續使用率或服用者下次懷孕的間隔或是愛用率 (Prevalence rate)，持續一年者約有65~80%，二年者40~70%，比較起來持續率低於子宮內避孕裝置。另一方面如果給予自由選擇的機會，婦女喜歡採用避孕藥，其愛用率高。並且採用避孕藥的婦女年紀較輕，生產次數少，意圖延長生育間隔而非永久不孕，所以對其價值的評估不宜太過呆板，更何況許多夫婦於生殖之年時，常由一種避孕法又換用另一種，變動性大。

目前，大家都已同意口服避孕藥是可逆性避孕法中失敗率最低的，效果已不成問題。而目前的問題在於短期使用的副作用，長期使用的潛在危險性以及如何減少危險性而增加其對健康的助益。

討論避孕藥對健康的助益，應考慮妊娠的問題。在產婦死亡率高的地區，有效的避孕方法如口服避孕藥者比起不用避孕方法或其他效果較差的避孕方法，對婦女的生命要安全好幾倍。(表一)

人類生殖的適當年齡和次數，在世界各地都相同，數十年來的研究，母親約廿來歲，每胎間隔2~3年，生育二到三個孩子，孩子將會最健康，最聰明。避孕藥就是普遍用來間隔生育，促使孩子們適時出世，因而促進母子健康。

雖然過去十年中，開發中國家在產婦和胎兒死亡率

表一 已開發國家和開發中國家，妊娠、避孕等有關的死亡情形 (每年100,000名15~44歲婦女發生率)

開 發 國 家					
節 育 方 法	每 100 婦 女 年 估 計 失 敗 率	方 法 失 敗 而 妊 娠 數	因 妊 娠 而 死 亡 數	因 避 孕 方 法 的 估 計 死 亡 數	妊 娠 死 亡 及 避 孕 死 亡 總 數
不用避孕方法	0.0	60,000	15	0	15
口服避孕藥	1.0	1,000	< 1	3	< 4
子宮內避孕器	3.0	3,000	< 1	1	2
保險套及子宮隔膜	20.0	15,000	4	0	4
開 發 中 國 家					
節 育 方 法	每 100 婦 女 年 估 計 失 敗 率	方 法 失 敗 而 妊 娠 數	因 妊 娠 而 死 亡 數	因 避 孕 方 法 的 估 計 死 亡 數	妊 娠 死 亡 及 避 孕 死 亡 總 數
不用避孕方	0.0	60,000	300	0	300
口服避孕藥	2.0	2,000	10	3	13
子宮內避孕器	3.0	3,000	15	1	16
保險套及子宮隔膜	20.0	15,000	75	0	75

有顯著的降低，但與已開發國家仍有距離。這些差異除了因較佳的生活環境，產前檢查，產科技術外，最主要地還是因為計畫生育使生產數大幅下降。

1960年後，美國和加拿大婦女大量使用口服避孕藥，同時產婦和胎兒死亡率也大幅下降。到1972年前美國有15%，加拿大有25%婦女使用此法，同時美國產婦死亡率由1960年之每十萬活產中有37.1死亡降到1973年的15.2；胎兒死亡率則由每千名活產中有26個降到17.2個。加拿大胎兒死亡率由每千個27.3降到15.5，而產婦死亡率也由每十萬個45降到11。兩個國家的出生率也同時下降，但是產婦和胎兒死亡率的下降還大於生育率的下降。當然有許多因素促成如此急遽的下降。如輸血的普遍，抗生素的使用，剖腹生產，和產前護理進步等，但是口服藥對此下降也有很大的貢獻。

4. 【副作用】

就婦女們的立場來說，避孕藥的副作用可以約略區分為二：一是偽懷孕 (Pseudopregnant) 的症狀，因其類似懷孕與哺乳，二為與月經週期直接有關的症狀。

偽懷孕症狀包括有噁心、嘔吐、頭暈、頭痛、乳房腫痛、水腫和體重增加等，以上為動情素過多所致。他如食慾增加，倦怠、抑鬱、和某些形式的體重增加等乃因黃體素過多所致。英國1970年調查以往服用過避孕藥或目前正在服用者如下：

症狀	報告百分率 %
噁心	16
抑鬱	13
體重增加	13
頭痛	12
流血	11
呼吸困難	3
頭暈	2
其他	25
無	39

據報告頭痛是最易出現者。而其中停用婦女所經歷的一種或多種症狀，約為持續使用者的兩倍。

經過實驗統計，所有的症狀多在服用避孕藥後第一個週期出現。

Greenblatt, Swyer 和 Little 利用各種藥物使50%婦女延後月事達20天。由以上結果發現Norgestrel是最有效的助孕素，Ethinodiol diacetate 和 Norethindrone acetate次之，Norethindrone 與 Norethynodrel則為效力最低者。Norethynodrel 有很高的動情素作用的原因乃因其於體內先代謝為動情素再排泄所致

。Norgestrel 和 Norethindrone acetate 則先形成抗動情素與男性荷爾蒙作用。

Ethinyl estradiol 和 Mestranol 用為口服避孕藥時，於抑制排卵時，前者作用強於後者。若稍加點動情素，可使某些黃體素作用增強2~3倍。

現在使用的避孕藥多是動情素含量於50mcg以下，而且若於晚上睡覺前或晚飯時服用，可使許多症狀如噁心等消除。

如由動情素過多引起的症狀，如噁心、嘔吐和白帶等，可以試用動情素成分較低的藥丸；如有流血，可能因動情素成分較低所致，可換用成分高的藥丸，或者每天服二片也有效，但如此經常導致婦女困惑及月事不規則。

偽懷孕症狀大多出現於起初幾個月內，內分泌系統調節之後應該會自行消失，除非症狀逐漸加重或持續不消失，否則應該鼓勵婦女們多用幾個月，這樣比由一個方法隨意再換用另一個方法來得有益。

除了類似懷孕的症狀外，有些人還有月經週期上的變化，大體而言，口服藥在月經週期上生理和心理的影響應該是好處多於害處。大部分的婦女會有更規律的週期，經期縮短、血量減少、腹部不適降低，並可能減輕全部或部分的經前緊張。

少數平常就有的問題，如功能不正常的流血，經血過多，子宮內膜炎等，服用避孕藥可能迎刃而解，這並不奇怪，因為口服藥可消除正常時荷爾蒙分泌尖峰，而使得較平衡的荷爾蒙的濃度。同時，服用避孕藥後，經血流量有減少趨勢，由於不排卵，內膜腺體和血液供給不全充分發展，因此月經量減少，尤其是服用低劑量避孕藥，因為經血量和荷爾蒙降低差異有關。依研究，50到70%的婦女在服用避孕藥後經血減少，大部是減少前兩天的分量（平常這兩天分量最多）約達1/3。經血減少對婦女帶來不少便利，對貧血如缺鐵性貧血的婦女更有治療上的意義。

少部分的婦女患有子宮內膜炎，服用避孕藥後，症狀有很大的改善。子宮內膜炎是一種嚴重的婦科疾病，可導致不孕，每月都會鬧經痛、性交痛、不規則流血，甚而導至卵巢癌，於嚴格監督下用避孕藥治療極為有效，使用 Enovid 有百分之70到95，Norlutin 有百分之85的個案情況有改進。

雖然口服避孕藥對於許多婦女生理有好處，但也對某些婦女有害，因而使她們停用。

副作用大多是因為劑量較高而引起的，以後逐漸減量，因而由1960年到1965年的停用率也逐漸減少。但是

由於公眾對避孕藥安全性的杯葛，使停用率下降趨勢因而減慢，例如1967到1970年間，避孕藥引起栓塞性血栓形成症的報告發表後，雖然劑量下降，但停用率仍三倍於繼續使用率。

有許多副作用仍與停用避孕藥有關，如頭痛、頭暈、噁心等。不正常的流血在某些國家可能影響他們的性交，參加家庭儀式，甚而準備食物等。相反地，在另一些國家則認為經血多是維護健康，經血減少反使毒素積存在體內，導致頭痛而不願使用避孕藥。但是開發中國家婦女已學習適應口服避孕藥。

除了短期服用引起的輕微副作用外，更重要的是長期使用所導致的許多問題。1960年代，臨床醫師們提出可能發生的問題，如偏頭痛、癲癇、視力減退、性慾減低、血壓改變、血塊凝結、腫瘤、皮膚刺激、關節肌肉痛、葡萄糖耐力改變、碳水化合物含量改變等。由於缺乏發生率的資料，沒有人能確定以上的問題是否避孕藥引起的。

有段時間認為服用避孕藥者比非使用者更易患有眼疾，但經過研究，並無差異。追蹤未來性研究雖然可供給資料，但太過複雜和困難，尤其是癌症，要十年以上的時間才能完成，這期間婦女可能無法追蹤失去下落，或再懷孕，換用別種避孕方法，或離婚、喪夫、死亡等，從事這種研究的醫師可能調職、失去興趣、死亡等而失敗，其他太稀有的症狀也因無法大量收集資料而失敗。

由於追蹤未來性的研究 (Prospective study) 既發人力、時間又花費金錢，回溯性個案控制研究 (Retrospective case control study) 可用以代替，即將一群可能因服避孕藥而發生問題的婦女與另一群同樣年齡、胎數、未服避孕藥者互相比較，個案選擇要謹慎，非服用者必須是沒用過或非因任何理由故意避免使用避孕藥者。

5. 【血栓栓塞症】

許多研究公佈，避孕藥可能與血栓栓塞症，血壓變化有關，可減少良性乳部疾病，和功能性卵巢囊腫；但與冠狀動脈疾病或乳癌，子宮與子宮頸癌等沒有關係。

經過英美的研究，服用避孕藥者比非使用者發生血栓栓塞症的機會大五到十倍，幸好其發生率與嚴重性成反比，腿部表淺性靜脈炎雖常發生但不易危及生命，腦栓塞雖然可能致命，却極少發生。

避孕藥與靜脈栓塞症發生率的關係，依此病的形式、動情素含量、使用者的年齡、種族和是否吸煙有關，英美所得資料如下：

※避孕藥增加腿淺部靜脈炎約百分之五十，即每年十萬個婦女中約200到300個婦女發生。

※靜脈栓塞方面，約增五到六倍的危險，即由每十萬婦女，由20個增到110個。

※腦血管方面，危險數由3增到9；英皇家醫學院的回溯性調查，發現其危險性增加四倍，即每年十萬人中，由10個增到40個人。

※關於冠狀動脈疾病，並無特殊證據顯示有關聯，目前只限於猜測而已，如果真有關係，也可能要好幾年才會出現。

於動情素與黃體素混合的避孕藥中，大家都認為主要是動情素引起血液凝固的問題。英藥品安全委員會和皇家醫學院發現以約50mcg動情素來替代高劑量，腿部深部靜脈栓塞減少約25%淺部栓塞則更不易發生。血栓栓塞和服藥時間長短無關，而停用後患症機會不比非使用者高，因此不管是什麼變化，都是可逆性的。

雖然根據研究，深部靜脈栓塞與年紀、胎數、社會階層或吸煙等沒有直接的關係，但淺部栓塞確與服用避孕藥及年齡增長有關。肺栓塞對超過35歲服用避孕藥的婦女，危險性三倍於35以下者。種族差異方面，則黑人婦女少於白人。抽煙可能也是因素之一，尤其對腦充血靜脈栓塞也有可能。

嚴重的腿部血栓栓塞症在英美發生機會很少，因口服避孕藥導致此症而死亡的報告，十萬名服用者中有三名，並與年紀有關。今日由於藥量減低，已使發生率更為減少，在開發中國家，發生的機會比英美更少。

截至目前的研究，仍欠缺確實的實驗診斷法以預測誰真正有危險，以致仍欠實際，而事實上靜脈曲張與懷孕也都可能引起栓塞，而不只是口服避孕藥而已。

6. 【對血壓的影響】

英、美婦女使用避孕藥，長期後似有血壓上升的傾向，尤其是收縮壓影響較大。由於自1960年代早期即已發現，因而有許多文獻記載，大部分記錄收縮壓約上升5到7 mmHg，舒張壓則上升1到3 mmHg。依加州Walnut Creek的研究，以升到140/90來比較，剛開始使用者比非使用者有多1到1.5倍的可能性：

非使用者 (%)	過去使用者	使用者
7.8	6.7	13.9

在研究頭三年後，使用者比非使用者血壓升高比竟增加六倍。

非使用者%	過去使用者	使用者
0.9	1.1	6.2

以上兩圖表統計均曾作年齡調整，以防年紀大者血壓較

高而影響正確性。

同樣的，英皇家醫學院也有增加到2.59倍的統計，在頭一年血壓升高率還在百分之一以下，但到第五年升高率已達第一年升高率的2.5倍。

由以上兩種研究可發現，從未使用者與曾用過一段時間而停用者並無顯著差別，可以證明血壓的變化是可逆性，通常在停用後一到三個月，血壓就回復到以前的程度，而另由美國的研究顯示血壓變化乃是動情素所致。

由以上的資料，並無證據顯示避孕藥對健康生命有何絕對的害處。少數婦女血壓也許會升到140/90的高血壓狀況，此時應該即刻停藥；若是已有高血壓、抽煙又加上服用避孕藥會增加中風的機會。多數婦女血壓雖上升，都在正常範圍之內。Spellacy和Birk發現，雖然有的人血壓上升，但也有以前患有高血壓，服用避孕藥之後，血壓反而下降的病例。

黑人婦女與有高血壓家族史的婦女比較容易在服用避孕藥後發生高血壓，原因至今仍不明白。如果一個婦人在懷孕時，曾有過高血壓，則當她服用避孕藥時，血壓也會升高。

由以上資料，我們知道在推廣家庭計畫中，若是有足夠的裝備和受過訓練的專業人員，在服用藥物前後量取血壓，將是有益的；另一方面，如果沒有足夠的人手、裝備時，也不必認為是推廣避孕藥的一大障礙，於大部分血壓的變化乃由妊娠所致，只有百分之五由避孕藥引起的。

輕微的高血壓，沒有什麼症狀，嚴重的高血壓症狀多在好幾年後出現，如頭痛、頭暈、倦怠、神經質、失眠、心悸、衰弱、流鼻血等，若服用避孕藥者有以上的症狀出現就該建議他及早拜訪醫師。

本來認為預防高血壓，應在服用避孕藥二到三年後，停藥一段時間。但是皇家醫學院發現如此一來，妊娠比高血壓的機會還高，通常服用避孕藥只有百分之五會引起高血壓而且都是可逆性的，偶而停藥，對不發生高血壓的95%毫無價值，對發生高血壓的5%毫無降低的趨勢；而另一方面，比起意外的懷孕和臨時換用他種避孕藥的致病率等毫不計算。

7. 【防腫瘤作用】

乳癌、生殖系統癌症與長期使用類固醇荷爾蒙有關，許多生殖系統腫瘤的發育、生長因荷爾蒙濃度而異，其中關係複雜，各種荷爾蒙在各種濃度和各種腫瘤，因器官不同和婦人生育史有不同的作用。

在美國有 $\frac{1}{4}$ 的婦女死於癌症，而其中的 $\frac{1}{4}$ 死於乳

癌。英國約每20個婦女中有一個死於此症，美國每18個中有一個死於此症。在先進國家此病極普遍，但在開發中國家則較少。由於此病在避孕藥引起的癌症中佔最多，因此些許的影響均極有意義。如圖2，1965~1969美國婦女各式癌症發生率。

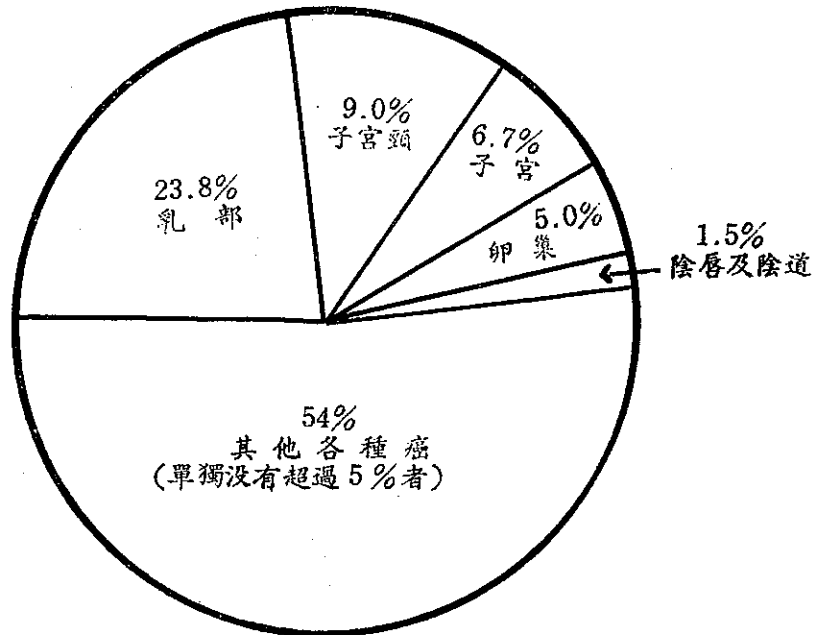


圖2 美國婦女各式癌症發生率 (1965—1969)

乳部良、惡性瘤與荷爾蒙極有關係，避孕藥使許多使用者乳暈變黑、脹感、經前不適等。1969年，Hertz研究避孕藥對乳癌的作用，他指出：動情素是人類致癌因子之一，而且乳癌在青春期的前的小女孩與卵巢切除後的婦女從未發現過；在男性，外來的動情素與男性乳癌可能有關。致癌因子可能在人體潛伏達十年到卅年之久，直到癌症暴露。由於那時候對避孕藥長期作用的調查很少，因此Hertz認為在臨床上應注意，以為更進一步的研究。

自從這個報告發表後，英美立刻研究乳部疾病與避孕藥的關係，國際間的合作也立行展開，雖然這些研究不能完全解答目前的問題，但是仍然對避孕藥的好處與保護作用，提出再一次的保證。

1968年由理查爵士主持的回溯性調查，無論良、惡性瘤，用避孕藥者發生率均下降，但只有良性瘤的降低差異是顯著的。結論如下：

目前的結果是對避孕藥的再次保證，並無證據顯示使用避孕藥與40歲以下的婦女乳癌發生率有關。事實上，反而對此年齡群的良性乳疾有防護作用。據資料所示，此保護作用可在使用避孕藥二年的婦女群中見到，他們與未使用者比較，必須入醫院做乳房切片者只有 $\frac{1}{4}$ 而

已。

英國的追蹤未來研究也認為服用口服藥後，乳部良性瘤並無增加趨勢，尤其良性瘤在服用二年以上的婦女，有階梯式的下降。(圖三)

霍金斯大學也對更年期後以動情素治療和接受口服避孕的女性做比較，在良、惡性乳疾使用避孕藥者並無增加。同樣的，由腫瘤與死亡紀錄看來，服用避孕藥的婦女也沒什麼顯著的增加。

直接觀察使用口服藥者與非使用者乳房切片，連專家也無法區分。可惜的是，乳房致癌因子這方面的研究少有進展。這種疾病的發展又極慢，潛伏期長，而且至少有些幾種乳癌懷疑可能是由良性乳部疾病轉化而成，據大紐約健康保險計畫研究三萬名婦女的結果，乳癌與從前患過囊腫、良性瘤、感染、膿腫、腫塊等乳房疾病確有關聯。

其他研究報告估計曾患良性乳疾者，發生癌症的危險性增加3~4倍。因此避孕藥之抗乳房良性疾病的作用，日後可能用於減少惡性癌之利。

一項國際性流行病學研究，計有七個地區(美、日、臺灣、巴西、瑞士、英國威爾斯、捷克)，證明乳癌在較進步的國家如美國較為普遍，而在開發中國家較少的原因，並不如原來認為的孩子多或長期哺乳所致，而與婦女第一次懷孕的年齡有關，第一次懷孕於18歲以前者乳癌發生率約為35歲以上的1/3。至於口服避孕藥於其中所佔地位如何？至今仍不確定。

Mac Mahon 總結說：“目前最可靠的假說是乳癌致病率與初經過後一年動情素代謝情形有關。”Vassey、Doll 和 Sutlon 在討論乳癌與避孕藥時亦說：這些良性乳疾於月經週期中因荷爾蒙的變動而異，由於避孕藥控制了荷爾蒙的自然波動，可能對這些病的發生有些影響。

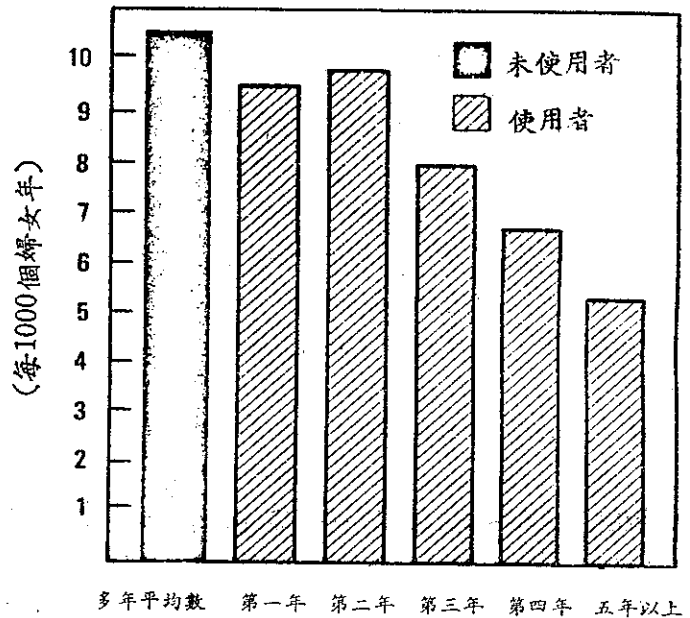
由於避孕藥減低乳部疾病的事實，使得以此防護乳癌，燃起了一點希望，此種可能性的實現，應該不遠了。

年輕時性活動多，服用避孕藥促使子宮癌發生之說並無根據。雖然1969年確有一報告提及使用避孕藥的婦女的原位癌發生率比用他種機械性障礙避孕法婦女高，但其並未顧慮易患子宮頸癌的年輕婦女，性活動較多，也更易選用避孕藥。1970年，另一研究也報告使用避孕藥婦女子宮頸細胞異常增殖較多(日後有的也許會轉為惡性)。但日後許多調查報告，却認為避孕藥和子宮頸癌並無顯著的關聯。

依皇家醫學院資料從服藥與否方面來說，服用避孕

藥者至今只有八個子宮頸惡性瘤病例，未使用者則有二倍病例。從子宮頸異常增殖方面來說，則抹片細胞異常的有5.2%為使用避孕藥者，5.2%為從前使用過者而4.5%從未使用過。但這些比例包含有發炎與真正細胞不正常者，因此沒有真正可信的證據顯示避孕藥增加子宮頸癌前期的危險性。

圖3 未使用避孕藥及使用者依使用時間的病發生率比較(每1000個婦女年)



避孕藥與子宮癌也沒有關聯，事實上子宮良性纖維肌瘤和卵巢囊腫與乳部良性疾患一樣，於服用避孕藥的婦女發生率較低，雖然患纖維肌瘤的婦女較少選用避孕藥，但可能仍有防護作用，也有卵巢囊腫服避孕藥而消失的病例，甚而在推廣口服避孕藥後，美國的子宮癌和子宮頸癌的發病率與死亡率都有所降低。

8. 【其他情形】

除了上述諸問題外，其他還有糖尿病、肝病，胆囊疾病，泌尿系疾病和陰道分泌物、皮膚刺激，胎兒異常等問題存在。

1960年代中期，發現使用避孕藥的婦女15~40%發生葡萄糖耐性和因素林代謝的改變，使大家懼怕可能因此而發生糖尿病。經過Wynu和Doar不斷研究，發現此種“類固醇式糖尿病”於停藥幾個月內會自然地回復正常。一小部分婦女原本就有潛伏性糖尿病，或有糖尿病家族史，或肥胖婦女均可能在服避孕藥後引發糖尿病。患有糖尿病的婦女發現避孕藥更加重他們的病情，但由於妊娠所引起的問題更嚴重，所以他們仍在醫師監

督下服藥避孕。對其他婦女來說，則避孕藥與糖尿病的可能性毫無關係。

在許多開發中國家，肝病、黃疸非常普遍。由於懷孕婦女服用腎上腺皮質酮或合成性類固醇（Corticosteroid of anabolic steroid）的婦女較易患有胆汁積鬱性黃疸，避孕藥也可能有同樣的作用。斯堪地那維亞和智利有曾患黃疸或患過妊娠癢症的婦女，服用避孕藥引發黃疸的報告。泰國的初步研究也認為婦女服用避孕藥，肝蛭病率並未增加。雖然藥物可能改變胆汁排出功能、酵素濃度，多少也影響肝細胞構造，但在停藥後，這些變化都會回復正常。

自1973年10月起，英、美共有有31個服用避孕藥發生肝腫瘤的病例於各醫學雜誌發表，雖然其中只有二例是惡性，但良性瘤也可能因流血過多而致命不能忽略。

肝臟疾患在英、美仍很稀有，也未進行研究患病率是否增加，或開發中與已開發國家有何不同。由於理論上類固醇荷爾蒙可刺激腫瘤生長與其他肝疾發生，因此服用避孕藥的婦女若於腹部發現腫塊，宜立即求醫治療。

避孕藥似乎與胆囊炎胆結石發生率增加有關，1973年波士頓藥品鑑量報告：經開刀證明，每年未服避孕藥婦女胆囊患病率約每10萬個中有79個，服用者則有二倍之多—158/10萬，英皇家醫學院也有同樣的研究結果。

由於性荷爾蒙減少胆汁排出，使服用避孕藥者，膽固醇排出減少，積存於膽囊中沈澱下來，這些情形可能直接與服避孕藥時間長短和黃體素分量有關。

據英美研究，泌尿系感染在服用避孕藥婦女有25到50%增加的可能性，其中病人沒有什麼症狀。陰道分泌物也約有增加50%的可能性，雖然性交頻繁與吹毛求疵的報告，可能有所誇張，但這些情況多與長期使用高分量動情素有關。（子宮頸癌則與高劑量黃體素有關）

從首次使用避孕藥，就有婦女皮膚症狀，感染和其他不正常變化出現，依皇家醫學院統計，下列的發病率增加：

- 日光過敏症，每年 53/10 萬，增加四倍。
- 玫瑰疹，每年 100/10 萬，增加四倍。
- 濕疹，每年約 70/10 萬，增加二倍。
- 黃褐斑，每年約 70/10 萬，增加 50%。

另一方面，青春痘和皮脂腺囊腫却減少，可能是動情素保護作用所致，每年至少有 1/500 受益。

美國兩項研究發現，懷孕期間用性類固醇，可能增加四肢異常（手臂、腳、指、趾之缺失等）和其他脊椎、肛門、心臟、氣管、食道和直腸異常，這些可能和測

驗懷孕時用的黃體素有關。觀察家指出，這些母親本來也許生殖系功能較高，或受外來荷爾蒙而致不平衡。人口協會認為即使這些結果是正確的，每十萬個意外妊娠中也不過只有七個異常而已，而每年一百萬個使用者中，只有一個發生意外妊娠，所以機會非常微小。

9. 【家庭計畫推廣上所需的研究】

經過15年來的使用，世界對這種藥與其副作用，已有許多了解。早期對此方法的熱情支持，在六十年代中葉雖曾一時為血栓栓塞症的報告所壓抑。今天，這些問題已因更大的益處而需要更現實的考慮。除了避孕外，改善月事不規則，消除缺鐵性貧血和在生殖系之防腫瘤作用，都是值得考慮的益處。更進一步說，由於有效的間隔和計畫生育，更使母親與嬰兒死亡率大幅降低，也是功不可沒。

現在五千萬個口服避孕藥使用者中一半是在開發中國家，而其數目將會再增加。但只有少數研究工作在這些地區進行。其中尤其是避孕藥是否增加瘧疾、肝蛭、血吸虫等寄生蟲疾病的研究太少，因為這些在開發國家極稀有，英、美對這方面一點研究都沒有。

由於醫學上認為在熱帶地區即使開刀後，血栓症仍很稀少，因此避孕藥的副作用如心臟血管方面的高血壓，血栓症等可能在開發中地區較已開發地區少，所以研究其發生機會在兩地區是否相同，也是很重要的。

營養因素也是值得重視的，一方面，有些人因避孕藥可能有礙於維他命B6和葉酸的代謝而對肝功能有害；另一方面，患有缺鐵性貧血與營養不良者，則因間隔生育和減少經血量而獲得改善。28片型的避孕藥中就有鐵劑(75mg ferrous fumarate)和維他命等其他添加物。

哺乳也造成問題，在開發中國家，母親哺乳既增進健康而且維持嬰孩生命。動情素與黃體素混合藥可能減低母乳質量，因而不適合哺乳的母親。

在家庭計畫實際推行工作上，副作用仍是避孕藥停用的因素，國際間對於各種不同混合方式與劑量的副作用的研究是必需的。

由於醫師們無法預測服用避孕藥的婦女將來會發生何種問題，而許多複雜的流行病學研究又需要記錄任何危險性，因此在醫師缺乏的地區，是否需要避孕藥處方，令人懷疑。因此許多國家正推行沿門分送，或鄉村雜貨店裏銷售，或由助產士分派之法。如此一來，就必需要有新式包裝說明使用者明白其作用及使用法，同時要訓練許多非醫師人員從事追蹤及指導服務。這種以社區為主的推廣方式，其優劣之處值得進一步的研究。