



家庭計劃通訊

口服避孕藥對內分泌的影響

譯者：林清祥

〔本文原題：Endocrine Effects of Oral Contraception，載國際婦產科學報 (International Journal of Gynecology and Obstetrics)，一九七九年第十六卷。〕

作者 Macheod，曾任加拿大達魯西 (Dalhousie) 大學內分泌與不孕症門診部主任，現任職於福雷瑟 (Blanchard Fraser) 紀念醫院。

譯者林清祥，曾任省家庭計畫研究所資料處理室主任，現任東海大學電腦中心副教授。

本文就口服避孕藥的兩項不良副作用，即：停用口服避孕藥後無月經或月經障礙，以致不排卵而可能影響婦女的生殖能力問題，和血液中催乳激素過多症與微小及巨型腫瘤等的關係，就現有文獻及作者本身的研究結果，加以分析討論。

服用口服藥除避孕外，尚有下列益處：即可減輕月經過多、良性乳房疾病、經痛、缺鐵貧血症、經前緊張、以及卵巢囊腫等之病症。

一、前言

自從口服避孕藥上市以來，對所謂的「內分泌影響」已有許多人做過翔實的報導和研究。基本上這些報告可分為兩大類：第一，是有關視丘下體、卵巢系統的，有關乳房和婦女生殖器官的；第二，是和其他內分泌腺體的實驗室試驗間接有關的，或者對這些腺體本身有直接影響的。

抑制腦下垂體促性腺激素的分泌在目前被認為是避孕類固醇 (Contraceptive steroid) 最重要的作用。同時，避孕類固醇可能直接抑制由視丘下體產生的性腺激素誘發物質 gonadotrophin-releasing factor) 的說法，也獲得大多數的人同意。有關外生類固醇 (exogenous

steroid) 對卵巢和子宮內膜影響的研究報告很多，也未引起爭論。這些類固醇作用在子宮頸的黏液 (cervical mucus) 上，使其一直保持稠濃不足量的狀態，因而延緩精子的前進。此外，也可能改變子宮和輸卵管肌肉的運動性 (motility)，以致精子和卵的輸送有所變化。

以往的研究證實，服用口服避孕藥的婦女，其卵巢機能並沒有因為外生促性腺激素之投藥而消失。以人工合成的促性腺激素之誘發荷爾蒙製劑的種種刺激試驗，現在已經可以研究出，在長期內或短期內服用合成類固醇的情況下，促性腺激素的垂體儲備量 (Pituitary reserve of gonadotropin)

究竟有多少。儘管情況不同，試驗的結果儲備量都是正常的。

自從 1971 年以來，研究的結果證實催乳激素 (Prolactin) 是一種蛋白荷爾蒙，和人的或其他動物的生長荷爾蒙不同。問題是到底自然的或合成的動情素會不會增強催乳激素的分泌？雖說乳房可能變得更疼痛，但這很可能和口服藥中的動情素成分有關。此外哺乳的情況發生變化，乳汁分泌量減少，乳質改變。至於口服藥對子宮頸和陰道是否有長期性的影響，並沒有什麼證據可言，倒是服用口服藥的婦女，其乳房發生良性疾病的可能性却大大地降低。

口服藥對其他內分泌腺體也沒有直接的影響，這些腺體包括：腎上腺、甲狀腺、副甲狀腺等。但是對於在實驗方法中如何量度血清中這些荷爾蒙參數 (hormone parameters) 的技術却有重大的影響，因為它直接影響到血液循環中荷爾蒙附帶的傳遞蛋白 (carrier protein) 量的增加。

二、服用口服避孕藥的優點

根據英國皇家醫師公會 (Royal College of General Practitioners) 在 1968 - 1971 年間所出版的研究報告，因為服用口服藥而可獲得的好處，大部分是屬於女性內分泌方面的 (參考文獻 26，以下同)。這些包括月經過多症、良性乳房疾病、經痛、缺鐵貧血症、經前緊張，以及卵巢囊腫等的發生率顯著的降低。必須特別注意的一點是，這些好處常常是醫生對一個婦女提供有關避孕的諮詢服務中，額外要考慮到的幾個因素。

三、服用口服避孕藥可能引起的副作用

因服用口服藥而引起的副作用，最引人關切的有兩種，很可能與內分泌有關 (endocrinologically induced)，不只醫界人士重視，一般報章雜誌也爭相報導。第一種是：停藥後無排卵而引起無月經以及不正常的月經，可能使曾服用口服藥但目前停用的婦女，其將來的生育力受到影響。第二種是：血液中催乳激素過多症 (hyperprolactinemia)、無月經和微小甚至巨型的腦下垂體腺腫 (micro or macro-pituitary adenoma) 的形成之間的關係。對於正在服用口服藥的婦女來說，有什麼事會比在報章雜誌上讀到會因此而使自己的生育力

受損，甚至長出腦瘤來這樣的事更悲慘呢？基於這項關切，本報告將特別注重這些問題。

1. 停藥後無月經 (PPA; Postpill amenorrhea)

1966 年 Shearman 第一次提到婦女停藥後持續相當長時間的無月經現象 (27)。截至 1970 年，在英國的醫學文獻中有 84 個這樣的病例 (11.12.18.21.25.27.37)。從此以後，有關這類因醫療而節外生枝的症候 (iatrogenic syndrome) 的研究結果發表的很多，其中有許多認為服用口服藥和隨後的無月經的現象有因果關係。但是必須時時切記的一點是這些研究的資料，大多數來自特殊的或專業的團體 (診所)，常常沒提到這些研究對象或個案由何處來 (type of referral of practice)，或者從什麼樣的婦女當中抽選出來的。這種症候 (以下簡稱 PPA) 的真實發生率仍然不太確定，約在停用口服藥婦女的 0.2% 到 2.2% 之間 (4.6.7.9.19.20.24.32)。其中大多數發生率的計算方法也不盡相同，而且只有極少數是由前瞻性的 (Prospective) 方法取得資料的 (譯註 1)。

2. 自然續發性無月經 (Spontaneous secondary amenorrhea)

如果口服藥和無月經之間確實有因果關係存在，那麼在同一個母全體中，PPA 的發生率應該比自然續發性無月經 (以下簡稱 SSA) 的發生率為高。不過有關 SSA 的正常發生率的資料，能找到的不多。1961 年 Drew 的報告中指出，在極端特別的婦女群中，SSA 的發生率在 1.9% 到 100% 之間 (3)。這些婦女包括正常的婦科病患、精神病患、要修道的婦女 (women entering religious life)、集中營中或等待行刑的女犯人。1972 年以來，有三個前瞻性的研究 (20.24.33) 指出 SSA 達六個月的發生率在 0.06% 到 0.80% 之間。同樣的，這三個研究的資料也在不同的情況下蒐集。其中本文作者與其同仁的研究 (20)，在本文後半部將再詳細討論，是一項前瞻性研究，調查凡是在一年中診斷過病歷達六個月之久的 PPA 或 SSA 病患，住在加拿大沿大西洋岸一帶的醫師。第二個是美國的 Treloar (33) 從 1935 年就已經開始，到現在仍在進行的一系列研究，對象是 2700 位婦女，在生育期間的月經週期記錄研究得來的。他所報告的發生率為

0.1%，應屬可信。第三個是 Petterssen 及其同仁 (24) 在 1973 年發表的報告，資料是向 2000 位住在瑞典厄普沙拉 (Uppsala) 鎮經由隨機抽選出來的婦女郵寄調查問卷表所獲得的。在同一個母全體中，其 PPA 的發生率與 SSA 相比由相等到甚至高出五倍之多。

對於這個問題，很可惜英國的前瞻性研究無法提出有用的資料 (26,36)，原因是資料量太少和一些因素本身互相糾纏不清 (a variety of confounding factors)。我們似乎只有等待研究對象更多的前瞻性研究完成之後，才能確定這樣的因果關係是否存在。

根據英國的兩項前瞻性研究，停藥後婦女生育力恢復的情形，不論未生育的婦女或者經產婦，和對照組的婦女在同一段時間之內幾乎完全一樣

。這兩項研究中的一項，對照組的婦女所使用的避孕方法是子宮內避孕器 (IUD) 和阻隔法 (保險套或子宮帽等)。所以，就某一方面來說，這和口服避孕藥與 SSA、不孕症、甚至腦下垂體微小腺瘤的形成有因果關係的說法剛好相反。

引發 SSA 的病因素 (etiologic factors) 很多，包括感情上的衝突、環境變遷、體重驟增或驟減、真正的內分泌疾病、和以前的月經記錄等等。其中最重要的是無月經發生之前，月經不正常的發生率，這可能是以上提及的各種因素有關的一種症狀。

表一所列的是各項研究中有過 PPA 或 SSA 達六個月的婦女，她們在服口服藥之前曾經有月經不正常的百分比，其中兩項研究的無月經期間達一年之久 (28,29)：

表一 有過 PPA 和 (或) SSA 病歷達六個月的病患，以前曾有月經不正常記錄的百分比

研究者	PPA	SSA
Macheod 等 (20)	53.3	42.5
Starup (30)	55.0	-
Golditch (7)	41.1	-
Fries 等 (5)	56.0	-
Furuhjelm 與 Carlstrom (6)	35.4	-
Steele 等 (31)	63.0	-
Shearman 與 Smith (29)	29.1	-
Van Campenhout 等 (35)	55.8	-
Ingerslev 等 (13)	30.0	46.0
Jacobs 等 (14)	42.3	30.0

從 1972 年開始，大家一致認為約 50% 的 PPA 病患在服用口服藥以前都有過相當嚴重的月經不規則病歷。在三種研究報告中 (13,14,20) 發現和口服藥無關的 SSA 病患，其月經不正常的發生率也和這個比率差不多。問題是為什麼在有月經不正常病歷的婦女當中，有一些特定的人不適合服用口服藥 (這些人包括為了治療經痛、多毛症、和月經過多而服用口服藥的)，答案可由以下這段討論比較各種不同的治療方法來求得。

3. 無月經、乳漏、和催乳激素有關的因素，以及腦下垂體腫瘤

在 Shearman 的研究中，初期研究對象的病患中有過 PPA 病歷的婦女，最常見的臨床上的毛病 (clinical abnormality) 是乳漏 (galactorrhea)，佔 40% (27)。不過 Shearman 和 Fraser 在以後的研究中指出 (28)，在一大群有過無月經病歷的婦女中，SSA 和乳漏的關係顯示有乳漏的比例很穩定，約佔 20%，不管以前是否服用口服藥。相反的，March 等人最近的研究指出 (22) 停藥後發生乳漏的婦女，比不服口服藥而有乳漏的婦女，得到垂體腺腫的比例要高出很多。不過這個結論並未獲得最近另外兩個類似研究的支持 (14,35)。

在 1977 年的報告中，Jacobs 等人發現 (14)

有PPA的婦女得血液中催乳激素過多症和垂體腫瘤的比例和SSA的婦女差不多，或甚至更低。Van Campenhout 等人的研究則指出(35)，PPA婦女和未服口服藥而有乳漏或無月經的婦女，得腦下垂體腺腫的發生率並無統計上的顯著差異。

表二說明催乳激素有關因素和無月經之間的關係。有趣的是，不管無月經的原因(PPA或SSA)，或發生期間的長短(六個月或十二個月

)，和它有關的乳漏之發生率，在所有列在表二的研究中，都很接近，只有一個例外(22)。至於無月經和血液中催乳激素過多症的關聯，這些研究的發現，大抵也類似。其餘的報告中，腦下垂體腺腫的發生率，在PPA群中較低。1972年以後，PPA和SSA患者發生腦下垂體腺腫的比例一直在增加，由0%到26%。

表二 無月經、催乳激素有關因素，以及腦下垂體腺腫之間的關係(PPA係指停藥後無月經，SSA指自然續發性無月經)

研究者	個案數	乳 漏		血液中催乳 激素過多症		腫 瘤	
		患 者	百分比	患 者	百分比	患者	百分比
Shearman 和 Smith (29)	230						
PPA	96	20	20.8	-	-	6	2.6
SSA	134	29	21.6	-	-	-	-
Shearman 和 Fraser (28)	136						
PPA	46	19	41.3	18	39.0	3	6.5
SSA	90	30	33.3	35	39.0	10	11.0
Van Campenhout 等(35)	125						
PPA	86	31	36.0	24	28.0	11	12.7
SSA	39	39	100.0	-	-	16	41.0
Marshall 等(23)	24						
PPA	24	4	16.6	8	33.0	6	25.0
SSA	0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Jacobs 等(14)	131						
PPA	52	-	-	13	25.0	4	7.7
SSA	79	-	-	22	35.4	12	15.0
March 等(22)	191						
PPA	69	-	-	-	-	18	26.0
SSA	122	-	-	-	-	16	13.0
Fries 等(5)	75						
PPA	75	12	16.0	-	-	1	1.3
SSA	0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Starup (30)	31						
PPA	31	5	16.0	-	-	0	0.0
SSA	0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

※此兩項研究無月經發生期間為12個月，其餘均為6個月

表三說明有過無月經和乳漏病歷的婦女罹患腦下垂體腺腫的發生率。正如同所預期的，腫瘤的發生率在PPA或SSA的婦女，比一般人高多了，從6.5%到41.0%。腦下垂體腺腫發生率的

升高，尤其是服用口服藥之後，引起很大的爭論。但是已知的研究資料並沒有證據指出。PPA患者的腺腫發生率較高。發生率之所以較高，也許是因為目前檢查這種微小腺瘤的技術大有進步，也

可能是我們對於腫瘤有關因素的了解比以前更多的關係。

現在由於催乳激素測定 (prolactin assay) 和新的X-光技術的使用，特別是複斷層攝影術 (polytomography)，使我們可以檢查出直徑只有1-10公厘(毫米)的微小腺腫。至於

這些腫瘤究竟是否因為口服藥中的動情素成分而引起的，目前還是一個未知數。

有些研究者認為用以診斷這種微小腺腫所發現的若干情況，也存在於相當多的正常人中。更可能的情形是，婦女因PPA和乳漏，而查出腦下垂體腺腫，其實這些腺腫早在服用口服藥之前就

表三 無月經及乳漏病患之腦下垂體腫瘤發生率 (PPA指停藥後之無月經，SSA則為自然續發性無月經)

研究者	發生腫瘤之	
	病患數	百分比
Marshall 等 (23)		
PPA (個案數 = 24)	6	25.0
SSA (個案數 = 0)	0	0.0
Keye 等 (16)		
PPA (個案數 = 55)	9	16.4
SSA (個案數 = 0)	0	0.0
Van Campenhout 等 (35)		
PPA (個案數 = 31)	11	32.3
SSA (個案數 = 39)	16	41.0
Shearman 和 Fraser (28)		
PPA (個案數 = 46)	3	6.5
SSA (個案數 = 90)	10	11.0
Jacobs 等 (14)		
PPA (個案數 = 52)	4	7.7
SSA (個案數 = 79)	12	15.0
March 等 (22)		
PPA (個案數 = 69)	18	26.0
SSA (個案數 = 122)	16	13.0

已存在，只是當時沒有發現而已。一旦服用口服藥，由於外生荷爾蒙的刺激，這些婦女一定會有消退性出血 (withdrawal bleeding)，當然就沒有臨床上的理由要去找是否有腫瘤的存在了。同時必須要注意的一點是，驗屍報告 (autopsy) 指出，不論男女，這種微小腺腫的發生率在9%到22%之間，而腦下垂體腺腫留在婦女體內，一生中可能一直保持不變，無需治療。反對這個說法的人認為，不論是合成的或自然的荷爾蒙都會引起催乳激素量的升高 (elevation of prolactin)，可是只有一小部分的婦女會如此，而且升高也很有限。還有人說，在動物實驗中，尤其是小老鼠 (不是猴子或大老鼠) 的實驗，證實了口服藥會引發腦下垂體腺腫。英國的藥品安全委員會 (The Committee on Safety of

Medicines) 發現 (2)，小老鼠如果餵以口服避孕藥的各種成分，其腦下垂體腺腫的發生率確有升高。不過這種情形只發生在四個類屬 (strains) 中的一個，且和劑量有關。在實驗中，餵老鼠的劑量為人類服用的十倍。

由種種臨床上的和內分泌學上的研究看來，似乎沒什麼明確的發現可以指出PPA和與口服藥無關的SSA的差異。至於無月經和乳漏，或血液中催乳激素過多症的關聯，這句話也可以這麼說。PPA可以解釋為是因為視丘下體系統受到抑制之後無法恢復原狀，但這也只發生在一小部分的病患身上而已。最近有人認為PPA和由於卵巢動情素而引起的下視丘正面回饋功能失效 (a failure of positive feedback by the hypothalamus by ovarian estrogens) 有關，可

能需要接受治療。不論是那一種情形，婦女的催乳激素量的升高為什麼會導致無月經，我們還不清楚。因為即使發現了微小腺瘤，但是這樣小的腫瘤根本不可能摧毀腦下垂體組織 (tissue) 到一個相當大的程度，而且也不至於阻斷下視丘和腦下垂體的關聯。

無月經可能是因為中樞神經系統的神經傳導所不可少的鄰苯二酚胺 (catecholamine-dependent CNS neurotransmission) 的改變所引起的，進而導致促性腺激素和無排卵的周期變化消失 (a loss of cyclic changes in gonadotropin and anovulation) 了。如果安得孕 (clomiphene citrate) 常常無法促使那些身上有腫瘤但仍能對促性腺激素的誘發荷爾蒙有正常的激素反應 (gonadotropin response) 的婦女排卵，或者外生的動情素也無法引起這些婦女的促性腺激素量升高 (surge)，都表示可能是下視丘這個層次 (level) 或更高層次的功能失效 (defect)。

有關卵巢機能 (ovarian responsiveness) 就血液中催乳激素過多症對促性腺激素的影響而言，研究的結果頗不一致。以產後婦女為對象的研究，卵巢機能不是正常就是稍為減低。要是對象是那些有過無月經和血液中催乳激素過多症病歷的婦女，結果是排卵作用和黃體功能 (corpus luteum function) 都正常，而其餘的人不是排卵比較不正常，就是有黃體期缺陷 (luteal-phase function)。所以，就已知研究結果，我們可以說，和催乳激素升高 (elevated prolactin) 有關的無月經，可能和血液中催乳激素過多症對下視丘或卵巢機能的影響有關。

四、無月經的治療 (Management of Amenorrhea)

關於自然續發性無月經如何治療的問題，最近不少頗富經驗的專家學者提出詳細步驟的報告。雖然內容細節或稍有差異，原則則大致相同。現在大家都了解這其中最苛求的兩種檢查是關於血漿中催乳激素濃度的測量和腦下垂體窩 (pituitary fossa) 的放射線照相。同時，如果刺激卵泡的荷爾蒙 (FSH; follicle-stimulating hormone) 升高，也可能表示是早期的卵巢機能不全 (premature

ovarian failure)。如果血漿中的黃體生成激素荷爾蒙 (LH; luteinizing hormone) 升高，則不論血漿中雄性激素升高與否，也可能表示是多泡性卵巢症狀 (polycystic ovarian syndrome)。如果婦女不能生育的話，則更需要做其他的檢查了。

目前大家也有一致的看法，那就是如果沒有巨型腫瘤 (macroadenoma)，多重的腦下垂體刺激試驗 (multiple pituitary stimulating tests) 也檢查不出什麼結果來。但是如果催乳激素量升高，就表示非做 X-光斷層攝影不可了。最重要的一點是，凡是患有血液中催乳激素過多症的婦女，每隔半年或一年必須追蹤一次做臨床檢查、血漿測定 (plasma assay)，和腦下垂體斷層攝影。

Chang 等人在 1977 年發表的一篇研究報告中 (1) 指出，在 25 位有乳漏、無月經和腦下垂體腺腫的婦女當中，20 位曾經服用口服避孕藥。這項報導當然很令許多人不安。由於許多其他重要因素在報告中都沒提到，例如：這些研究對象是從那裏來的，研究者的主要目的又是什麼，都不知道，因此這篇報告本身沒有理由警告一般的外行人小心提防口服藥和腦瘤的可能關聯。

有關停藥後無月經如何處理這個問題，已出版的各種研究報告互相矛盾，要評斷誰是誰非，實在很困難。有人說 PPA 很難治療，又有人說 PPA 治療後的懷孕率 and 不服口服藥的 SSA 患者治療後的懷孕率差不多。以下談到的是作者從 1968 年 7 月開始到 1975 年 6 月為止，診療有過 PPA 病歷六個月久的婦女的經驗，地點在加拿大新蘇格蘭省哈里法克斯市達魯西大學內分泌和不孕症門診部。

因為 PPA 而轉介到我們這個門診部來治療的 139 位婦女當中，有 60 位被認為是經過治療的 (treated)，79 位沒有經過治療 (untreated)。所謂沒有經過治療是指婦女本人並不想懷孕，或者在三個月觀察期間內懷孕，或月經自行恢復。這些沒有治療的 79 位婦女當中，在服口服避孕藥之前接近一半 (49%) 的人，有過月經不正常的現象，另一半的人 (51%) 則正常。

在 66 位經常追蹤的個案中，有 20 位自然懷孕，其中的 16 位在第一次和第二次檢查之間懷孕，她們算是沒有經過治療，或自然痊癒的。另外有 13 位月經自行恢復，但並不想生育而採用口服藥

之外的其他避孕方法，所以自然痊癒率達 50% (20 + 13) / 66)。因為在這 66 位婦女中，只有 26 位希望懷孕，所以說，在完全沒有任何治療情況下的懷孕率仍高達 77% (20 / 26)。

剩下的 33 位沒有治療的患者中，25 位有其他的病理，可以解釋出為什麼會發生無月經：6 位有腦下垂體腺腫，3 位有甲狀腺疾病，5 位有嚴重的神經性食慾缺乏症，3 位有早期的卵巢機能不全，2 位有很嚴重的精神沮喪而必須住院治療；6 位有多泡性卵巢疾病，是由其他的診斷方法查出來的，這些方法包括血清黃體生成激素荷爾蒙 (serum LH)，睪丸素酮 (serum testosterone)，和組織學的檢查。

再剩下的 60 位婦女因為不孕而希望立刻治療的，有 47 位以 Cis-Clomid 或 Clomid (美國辛辛那提市 Merrell-National 藥廠出品) 治療，其中 6 位服用兩個周期 (cycles) 之後不再服藥，因為已改變主意不想懷孕，且月經也恢復而深感滿意。另外其中的 41 位當中，有 32 位後來懷孕了 (懷孕率達 78%，和未經治療的那一群婦女幾乎完全相同)。在這 32 位懷孕的婦女中，有 17 位是服了兩個周期的 Cis-Clomid 之後懷孕的，有 8 位是停服這種藥後的第一個周期內懷孕的，有 3 位是以 Cis-Clomid 和人體絨毛性促性腺激素 (human chorionic gonadotropin) 混合服用期內懷孕的，但是却有 4 位對這兩種藥物以高劑量投藥均無反應，反而以人體腦下垂體促性腺激素 (human pituitary gonadotropin) 連續投藥之後才懷孕的。

最後剩下的 13 位 (60 - 47) 婦女當中，一位有結核性子宮內膜炎，12 位有血液中催乳激素過多症，但其中有 10 位經過以加拿大魁北克 Sandoz 藥廠出品的 Parlodyl (CB154) 治療後，也懷孕了，懷孕率同樣是 77% (10 / 13)！這個研究的結果可以使我們下這樣一個結論：只要患者希望懷孕，又得到適當的檢查和鼓勵，那麼不管是用不用什麼特殊的治療方法，懷孕的機率都是一樣的。所以，我們也可以說，如果不包括那些顯然和無月經有密切關聯的病理原因，有過 PPA 或 SSA 病歷的婦女，她們的懷孕率和一般正常的婦女還是非常接近的。

五、結 論

毫無疑問的，服用口服避孕藥的婦女，除了達到避孕的目的之外，大部分還得到相當多的益處，這些包括：月經過多、良性乳房疾病、經痛、缺鐵貧血症、經前緊張，以及卵巢囊腫等等毛病的發生率，大大的減少。

不過，停藥後的無月經真實的發生率究竟多高仍然不能確知，大概在 0.2% 到 2.2% 之間。對每一個案來說，當然不能把無月經完全歸咎於口服藥；至少有 50% 的婦女在開始使用一種避孕方法之前有月經太少的情形，所以服用口服藥之後會有無月經的現象，只不過是繼續以前的情況而已。

就我們所知，PPA 的病因 (etiology) 仍然模糊不清。一般相信是動情素和黃體素的混合物對下視丘的影響而引起的，但這還不能解釋出原因來。早期的研究指出，有些 PPA 患者有乳漏的現象。催乳激素測定的技術現在已經很普遍，在要了解控制這種激素的分泌過程中是否有不正常的情形發生，血液中催乳激素過多症顯然是一個比乳漏更為妥當的指標。要是發現有乳漏的現象，或有血液中催乳激素過多症，這個婦女就必須做鞍狀窩 (sella turcica) 的 X - 光斷層攝影。

目前沒有證據顯示服口服藥的婦女，其發生腦下垂體腺腫的可能性比從來都不吃口服藥的婦女為高。但是由於近三年來發展出的血漿中催乳激素濃度的測量技術和腦下垂體 X - 光斷層攝影術這樣進步的方法，正說明了為什麼不論是 PPA 患者或 SSA 患者，她們的腫瘤發生率都比以前高 (譯註 2)。無月經的自然痊癒也非常的高。同時，如果經過適度的檢查，以不太激烈的治療方法 (moderate treatment modalities)，要達到懷孕的目的，效果很不錯。嚴格控制下的長期前瞻性研究，雖然在世界各地正在進行之中的已有少數幾個，我們仍然需要更多這類的研究以期將來能提供我們對這些問題更正確，更肯定的答案。

六、譯 註

1. 所謂前瞻性的 (prospective) 研究係指資料之取得是由個案停藥開始就加以記錄一切發生的情形。相對的，有所謂回溯性的 (retrospective) 研究，是研究人員向停藥已有相當時間的婦女

，問到以前所發生的情況，婦女僅憑記憶加以回答，而可能有記憶錯誤的情形，資料本身的完整與否、正確度等等值得懷疑。

2. 也就是說，因為以前還沒有這樣新的技術和方法

，即使婦女長了腫瘤也查不出來，所以所報告的發生率自然比現在低。

[本文承台中市李清曉醫師及東海大學生物系林俊義、化學系林碧堯二教授之協助，特此誌謝——譯者識。]

參 考 文 獻

1. Chang RJ, Keye WR Jr, Young JR, Wilson CB, Jaffe RB: Detection, evaluation and treatment of pituitary microadenomas in patients with galactorrhea and amenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 128:356, 1977.
2. Committee on Safety of Medicines: Carcinogenicity Tests of Oral Contraceptives, p 23. Her Majesty's Stationery, London, 1972.
3. Drew FL: The epidemiology of secondary amenorrhea. *J Chronic Dis* 14:396, 1961.
4. Evrard JR, Buxton BH Jr, Erikson D: Amenorrhea following oral contraception. *Am J Obstet Gynecol* 124:88, 1976.
5. Fries H, Nillius SJ, Pettersson F: Epidemiology of secondary amenorrhea: II. A retrospective evaluation of etiology with special regard to psychogenic factors and weight loss. *Am J Obstet Gynecol* 118:473, 1974.
6. Furuhjelm M, Carlstrom K: Amenorrhea following the use of combined oral contraceptives. *Acta Obstet Gynecol Scand* 52:373, 1973.
7. Golditch IM: Postcontraceptive amenorrhea. *Obstet Gynecol* 19:903, 1972.
8. Haesslein HC, Lamb EJ: Pituitary tumors in patients with secondary amenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 125:759, 1976.
9. Halbert, DR: Anovulation following use of oral contraceptives. *NC Med J* 9:379, 1971.
10. Heston WE, Vlahakis G, Desmukes B: Effects of the anti-fertility drug Enovid in five strains of mice, with particular regards to carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 51:209, 1973.
11. Homesley HD, Goss DA: Menstrual dysfunction following use of oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 35:734, 1970.
12. Horowitz BJ, Solomkin M, Edelstein SW: The oversuppression syndrome. *Obstet Gynecol* 31:387, 1968.
13. Ingerslev M, Jeppesen I, Ramsing E: Secondary amenorrhea and oral contraceptives. *Acta Obstet Gynecol Scand* 55:233, 1976.
14. Jacobs HS, Knuth UR, Hull MGR, Franks S: Post-pill amenorrhea—cause or coincidence? *Br Med J* 2:940, 1977.
15. Kar AB, Chandra H, Kamboj UP, Chowdhury SR: Effects of long term cyclic oral administration of Enovid on the genital organs of prepubertal female rhesus monkeys. *Indian J Exp Biol* 3(2):69, 1965.
16. Keye WR, Chang RJ, Jaffe RB: Prolactin secreting pituitary adenomas in women with amenorrhea or galactorrhea. *Obstet Gynecol Surv* 32:727, 1977.
17. Kleinman RL (ed): Systemic Contraception. International Planned Parenthood Federation, London, 1973.
18. Kotz JL, Dodek OI: Syndrome of anovulation following the oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 98:1065, 1967.
19. Larsson-Cohn U: The length of the first three menstrual cycles after combined oral contraceptive treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 48:416, 1969.
20. Macleod SC, Mitton DM, Parker AS: *Ann R Coll Physicians Surg Can* 4:25, 1971.
21. MacLeod SC, Parker A, Perlin I: The oversuppression syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 106:359, 1970.
22. March CM, Kletzky OA, Israel R, Davajan V, Mishell DR: Amenorrhea, galactorrhea and pituitary tumors: postpill and non postpill (abstract). *Fertil Steril* 28:346, 1977.
23. Marshall JC, Reed PI, Gordon H: Luteinizing hormone secretion in patients presenting with post-oral contraceptive amenorrhoea: evidence for a hypothalamic feedback abnormality. *Clin Endocrinol (Oxf)* 5:131, 1976.
24. Pettersson F, Fries H, Nillius SJ: Epidemiology of secondary amenorrhea: I. Incidence and prevalence rates. *Am J Obstet Gynecol* 117:80, 1973.
25. Rankin RP: Prolonged anovulation subsequent to oral progestins. *Am J Obstet Gynecol* 103:919, 1969.
26. Royal College of General Practitioners: Oral Contraceptives and Health. Pitman Medical, London, 1974.
27. Shearman RP: Amenorrhea after treatment with oral contraceptives. *Lancet* 2:1110, 1966.
28. Shearman RP, Fraser IS: The impact of new diagnostic methods. *Lancet* 1:1195, 1977.
29. Shearman RP, Smith ID: Statistical analysis of relationship between oral contraceptives, secondary amenorrhoea and galactorrhea. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 79:654, 1972.
30. Starup J: Amenorrhea following oral contraceptives. *Acta Obstet Gynecol Scand* 51:341, 1972.
31. Steele SJ, Mason B, Breth A: Amenorrhea after discontinuing combined estrogen-progesterone oral contraceptive. *Br Med J* 4:343, 1973.
32. Taylor RN Jr, Berger GS, Treloar AE: Changes in menstrual cycle length and regularity after use of oral contraceptives. *Int J Gynaecol Obstet* 15:55, 1977.
33. Treloar AA: Variations in the human menstrual cycle. In *Proceedings of a Research Conference on Natural Family Planning*, Warrenton, VA, January 23-26, 1972 (ed WA Uricchio, MK Williams), p 64. Human Life Foundation, Washington, DC, 1973.
34. Treloar AE, Boynton RE, Belin BG, Brown BW: Variations of the human menstrual cycle throughout reproductive life. *Int J Fertil* 12:77, 1967.
35. Van Campenhout J, Blanchet P, Beauregard H, Papas S: Amenorrhea following the use of oral contraceptives. *Fertil Steril* 28:728, 1977.
36. Vessey MP, Wright NH, McPherson K, Wiggins P: Fertility after stopping different methods of contraception. *Br Med J* 1:265, 1978.
37. Whitelaw MJ, Nola VF, Kalman CF: Irregular menses, amenorrhea and infertility following synthetic progestational agents. *JAMA* 195:780, 1966.