



家庭計畫通訊

避孕醫學的新寵——諾普蘭

于 鎮 煥

避孕醫學是婦產科學中的重要環節，它與生殖醫學可以相得益彰。許多不孕症的家庭籠罩在寂寞和婚姻的危機中，幸賴生殖科技，使這些家庭可望洋溢著孩子的歡笑；反之，如果沒有計畫生育，在數十年具有生殖能力的歲月中，一對夫婦生育成打的子女，似乎不是痴人說夢。避孕就是要節制人口不當或過量地繁殖，維繫家庭幸福。目前雖然已經有很多避孕的方法，可是由於其利弊互見，所以避孕醫學仍然在研究更有效、更方便的避孕方式，皮下植入避孕劑——諾普蘭(Norplant)，就是近來被臨床採用的最新避孕方法。作者現任台灣省立台中醫院婦產科主任、國立陽明大學醫學院婦產科學系臨床副教授。

壹、前 言

生殖是動物與生俱來的本能，就人類而言，如果沒有計畫生育，在數十年具有生殖能力的歲月中，一對夫婦生育成打的子女，並非天方夜譚。1798年，英國經濟學專家 T. R. Malthus 博士就提出舉世重視的「幾何生育概念」(concept of geometric growth)，敘說人口是依幾何級數 (Geometric sequence) 成長，而食物則是依算術級數 (Arithmetic sequence) 增加，因此，人口的增生率必然會超越食物的供應量，於是社會就要出現飢

餓、貧窮，最後導致社會動亂。

避孕就是要避免人口呈幾何級數增加，維持家庭幸福。雖然目前有很多避孕方法，可是由於其利弊互見，所以避孕醫學日新月異，目的之一即在發展妥善率更高的避孕方法。皮下植入避孕劑——諾普蘭 (Norplant)，就是已經被臨床採用的最新避孕方法。

貳、甚麼是諾普蘭

將合成的黃體脂酮 (Levonorgestrel, $C_{21}H_{28}O_2$) 填塞到含有有矽化物 (Polydimethylsiloxane) 的膠囊裡，然後經由套針 (Tro-

car) 植入手臂皮下，達到長期避孕效果，這種裝置就是「諾普蘭」。目前已經問世的有兩種不同的類型：即膠囊型 (Capsules) 與蓋棒型 (Covered rods)，前者稱謂「諾普蘭R」(NorplantR)，由矽化物與類脂醇晶體製成長度約36mm，直徑約2.4mm的圓柱型膠囊，每組六支膠囊，每支膠囊含有36mg的黃體脂酮，有效使用期限約五年；後者稱謂「諾普蘭R-2」(NorplantR-2)，依然是由矽化物與類脂醇晶體製成長度約44mm的棒狀體，兩端則由不含類脂醇的矽化物做成封蓋，每組兩支棒狀體，共含有140mg的黃體脂酮，有效使用期限僅三年。

參、諾普蘭的使用方法

諾普蘭的植入手術極為簡便，在手臂內緣施以局部麻醉，然後做3mm的切口，再利用套針的引導，將諾普蘭植入皮下，時間僅需5到10分鐘，根據klavon報告，植入後最常見的併發症是：傷口發炎(0.8%)或搔癢(4.7%)，諾普蘭被排出(0.4%)以及結痂。最適當的植入時間在月經週期的5到7天中，旨在確認接受者並未懷孕，或流產手術後即刻植入，足月分娩的婦女不宜在產後六週內植入諾普蘭，因為它可能抑制授乳，雖然對子宮收縮是否有影響尚待評估，但是曾有八位產後第二天植入諾普蘭的產婦，其中四位發生陰道大出血。

諾普蘭的取出約需15到30分鐘，取出的難易程度與植入的深度，或諾普蘭是否被纖維組織包住有密切的關係。當諾普蘭取出後就能恢復排卵或受孕的功能，取出後一個月的懷孕率為20%，三個月內為50%，一年內則為86%，這與一般正常夫婦的受孕率相當。

肆、諾普蘭的避孕機轉與效率

諾普蘭的避孕機轉主要來自黃體素的作用：

- (1)抑制濾泡刺激素 (Follicular Stimulating Hormone) 及黃體生成激素 (Luteinizing Hormone) 的分泌，阻礙卵子成熟，抑制排卵。
- (2)使子宮頸粘液變稠變少，阻礙精子由子宮頸游向子宮及卵子。
- (3)造成黃體期缺陷 (Luteal

phase defect)，子宮內膜變薄，令意外受孕的胚胎也難著床。Shaaban 醫師應用超音波檢查使用諾普蘭的婦女，觀察其月經週期，發現抑制排卵的週期僅有66%，可是分析排卵週期的動情素及黃體素卻都呈現異常現象而指向黃體期缺陷，並且諾普蘭在體內持續性的釋放黃體素，產生長期的子宮頸粘液濃稠和子宮內膜的萎縮，於是達到諾普蘭的避孕效果。植入後的前幾個月，諾普蘭每日釋放的黃體素約50 μ g，隨著使用年限的遞增，每日釋放的黃體素則遞減為30 μ g，使用者血中黃體素濃度降低，無法完全抑制性腺激素 (gonadotrophin) 的分泌，因此濾泡刺激素及黃體生成激素釋出，促進卵的成熟及排放。故使用者愈到後期愈有意外懷孕的可能。

諾普蘭的避孕效果極佳，累積五年淨懷孕率 (Cumulative five-year net pregnancy rate) 為每100人年1.8，Affandi 醫師追蹤437位諾普蘭的使用者，從第一年到第五年的累積淨懷孕率分別為每100人年0.0, 0.2, 0.5, 0.5及1.8；Shoupe 醫師的報告第一年的累積淨懷孕率為每100人年0.6，第五年的累積淨懷孕率則為每100人年1.5，與口服避孕藥的2.3或子宮內避孕裝置的2.4比較其累積淨懷孕率，諾普蘭確實具有理想的避孕效果。

諾普蘭的避孕效果與體重有密切的關係，Klaise 醫師統計體重在50公斤以下的婦女，使用諾普蘭五年內的懷孕率平均為0.2%，而體重在70公斤以上的婦女，第二年的懷孕率是1.0%，第三年的懷孕率是4.0%，第五年的懷孕率竟高達7.0%。

使用諾普蘭的婦女發生子宮外孕的機會約1.5/1,000人年，這與使用子宮內避孕裝置的婦女發生子宮外孕的機率雷同，但是沒有避孕措施的婦女，其子宮外孕的機會是1/300。

有些藥物會降低諾普蘭的避孕效果，因此，使用這類藥物時要特別小心意外懷孕。例如鎮靜安眠劑的 Barbiturates，抗癲癇的 Phenytoin (Dilantin) 和 Carbamazepine (Tegretol)，治療痛風或關節炎的 Phenylbutazone 以及結核病治療藥物的 Isoniazid (INH) 和 Rifampin

(Rifadin) 等。

伍、諾普蘭的禁忌與副作用

諾普蘭的成份是黃體脂酮，所以諾普蘭的禁忌就是黃體素的禁忌，它包括已知或懷疑懷孕，急性肝疾病或肝腫瘤、乳癌、血栓性栓塞病變或血栓靜脈炎、鐮刀型紅血球貧血，冠狀動脈或腦血管疾病以及不明原因的子宮出血等。生活習慣上不宜抽煙，應該定期做婦科或乳房檢查，並且要注意血壓、血糖的變化。

諾普蘭的副作用似乎與傳統的口服荷爾蒙避孕藥相似，1993年，Berenson 醫師追蹤21位青春女性及30位成年女性，其使用諾普蘭的時間都在六個月以上，發現最常見的副作用就是月經異常(表一)，結果有8%的青春女性及6%的成年女性因此而要求提前取出諾普蘭。中國大陸曾在四大城市中的十二所醫學中心做諾普蘭的臨床實驗，報告中指出二年內諾

表一 諾普蘭植入6個月後的副作用

(取自 Berenson 醫師 1993年)

	青春女性 (21人)	成年女性 (30人)
月經異常	15(71%)	16(53%)
體重增加	8(38%)	15(50%)
食慾增加	4(19%)	9(30%)
頭痛	8(38%)	5(17%)
情緒困擾	7(33%)	5(17%)
抽筋	5(24%)	9(30%)
瘡癤	5(24%)	8(27%)
手臂壓痛	4(19%)	5(17%)
乳腺痛	4(19%)	11(37%)
噁心/嘔吐	3(14%)	3(10%)
膚色變黑	3(14%)	5(17%)
皮膚疹	2(10%)	2(7%)
體毛增生	1(5%)	2(7%)

普蘭的中斷率 (Discontinuation rate) 為13%，諾普蘭-2的中斷率為11%，主要的中

斷原因也是月經問題。Diaz 醫師建議每日口服 Ethinylestradiol 0.05mg 達20天，可以改善諾普蘭產生的月經異常。

雖然諾普蘭有些許的副作用，Cullins 醫師於1992年對246位使用諾普蘭的婦女做滿意度問卷調查，根據其中101位回答，結果顯示非常滿意者佔78%，滿意者佔18%，普通者佔4%，尚可者僅佔1%。

陸、諾普蘭對生理與新陳代謝的影響

黃體脂酮被當作避孕劑廣泛使用於複方口服避孕藥 (Combined oral contraception)

及僅含黃體素的避孕藥 minipills 已超過20年。諾普蘭可以產生各種不同型態的生殖內分泌變化，並且隨著植入的時間長短有所改變，Faundes 醫師與 Shoupe 醫師在不同的研究報告，同時指出諾普蘭所含的黃體脂酮能抑制血清中黃體生成激素 (LH)，濾泡刺激素 (FSH) 及黃體素 (Progesterone) 的分泌，使其濃度低於正常值，因此，使月經週期出現黃體期缺陷，未破裂的濾泡黃體化或不成熟的卵等現象。

諾普蘭會改變體內碳水化合物代謝，Konje 醫師根據口服葡萄糖耐量試驗 (Oral glucose tolerance test)，指出使用諾普蘭前，使用諾普蘭中及取出諾普蘭四週後的血清葡萄糖的濃度分別為24.7min mmol/L，35.1 min mmol/L 及26.1 min mmol/L，這種變化頗具臨床意義。

血清學上的變化有第七因子 (Factor VII) 減少和抗凝血酶素III(Antithrombin III) 增加，血紅素 (Hemoglobin) 濃度也有明顯的上升。三酸甘油脂 (Triglyceride) 與膽固醇總量 (Total Cholesterol) 有下降趨勢。血壓沒有變化，肝腎的機能及腎上腺、甲狀腺的功能也沒有明顯的臨床變化。

植入諾普蘭是新的避孕方法，在臨床上使用的時間尚屬短暫，由於它對生理或新陳代謝的作用甚多，而目前被發現的只是其中一部份，因此欲判斷其真正的臨床意義，還需要做更多的研究。

柒、結 論

植入諾普蘭是效果好又方便的長效避孕方法；而且取出後，很快就恢復生育能力。皮下植入避孕法早在1968年問世，當時使用的黃體素是 Chlormadinone acetate，結果動物實驗時發現與乳癌有關而被停用。1970到1978年代，皮下植入避孕劑的黃體素選用 Megestrol acetate，動物實驗時又被發現可能產生乳房結節或卵巢腫瘤，避孕生效者易產生子宮外孕，因而遭淘汰。此時，Norethindrone、Norgestrienone 與 Levonorgestrel 相繼被採用於皮下植入避孕劑，經過臨床實驗證明 Levonorgestrel 具有較高的避孕率，於是含有 Levonorgestrel 的諾普蘭就躍身成為避孕醫學的新寵。迄1992年，世界上已經有17個國家，超過50萬婦女接受這種避孕方法，美國等44個國家也陸續完成臨床實驗，同年，諾普蘭也正式登陸台灣。

諾普蘭屬於僅含黃體素的避孕劑 (Progestin-only contraception)，十餘年前有種僅含黃體素的口服避孕劑 - Minipills 在台灣的使用率頗高，可是近年來似乎絕跡了，這種口服避孕劑最大的缺點就是造成月經的困擾，國人對月經週期的長短或經量的多寡相當地敏感，諾普蘭能否成為台灣婦女避孕的最愛，尚待時間的考驗。

參 考 文 獻

1. Segal JS et al : Norplant implants : the mechanism of contraceptive action. *Fertil Steril* 1991 ; 56 : 273-277.
2. Shoupe D & Mishell RD : Norplant : Subdermal implant system for long-term contraception. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160 : 1286-92.
3. Cullins VE, Blumenthal PD & Remsburg RE : Preliminary experience with Norplant in an inner city population. *Contraception* 1993 : 47 : 193-203.
4. Shaaban MM et al : Sonographic assessment of ovarian and endometrial change during long-term Norplant use and their correlation with hormonal levels. *Fertil Steril* 1993; 59 : 998-1002.
5. Klavon SL & Grubb GS : Insertion site complications during the first year of Norplant use. *Contraception* 1990 ; 41 : 27=37.
6. Diaz S et al : Clinical assessment of treatment for prolonged bleeding in uses of Norplant implant. *Contraception* 1990 : 42 : 97-109.
7. Berenson BA & Wiemann MC : Patient satisfaction and side effects with Levonorgestrel implant (Norplant) use in adolescents 18 years at age or younger. *Pediatrics* 1993 : 92 : 257-261.
8. Konje JC et al : carbohydrate metabolism before and after Norplant removal. *Contraception* 1992 : 46 : 61-69.
9. Sujuan G et al : A two-year study of acceptability, side effects, and effectiveness of Norplant and Norplant-2 implants in the people's republic of China. *Contraception* 1988 : 38:641-657.
10. Shaaban MM : Experience with Norplant in Egypt. *Annals of medicine* 1993 : 25 : 167-169.
11. Faundes a et al : Ovulatory dysfunction during continuous administration of low-dose Levonorgestrel by subdermal implants. *Fertil Steril* 1991 : 56 : 21-31.
12. Singh K et al : The effects of norplant-2 rods on clinical chemistry in Singaporean acceptors after 1 year of use : Haemostatic changes. *Contraception* 1988 : 38 : 441-451.