



家庭計畫通訊

荷爾蒙避孕針劑與美國管理當局的 長期論戰結束了嗎？

林淑慧譯

本文譯自 Michael Klitsch: 「Injectable Hormones and Regulatory controversy: An End to the Long-Running Story?」 Family Planning Perspectives, vol.25, No.1 January/February 1993. 譯者畢業於國立台灣師範大學衛生教育研究所，現任省家庭計畫研究所技士。本文獲The Alan Guttmacher Institute 同意翻譯為中文，並承國立台灣師範大學衛生教育研究所呂榮教授審稿，特此致謝。

一、前言

西曆1992年10月29日，美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration，以下簡稱FAD)正式核准狄波(Depo-Provera，學名

Depot Medroxyprogesterone acetate，簡稱DMPA) 為美國合法使用的荷爾蒙避孕針劑。DMPA的製造廠商Upjohn公司，二十五年前即向FDA申請銷售許可，管理當局的這項決定，雖然結束了Upjohn公司長久以來的等待，但是有

關DMPA的爭議，並未因此平息下來，這些爭議引發一系列科學與倫理上的問題。

二、背景介紹

荷爾蒙避孕針劑是一種抑制排卵作用的黃體脂酮(Progestins)，目前已有九十個以上的國家使用DMPA，全世界約有數百萬婦女正在使用中。儘管有不少婦女在注射了150mg的DMPA後的五個月內(有的更久)不會排卵，但一般而言，在正規劑量下，DMPA的有效作用期約為三個月左右，使用一年的懷孕率約0.3%。婦女在月經週期的第一週內，接受第一劑的意外懷孕率最低，若在月經週期的後半段才給予第一劑，那麼發生注射後，仍然排卵的可能性將會增加。

使用避孕針劑最常見的副作用是月經的改變。第一年内，婦女可能會有極不規則的經期間出血，也有不少婦女發展為無月經，若繼續使用下去，長期無月經的可能性更為顯著。雖然在注射後的這三個月內，有一些方法可以改善不規則出血或點狀出血的問題，且出血問題也會隨著藥效的衰退而逐漸消失，但月經困擾仍然是婦女停止繼續使用避孕針劑的最普遍原因。

長期性的抑制排卵與萎縮子宮內膜作用(造成無月經的主要原因)，往往是長期使用避孕針劑的結果，而這兩項作用，會導致生育能力的恢復遲滯。有關生育力回復的研究顯示，停用避孕方法的二年後，DMPA的使用者較口服避孕藥的使用者不可能懷孕；而就停用後短期內的生育能力論，避孕針劑也較其他方法不易恢復。使用避孕針劑的婦女，往往也和服用口服避孕藥者一樣，出現使用類似荷爾蒙製劑的副作用，例如：體重增加、暈眩、頭痛與憂鬱等症狀。但因避孕針劑藥效較長，使用者縱使立即停用，也無法馬上

減輕上述症狀，故其副作用更為惱人。

三、美國食品藥物管理局與DMPA管制史

在美國，DMPA有一段不算短且頗為複雜的管制歷史。1967年，Upjohn公司在進行大約1300個婦女的實驗研究後，即首次向FDA申請DMPA做為避孕針劑的銷售許可。當時DMPA已被認定是緩和子宮內膜癌的藥物，也曾用來預防異常分泌的產生，但不久之後，即發現DMPA並沒有預防異常分泌的效用。基於DMPA會延長無月經進而影響未來生育力回復的顧慮，FDA要求Upjohn公司提供更多的資料，包括DMPA對骨骼之沈澱作用與癌症風險的動物試驗。

1972年，DMPA的動物試驗資料顯現出嚴重的問題。二隻小獵犬接受了將近四年高劑量的DMPA後，引發了侵犯性的乳房結節。1973年，針對這項發現，FDA的婦產科顧問委員會顧及DMPA的累積效應，認為若將其做為避孕針劑，應僅適用於不能利用其他方法避孕的少數婦女。1974年4月，當FDA擬定了上述決定之際，北卡羅來納州民主黨眾議員L.H.Fountain籌辦了一場公聽會。會中，演講者提出癌症發生率的有關資料，以及DMPA使用者可能增加罹患原發性子宮頸癌危險性的警告。此後FAD發起一系列的委員會和附屬委員會議。委員會在1975年的一項報告中，再次贊同DMPA的上市許可。

1977年，FAD致力於評估DMPA與子宮頸癌及乳癌關係的研究。當時，另一項新的研究報告指出，暴露在DMPA的胎兒，可能增加先天性缺陷的危險性。這麼多爭議性的問題，FDA遂在1978年拒絕了DMPA做為避孕針劑的這項申請，而在Upjohn公司的申訴下，成立公共質詢委員會出面處理有關的爭議。

不久之後，一項為期十年的動物試驗發現，接受高劑量DMPA的兩隻猴子，出現子宮內膜癌

的情形。質詢委員會評估這些資料後，在1983年舉辦了有關DMPA的公聽會。1984年，該委員會發表一份報告，認為當時所獲得的資料，並不能確保DMPA的安全性與有效性。1986年，Upjohn 公司竭盡所能來推翻這些不利的結果，但是得到的卻是必須等到進一步有關的研究資料出現時，再提出申請銷售核可的機會。

1991年，世界衛生組織(WHO)主持的幾項有關DMPA與癌症關係的研究報告陸續發表出來。大部份的研究結果，平反了DMPA是致癌因子的罪名。於是，Upjohn 公司再次向FDA提出准予DMPA做為避孕針劑的申請，1992年6月19日，FDA的生殖與婦女健康藥物顧問委員會(Fertility and Maternal Health Drugs Advisory Committee)為了Upjohn 公司這次的申請，舉行了一場公聽會。在公眾評論與最近幾年的研究結果發表之後，該委員會一致贊同DMPA的上市許可。四個月後，FDA正式核准了這項申請，並在稍後的11月份中，FDA與Upjohn 公司達成下列協議——詳細標示使用須知，以及上市後仍有進一步研究的需要。

四、DMPA與癌症危險性

原先有關DMPA可能致癌的顧慮(尤其是乳癌與子宮內膜癌)，主要係緣於動物試驗的結果。有一些倡用DMPA的人士認為，把出現在小獵犬的侵犯性乳房結節，以及猴子的子宮內膜癌結果，套在人類生理反應的適切性，相當值得懷疑。進行婦女接受DMPA避孕針劑的大規模實驗，似乎是解決這項疑惑的唯一辦法。

另一項顧慮，是由於很多開發中國家使用DMPA的因素。WHO乃在1979年開始以病例對照研究法，進行跨國際的DMPA與癌症關係的

研究。利用得自肯亞、墨西哥和泰國(此三國使用DMPA的情形相當普遍)的資料，檢視DMPA與乳房、子宮內膜、肝臟、卵巢及子宮頸等各種癌症的可能關係。

(一)乳癌：

WHO主持的檢視DMPA與乳癌關係的研究，包括了896位病例組與11890位對照組，其中使用過DMPA者各佔12.5%與12.2%。整體而言，全部研究對象罹患乳癌的危險性，並未因使用DMPA而有顯著增加(相對危險性為1.21，未達統計顯著水準)。使用三個月或更少月份的婦女(意指僅接受一劑避孕針劑者)罹患乳癌的危險性較未使用者高出67%(相對危險性為1.67，達統計顯著水準)；但在使用DMPA較長一段時間的婦女身上，並未發現罹患乳癌的危險性有顯著增加情形。研究結果同時顯示，使用DMPA者，其前四年罹患乳癌的危險性約為未使用者的二倍(2.02)，但僅在35歲以下初次被診斷是乳癌的婦女，其罹患乳癌的危險性有顯著增加的情形(2.19)。

研究者認為DMPA如果是腫瘤促動物質，那麼使用者罹患乳癌的危險性應該會隨著使用時間的增長而穩定地增加，亦即使用DMPA愈久的婦女，得乳癌的機會愈大。然而研究發現卻出現相反效應——使用時間最短者得乳癌的機會最大。研究者指出，這樣的研究發現最適合以下的概念——DMPA可能會刺激原已存在的腫瘤，並縮短察覺腫瘤的時間，但不具有誘發新腫瘤成長的作用。

(二)子宮內膜癌與子宮頸癌：

儘管動物試驗顯現DMPA與猴子的子宮內膜癌有關，但基於猴子與人類生理上的迥異，以及人類的子宮內膜並未發現類似發生在猴子身上的特殊癌細胞，是故，DMPA與人類子宮內膜癌的關係，已為大多數研究者所反駁。另一方

面，DMPA會刺激母猴子宮內膜細胞的增生，但對人類產生的主要作用，反倒是促使子宮內膜萎縮。此外，DMPA(較大劑量)已被證實是治療子宮內膜癌的藥物；甚至有關研究也證實口服避孕藥與黃體脂酮合併使用，可抑制子宮內膜癌的生長。然而，截至WHO的研究完成之前，尚未有其他的研究者採用病例對照研究法，檢視使用DMPA與子宮內膜癌關係的研究。

WHO進行的DMPA與子宮內膜癌關係之病例對照研究中，研究對象包括了122位罹患子宮內膜癌的泰國婦女與939位控制組。研究結果發現，曾經使用DMPA者有80%的機會較未使用者更不可能罹患子宮內膜癌(相對危險性為0.21)。研究者根據這項研究發現表示，DMPA至少具有和口服避孕藥一樣的保護效應，並做了以下的論述：這項研究尚無足夠的證據支持DMPA可能導致人類發生類似猴子子宮內膜癌之假說。

此外，有些研究提出使用DMPA可能增加罹患子宮頸癌危險性的證據，即使是大部份的研究結果顯示所增加的危險性並未達統計顯著水準。是故，WHO也做了檢視長期使用DMPA者罹患子宮頸癌危險性之研究。研究對象包括二千多位患有侵犯性子宮頸癌的病例組，以及將近一千名的對照組。研究者發現，DMPA使用者罹患子宮頸癌的危險性並未顯著高於未使用者(相對危險性為1.1)；也沒有資料顯示使用期間愈長或次數愈多，得子宮頸癌的機會有顯著增加的趨勢。

(三)其他癌症：

雖然過去的研究並未指出DMPA可能提高婦女罹患肝癌的危險性，但有不少研究認為口服避孕藥與肝癌有關，WHO乃著手分析DMPA與肝癌的關係。研究對象包括泰國、肯亞的71位肝癌婦女的病例組，以及530位對照組。

泰國方面的資料顯示，曾經使用者得肝癌的危險性有降低的現象(相對危險性為0.33)，但未達統計顯著水準，肯亞方面的資料雖有增加的傾向(相對危險性為1.64)，但也未達統計顯著水準。因此，研究者斷論，使用DMPA並不會使罹患肝癌的危險性增加。

由於口服避孕藥具有降低罹患卵巢癌危險性的事實，WHO的研究人員亦試圖檢視DMPA是否同樣有這項保護作用。這項研究的對象包括224位上皮細胞卵巢癌的病例組，以及1781位對照組。研究結果顯示，使用者與未使用者兩組間得卵巢癌的危險性並無顯著差異(相對危險性為1.07)。儘管研究人員注意到這項研究的低統計檢定力，並不能排除DMPA增加癌症危險性的可能，然而，所得到的有限資料顯示，使用DMPA與卵巢癌並沒有一定的關係存在。

(四)相關學者的反應：

在生殖與婦女健康藥物顧問委員會議召開(1992年6月)之前，流行病學家David B. Thomas整理了WHO所進行的有關DMPA與癌症風險的研究，他認為WHO的這些研究結果，並無法證實使用DMPA與肝癌、子宮頸癌或卵巢癌有關，但在降低子宮內膜癌風險上，卻有顯著作用。至於乳癌方面，現有的資料尚不足以確認DMPA會引發新的腫瘤，或只是單純地刺激原有腫瘤的生長。Thomas認為後者的可能性較大，然而他也同樣觀察到了即使是最壞的假設情況——類似美國癌症發生率的研究族群，每一百萬DMPA使用者會出現5.6個新乳癌患者，但卻會減少19.2個子宮內膜癌患者的發生。

波士頓大學醫學院流行病學研究中心所長Samuel Shapiro也在贊同核准DMPA上市的會議上表示，避孕針劑與乳癌間的關係仍無法做適當的斷論。Shapiro認為，WHO的研究缺乏適當數量的長期使用個案—對照組中，使用DMPA超過三年以上的個案低於4%；此外，大部份

使用DMPA超過三年而發生乳癌者，多是在年紀較輕的階段。因此，要將DMPA對50歲以後之乳癌危險性的影響力做一定奪，可能言之過早。

也有些學者批評FAD不應該核准 Upjohn 公司的申請。1984年，生殖生物學家與諮詢委員會主席 Judith Weisz 認為已發表的研究報告，缺乏足以判斷DMPA作用的長期資料，且大部分的研究是在開發中國家進行，而這些地區的乳癌發生率相當低，為避免爭議，在確定這些資料之前，應在乳癌發生率與美國一樣高的國家進行類似研究後，再做結論。

五、其他醫學上的議題

(一)產前與產後暴露：

在DMPA受到議論之始，有關胎兒暴露在DMPA下可能引發畸形或生長受阻的危險性，即為一重要的顧慮。有些學者也擔心母乳內若含有DMPA，可能對嬰兒有所傷害。直到最近，才有一些學者首次公開說明這些問題，多少是因為DMPA使用者的懷孕率非常低，必須花上相當時間來建立足夠的胎兒暴露資料的緣故。

在泰國進行的兩項實質上是利用同樣資料之大規模研究指出，暴露在DMPA下的胎兒，可能增加出生時體重過輕和新生兒或嬰兒死亡的危險性。第一項研究的對象包括1573位使用者產下的嬰兒，2578位未曾使用荷爾蒙製劑婦女，以及601位僅使用口服避孕藥者產下的嬰兒等三組。整體而言，使用DMPA或口服避孕藥者，較未使用荷爾蒙製劑的婦女，有高於50%的機會產下體重過輕兒；尤其是在接受首劑DMPA四週內或更少週數內懷孕者，產下體重過輕兒的危險性特別高，研究人員遂推斷，懷孕初期暴露在高劑量DMPA下胎兒的成長，可能格外受到抑制。

第二項研究的對象，包括1431位於胎兒期曾暴露在DMPA的嬰兒，565位胎兒期暴露在口服避孕藥以及2307位未暴露在荷爾蒙製劑的嬰兒等三組。研究結果發現，曾暴露在DMPA的新生兒死亡率顯著高於未受暴露者(44%對20%)，嬰兒死亡率也呈現同樣的差異(63%對29%)。邏輯迴歸分析(Logistic regression analysis)顯示，暴露在DMPA下，導致新生兒或嬰兒死亡之危險性增加80%，這種現象尤以在接受DMPA八週內受孕的嬰兒最為顯著。

由於這兩項研究的方法遭人提出異議，這群研究小組乃繼續進行第三項研究。研究結果發現，DMPA並不會對胎兒或嬰兒產生不利的長期影響。這項研究的對象分為三組，每組大約有1200名幼兒，分別為胎兒期曾暴露於DMPA的幼兒，母親是DMPA使用者且有哺乳的幼兒，以及未受到任何暴露的對照組。在調整社經因素的作用力後，原存在於受DMPA暴露之幼兒間的體重或身高的些微差異，則消跡不見。

此外，上述這些重要的發現，在實際運用上並不是很清楚。研究小組之一的Ronald H. Gray在1992年6月生殖與婦女健康藥物諮詢委員會議上解釋，DMPA使用者的懷孕率相當低，且只有將近四分之一的意外懷孕發生在注射後的四週內，因此，DMPA對嬰幼兒造成不利影響的問題，可能不會發生。他強調，提供者必須嚴守注射時間表，亦即在經期開始的第五天給予第一劑，並照規定的時間，提供後續針劑。

(二)骨質疏鬆症：

另一項長期被關切之DMPA影響健康的問題，是許多長期使用者出現卵巢動情素的分泌受到抑制，以及部分動情素分泌不足的現象。這種情況(類似更年期伴隨之動情素缺乏)可能會對健康婦女的骨質密度有所威脅，而導致更年期的骨質疏鬆，或使更年期後的骨質疏鬆情形

更爲惡化。

有關 DMPA 影響骨密度的研究，首次在 1991 年發表。研究對象爲 90 名紐西蘭婦女：30 名使用 DMPA 至少已有五年的婦女，對照組則分別爲 30 名未使用 DMPA 之停經前婦女，以及 30 名已停經的婦女。在進行病例組與對照組的匹配時，已儘可能考慮到年齡、種族與身體質量指數 (Body mass index) 的相近性，並利用 X 光放射技術，測量三塊脊椎骨和股骨上端的骨密度。

這項研究結果指出，所有 DMPA 使用者的骨密度均高於已停經的婦女。另一方面，DMPA 使用者的脊椎骨密度較對照組的停經前婦女約低 8%，而股骨密度則低 7%。研究人員認爲，這種骨密度的降低，尚不足以讓健康婦女發生骨折的危險性增加。但是，婦女本身的骨密度若已低於正常值，那麼罹患骨質疏松症的機會可能會有所增加。

研究小組之一的 Tim Cundy，也在 1992 年 6 月召開的生殖與婦女健康藥物諮詢委員會上，發表了一項追蹤長期使用 DMPA 者停用後對骨質之影響的初步研究報告。報告中指出，脊椎骨有骨質流失情形，但股骨部分則未有此現象。J. Christopher Gallagher 醫師，也在會中報告，這種程度的骨質流失，可能對骨折的發生率有些許影響。FDA 乃要求 Upjohn 公司在 DMPA 上市後，繼續進行有關 DMPA 影響骨密度與骨質疏松危險性的研究。

六、政策性的行動主義與 DMPA

經過了這幾十年，不少科學性組織、家庭計畫與政府管制機構，已贊同 DMPA 的上市許可，全世界 (包括開發中與已開發國家) 更有數百萬婦女正在使用當中。但是，在美國，DMPA 依然是許多爭議的焦點。1992 年 6 月的公聽會中，四個組織的代表——全美婦女健

康組織、全美黑人婦女健康計畫、全美拉丁婦女健康組織與維護全美婦女生命組織，強烈反對 FDA 核准 DMPA 上市這件事。他們的理由包括醫學上的考量、道德上的異議，乃至於政策性的誤用或濫用問題的顧慮。

(一) 由於 DMPA 是一種荷爾蒙，因此與口服避孕藥有關的各種副作用和缺點，已被許多婦女健康組織批評了很多年。這些團體相信荷爾蒙暴露與罹患癌症風險的問題，根本還沒有結束，且深信這種長效性的避孕針劑，對健康婦女而言，可能相當危險。

(二) 避孕針劑是一種僅需依賴藥源供應，而使用者不需費力的避孕方法。倡用者認爲這一點是該法的優點之一，但反對者卻認爲這種方法將使用者定於被動接受者的角色，而非主動參與醫療照顧的角色。不少反對者擔憂這種簡易方便的特性，會導致婦女在尋求避孕管道時，得到不當的建議，或被迫接受這種避孕方法。

(三) 另一項顧慮是這種方法注射簡單，作用期又至少維持三個月，但可能會因權勢人士的介入，而使 DMPA 被廣泛地濫用。最近這幾年，避孕針劑被認爲對心智殘障或精神疾病婦女而言，是一種相當有效的避孕方法，但少數團體的某些成員認爲，這些婦女可能被迫簽名或非自願使用避孕針劑，而使 DMPA 被濫用。最近，美國法官規定因虐待兒童罪名定罪的婦女，必須接受長效性避孕方法後才可獲假釋或緩刑的這項實例，使得上述成員對有關當局的不信任，並未稍有緩和。

(四) 最後，在愛滋病及其他性病正大肆威脅婦女健康與生命的時代，DMPA 最嚴重的缺點也和大多數新穎、有效的避孕方法一樣，不能防止性病的傳播。許多反對 DMPA 上市的批評者強調，美國婦女不只需要省事、方便的荷爾蒙避孕法，也需要更新式的、有阻隔性及殺菌性的避孕方法。

另一方面，也有許多醫療性、專業性與積極性的組織，全力支持DMPA進軍美國市場。1992年6月，FDA舉辦的公聽會上，贊同DMPA的團體代表有美國醫學協會、美國婦產科醫學院、國際家族計畫聯盟、生殖健康專業協會、美國醫學婦女協會、生殖健康執業護士協會等等。會中，大多數的支持者認為，DMPA對長期健康的影響，並沒有比其他已經FDA核准的避孕方法大。而且，對許多婦女而言，三個月才注射一次的好處，遠大於其對健康可能會有的影響。同時，有些人也表示，預防濫用DMPA最好的方法是對教養機構或精神病院的使用情形建立安全監測制度，尤其是現階段正在發展的其他長效性避孕方法(包括避孕疫苗)的安全監測，而不是為了防止濫用，一味阻斷民眾接受特殊避孕方法的可近性。

七、結 論

經過了二十多年來的質疑與爭論，避孕針劑已在美國合法上市了。沒有人知道這種方法的被接受性將會如何，但有些指標顯示，相當數量的婦女可能會試用這種避孕方法。由於DMPA早已是治療子宮內膜癌的合法藥物，有些醫師私下將其做為避孕劑，因此，儘管在過去FDA尚未核准其做為避孕針劑情況下，已有一部份的美國婦女使用這種避孕方法。

另外，製造諾普蘭植入劑的Wyeth-Ayerst藥廠，最近承認嚴重低估了諾普蘭最初五年的需求量。而荷爾蒙避孕針劑是一種和諾普蘭一樣有效、不影響性生活，但卻不必像諾普蘭須經外科手術植入或取出的避孕方法。因此，可以預測其受歡迎的程度，應該會和諾普蘭一樣，尤其是在價格上如果能比諾普蘭便宜的話。

然而，使用DMPA已不再享有價格低廉的好處了。自1993年1月起，Upjohn公司將DMPA的包裝改為每支29.5美元的單一劑量(在FDA尚未核准其合法上市時，DMPA係以藥瓶裝配，提供給各醫療診所，每注射一次，大約只要11~12美元)，除非大多數的醫療提供者，能共同協商降低價格，或提供些許補助，否則，加上掛號費、診察費，每一婦女可能最少要花50美元以上，才能完成一劑的注射(即每年最少200美元)。由此看來，使用DMPA每年的花費可能與口服避孕藥相等，而稍貴於諾普蘭(假設婦女可以足足使用五年之久)。

無論DMPA的被接受性將如何普遍，但這麼久以來有關它的爭議，不可能很快沈寂下來。批評與倡用DMPA的兩派人士，會密切注意使用DMPA的副作用及合併症，且必然會繼續謹慎地研究DMPA與骨質疏鬆症及乳癌的關係。FDA在1992年10月的宣告，絕不可能就此為DMPA劃下句點。