



家庭計劃通訊

口服避孕藥與血栓栓塞症

自從賓克斯 (Pincus) 首次發表口服避孕藥以來該藥已盛行於歐美各國。在美國每年出售量將近九百萬份而在西德、紐西蘭、澳洲等國家婦女約有百分之三十六都在服用口服避孕藥。可見口服避孕藥在歐美已成為主要之避孕方法，將來可能會年年增加，據估計全世界目前有二千萬婦女在服用此藥。這是因為方法簡便而且效果近于百分之百之故。但在這十年間關於口服避孕藥之副作用，尤其是血栓栓塞症偶有所聞而惹起議論紛紛。現在許多學者認為口服避孕藥與血栓栓塞症 (Thromboembolism) 有關。一九六一年 Jordan 首次發表服用口服避孕藥後引起血栓栓塞症而死亡之病例後乃引起世人之注意，即在一九六一年在 Los Angeles 一星期之內有兩位年輕婦女服用 Oral pill 時發生肺栓塞症 (Pulmonary embolism) 而死亡，此後在世界各地均有此種合併症之報告。美國政府之 FDA (Food and Drug Administration) 即藥品食物管理局有鑒於此，於一九六二及一九六六曾經組織了顧問委員會來調查口服避孕藥之副作用以闡明真象。該委員會於一九六三發表特刊，登載 JAMA，即 Wright committee 謂一九六三年之美國已服用 Enovid 之婦人為一百五十萬人而 Enovid 引起之血栓性靜脈炎為 0.15%，而肺栓塞症為 0.34%。其死亡率為每百萬人中有 12.1，反之一九六二年之未服用避孕藥之對照人口之血栓症死亡率為每百萬人中有 8.4。在統計學上並無有意義之差異，故承認該藥可以繼續使用，此外 Tyler 及 Mears 等人又認為兩者之間並無直接因果關係，同時 WHO 在一九六五年發表口服避孕藥與血栓症無關。但最近幾年來在英國發表之研究報告則認為口服避孕藥能增加血栓栓塞症之發生。一九六七年，英國之 College of General Practitioner 謂在二十九位醫師報告中指出一四七位在生育年齡之婦女且曾患血管疾病，此外有九七人之肺栓塞症或其他血管之血栓栓塞症之病例，這些病例均與妊娠或產褥無關係，他們作了年齡、結婚狀況、胎數等之對照而發現九十七個血栓栓塞症之病例中 16.5% 曾經服用口服避孕藥而一九四

人之對照婦女(沒有患肺栓塞症)中只有 6.7%。即服用口服避孕藥後發生血栓栓塞症者增加至三倍。Oxford 大學之流行病學者 Vessey 教授於一九六八及一九六九又發表了血栓症之調查報告，他利用因原因不明而住院之深部靜脈之血栓症或肺栓塞之病人及與此作對照群之作外科手術之結婚婦女。在八十四人之血栓栓塞症之病例中 50% 曾服用口服避孕藥，而一六八人之對照群婦女只有 13.7% 曾服用避孕藥。即住院病人中服用口服藥之婦女患血栓栓塞症者比無服用避孕藥者高至 7~8 倍。美國之約翰霍布金斯大學之 Sartwell 於一九六九年發表在全美國大城市之調查報告。他謂服用口服避孕藥時發生血栓栓塞症者比無服用口服藥者高至 4~5 倍，但在費城最高，不過血栓栓塞症為極稀罕之病，故難得作對照研究，同時近年來據 Fleming 及 Loehry 之報告無論男女，患 Idiopathic pulmonary embolism 者在歐美年年增加，反之在東南亞則少見。由此可知該病與人種、生活習慣、食物有關。此外 Kay 在 Lancet 報告血栓症與抽煙有關係，而在體外試驗時血栓形成及血小板附着力 (Platelet Adhesiveness) 在抽煙人增加。FDA 於一九六九由 Hellman 擔任主任委員之顧問委員會曾發表又承認口服避孕藥與血栓栓塞症有因果關係，但 Goldzieher 於一九七〇反駁其意見。

血栓栓塞症與口服避孕藥之研究概要
(1965~1969)

調查機關	人數	曾經服用口服藥之百分率		估計罹患率之增加
		個案	對照	
British College of General Practitioner	97	16.5%	6.7%	3 倍
British medical Research Council	84	50%	13.7%	6~7 倍
British Committee on Safety of Drug (Vessey & Doll)	36	58.3%	15.8%	7 倍
Sartwell (美國)	175	38.3%	13.1%	4~5 倍

血栓栓塞症之原因：要闡明口服避孕藥與特發性血栓栓塞之因果關係，須先了解血栓栓塞症之如何發生。以往許多學者作了血液凝固因素之測定而由其結果論及血栓症，但血栓栓塞症之發生機轉本身還不明白，同時與血液凝固因素有關外，血管因素、血液循環之力學因素 (Hemodynamics) 以及人種、食物有關，故只由血液凝固因素之變化來論其與血栓症之關係實為不合理。同時過去雖然有人作了口服避孕藥與血液凝固因素之研究，但必須顧及藥之種類、成份、劑量、服用期間始能作統計學之分析。服用口服避孕藥時血球、血小板、血色素均無變化，出血時間不變，但凝固時間比正常稍縮短，惟無臨床意義。Owern謂Cephalin time 縮短而血液之 Factor VII (Serum prothrombin conversion accelerator) 及 Factor VIII (Thromboplastinogen A. 或 Antihemophilic globulin) 均有顯著之增加，又 Thrombo test 凝固機能又有亢進。Rutherford 謂 Prothrombin 及 Factor IX (Thromboplastinogen B) 有增加。Brakman 及 Astrup 之研究，乃為血液之 Fibrinolytic system 有變化，即 Fibrinogen 不變化而 Plasminogen 增加。此外發現血液之 Euglobulin Fibrinolytic activity 增加，此顯然與 Plasminogen 之增加相同，Nilsson, Kullander 及 Ham 謂血小板之附着力 (Adhesiveness) 均無變化。不過 Lipoprotein (脂肪蛋白質) 之 Lipase 減少而使血液之 Triglyceride 增

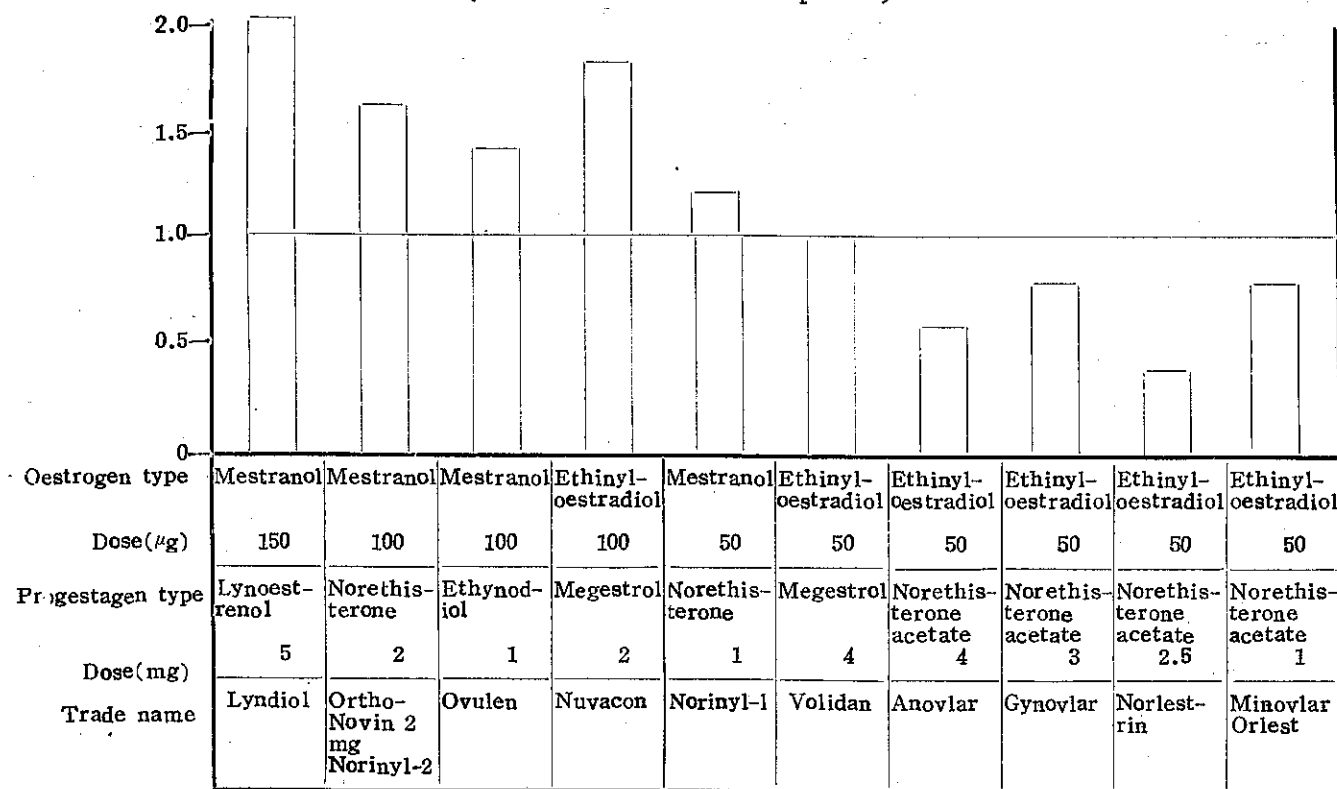
加，後者與血液之 Hyperlipemia (高度脂肪血液) 有關，總而言之，服用口服避孕藥時血液凝固雖然屬於正常範圍之內但有稍亢進之傾向，故 Rutherford 謂作 Prothrombin, Proconvertin test 時若發現為正常之二倍時應停藥，雖然如此至今仍然沒有可靠之試驗可以預測血栓症之發生，因為血栓症之發生有許多因素。

血栓栓塞症與動情素有關：一九七〇年英國之藥物安全局 (British Committee on Safety of Drug 與 Vessey 及 Inman 發表口服避孕藥所含之動情素之劑量如為 150-100 μ g 者其血栓栓塞症之發生比含量為 75 μ g 者為多見，現在市面上之口服避孕藥所含有之動情素有兩種，即 Ethinylestradiol 及 mestranol 但還不能決定何種 Estrogen 較容易引起，同時若動情素之含有量相同時順次式避孕藥 (Sequential) 不會比混合式避孕藥 (Combination) 易引起血栓症。至於黃體素是否與血栓症有關尚未解決，因在體內，有一部分之黃體素經新陳代謝轉變動情素。口服避孕藥之動情素之含量為 100 μ g 及 50 μ g 時其肺栓塞症之發生比例為 3:1，因此口服避孕藥內之動情素以低劑量為佳。下表是英國之藥物安全局所發表之各種避孕藥引起血栓症之比例之比較，他們強調血栓症與人種有關，故該表只代表英國及北歐國家之情況而已。

到底可以服用口服避孕藥嗎？雖然以往之研究顯出服用口服避孕藥時可能會發生血栓栓塞症。但此種病例

各種避孕藥之血栓症之發生率

(Ratio of observed to expected)



為數甚少，同時上面已說與人種有關，在東南亞很少報告，在歐美勿論男女雖然不服用口服避孕藥但罹患肺栓塞症者年年有增加之趨勢，沒有一個藥物是無副作用的；若要論及副作用時必須衡量藥之功效始為合理。例如配尼西林雖然會引起休克，但不能說不可使用該藥，因為配尼西林救了邱吉爾首相及無數之寶貴生命。如果婦女不服用口服避孕藥而發生妊娠時其意外死亡是否比口服避孕藥引起之血栓症之死亡更多？在農村的婦女因不知如何實行避孕因非正式醫師施行人工流產而發生死亡者每10萬為100以上。美國雖然是醫療水準極高之國家，但產婦死亡率 (Maternal mortality) 為每十萬有20左右，在臺灣却每十萬有70~80左右。下表是妊娠或各種避孕方法引起妊娠之死亡率之比較，其數字是根據美國及英國之估計。

妊娠、避孕等引起之死亡率 (每百萬人口)

避孕方法	估計妊娠數	估計死亡			
		因妊娠	因避孕	計	
不使用	800,000	200—1,000	0	200—1,000	
安全期	230,000	60—300	0	60—300	
子宮隔膜	200,000	56—280	0	56—280	
保險套	100,000	28—140	0	28—140	
I U D	50,000	14—70	24	38—94	
口服避孕藥	10,000	3—15	12—24	15—39	

結婚和生育子女是人生之大事而必須經過之過程，我們不能說妊娠會引起母性之意外死亡而不結婚和不生育子女，因為結婚和生育有不能想像之美滿幸福。一九六五年 FDA 之報告書謂服用口服避孕藥引起之血栓症之死亡可譬如飛機或汽車之車禍。飛機之失事是很少的，但吾人不能因怕失事而不坐飛機。一九七〇年 IPPF (世界家庭計劃聯盟) 醫學委員會之報告又謂口服避孕藥之功效及安全性比任何避孕方法為優而認為可以使用之方法，但既然已知口服避孕藥雖然引起血栓症者為數頗少但有因果關係，凡是醫師對服用口服避孕藥之婦女之選擇及觀察必須要細心注意，因為血栓症之發生54%之人過去曾患過血栓性靜脈炎，先天性或後天性心臟病，而其餘則無此病歷，同時服用期間為一至三月或停止服用時立即發生者又有之。因此服用前之門診身體檢查及以後之定期身體檢查為最重要之預防方法。茲列舉口服避孕藥之禁忌症以資參考。

1. 先天性或後天性之肝臟之排泄機能 (Excretory function) 障礙如 Dubin-Johnson and Rotor Syndrome 以及 Recurrent jaundice of pregnancy 時避孕藥可使其惡化，故凡有此病歷之婦女不宜服用。

2. 口服避孕藥對無排泄機能障礙之肝病，心臟血管

系統之疾病或如高血壓、動脈硬化症、動脈周圍炎 (Periarteritis) 等、先天性或後天性心臟病、腎臟病不會發生副作用，但要小心。

3. 血栓性靜脈炎、腦血管障礙、Papilledema、網膜動脈血栓症時不可作用。

4. Retrobulbar neuritis、視力減退、Peripheral field restriction 時要小心服用。

5. 糖尿病時可使其Insulin之需要量增加故要小心。

6. 子宮癌、乳癌時不可使用。

7. 氣喘、濕疹、過敏性鼻炎、偏頭痛、Alpecia、multiple sclerosis及Rheumatoid arthritis 時可能惡化，但反之好轉之婦女又有之。

8. 在喂奶之婦女可能減少乳汁之分泌故產後要服用口服避孕藥時須考慮喂奶之情況。

文獻

- 1) Jordan, W. M., Lancet, 2:1146, 1961.
- 2) FDA Report on Enovid, Ad Hoc. Advisory Committee for the Evaluation of Possible Etiologic Relation with Thrombo-embolic Condition, J.A.M.A., 185:776, 1963.
- 3) Tyler, E. T., Brit. M. J., 2:843, 1964.
- 4) Mears, E., Int. J. Fertility, 9:1, 1964.
- 5) WHO Technical Series 320, 1966.
- 6) J. Coll. Gen. Pract. 13:267-279, 1967.
- 7) Vessey, M. P., and Doll, R., Brit. M. J. 2:199-205, 1968.
- 8) Vessey, M.P., and Doll, R., Brit. M. J. 2:651-657, 1968.
- 9) Sartwell, P. E., et al., Amer. J. Epidem. 90:365-380, 1969.
- 10) Kay, C. R., Smith, A. and Richard, B., Lancet, 2:1228, 1969.
- 11) FDA Report on Oral Contraceptives, Aug. 1969.
- 12) Rutherford, R., et al., Obste. and Gynec. 24:886, 1964.
- 13) Ham, J. M. and Rose, R., Amer. J. Obste. and Gynec. 105:627, 1969.
- 14) Brakman, P. and Sobrero, A. J., Amer. J. Obste. and Gynec. 106:187, 1970.
- 15) A Statement by the committee on Safety of Drug, Brit. M. J. 25, Apr. 1970.
- 16) IPPF Medical Bull. 4, No. 2, 1. 1970.
- 17) Rice-Wray, Contraception, 3:137, 1971,