



# 家庭計劃通訊

## 關於口服避孕藥的接受情形、安全性和副作用的最新報告

中華民國家庭計畫國際訓練中心主任 蔡榮福譯

(摘譯自美國約翰霍浦金斯大學人口資料中心一九七九年一月出版之 Population Report, Series A No. 5)

### 摘要

行銷了二十年。口服避孕藥在今天已成為世界上非常普遍的，可恢復生育力的避孕方法。從至少三十一個國家所收集來的市場統計指出，一九七七年間共售出三億二千五百萬月份的口服藥。這些藥量足夠二千五百萬婦女使用一年，其中有二千一百萬婦女在已開發國家，其餘的四百萬在開發中國家。雖然在西歐和美國（目前使用率約為十五至四十四歲婦女的百分之四十），口服藥的銷售情形有停滯或下降的傾向，但在亞洲和拉丁美洲却有增無已。

此外，開發中的國家透過家庭計畫工作，也以免費或補貼的方式，提供口服藥給九百萬的婦女（中國大陸除外）。美國國際開發總署（AID）在過去五年間，向這些國家每年供應約一億月份的口服藥。其他的政府和聯合國機構也同樣在供應。所以連中國大陸上大約一千至一千五百萬使用者在內，估計一九七七年間全世界就有五千四百萬婦女正在使用口服藥，比起一九七四年的估計，多了四百萬人。

### 循環系統疾病

有關口服避孕藥的安全性，在英美的三個重要追

踪研究，對口服藥和循環系統疾病間的關係，有新發現。英國皇家醫學會 Royal Collage of General Practitioners）對四萬六千名英國婦女的研究發現：

- 口服避孕藥服用者因循環系疾病的死亡率（每十萬婦女年為二十五點八）高於從未服用者（每十萬婦女年五點五）。這些是平均值，包括具有易患循環系疾病因素之婦女，及不具有這些因素之婦女在內。
- 口服藥服用者可能患的循環系疾病，較原先所推測的要多，包括動脈和靜脈方面的疾患。除了心肌梗塞（myocardial infarction）、肺栓塞（pulmonary embolism）、和腦出血（cerebral hemorrhage）外，接受調查的婦女也患蜘蛛膜出血（subarachnoid hemorrhage）、惡性高血壓（malignant hypertension）、心肌病（cardiomyopathy）和腸系膜動脈血栓症（mesenteric-artery thrombosis）。
- 繼續使用口服避孕藥五年以上的婦女，因循環系疾病而死亡的機會，比未曾服用者多十倍。甚至停用後，曾服用過口服藥婦女的危險仍稍高，尤其是蜘蛛膜出血的情形。
- 從家庭計畫和個人的立場來看，最重要的是這些危險情形並不是平均發生在每一個婦女身上。三十五歲以上以及吸煙的婦女，危機更大。三十五

歲至四十四歲使用口服藥婦女的死亡率是每十萬婦女年四十二點六；使用口服藥而又吸烟的婦女，其死亡率是每十萬婦女年三十九點五。三十五歲以下的口服藥使用者，其死亡率是每十萬婦女年九；不吸烟的口服藥使用者，其死亡率則是每十萬婦女年十四。

英國皇家醫學會的研究結果，大抵受到如牛津家庭計畫協會(Oxford/Family Planning Association)和美國加州胡桃溪(Walnut Creek)地方等研究的支持。這三個研究都證實吸烟的後果，不但增加有時甚至加重了口服藥的危險。同時也證實了引起循環系疾病的若干因素，如高血壓、高膽固醇、糖尿病、肥胖等，對口服藥使用者的死亡有很大的影響。

這三個研究沒有回答的一個重要問題是：卅五歲以下也不吸烟，也不具有引起循環系疾病因素的婦女，可能遭遇的危機有多大？皇家醫學會的調查，四萬六千名婦女，共計約有二十萬婦女年的累積經驗，但卅五歲以下又不吸烟婦女中，却只有一位死亡（卅二歲）因此無法確定在統計上合理的顯著水準之下服用口服藥的殘存的危險究竟多大。固然危險可能隨著增加，恐怕並不太大。

尤有甚者，在口服藥使用情形比較普遍的國家，分析其循環系疾病死亡率，結果並未發現口服藥使用者的死亡率增加了五倍。例如，在美國、英國、丹麥等國家，雖然口服藥的使用者在增加中，但是除了靜脈疾病外，各年齡層婦女的各種循環系疾病死亡率有下降的趨勢。

尤其，世界衛生組織在二十一國的分析結果發現，卅五歲至四十四歲婦女死亡率的下降，與使用口服藥的日漸增多有關。雖然全國性的死亡率統計並不能提供確實的證據，來證明使用口服藥的危險，不過這些趨勢的分析，却能更澄清其他的發現，即：因口服藥的使用而增加的危險並不很大；而且多半只限於某些特定婦女，如卅五歲以上，吸烟，而本身又具有容易引發循環系疾病因素的婦女。

至於癌症，雖然還沒有肯定的新資料，却更增強了我們的信心。一向大家認為癌症的潛伏期較長，不該隨便下結論。如今口服藥已有將近二十年的歷史，這種論調多少有些站不住腳。

有關其他副作用的調查，並沒有驚人的新發現。反而是口服藥對以後生育力的不良影響，以及使用口服藥時懷孕的胎兒等問題，獲得了澄清，在優點方面則有：可能防止卵巢癌的發生，風濕性關節炎顯然減

輕等等。

有關口服避孕藥嚴重副作用的資料，幾乎都來自自己開發國家。這些地方的育齡婦女，幾乎有三分之一或患有循環系疾病或具有引發這些疾病的因素。對開發中國家的婦女而言，在美國或英國調查得來的結果，未必能直接適用在她們身上。在開發中國家，循環系疾病本來就不多，膽固醇也不高，吸烟的婦女更少，因此口服藥的使用或許對循環系疾病並不構成嚴重的威脅。

概言之，在開發中國家，由於懷孕和生產所引起的危險，遠超過因為使用任何避孕方法可能產生的危險。例如在孟加拉，任何一個五歲年齡組中，每十萬婦女約有二百人可能因生產而死亡；而四十歲以下使用口服藥婦女的死亡率只有十萬分之十至二十。在這種情形下，口服避孕藥在開發中國家的推廣，就公共衛生的觀點言，也相當合理；因為口服藥不但能降低出生率，也能增進婦女的健康與生命。

### 銷售情形

黃體素與動情素混合的口服避孕藥於一九六〇年六月在美國首度行銷市面。此後五年間，藥局出售的藥量高達六千五百萬月份。據估計，一九七七年時，全世界由藥房售出的口服避孕藥，大約是三億二千五百萬月份，或等於二千五百萬婦女使用一年，和一九七二年比較，約增加了五百萬使用者。一般說來，在西歐以及英語系國家的銷售量，一九七五年達到最高峯，此後略為下降，尤其是美國在一九七六及一九七七年，西德在一九七七年的下降最顯著。

開發中國家的口服藥銷售量繼續升高，尤其是巴西，每年約有二百萬婦女購買口服藥。一九七七年開發中國家口服藥的銷售量約為五千六百萬月份，只有已開發國家的五分之一而已。但是從一九七〇年開始，銷售量每年約增加六百萬月份。雖然如此，既使在巴西和波多黎各這些口服藥使用情形原已相當普遍的地方，也只有百分之十左右的育齡婦女購買口服藥。在已開發國家，十五至四十四歲婦女有百分之十以上購買口服藥。荷蘭最高，達百分之四十。

### 國際機構的供應情形

在已開發國家，大部分的避孕器材都經由私人的商業機構供應，而在開發中國家，却靠政府的家庭計

畫工作。從一九六七年起，美國國際開發總署便是開發中國家最重要的避孕器材提供者。國際開發總署所提供的口服藥量，由一九六八年的四百萬月份增加到一九七八年的一億零五百萬月份，對象包括摩洛哥、孟加拉、印尼、菲律賓、泰國等。除了美國、瑞典也是重要的提供者。

一九六九和一九七六年間聯合國人口活動基金(UNFPA)在避孕器材上一共用了一千三百萬美元；一九七七年用了三百四十萬美元；一九七八年的預算是五百三十萬美元，其中大約百分之六十用來購贈口服藥。

### 接 受 情 形

估計開發中國家口服藥的接受情形，相當困難。一般說來，政府的統計資料多半不含非商業機構的銷售數，也沒有民間團體的資料。大抵上，在非洲地區只有四個國家的口服藥接受率佔有偶育齡婦女的百分之五以上；即埃及，約為百分之十；模里西斯，達百分之廿九點二；摩洛哥和突尼西亞各為百分之五。

在亞洲至少有九個國家的接受率高過百分之五：香港，百分之廿八；伊朗，百分之廿一；馬來西亞，百分之廿七；泰國，約在百分之十二與十七間；斐濟、菲律賓、中華民國臺灣地區，約在百分之五與十之間。

在西半球，至少也有九個國家的接受率高過百分之五：哥斯達黎加和牙買加，各在百分之廿以上；哥

倫比亞、多明尼加、尼加拉瓜、巴拿馬、及巴拉圭，約百分之十五；薩爾瓦多、墨西哥，約在百分之五與十之間。

表一估計一九七七年全世界口服避孕藥的接受情形。中國大陸的資料僅係推測。商業上的銷售數，並不包括北歐及東歐等已開發國家，也不包括若干拉丁美洲、加勒比海、和南亞等開發中國家，因此數字出入可能相當大，只能做為參考。

表一 一九七七年全球口服藥使用人數(萬人)

#### 已開發地區

商業銷售數	2,100	± 200
其他商業上銷售	300	± 50
政府部門	400	± 50

#### 開發中地區

商業上銷售數	400	± 50
其他商業上銷售	100	± 50
政府部門	900	± 200

中國大陸(九億人口×13%)

(有偶育齡婦女×10%估計口服藥使用率)

1,200	± 500
計	5,400 ± 1,100

### 副 作 用 的 研 究

本刊一九七五年三月份曾將有關口服藥的重要研究結果，做了一次報告。此後不斷有新的研究結果。現將幾個大型的追蹤調查摘要如表二：

表二 口服藥追蹤調查內容摘要

調查名稱	調查對象來源	年齡	人數	資料收集	觀察期間
英國皇家醫學會 口服避孕藥研究 (1968年)	由1,400名 英國開業醫 師診斷之個 案	15—49	正服用者：23,611人 以前未服用者： 22,766人	醫師定期診斷	服用者：(包括調查 期間開始服用者) 60,632婦女年 曾服用者；調查期間 停用者(不包括再使 用者) 35,992婦女年 未服用者：110,065 婦女年
英國牛津家庭計 畫協會研究 (1968年)	英國該協會 之17個診所 個案	25—49	共：17,032人 服用者：56% IUD：19% 子宮隔膜25%	定期複診時之調查	口服藥：49,681婦女年 IUD：16,209婦女年 子宮隔膜：22,937婦女年
美國加州 凱、波氏(Kaiser- Permanente) 調查(1969年)	1969—1971 年間在 接受一般健 診之婦女	18—58	共16,579人	問卷及電話訪問； 定期檢診；醫院記 錄	口服藥使用者：65,000 婦女年 未用者：35,885婦女年
美國波士頓區 調查 (1970, 1973年)	居住波士頓 區婦女	26—50	1970： 曾服用者：19,682人 未服用者：46,161人 1973： 曾服用者：12,483人 未服用者：11,658人	1970：1969 年醫院資料 1973：1970—1972 年醫院資料	1970：觀察一年 (1969年) 1973：觀察三年 (1970—72)

在說明這些調查以前，對於調查結果的分析與解釋，有幾點必須特別聲明：

第一、這些調查結果並不一定指出因果關係。例如，口服藥服用者比未用者得支氣管炎者較多，並不表示口服藥會引起支氣管炎，而是口服藥服用者吸煙的較多，同時她們看醫生的次數較多的緣故。

第二、研究的個案數愈少，產生誤差的機會愈大。例如，皇家醫學會的研究結果指出，口服藥使用者因循環系疾病死亡的機會多於未服用者四點九倍。但是因為死亡人數只有廿九人，其倍數有百分之九十五的機會可能介於一點七及十四點〇之間，而不是正好四點九倍。

第三、所謂相對性危險的估計，只不過在比較兩組的婦女，並沒有說明某種疾病在服用口服藥者與未服用者各別的罹患率如何。例如，即令服用者的死亡率五倍於未服用者，根據梅氏 (May) 的計算，也不過使服用口服藥婦女的生存機會由每年每十萬分之 99,995 降至 99,974，或降低二百分之一而已。

第四、也是在資料解釋上最重要的一點，而所謂危險的估計只是平均值。這些資料是所有接受研究的婦女的平均數值，因此未必可援引到某些特定的婦女。所以，對於下面所要說明的口服藥與循環系疾病的關係，最好的解釋是：不同的婦女會遭遇不同的危險，而指出這些婦女所面臨的危險是那些，現在要比

以前容易多了。

### 循環系統疾病

英國皇家醫學會和牛津家庭計畫協會的研究，都發現口服避孕藥使用者死於循環系疾病的機會大過未曾使用者。同時也發現，可能罹患的循環系疾病的種類，比原先所知道的要多。皇家醫學會的研究更指出，死亡率隨使用期間增加，甚至停止用藥的婦女，其死於循環系疾病的機會仍大於未使用者。兩個研究同時發現，吸煙婦女的死亡率甚高。

表三摘要說明這兩個研究的結果。我們可以看出，皇家醫學會四萬六千名婦女中，因各種原因死亡的總人數是一百零一人，其中五十六名曾服用過口服藥，四十五名未曾服用。服用者的死亡率是十萬分之五十八；未用者的死亡率是十萬分之四十點九；相差約百分之四十。服用者五十六名死亡中，有二十四人死於循環系疾病，如：非風濕性心臟病 (non-rheumatic heart disease)、高血壓、腦血管病等，其死亡率為每十萬婦女年廿五點八。未服用者死於循環系疾病的只有五人，死亡率為每十萬婦女年五點五。兩者的比例為四點七比一，也就是說服用者高四點七倍。比較目前正使用者與未曾使用者的比例是四點九比一；曾使用者與未曾使用者的比例是四點三比一。

表三 皇家醫學會與牛津家庭計畫協會調查結果（每十萬婦女年），1968-1977

死 因	皇家醫學會				比 例 (曾使用者/未曾使用者)	牛津家庭計畫協會				
	曾使用者		未曾使用者			口服藥		子宮隔膜與 子宮內避孕器		
	比率	人數	比率	人數		比率	人數	比率	人數	
贅瘤						21.6	10	28.3	12	0.8
癌症	15.8	14	21.1	20	0.8					
循環系疾病	25.8	24	5.5	5	4.7	13.6	7	0	0	
非風濕性心臟病及高血壓	10.4	11	2.5	2	4.0	9.8	5	0	0	
腦血管疾病	13.2	10	2.8	3	4.7	3.8	2	0	0	
意外及暴力	17.1	16	10.0	9	1.7	3.4	2	6.8	2	0.5
其他原因	3.0	2	7.8	9	0.4	11.1	5	6.8	3	1.6
總計	58.0	56	40.9	45	1.4	49.7	24	41.9	17	1.2

死亡率並不是對所有的婦女都一樣的。如表四所示，年齡、吸煙，和使用期間的長短都有關係。例如，四十五歲以上的婦女，死於循環系疾病的比率是每十萬婦女年一百四十；十五至廿四歲婦女的死亡率則只有七點五。吸煙的口服藥服用者，其死亡率是每十萬婦女年四十；不吸烟者為十四。

表四 循環系疾病死亡率（每十萬婦女年）  
與死亡時年齡、吸煙、服用期間長短  
之關係，皇家醫學會資料

	曾服用者	控制組	絕對差異
年 齡			
15—24	7.5	0	7.5
25—34	8.8	4.4	4.4
35—44	42.6	9.6	33.0
45—49	140.9	0	140.9
吸 烟 习 慣			
不 吸 烟	13.8	3.0	10.8
吸 烟	39.5	8.9	30.7
服 用 期 間(月)			
1—59	17.5	5.2	12.3
60+	50.5	5.2	45.3

牛津家庭計畫協會的調查對象不及皇家醫學會的一半，而且死亡人數也只有四十三名，但是其死亡分佈情形却與皇家醫學會的結果頗為相似。全部九名死者在調查開始時都已經在使用口服藥，其中七人發病時正在使用口服藥。有六名每天抽十支以上的菸。因循環系疾病的死亡率是每十萬婦女年十三點六；約為皇家醫學會的二十五點八之半。這個差異可能是調查對象不同、死亡人數太少的緣故。

美國加州凱、波兩氏的研究報告將於一九七九年發表，屆時也將包括有關循環系疾病的調查結果在內。

### 蜘蛛膜出血

皇家醫學會有一項驚人發現，便是蜘蛛膜出血死亡的差異情形。五名口服藥使用者（每十萬婦女年九點三）和四名曾經使用者（每十萬婦女年之十五點九）死於蜘蛛膜出血；未曾服用者則無死亡。這些死亡人數約佔使用者因非風濕性心臟病死亡人數的三分之一

；也佔曾經使用者的一半。在牛津家庭計畫協會的調查中，有一名因此症死亡。皇家醫學會的資料不但指出口服藥的服用與蜘蛛膜出血的關係，同時也說明其效果可能一直持續到婦女停用口服藥以後。過去的研究從來沒有人指出口服藥對循環系疾病的殘存效果。

美國加州凱、波兩氏的調查使皇家醫學會的發現更為有力：十一名因蜘蛛膜出血入院的病患，其服用口服藥者與未服用者的比例，高於同年齡組的一般婦女六倍半。危險性又似乎隨服用期間而增加，而且吸煙的影響也相當大。不過，因為調查的人數過少，確實情形仍有待進一步的研究。

### 心 脏 病

一九七五、七六年，英國的曼恩 (J.I.Mann) 等發表了一連串的報告，首先指出心臟病與口服藥間的關係。他們調查了患心肌梗塞 (myocardial infarction) 症的活存者和死亡者，結果發現口服藥使用者患心臟病的相對危險度約為三。

美國的調查也有類似的結果。羅森伯 (L. Rosenberg) 等的兩項調查，其他因素經過調整後，估計口服藥使用者的相對危險度低於二。

雖然早期根據口服藥的銷售資料和患有循環系疾病婦女服用口服藥的比較結果，發現心臟病似乎與口服藥中的動情素劑量有關係，曼恩等人的研究並未發現這種關係。加州調查的間接資料指出，心臟病似乎與各種廠牌的口服藥成分有關，而且動情素和黃體素兩者都可能有關係。布雷理 (D.D.Bradley) 等分析了四千九百七十六名婦女（其中五百九十二人服用口服藥）的血清中的高濃度脂蛋白 (high-density lipoprotein HDL) 膽固醇，發現其水準隨動情素而升高，隨黃體素而下降，但因不同黃體素而有不同的程度，也就是每一種口服藥產生不同的作用。有些口服藥的淨效果，能提高 HDL 膽固醇的水準，有些則相反，有些則毫無作用。低水準的 HDL 膽固醇與冠狀心臟病也有關。

### 靜脈血栓症

靜脈血栓症 (Venous thromboembolic disease) 是第一種被認為與口服避孕藥有關的循環系疾病，如今這個關係已經相當確定。上述三個大型調查支持。一九六〇年代及七〇年代的研究，所發現的情形。皇

家醫學會的報告根據服用者三萬四千五百，未服用者四萬七千婦女年的經驗說明，服用者深度腿靜脈血栓症的初次發病率比未服用者多出四倍。每一千婦女年約有一名(0.82)發病。較不嚴重的腿表面血栓症的發病率，服用者約二倍半高於未服用者，約為每一千婦女年一點九的比率。停藥後似乎沒有殘存的效果。同樣，牛津家庭計畫協會的調查也發現，口服藥服用者約每一千婦女年有一個多的靜脈血栓症；子宮內避孕器及子宮帽使用者患此症的比率是每三千婦女年一。

靜脈血栓症一向被認為與口服藥中的動情素劑量有關。皇家醫學會的報告指出，動情素劑量似乎與腿表面血栓症有關，而並不適用於腿深部的靜脈血栓症。分析這種現象似乎頗不容易，因為口服藥中含有兩種不同的動情素，可能產生不同的作用，且與不同黃體素發生不同的作用。而且，口服藥的效果也可能受到黃體素的影響。就服用含有同一劑量同一種類的動情素，同一種類但三種不同劑量黃體素口服藥的婦女而言，發現表面靜脈血栓症隨黃體素的劑量而增加，深部靜脈血栓症則否。這種與黃體素劑量的關係過去未曾報告過。

在實驗室裡，美國的科學家使用纖維蛋白原漿層析法(plasma fibrinogen chromatography)檢查一五四名婦女使用前及使用口服藥當時的血液，來觀察「靜性」血栓(silent thrombi)——不產生臨床病狀的血栓。結果，使用口服藥當時比使用前，「靜性」血栓多出四至五倍。

一般以為口服藥使用者形成血栓的原因，主要是服用口服藥後即變了血液的諸種特性。但是這些改變何以會形成血栓，仍然不明。

因為口服藥引起靜脈血栓症的死亡率，大約是每年每十萬婦女二至三。研究結果並未發現長期的使用，會增加患病的機會。

## 高 血 壓

最近幾年的研究，並沒有發現口服藥與高血壓相關的新資料。不過一向的看法却獲證實：在使用口服藥時，多數婦女的血壓比未使用者略高，但停止使用後，血壓隨即下降。有部分婦女因此被診斷為高血壓，至於人數的多少，視標準而異。尚待澄清的問題包括：動情素和黃體素對高血壓影響，使用期間延長是否會使高血壓持續升高。

加州的調查特別分析了一萬三千三百五十八名婦

女的血壓和高血壓的診斷。結果發現，使用口服藥者比未曾使用者，在收縮壓上高了4.5mm Hg，在舒張壓方面高出1.5mm Hg。約有百分之四的服用者與百分之一點五的未服用者，被診斷為高血壓(大於140/90mmHg)。停藥後，平均血壓和高血壓診斷百分比，低於未曾服藥者。

這項研究同時也分析那些換用其他避孕方法的婦女。開始服用口服藥的婦女，收縮壓約上升4mmHg，舒張壓上升1mmHg。停用後，下降的情形比上升的情形要大些。這種改變幾乎發生在所有婦女身上。這一項調查並未發現，長期的使用可能使血壓升高。其他的研究却有這樣的發現。皇家醫學會的報告指出，使用口服藥一年時，使用者與未使用者的高血壓診斷幾乎接近；到使用第五年時，患高血壓者比第一年時多出二至二倍半。

牛津家庭計畫協會的調查結果，似乎與其他主要研究不同。三種不同避孕方法使用者，罹患高血壓的比率，並沒有顯著的差異。高血壓初次診斷的比率，在口服藥服用者為每一千婦女年一點六；使用子宮帽者為一點七；使用子宮內避孕器者為零點七。

雖然因服用口服藥引起的血壓變化不大，而且停藥後就可恢復，但是任何程度的血壓改變，無疑地增加了中風及冠狀動脈疾病的危險性，而且高血壓突然轉為危險的臨界也不一定。因此容易得中風或心臟病的婦女，例如吸煙、肥胖，對葡萄糖的低耐力，有過動脈疾病的病歷，或血中油脂程度較高的婦女，對於因口服藥所可能引起的輕微血壓改變，應加以防範。

早期認為口服藥中的動情素會引起血壓的升高。皇家醫學會的調查却指出黃體素也有影響。在其調查中，婦女使用含有同樣劑量的同一種動情素，但三種不同劑量的同一種黃體素的口服藥，結果發現高血壓隨黃體素劑量的增加而增加。

總之，在使用口服藥期間，血壓似有增加情形，但停藥後隨即下降，有時甚至略低於服藥前的血壓。有關服藥期間的長短與血壓關係的報告並不一致。至於服藥期間血壓上升的結果所引起的死亡機率，以及停藥後血壓是否在下降後仍然維持水準，以及會不會因此減低後來的死亡率等問題，仍有待研究。

## 死 亡 率 趨 勢

死亡率的變化，對於了解口服藥與循環系疾病間的關係，是另一種頗為有用的資料，只是這一方面的

分析，一向不受重視。少部分的報告，多半牽涉到英、美兩國的靜脈血栓的研究。這些研究發現一九六〇年代，這些疾病死亡率的增加，與口服藥的使用有關。至於分析其他循環系疾病死亡率變化，結果頗不一致。

美國和英國的追蹤調查，認為口服避孕藥的服用，與循環系疾病的死亡有密切關係，已如上述。這個結果引出一個新的問題，既然口服藥使用者死於循環系疾病的機會高出五倍之多，在普遍使用口服藥的國家，這種現象有沒有顯現出高的死亡率？

雷文浩 (R.T.Ravenholt) 和賴哈德 (W.Rinhardt) 為此，製作了幾張循環系疾病的年齡別死亡率統計圖。從這些統計圖，我們並不能明顯的看出，在過去廿年間在美國、英國、丹麥等國死亡率會因為口服藥的使用而有重大的改變。在美國，一九五〇年代所有循環系疾病的死亡率，年輕婦女的下降情形遠甚於年老婦女。及至一九六〇年代，二十五至四十四歲婦女的死亡率，都有中度的下降。到一九七〇年代，各年齡階層的循環系疾病死亡率都同樣快速下降，雖然在一九七〇年代早期，口服藥的銷售量增加了三分之一左右。其中，高血壓死亡率的急劇下降，影響到整個死亡率的下降。在英國，除了七十五歲以上的年齡組，其他各年齡組的下降情形都一樣。在丹麥，從一九六〇到一九七五年間，所有循環系疾病的死亡率變化甚少，也反映不出一九六六年後開始使用口服藥的結果。卅五至四十四歲丹麥婦女的死亡率沒有顯著的下降，或許與服用口服藥有關。不過這個年齡層服用口服藥的比率也許不高，而且其他高年齡組的死亡率，也維持類似的趨勢。因此，這種趨勢在丹麥，意義如何實在不明確。

這就是說，實際的生命統計資料與調查研究所估計的危險度有很大的出入。例如，一九六〇年時美國二十五至卅四歲婦女因循環系疾病而死亡的死亡率是每十萬分之二十。一九七五年正是美國婦女使用口服藥達到最高峯的一年，據估計約有五分之一的廿五至卅四歲婦女在使用。如果根據皇家醫學會估計該年齡組因服用口服藥引起循環系疾病而死亡的危險度約為二，也就是死亡率加倍，如其他條件不變，則按一九六〇年的死亡率，到一九七五年時應為每十萬分之廿四：

$$\begin{aligned} \text{未服用口服藥者} & \quad \text{服用口服藥者} \\ (20/100,000) (4/5) + (2 \times 20/100,000) (1/5) \\ & = 24/100,000 \end{aligned}$$

實際上，一九七五年美國廿五至卅四歲婦女因循環系疾病的死亡率是每十萬分之十二，與一九六〇年尚未開始推行口服藥時的死亡率比較，約低百分之四十，而不是如預測的高出百分之廿。顯然，其他因素對這些死亡率也發生作用，如：營養、運動、醫療的改善等。如果在美國，口服藥所產生的危險性正如皇家醫學會所指，那末這些其他因素的力量必然大過口服藥的危險性，才能抵銷因口服藥的使用而引起死亡率的提高。

### 腦血管疾病

皇家醫學會的調查研究，有九名曾服用口服藥的婦女，死於蜘蛛膜出血，因此腦血管疾病的統計，也值得分析。美國四十歲以下婦女的腦血管疾病死亡率，在一九五〇年代以及大部分的一九六〇年代，都保持相當平穩，一九七〇年後逐漸下降。在英國，自從口服藥於一九六一年上市以來，年輕婦女的腦血管病死亡率變化極微。一九七〇年代的丹麥，卅五至五十四歲婦女的腦血管病死亡率有增加的趨勢，五十五歲以上婦女的死亡率則一直在降低。這些趨勢雖然與口服藥的效果相符，却與英美的趨勢不一致。

一九五〇及一九六〇年代，美國廿歲以上各年齡組婦女因蜘蛛膜出血的死亡率均有增加，但一九七〇年却都下降。其下降趨勢開始於口服藥使用量減少之前。

周聯彬調查臺灣婦女使用口服藥與中風死亡率的關係，在廿至四十九歲任何一個年齡組婦女，並未發現任何顯著的關係。周氏認為對臺灣婦女言，服用口服藥並未對因中風而引起的死亡有負的影響。不過在這期間，服用口服藥人數只不過佔每一年齡組婦女百分之五左右而已。婦女死亡率自一九六八年起略有降低，或許是因生育率降低之故。男人的死亡率則保持不變。

雖然死亡統計趨勢的分析可能因為資料的正確度，以及無法兼顧其他有關因素等而受到限制，上面的分析却足以使人提出一個問題：英國婦女的資料可否直接用在其他民族上，甚至已開發國家如美國婦女身上？也或許可能是某些少數的特定婦女（卅五歲以上吸烟或具有引發疾病潛在因素者），影響了追蹤或配對調查的結果，但是對全國性的生命統計並沒有產生可以覺察到的變化，也未可知。因此有關吸烟及患循環系疾病的口服藥服用者的其他特徵，包括促發這

些疾病的諸因素等，仍有待進一步的研究。

### 吸烟、口服藥、與循環系疾病的關係

不論使用那一種避孕方法，吸煙本身能增加婦女罹患循環系疾病的機會，而且隨每天吸煙量的多少而增加。因此服用口服藥的婦女，最好戒煙。再者，吸煙又服用口服藥，對某些循環系疾病的聯合作用，大於二者單獨的作用。如心臟病及出血性中風，尤其是蜘蛛膜出血，便是最好的例子。

就口服藥服用者而言，有關吸煙對循環性疾病的重要性的第一篇報告，是一九六〇年代英國的血栓症配對調查。此後佛列遜 (H. Frederikson) 和雷文浩 (R. T. Raven holt) 再加分析。二氏發現，服用口服藥而烟癮又大的婦女，其血栓症罹患率，約為不吸烟者或不服用口服藥者的二十三倍；服用口服藥而不吸烟者的罹患率則為七倍多（如表五）。

表五 血栓症相對罹患率按吸烟及服用口服藥分類、英國一九七〇年

吸烟及服藥情形	相對罹患率
不吸烟，不服藥	1
每天十五支烟以上，不服藥	$1.5 \times 1$
服藥，不吸烟	$7.2 \times 1$
服藥，每天吸烟十五支以上	$22.1 \times 7$

英國皇家醫學會的報告也指出，吸煙又服用口服藥婦女的循環系疾病死亡率約為服用口服藥但不吸烟者，或吸烟而不服用口服藥婦女的三至四倍（如表六）。牛津家庭計畫協會研究，九名服用口服藥而死於循環系疾病的婦女中，有七名吸煙。

加州的調查發現吸煙和蜘蛛膜出血的關係，以及吸煙和口服藥的相乘作用。不論使用何種避孕方法，因蜘蛛膜出血入院的婦女，在調查當時吸烟者的相對

表六 非風濕性循環系疾病死亡率  
英國皇家醫學會追蹤調查

吸烟及服藥情形	死亡率（每十萬婦女年）
不吸烟，不服藥	3.0 (二名死亡)
吸烟，不服藥	8.9 (三名死亡)
服藥，不吸烟	13.8 (五名死亡)
服藥，吸烟	39.5 (十九名死亡)

危險度是五點七。服用口服藥者的相對危險度是六點五。但又吸烟又服用口服藥者的危險度高達二十一點九。

英、美有關心臟病的調查，更顯示了口服藥和吸煙的相乘作用，甚至可以說：更年期前婦女的心肌梗塞可以說是吸煙引起的。英國的資料經歐瑞 (H. W. Ory) 再分析後，不吸烟而曾經服用過口服藥的婦女，得心臟病的機會加倍，不過這個差異在統計上並不顯著。吸煙且服藥的結果，使危險性加了五倍。傑恩 (A. K. Jain) 利用英國的資料估計心臟病的年死亡率如表七。

表七 婦女人心肌梗塞年死亡率估計（每十萬人）  
按服藥與否及吸煙習慣分

吸 烟 习 惯	卅至卅九歲婦女		四十至四十四歲婦女	
	服藥者	未服藥者	服藥者	未服藥者
所有吸烟者	10.2	2.6	62.0	15.9
重度吸烟者	13.0	5.1	78.7	31.3
輕度吸烟者	4.7	0.9	28.6	5.7
不吸烟者	1.8	1.2	10.7	7.4

易患心臟病的年青婦女，多半有如下一種或多種現象：血中膽固醇高、高血壓、懷孕期間有過先兆驚厥性毒血症 (preeclamptic toxemia) 的病歷，有肥胖或吸煙的傾向。這些都是一般認為會引發心肌梗塞的危險因素。歐瑞 (Ory) 發現曼恩 (J. I. Mann) 等的調查資料，五十八名心臟病活存者中，只有一名是服用口服藥而不具有上面這些因素的。因此，所謂口服藥的危險性，實際上是指服用口服藥同時又具有至少一個危險因素者而言。據曼恩等人的推測，在已開發國家，這一類婦女約佔育齡婦女的三分之一。口服藥可能加重具有這些因素的婦女得心臟病的機會。

吸煙和口服藥在生化學上如何交互作用，尚未明瞭。最近的研究認為，吸煙降低高濃度脂蛋白質膽固醇 (HDL Cholesterol) 水準，吸煙愈多水準愈低，因此增加心臟病的危機。口服藥與吸煙的效果似乎是相加而不是相乘的。不過，研究人員也指出，心臟病的危險性與 HDL 膽固醇的水準，並不成直線的相關，因此二者相乘效果的可能性也不容忽視。

今後的研究或許更能說明吸煙與口服藥的相乘作用，指出這種作用下可能引起的疾病，並說明這兩項因素分別和共同作用時危機的大小。目前，我們已經

明白年青又健康的口服藥服用者，既不吸烟同時也沒有引發心臟病的各項因素，則罹患蜘蛛膜出血的危險性甚小。

### 在開發中國家的情形

將英、美調查結果，直接引用到開發中國家的婦女身上，不甚妥當。開發中國家婦女與已開發國家婦女在各方面不同：飲食、生活方式、遺傳、暴露於疾病媒體和環境污染的情形，吸煙習慣，以及許多其他影響腦血管疾病的種種情況。尤其是在開發中國家所完成的研究調查為數不多，尚不足以證實在已開發國家所獲得有關腦血管疾病危險性的調查結果，也同樣可以援引到其他地方。

尤有進者，一般認為除了高血壓，開發中國家循環系疾病發生的情形並不多；加上普遍存在於西方世界的危險因素（如吸煙等）也極少。在這雙重有利情況下，即使英、美的調查結果能直接用於開發中國家婦女身上，因為口服藥所引起的循環系疾病也不會太多。

除了若干例外的地區，在開發中國家，心臟病並不普遍；靜脈血栓症也很少；在傳統式社會中，高血壓也少見。某些民族的血壓，並不隨年齡而增高；高血壓更是絕少，城市居民的吸煙一般高於鄉村居民；由鄉下遷往城市的居民，血壓有上升的現象。

吸煙幾乎是已開發國家婦女的專利。每年每人平均菸草消費量與平均國民所得有關。從抽樣調查中發現有些國家婦女吸煙的百分比是：蓋亞那，百分之四至六；錫蘭，百分之一點六；南非拿打爾省的兩個部落分別為百分之三點六和七點八；牙買加，百分之十三點九；秘魯的利瑪市，百分之七；智利的聖地牙哥市，百分之廿六。英、美的吸煙婦女人口約為百分之三十至五十。因此，不論吸煙對口服藥服用者健康的影響如何，在開發中國家必然是較不嚴重的公共衛生問題。

海貝（J. Heiby）假定吸煙、高膽固醇、高血壓等因素對於心臟病的作用，在英、美和在開發中國家一樣。海貝進一步估計，在開發中國家具有上述危險因素之一的婦女，約為英、美婦女的百分之三十；有兩個因素的婦女，約為百分之九；有三個因素的婦女，只有百分之一點五。假定心臟病的存活率一樣，則開發中國家婦女因心臟病而死亡的約只有英國婦女的百分之十九，或每一百萬口服藥服用者每年有四人死

亡。除去吸煙的人，海貝認為這個死亡率可能降到每一百萬人三名。

海貝的估計只限於心臟病，而且其他資料也不全，因此這種估計並不能直接用在任何一個國家或民族。雖然如此，這個估計大體上告訴我們，開發中國家婦女的循環系疾病並不普遍，包括口服藥服用者在內。當然，這要在開發中國家做進一步的研究，才能說明循環系疾病的存在及其危險性。

### 贅 瘤

截至一九七七年五月，有關口服藥與贅瘤的研究結果認為無法證明複合口服藥會引起癌症；口服藥服用者比不服用者得良性乳癌的機會較少；口服藥服用者比不服用者得一種稀有但良性的，有時也能致命的肝癌的機會較多。此後十八月間的研究，並未改變這些結論。

從生物學上看，荷爾蒙製劑的避孕藥和惡性疾病間的關係，尤其是乳房和生殖器官的癌症，可以說是長期服用口服藥的唯一重要問題。生殖系瘤的發展過程，受到荷爾蒙的改變。這個過程很複雜，而且不同濃度的不同荷爾蒙，可能產生不良作用，也可能產生良性作用，甚至無作用，視瘤的種類，器官的種類，和婦女生育的歷史而異。

在美國約有四分之一的婦女死於癌症，其中約有四分之一死於乳癌。在英國，每年每二十名婦女中，就有一名死於乳癌；在美國則為十八名中之一，而且是四十至四十四歲婦女最主要的死因。這種現象，在已開發國家甚為普遍，而在開發中國家則未必。在工業化國家，乳癌因其十分普遍，任何因荷爾蒙製劑避孕藥引起的患病率的變化，影響都很大。所幸各項研究結果均認為口服藥與乳癌無關。

最近的研究再度證實，口服藥有使婦女免於良性乳房疾病的保護作用。不過關於子宮頸損傷的發現，雖然也引起了多少的懷疑，這是沒有獲得證實。有一項研究認為口服藥使用者較不容易得卵巢癌；另一項研究認為口服藥與黑素瘤（melanoma）有關。這些結果都尚未得到證實。

### 乳 瘤

在皇家醫學會的調查研究中，有十四名曾服用過口服藥的婦女，死於癌症；未曾使用過口服藥者，有

廿名死於癌症。在口服藥使用者中，有三名得乳癌，一名得子宮頸癌；在未曾使用者中，有六名得乳癌，三名得卵巢癌，一名得外陰癌。牛津家庭計畫協會的調查，則有十二名使用子宮帽或子宮內避孕器的婦女死於癌症；有十名使用口服藥的婦女死於癌症。雖然二者間的差異並不顯著，但是口服藥服用者得癌症的人數較少，倒是十分令人欣慰。

過去十八月內有關乳癌與口服藥唯一的流行病學研究並沒有發現二者之間有任何關係。凱爾西 (J.L. Kelsey) 等研究九十九名癌症病人和同人數的配對控制組後，發現在廿三對中，癌症病人使用口服藥而控制組不使用口服藥，在十七對中結果相反。將病人和控制組一再經過適當調整以減輕其差異之後，凱爾西等估計口服藥使用者的相對危險度約為一點六，其差異在統計上並不顯著。其他不利於口服藥與乳癌因果關係的證據如：使用期間的長短，初次用藥年齡，自初次使用後的時間長短等，與癌症並無關係。同樣，凱爾西等的研究結果，並不支持早期加州的調查。加州調查認為服用口服藥在二年以上四年以下者，或有過良性乳房疾病的婦女，得乳癌的機會較大。至於加州調查認為在第一胎前使用口服藥的婦女比起控制組有更多病例等，凱爾西等並未加以研究。

最近的一項研究比較四十四名口服藥服用者的乳癌組織，和同數目的同年齡，同胎次婦女的組織結果，並未發現二者在組織學上有何差異，也未發現惡性擴散到腋窩淋巴結 (axillary lymph nodes) 的程度上有何差異，此點又加強了我們的看法，也就是說，荷爾蒙對乳癌的影響，一點也不清楚。

### 良性乳房疾病

有關口服藥與贅瘤間的關係，以口服藥對良性乳房贅瘤的保護作用最為明顯。

凱爾西等發現，兩種最常見乳房良性贅瘤的病患，囊腫增息過盛 (cystic hyperplasia，有二百〇九人) 和纖維腺瘤 (fibroadenoma，有一百廿人)，和她們配對的控制組比起來，使用口服藥的時間較短與過去的研究結果一致。使用口服藥四年以上，能減少一半的良性乳房疾病。沒有預料到的是，詳細分析的結果發現，這種保護作用只限於序列式 (sequential) 的口服藥，使用較為普遍的混合製劑 (combined) 口服藥似乎沒有這種效果。過去的研究並沒有發現這點。

一九七〇年在波士頓調查六萬五千八百四十三名婦女的結果，發現在一九六九年當年因良性乳房疾病住院的婦女，隨口服藥使用時間的增長而減少，服藥一至十五個月婦女的住院率，與不服藥者略同；服藥十五個月以上者，住院率銳減，不服藥者的住院率是每年每一千婦女五點四；服藥一至九個月者，為六點四；服藥十至十五個月，為六點〇；服藥十六至卅九個月者，為三點一；服藥在卅九個月以上者，為三點一。

### 異性管狀上皮性細胞 atypical ductal epithelial cell

患良性乳房疾病的婦女，隨後有得乳癌的傾向。但是口服藥服用者，對乳癌並沒有像良性乳房疾病的保護作用。在耶魯大學進行的組織研究，和凱爾西等人的流行病學研究，對這個矛盾的現象有一種解釋。黎伏西 (V.L. Volsi) 等人檢查二百零五名婦女的纖維織性乳房瘤 (fibrocystic breast tumor) 的組織，結果發現口服藥的使用只與少部分的良性腫瘤有關，在這些良性腫瘤中幾乎沒有異性管狀上皮性細胞 (atypical ductal epithelial cell) 的形成。過去有關纖維織性疾病的研究曾指出，異性上皮性的細胞的發展程度愈大，癌症發生的機會也愈大。研究者以為不同異性 (atypia) 程度的纖維織性疾病，可能是同一疾病的不同階段。果如是，則在了解口服藥的作用之前，應該先知道使這個疾病由一個階段發展到另一個階段的影響因素。

### 卵巢癌

英國最近的研究認為，口服藥有使服藥者免於卵巢癌的作用。不過調查的人數不多。將三百名患有卵巢癌的婦女與兩組同年齡的控制組比較，一組為鄰近婦女患有卵巢癌；另一組則因其他婦科疾病而住院。結果，有十九名患者曾使用口服藥，控制組每組中有卅一名使用口服藥。與住院一組比較，曾服用口服藥者的相對危險度是〇點五九；與另一組比較，則其相對危險度是〇點三三。這是有關口服藥與卵巢癌的第一個調查，結果有待進一步的探討。在皇家醫學會的調查中，未曾服用口服藥者因卵巢癌死亡的有三名；曾服藥者，則無人因卵巢癌死亡。胎次愈低，患卵巢癌的機會愈大，似乎表示排卵的停止，能減少卵巢癌的機會。

## 子宮頸癌

初次性交的年齡和性交對象的多少，是子宮頸癌的主要決定因素。加州的調查研究發現，就口服藥使用者言，性行為似乎是子宮頸癌的部分原因而不是全部原因。

加州調查的研究人員初期以為原位子宮頸癌(*cervical carcinoma in situ*)，而不是結構不良(*dysplasia*)，與口服藥使用期間的長短有關。後來把早期性交經驗和對象的多少等因素考慮在內，則服用口服藥者與不服用者的差異，失去統計上的顯著性，而與服藥期間長短的關係，就顯得不十分重要。其他的資料將陸續發表。

波義士(J.G.Boyce)等在紐約市調查六百八十九名有原位子宮頸癌的婦女，和同人數不患子宮頸癌的控制組，按各種變數(如初次性交年齡)等配對，結果發現兩組使用口服藥的人數略同，使用期間的長短，動情素劑量等方面，也無甚差異。

其他的報告並未分析性行為上的差異，結果也互異。牛津家庭計畫協會發現口服藥和子宮內避孕器使用者，罹患原位癌的比率略同，各為每一千婦女年〇點四五和〇點四三；使用子宮帽者，則無病例，或表示這類阻隔避孕法，有某種保護作用。波士頓調查則發現在一九六九年當時，口服藥使用者因子宮頸癌入院的情形，五倍於未服藥者；到一九七〇和七二年間，則只有一點八倍。這或許是醫生勸告口服藥使用者多入院接受治療，也未可知。

荷蘭的一項大規模檢診的結果，並沒有發現口服藥使用者與不使用者間，在子宮頸癌的流行情形上，有任何顯著的差異。除去年齡的差異後，口服藥服用者罹患子宮頸癌或侵入性癌(*invasive cancer*)的機會比未服藥者多出一點二倍。

## 肝癌

一種稱為肝細胞腺瘤(*hepatocellular adenoma*)的稀有良性肝瘤，與長時間使用口服藥有關，尤其是年紀較大的婦女。最近發現使用口服藥四年以上的婦女，得此症的機會約四倍於只服用一年者；連續服用達四至七年時，上升為一百二十倍；使用八年以上時，更高達為五百倍。雖然如此，因其十分稀有，因此實際病人數並不多。世界衛生組織估計，在

卅歲以下婦女每十萬婦女年中才有三人以下會罹患此症，同時此症似與高劑量口服藥有關，不過高劑量口服藥目前已絕少使用。

這種良性肝瘤的病人通常都會感到腹部疼痛，右腹部上方四分之一處有腫塊的感覺，才被診斷出來。這些瘤可能破裂，血流入腹膜，因此產生劇痛並引起循環性虛脫，有時甚至死亡。腺瘤一般的治療是部分切除。有時停用口服藥可以使腺瘤消退。

## 黑素瘤(Melanoma)

加州的調查發現，服藥者得黑素瘤的，比不服藥者稍多。這個發現在統計上並不顯著，而且也不能排除日曬可能引起的差異。由一萬八千名婦女累積成九萬婦女年的觀察後，發現有廿二名惡性黑素瘤的病例。除去年齡的因素之後，廿五至五十四歲婦女未曾服藥者的患病率是每十萬婦女年十七點六(五案)；服藥四年以下者為廿四點一(八案)；服藥四年以上者為廿九點五(六案，其中三案曾服用動情素而非避孕藥)。

內分泌因素可能與黑素瘤有關，不過最主要的原因還是日曬。加州的研究，沒有把這個因素考慮在內。另一個正在進行的配對研究，除了口服藥外，也把其他因素考慮在內。

## 其他情況

有關服藥後生育能力的恢復，和先天性畸型兒等問題，新的大型調查，有了更確定的結果。此外，服藥者得風濕性關節炎較少，患肝炎較多等發現，令人意外。

## 生殖力的恢復

服用口服避孕藥的婦女在停藥後，比使用子宮內避孕器或一般避孕方法停用的婦女，可能要多等幾個月後才會懷孕，但是口服藥絕不會使婦女永久失去生殖力。牛津家庭計畫協會比較一千一百七十四名曾服用口服藥者，和七百七十九名曾使用其他避孕方法婦女，在停用後的懷孕率。另外耶路撒冷產科調查，也比較了一千四百零三名服藥者和四千四百七十七名使用其他方法者。兩個調查都發現，服藥者在停藥後的懷孕率，略為落後數月，不久便趕上。在耶路撒冷的

調查，這一段時間約為三個月；在牛津的調查，則為四十二個月。服藥時間的長短，似乎與停藥後暫時不孕時間的長短無關。

### 對停藥及出生子女的影響

關於在懷孕前服用口服藥的婦女，可能生產先天性畸型兒的恐懼，由於最近的大型調查結果，可以說已經一掃而空。同時，雖然有待研究的地方尚多，研究者還是堅決主張懷孕期間的婦女，應避免服用荷爾蒙製劑；並且，如果自以為已經懷孕了，就應該立即轉用其他避孕方法。

英國和波士頓的調查，都沒有發現口服藥服藥經驗，對胎兒的發展有重大的不良效果。這些調查包括一千至五千個生產，其間曾服藥者所生產的子女，其畸型的比例，並不比未服藥者有顯著的差異；也並未發現那一種特定的畸型，與口服藥有關。口服藥不只不會引起小產，甚至有一些好處。

兩年間在耶路撒冷生產的三千名服藥者和一萬三千五百名未服藥者，比較其子女的結果，也發現同樣的事實。自上次懷孕後（如有者）開始服用口服藥的婦女，生產先天性畸型兒，或子女有任何重大畸型者，為數較少。服藥者的嬰兒較重，部分可能是生產間隔較久的原因；而且產前產後死亡率一般也較低。不過，過去小產的比率較高。同時，服藥者子女得道恩氏症（Down's syndrome）較多，只是個案數很少，服藥者中有十名，不服藥者中有廿四名，差異在統計上也不顯著。與耶路撒冷研究相反的，美國一項配對研究，調查一百零三名有道恩氏症子女的婦女，和同數目、同年齡、同生產日期、同一居住地區，而有正常子女的婦女，結果發現有正常子女的婦女，懷孕前服藥者較多。這個結果在統計上也不顯著。

最近的兩個配對研究，證實了追蹤調查的結果：孕前服用口服藥與先天性畸型無關。在美國康州，比較一千三百七十名有先天性畸型兒的婦女與二千九百六十八名有正常子女的婦女，結果發現有畸型兒的母親，在懷孕前一年內服藥的情形較少。結果在統計上也不顯著。同時，道恩氏症或其他十六種畸型，也都和口服藥無關。另一個美國調查發現懷孕前一年內服藥者的比例，各佔有先天性畸型兒婦女（共六百零七名）和有正常子女婦女（同數）的百分之廿五。

在懷孕時服藥，與懷孕前不同，似乎有產生某些畸型的可能。過去的研究認為，做為驗孕或預防小產

在懷孕中投以大劑量荷爾蒙的結果，與先天性畸型有關。研究者因此也針對在懷孕期間服用口服藥的結果，做了若干小型的調查，結果發現與若干畸型有關，如：四肢短小、心臟缺陷、椎骨、肛門、心臟、氣管、食管、腎臟、及四肢等的畸型症狀。另一方面，一向被認為與胚胎荷爾蒙失常和在懷孕期間服用高劑量黃體素有關的尿道下裂（hypospadias），並沒有發現在那些懷孕期間服用口服藥的媽媽所生下來的子女身上發現。

最近的兩項研究再證實了心臟缺陷與懷孕期間使用荷爾蒙有關的看法，不過其中服用口服藥的人數不多：二百七十八名在懷孕初期服藥者中生下六名有心血管性疾病的子女（千分之廿一點五）；四萬九千二百四十名未服藥婦女計生下三百八十五個有缺陷的嬰兒（千分之七點八）。雖然因服藥所產生的差異在統計上不顯著，懷孕期間暴露於一般女性荷爾蒙，顯然與心血管性畸型有關。有一項對先天性心臟病的配對研究，指出就所有荷爾蒙論，差異甚為顯著，若單獨考慮口服藥一項時，差異却又不顯著。

根據美國康州的配對調查，有畸型兒的婦女，在懷孕期間服用口服藥的略多，但差異不顯著。有若干畸型，包括道恩氏症在內，畸型兒的母親服用口服藥的，較正常兒的母親高出兩倍，但是差異仍然不顯著。

康州的調查研究有若干令人意想不到的發現，包括：(1)有畸型兒的婦女，吸煙量大的（每日廿支以上）較多；(2)懷孕期間吸煙量大而又服口服藥時，似可產生相乘的效果。研究者估計，在懷孕期間既大量吸煙又服藥的，其生產先天性畸型兒的機會，約十三倍大於既不吸煙又未服藥者。雖然這個差異在統計上顯著，所估計的危險，因人數較少，可能發生相當大的誤差：實驗組中有六名，控制組中有一名嬰兒，其母親在懷孕期間又服藥又大量吸煙。

懷孕期間服用口服藥與先天性缺陷之間的關係，雖然還沒有定論，為了小心起見，孕婦似乎應該避免使用任何荷爾蒙，包括口服藥在內。

### 風濕性關節炎

口服藥似乎可使服用者免於患風濕性關節炎。如表八，皇家醫學會的調查報告指出，服藥者患此症的，只有不服藥者的一半左右。這種保護作用似乎只有在服藥期間才有，而且似乎與劑量或觀察時間的長短

無關。以絕對數而言，每年每十萬服藥者可減少卅三名婦女免受風濕性關節炎之苦。

表八 皇家醫學會口服藥調查：服藥與風濕性關節炎的關係

	服藥者	曾服藥者	不服藥者
觀察期間（婦女年）	60,607	36,008	100,047
風濕性關節炎病例數	18	19	57
比率（每一千婦女年）*	0.31	0.53	0.63
與不服藥者之比例	0.49**	0.84	1.00

\* 按年齡、胎次、抽菸情形，及社會階級標準化。

\*\* P < 0.01

觀察一個美國社區廿五年間的發病趨勢，支持皇家醫學會的調查結果。在這個社區裡，一九五〇至一九六五年間，初次診斷為風濕性關節炎人數，男、女均有上升趨勢；一九六五年後，口服藥在美國大行其道，婦女的風濕性關節炎率快速下降；同一期間，男性的比率却保持不變。

### 急性肝炎

波士頓的調查結果認為，服用口服藥者，尤其是年青婦女，較可能被診斷為急性肝炎。研究者比較在同一醫院同一時期的六十八名肝炎病人和一千一百四十二名其他病患，結果有百分之卅一的肝炎病患最近曾使用口服藥，其他病患中則只有百分之十四。經按年齡、醫院別、入院年度等標準化後，服藥者的相對危險度為三點三，差異相當顯著。兩組間的差異尤其集中在廿五歲以下的年齡層中。不過，口服藥與肝炎二者之間，若有因果關係，病患組服藥的時間，却短於控制組，令人感意外。

雖然一般都認為口服藥與膽囊疾病和肝機能的其他變化有關，其與急性肝炎的關係，却無法加以解釋。有一個可能是，有部分病例是與口服藥有關的黃疸或是某種藥物反應，被誤診為肝炎，另一可能是，因為肝炎可由性交傳染，其與性交的次數及性交對象的多少，較之直接與口服藥的關係，應更為密切。

### 口服避孕藥的功過

就某些特定婦女而言，有關口服藥危險性的證據日益增多，那麼在這種情況之下，對繼續推行口服藥

的政策會有什麼影響？決策者一方面經常面對着許多有關口服藥危險性的報導，這些報導多半是某些研究的初步結果，往往不提到統計上的顯著性，研究的設計，或對不同婦女的不同危險性。另一方面，民眾對於既有效又能恢復生育力的避孕方法的需要，隨着家庭計畫的推廣、社會、經濟上的改變，而更加迫切。

不論是政府為了有效解決人口壓力的問題，或是個人為了避免不願意的生育，不管有沒有使用避孕方法，都不能保證絕對的安全性。當然，高生育率和人口的快速增長對人類的健康與福祉可能帶來的威脅，比之避孕方法在醫學上或流行病學上的危險性，還要大得多。最謹慎的方法是，利用現有的醫學資料，在不同的發展情況下，比較各種避孕方法（以及不使用避孕方法）的相對危險，考慮社會、文化各方面的因素，以最大多數人的最大福祉為基楚，擬定計畫。

為了評定這些危險，紐約人口研究局的緹車（C. Tietze）、蒙噶茲（J. Bongaarts）、及席勒（B.

表九 假設十萬名同年出生之美國婦女因生產或避孕的死亡人數，依不同避孕方法分

項 目	年 齡					
	15 19	20 24	25 29	30 34	35 39	40 44
都不避孕						
因生產	5.3	5.8	7.2	12.7	20.8	21.6
只用人工流產	1.0	1.9	2.4	2.3	2.9	1.7
服用口服藥但不吸烟						
因生產	0.1	0.2	0.2	0.4	0.6	0.4
因口服藥	0.6	1.1	1.6	3.0	9.1	17.7
總死亡數	0.7	1.3	1.8	3.4	9.7	18.1
服用口服藥又吸烟						
因生產	0.1	0.2	0.2	0.4	0.6	0.4
因口服藥	2.1	4.2	6.1	11.8	31.3	60.9
總死亡數	2.2	4.4	6.3	12.2	31.9	61.3
裝置子宮內避孕器						
因生產	0.1	0.2	0.2	0.4	0.6	0.4
因裝置避孕器	0.8	0.8	1.0	1.0	1.4	1.4
總死亡數	0.9	1.0	1.2	1.4	2.0	1.8
阻隔避孕法						
因生產	1.1	1.5	1.9	3.3	5.0	4.0
使用阻隔避孕法和人工流產	0.1	0.3	0.4	0.4	0.4	0.2

Schearer) 三位，設計了一套電腦程式，來模擬十萬名具有生育能力的婦女，在生育年齡期間，使用各種不同避孕方法時，可能發生的生育情形。將這程式，加上皇家醫學會的死亡率資料和其他研究結果，緹車等認為在已開發國家，產婦死亡率低，對四十歲以下不吸烟者言，使用口服藥比之不使用任何避孕方法以致連續懷孕，更為安全；對三十歲以下吸烟者，則略為安全。在開發中國家，卅五歲以後吸烟又服藥者的死亡率，三倍於正常生產的死亡率，三倍多於不吸烟的服藥者（如上表九）。

總而言之，在已開發國家最安全的辦法就是使用子宮帽或保險套，而後在避孕失敗時訴諸合法的人流產；而到了所希望的子女數時接受結紮手術。不過，在有些國家人流產尚未合法化；即使合法，手術費也可能不是有些婦女所能負擔。尤其，很多婦女認為一些避孕方法不容易使用，或是不喜歡使用，寧可選用危險性略高的口服藥。

帕茲 (M. Potts)、史百得 (J.J. Speidel)、和凱瑟 (E. Kessel) 等將緹車的程式，用在中度開發國家如中華民國臺灣地區和大韓民國，以及低度開發地區如孟加拉的馬拉他那 (Matlab Thana) 地方。他們假設：不論在已開發或開發中國家，婦女的生育能力視為相同，但在開發中國家多了產後因哺乳而有八個月的無月經期；臺灣地區和韓國的產婦死亡率視為中度開發國家的代表，孟加拉的產婦死亡率，視為低度開發國家的代表；因流產的死亡率，與美國比較，中度開發國家約高兩倍，低度開發國家則高出五倍；各種避孕方法，除子宮內避孕器外，其使用效果均略低；因子宮內避孕器或結紮等所引起的危險，在開發中國家約二至五倍高；循環系疾病較少。

所獲得的結果是在開發中國家四十歲以下婦女，使用口服藥較不使用任何避孕方法安全。在低度開發國家，即使是四十歲以上，使用口服藥還是比不避孕而任其懷孕安全得多。一般來說，在開發中國家，已開發國家也一樣，以合法的人流產來解決，因使用子宮帽或保險套失敗所引起的懷孕，比任何避孕方法更為安全有效。輸卵管結紮手術的危險，約與卅歲以上的懷孕同；在低度開發國家，則遠較懷孕安全。如以卅五歲婦女接受輸卵管結紮，將其手術時所可能發生的危險平均分攤，在以後十年的生育期間內，則輸

卵管結紮似較口服藥安全。換言之，就開發中國家四十歲以下婦女言，口服藥比不使用避孕方法或使用一般方法安全，與子宮內避孕器略似，但比結紮手術或一般方法加由合格人員實施的人流產略差。

這些分析的意義並不是說應該積極推行一種避孕方法排除其他的方法。而是，我們應該考慮各種情況，配合推行不同的避孕方法。如能有合法的人流產來支援解決因避孕失敗引起的問題，則安全性則將可大大提高。

### 個人利益

雖然在已開發國家，主要由於最近大家對於結紮手術的興趣逐漸濃厚，口服藥的使用似已達到一個水平高度，口服藥仍不失為最普遍、有效，而可以恢復生育力的避孕方法。這個事實足以說明口服藥的好處。已故顧馬克氏研究所 (Alan Guttmacher Institute) 理事會主席傑飛 (F.S. Jaffe) 談到口服藥的好處，說：

口服藥有兩種好處，與其他避孕方法截然不同。  
第一、口服藥是目前所有方法中最有效的避孕方法。賴得教授 (N. Ryder) 的研究曾指出，在十二個月內的失敗率，子宮內避孕器約兩倍高於口服藥，保險套三倍，子宮帽四倍；安全藥膏、安全期法、洗滌法等，則達五倍以上。

「其次，因為服用口服藥與性交沒有直接關係，所以不致使性行為變成手忙腳亂，性交與其他方法相較，性交更為自然。」

沒有其他任何避孕方法，能像口服藥一樣，符合這兩項基本的條件。近年來有關口服藥的評價，並沒有把使用避孕方法的夫婦的需要和目的考慮在內。這些評價所考慮的僅僅是醫學上的危險性。誠然，這些危險性不容忽視，而且有關的知識也應該公諸社會。但是醫學上的危險性，並沒有考慮到避孕方法使用者的兩項基本的要求：有效，和能促進性的關係。在評價某一種方法的時候，也應該同時把這些因素考慮在內。

或有人以為可以用其他方法來代替口服藥，以減少因口服藥所引起的危險。這個建議對某些人可行，未必對所有的人可行。」