



家庭計畫通訊

荷爾蒙子宮內避孕器(LNG-20; Mirena/Levonova)

吳明義醫師/楊友仕教授

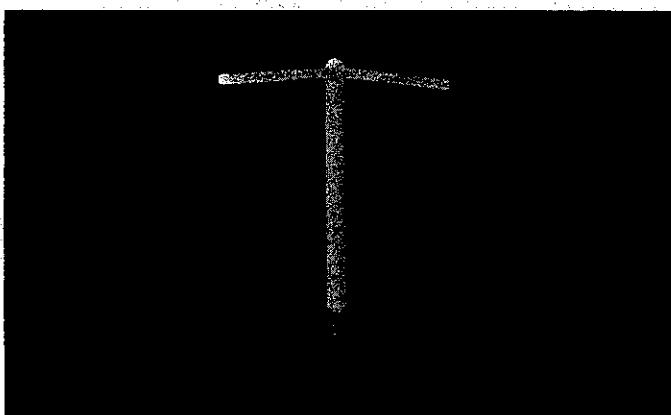
台大醫院婦產部 生殖內分泌科

荷爾蒙子宮內避孕器(The hormone-releasing IUD)於1976年美國加州Alza Corporation 製造上市的是與銅T同形狀，含38mg levonorgestrel 每天釋放65 μg 者(如圖一)，1990年紐約人口局資助芬蘭Leiras Oy 製造上市者則與NovaT同形含52mg 每天釋放20 μg 之levonorgestrel(LNG-20)(如圖二)，也就是目前台大醫院做臨床試驗之Mirena。

黃體素用於口服避孕藥已上市廣泛使用二十多年，其安全性應毋庸置疑；LNG-20IUD兼具子宮內避孕器與口服避孕藥之作用，因此除避孕外，因子宮內膜增生不全，可改善月經量多之困擾，亦可減輕月經痛之現象。

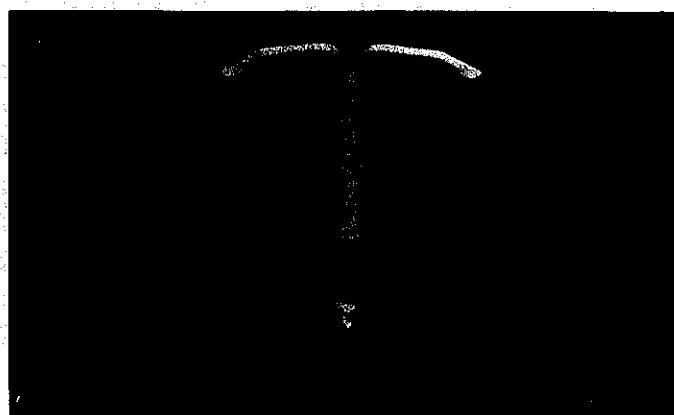
感謝台大醫院婦產部李鑑堯教授之協助、吳明義醫師(現任台大醫院主治醫師，兼台大醫學院講師)撰稿，楊友仕醫師(現任台大醫院主治醫師，兼台大醫學院教授)審稿，本篇得以完成。

圖一



有不孕煩惱的人很多，但也有許多人有「意外懷孕」的困擾。避孕的有效與否，除了方法

圖二



的選擇外，更重要的是有否正確地執行。根據Hatcher等人，1994年的報告[1]，使用安全期法、

殺精蟲劑、基礎體溫法、體外射精法、子宮帽、陰道海棉等方法，一年下來，失敗率達18~36%之間，至於保險套避孕法，失敗率約12%左右，子宮內避孕器與口服避孕藥，失敗率約為0.8%~2%之間，男性或女性結紮，失敗率則為1%以下，諾普蘭與狄波也在1%以下(見表一)。

以口服避孕藥為例，其理想的失敗率應可小於1%，但因為它需要天天服用，所以實際失敗率就有3%了。因此尋找一個長久有效的避孕方法，一直是醫學界的共同目標。「子宮內避孕器」，顧名思義，就是在子宮內放置個東西，達到避孕的目的，不必天天記得避孕，聽來還蠻方便的。第一代的子宮內避孕器在1960年代被發展出來，包括樂普、子宮環、子宮盾等，避孕效果約為92~95%之間。第二代的子宮內避孕器在1970年代問世，包括銅T、銅7、母體樂等，因為加上銅絲，避孕效果可達97%以

上。第三代的避孕器在1980年代開發，在1986年Contraception雜誌[2]即比較了這種每天釋放levonorgestrel 30 μg，20 μg的避孕器與傳統Nova T的避孕器之間相差的神奇效果。

以五年連續使用率而言，前兩者分別達62/140與67/141，傳統銅T為53/136；以年懷孕率而言，前兩者分別為0.0%與0.8%，傳統Nova T為6.7%；但造成無月經症(amenorrhea)，前兩者稍多分別為14.4%與12.8%，後者為0.0%；造成出血不規則或月經痛都差不多，前兩者分別為14.6%與8.3%，後者為11.4%。經過多年的改進與測試，終於在1990年首先在芬蘭上市，接著全世界各個國家，不是已經上市，就是開始臨床測試，據說在中國大陸北京，有一個大型臨床測試，約有1,000人參加，已經快結束了，在台灣，從去年底在台大醫院也開始一個小型的臨床測試，約有60人參加，目前還在進行之中。

表一 各種避孕方法第一年的失敗率與一年的持續使用率

避孕方法	第一年的失敗率(%)		一年的持續使用率 (%)
	一般使用狀況	完美使用狀況	
順其自然法	85	85	—
殺精蟲劑	21	6	43
安全期法	—	9	—
體外射精法	19	4	—
子宮帽(經產婦)	36	26	45
(初產婦)	18	9	58
保險套(女性)	21	5	56
(男性)	12	3	63
口服避孕藥(迷你)	—	0.5	—
(綜合)	—	0.1	—
子宮內避孕器			
銅T 380	0.8	0.6	78
progesterone T	2.0	1.5	81
LNG T20	0.1	0.1	81
狄波	0.3	0.3	70
諾普蘭	0.3	0.3	85
男性結紮	0.15	0.1	100
女性結紮	0.4	0.4	100

這個避孕器，又稱米瑞娜(Mirena)，要談起它，就先得提到它的前身——諾普蘭(Norplant)，它也是十年前左右由台大醫院作完臨床試驗而引進的，目前光是台大醫院本身，裝置已超過1,000人次，加上其他醫院則更多。它是一種裝置在上臂內側皮下部位，慢慢地釋放黃體素(levonorgestrel)出來，影響子宮頸黏液與內膜，達到避孕的效果，由於它作用長久而且有效，在市面上一度獲得好評。最近在報章雜誌上，它的一些缺點被渲染誇大了，使有些人望而怯步；在1994年Amerongen等人於1,000多例的研究中發現，只有2.04%的人中途要求取出諾普蘭，原因主要是不正常出血，其出血個案佔31.8%左右，是一個討厭的問題。此外頭痛者佔18.1%，掉頭髮者佔13.6%[3]，的確是有某些問題存在，但很奇怪地，國外的報告與我們自己的發現顯示，這些病人的接受度相當高，越是知識水準高的族群，越是樂意裝置。儘管如此，根據國外的報告[4]，它仍有七種常見的副作用，例如月經不規則、肚子痛、無月經、神經緊張、掉頭髮、皮膚起疹子、食慾增加等，在FDA正式的報告中，從1991年到1993年，美國總共裝置了8,910,000諾普蘭案例，只有5,800個有副作用，其中24個需要住院是因為裝置位置感染了(這在台大醫院只發生過一次，而且沒有住院，把它取出，給藥即可)，另有14個因CVA而住院，3個因ITP(一種不明原因的血小板缺乏症)，6個因血小板缺少，39個因為pseudotumor cerebri(一種類似腦壓高的症狀)，而需緊急的醫療[4]，在台大醫院，印象中只有一例住院，她是在台北縣一家私人診所裝的，因大出血而住院，原因是不排卵性引起，這麼大量的出血，並沒有在本院1,000例中發現，所以其機率是相當低的。

既然諾普蘭有引起不排卵，甚至大出血的副作用。其原廠就發展了第二代的諾普蘭，即Mirena(LNG-20)，它放置在子宮腔內，技術上比前者簡單多了，取出時更不費吹灰之力，不像諾普蘭取出時，有時要轉診到台大醫院來，才能取出來。Mirena的原理，跟諾普蘭一樣，是把Levonorgestrel藏在避孕器外的半透膜容器

中，以一天釋放 $20\mu g$ 的速度擴散到周遭(這速度約為諾普蘭的四分之一)，因為作用更局部，所以對子宮內膜抑制效果更直接，雖然量少(所以不易影響卵巢排卵週期)，也可達到跟結紮一樣高的避孕效果，因為不易影響卵巢排卵，相反地，它會使月經量因子宮內膜處於休息狀態而減少，甚至少到幾乎沒有，所以“無月經(amenorrhea)”比例比其它避孕方法高出不少。

正因為如此，Mirena提供了一個對付不明原因月經過多症的一個良好選擇，有許多病人裝置前，屬於中度到重度的貧血(如Hb=6.0~9.0)，裝置後三個月，已回復到Hb=11.0~13.0之間，對我們在作臨床試驗的同時是一種鼓舞。其實在鄰近的香港，已經有Tang等人作過這方面的試驗，的確有使血色素上升，貧血改善的作用[6]，但在其報告中，也提到一點令人氣餒的消息，約有15%的病人，裝置後兩三個月，月經出血週期竟長達60天，但都是點狀出血，但對病人而言，也是相當困擾，因為她沒法知道什麼時候才是真正月經；如果加上點狀出血超過兩個禮拜者，比例可能更多了，在我們自己的經驗裏也是如此，初期的出血日拉長，的確是病人與醫生的共同困擾，在我們少數幾個中途取出的Mirena的案例中(約10%)，幾乎全是由這個問題，但只要過了三個月，幾乎就沒有這樣的問題。

但是，如果一段時期適應得很好，後來才發長新期點狀出血的話，通常是子宮內避孕器滑落了，甚至排出於子宮頸之外了，在我們的經驗裏，這樣的病人，子宮通常比較大，子宮腔也許因內膜下肌瘤而有變形，容易月經量過多，也易使避孕器滑落。但是，正因為他的月經量過多，在Mirena的作用下，得到很大的改善，因此這類病人在發生避孕器移位後，常常要求我們再給她重裝，甚至有一個發生重複避孕器移位，還提出重裝的要求，甚至自費也無所謂。

因為，這項臨床試驗還在進行之中，一些效果評估與副作用的觀察仍在繼續之中。除了出血這一項困擾外，掉頭髮、長青春痘這些男

性素增強的表現偶爾在門診聽到，但比率比諾普蘭少，也比諾普蘭輕微，即使病人有如此困擾，我們仔細檢查後，並沒有確切證據足以證明掉頭髮，而青春痘也只發現一顆、兩顆，給予病人多吃維他命後，一般的反應都是可以接受。

到目前為止，我們仍認為 Mirena 是一種不錯的選擇，因為它不像結紮那麼麻煩及不可逆性，也不像諾普蘭引起出血或全身性症狀，也不需像口服避孕藥，必須天天記得吃，更不會像子宮內含銅避孕器有時會引起月經過多。當然，它無法像保險套一樣可以防止性病傳染，所以當性行為對象比較複雜時，並不太適合用這種方式避孕。除此之外，以下幾種情況也是不太適合使用 Mirena 避孕器：(一)生殖道感染時，(二)有可能懷孕時，(三)子宮有惡性腫瘤時，(四)有不明原因之陰道出血時，(五)急性肝臟疾病時，(六)急性血管炎或血栓症時。

除了避孕與治療月經過多，Mirena 還有一種非常重要的功能，可能在將來會被廣泛地使用。目前歐洲國家已把它裝在停經婦女的子宮內，當作是荷爾蒙療法(Hormone Replacement Therapy)時，一種保護子宮內膜，防止增生的方法。我個人十分贊同這種作法，因為我們都知道，停經婦女需要女性荷蒙的治療，以預防骨質疏鬆，膽固醇上升等問題，但為了防止隨之而來的子宮內膜增生，必須加入全身性口服的黃體素，一則是不方便(因有時要去記那一天開始吃)，一則是因全身性的黃體素會抵消部分女性荷爾蒙的良性作用，如果使用局部性的 Mirena 的黃體素作用，不僅局部效果強，保護周到，而且全身循環弱，不會引起女性荷爾蒙效果的減弱，應該是一舉兩得的好方法。在文獻中，已有初步的成功報告，更廣泛的結論，有待更多的研究結果問世以後，對我們的傳統停經婦女的治療，可能要有一種新的變革。

總之，Mirena 是一種新的藥物，至少在國內是如此，對中國人而言，是不是會像西方國家一樣神奇有效呢？我不敢有太大膽的結論，但在我們嚴格地追蹤，客觀地評估之後，相信明

年初就應該有一個初步的結論，北京那 1,000 人的大型研究，在學術上應該能提供一個更完整訊息。只要醫療的研究，是建立在改善病人的醫療品質，不把病人當白鼠地處置，隨時關心病人的權益，就是一個負責的、有良心的臨床試驗，希望 Mirena 的引進，是對台灣婦女的一個福音。

參考文獻

1. Hatcher RA et al: Contraceptive Technology, 16th ed. New York: Irvington Publishers Inc., 1994:113.
2. Luukainen et al: Five years' experience with levonorgestrel-releasing IUDs. Contraception 1986;33:139-148.
3. Amerongen D: Removal rates of subdermal levonorgestrel implants. J Reprod Med 1994;39:873-876.
4. Berenson AB et al: Use of levonorgestrel implants versus oral contraceptives in adolescence:a case-control study. Am J Obstet Gynecol 1995;172:1128-1137.
5. Wysowski DK et al: Serious adverse events in norplant users reported to the Food and Drug Adminstration's Med-Watch Spontaneous Reporting System. Obstet Gynecol 1995;85:538-542.
6. Tang et al: Levonorgestrel intrauterine device in the treatment of menorrhagia in chinese women:efficacy versus acceptability. Contraception 1995;51:231-235.