



家庭計劃通訊

口服避孕藥研究報告的研判

中華民國家庭計畫國際訓練中心主任

蔡榮福譯

有關口服避孕藥的風風雨雨，再經過大眾傳播的誇大渲染，使得許多婦女因此停用，而發生了許多意外懷孕。其實，如果仔細研判這些研究報告的原始資料，我們不難發現其中有許多值得商榷的地方，甚至這些研究報告的結論，都未必能令人心服。

例如：有關口服避孕藥與心肌梗塞因果關係的研究，便忽略了其他的前驅因素，以致結論為40歲以上婦女如服用口服避孕藥，其罹患心肌梗塞的危機則相當大。但此後對這些資料再檢討的結果，並沒有發現這種差異。

另外有關血栓症的研究更是錯誤百出。資料是來自美國四十餘家大學與公立醫院的病歷，該研究為了減少外來的因素，更把具有前驅因素的病例除外，再與控制組比較，結果只剩下175對，約為原先病例的7%，醫院的病例豈能代表全體人口，更豈能代表不同文化的其他民族？

在探討避孕方法的得失時，我們必須考慮效益與危機的問題。是在印度停用 Depo-Provera 好？還是讓成千成萬的婦女死於懷孕與生產的併發症下好？這是很值得商榷的一個問題。

本文譯自：Joseph W. Goldzieher, "Evaluation of Data on OC Hazards," 原載 International Journal of Gynaecology and Obstetrics, 1978-1979 第十六卷第六號。文中均進一步地探討了上述的問題，值得關心家庭計畫人士參考——編者註。

前言

現代化避孕藥物、器材的流傳，有了近二十多年的歷史。其中之一的口服避孕藥，在科學研究報告方面比歷史上任何其他藥物的研究報告都多。但是，到目前為止仍然是眾說紛紛，且這些矛盾不但減，反而與日俱增。在科學和醫學的領域中，不同的論調時常存在，這種現象部分是因為人類為了追求真理，不斷地實驗的結果；部分却是近代環境的反映，尤其是人類的社會、文化上態度的反映。

我們必須找出促成這些矛盾的基本因素。否則，些不同論調的價值就很難加以評估。

可是，有時候找答案並不容易，甚至不可能。例如：為了明白某些平常少見的事件，是否因荷爾蒙避孕藥品而增加發生次數，則我們必須經過仔細設計後，選出數以千計具有代表性的婦女樣本，把她們隔離在真正能代表全國性環境的生活環境中長達一、二十年，不許任何人進入或離開，再以隨機取樣的方式給予她們實驗處理，然後觀察其結果。這樣，我們或許還能獲得口服避孕藥與乳癌、子宮

癌、肝瘤等間關係的可信資料。

有些立即的問題，也同樣不容易獲得答案，如我們常問：混合與序列的口服避孕藥 (Combination and Sequential pills)，或高劑量與低劑量的口服避孕藥，是否同樣有效？如果我們想知道兩者在效果上的差異是否高達10倍的話；可能還比較容易回答；如果只是想知道是否達兩倍之差，也就是在效果上是否增加或減少100%的話，這個問題就不那麼容易回答了。如果我們假設：服用口服避孕藥時所發生的懷孕，有一半是人為的因素（這個估計相當合理，甚至偏低），則根據統計學上的計算，每一類口服避孕藥至少需要58,000週期以上的使用經驗，才能達95%的信賴度，這兩類口服避孕藥在效果上的差異達兩倍才非出於偶然的。尤其，我們還得仔細隨機選擇婦女樣本，而且在服用過程中，更不許有停用情形，也不容許資料的遺失。如果我們假設服藥期間的懷孕，有90%是由於人為的因素，只有10%是因為避孕藥之間的差異，則所需要的服藥週期數將是個天文數字，在經費上也將是十分驚人的。在嚴格管制的實驗室裡，由於能夠隨意安排實驗處理，加上繁複的統計技術，往往使我們對於實驗的設計和結果的正確研判過於樂觀。臨床研究是一項相當艱深的學問，可是問題的癥結是臨床人員不懂生命統計；統計人員也不清楚臨床醫學的複雜性。

資料研判的問題

雖然對某問題的有關資料不但正確而不含糊，但由於我們對內容的看法各異，因此爭論還是會發生的。事實上我們知道，一般的資料不但不完整且從來更黑白不分明，往往含糊不清，而且常常因新資料的出現而改變。最好的例子是詹理奇等人 (Janerich et al) 的報告：懷孕初期不注意而服用了荷爾蒙製劑的口服避孕藥，或為了驗孕而使用這些製劑可能與嬰兒的四肢短少缺陷 (limb-reduction defects) 有關。根據這一項以及其他的報告，美國食品藥物局 (US Food and Drug Administration) 下令禁止驗孕藥的出售；有些人甚至主張必須在停止服用口服避孕藥數個月後才可以懷孕。但是，仔細分析該項資料的結果，顯示服用口服避孕藥婦女生產四肢短少嬰兒的情形，並不比控制組的婦女嚴重。唯有把這些資料與其他懷孕初期服用各種荷爾

蒙製劑的資料混在一起時，這種缺陷的發生率才會高過控制組。然而，不同性質的資料豈可混在一起加以研判而據此做出結論來呢？實在不可思議。羅德曼和路以克 (Rothman and Louik) 最近的一項大型調查結果，認為「口服避孕藥並不構成嚴重的畸胎組織發生的危險 (teratogenic hazard)。」

有些資料看來十分清楚明白，而且是經過細心設計的實驗結果獲得的，但是在資料的闡釋上還是可能有些嚴重的問題。下面是個例子：

〔實驗〕：使同等人數的盛裝男女，走過一條高低不平的道路。

〔觀察〕：女性絆倒的情形較男性多。

〔統計評價〕：絆倒與女性之間的相關非常顯著： $X^2=6.6$ ； $P<0.01$ 。

〔可能原因〕：

1. 女性在先天上較男性不穩定；
2. 動情激素 (estrogens) 引起中耳及 (或) 小腦的異常；而雄性激素 (androgens) 則可能有保護作用；
3. 長期使用唇膏產生毒性，使得腿肌肉弱化；
4. 男性的衣服有抗地心吸引力的作用；
5. 高跟鞋不適於高低不平的路面。

關於口服避孕藥對油脂代謝的作用，在資料的研判上也曾犯了邏輯上的錯誤。當初認為三甘油脂血漿 (plasma triglycerides) 受荷爾蒙製劑口服避孕藥的提升，甚至在少數婦女中提升到「正常水準」以上，尤有甚者。流行病學的研究更指出，三甘油脂特發性的提升 (以及其他)，與動脈性心臟血管疾病 (atherogenic cardiovascular disease) 有統計學上的相關。根據這些資料，我們是否可以因此結論：口服避孕藥將會引起心臟病？還是我們也可以問些其他的問題呢？例如：特發性多三甘油脂症 (idiopathic hypertriglyceridemia) 是否確實與動脈性心臟血管疾病有因果關係？或只是一項普通基本過程的表現而已？是不是任何原因的多三甘油脂症都有同樣的預後效果？若三甘油脂的提升會引起心臟病的話，那麼這與多三甘油脂症的程度有無關係？其他還有那些因素影響這種關係？等等問題。我們知道，各種多油脂症 (hyperlipidemias) 與心臟血管疾病之間的關係十分複雜，上述的這種過於簡化的看法，自然會引起許多爭論。

臨床上的研究不能像實驗研究一樣，有週密的設計和嚴格的控制。一般常用的方法便是流行病學 (epidemiology) 的方法，其中最簡易的調查方式便是事件記錄法，例如：副作用的報告等，這種方法也有其價值，能在早期向我們提出警告。不過，根據個案的報告推論，危險性相當大，難免發生許多邏輯上的錯誤。一個有關的例子便是染色體及先天性反常 (chromosomal and congenital anomalies) 與口服避孕藥間的關係。卡爾 (Carr) 根據 8 名流產的報告及諾拉 (Nora) 等對有關先天性反常提出的報告，引起大家對婦女在服用口服避孕藥期間不意懷孕的很大關心。此後，隨着個案報告的累積，目前已經無法證實這種危機的存在。

同樣的，包姆 (Baum) 於 1973 年提出有關肝癌的個案報告，促使許多個案報告的出現；其中有些婦女服用過口服避孕藥。美國公共衛生局疾病防治中心與陸軍病理研究所的一項調查發現，特別是長期服用口服避孕藥，與肝癌在統計上有達相當顯著的關係。這一發現正受到進一步的調查中。即使這兩者之間有因果關係，個案數必定十分少：

1. 英國皇家醫學院 (Royal College of General Practitioners) 在二十萬婦女年 (Woman-years) 中，沒有發現一個病例；

2. 牛津家庭計畫協會 (Oxford Family Planning Association) 在五萬婦女年中，沒有發現一個病例；

3. 加州研究在四萬六千婦女年中，沒有發現一個病例；

4. 波士頓追蹤調查 (Boston Surveillance Program) 在九年內只發現一個病例；

5. 蘇格蘭全國診斷指引 (Scottish National Diagnostic Index) 於 1968 至 1974 年間，在五百萬婦女中，並不包含一個病例。

流行病學另一種較為複雜的研究方法叫做回顧法，也就是找出一些病例，例如腦血管病變或染色體反常病例，追溯其病因。一個典型的例子便是曼和尹曼 (Mann and Inman) 所研究有關心肌梗塞 (myocardial infarction, MI) 與口服避孕藥的調查。在他們的第一次調查中，這兩位流行病學家從某一年齡別的婦女死亡證明中每兩名抽出一名，找出其口服避孕藥服用經過，然後與控制組的婦女比較。遺憾的是他們沒有把可能導致心臟病的其他因素考慮在內。我們只要看看表一，就能知道比較非常不同預後的兩組所做出這樣的結論，是非常值得考慮。

表一 口服避孕藥服用者罹患心肌梗塞及控制組之比較

導致心肌梗塞因素	心肌梗塞病例 (%)	控制組 (%)
抽菸	76.3	52.9
高血壓	18.3	3.5
糖尿病	6.7	0.0
肥胖	23.3	9.9
子癩前期 (pre-eclampsia) 病歷	30.0	11.2
第二類多油脂症 (Type II hyperlipidemia)	41.0	0.0

曼和尹曼 (Mann and Inman) 和曼等人 (Mann et al) 的研究結果，也認為 40 歲以上服用口服避孕藥的婦女，罹患嚴重心臟病的危機相當大，相對危機 (relative risk) 為 4.7；40 歲以下婦女為 2.8；如表二。英、美的大眾傳播曾把這一項結果大事渲染。從此以後，醫護人員都勸導 40 歲以上的婦女採用其他效果較次的避孕方法。

後來，曼等人 (Mann et al) 又檢討了另一半的心肌梗塞死亡證明，却發現在這一部分中 40 歲以上而服用口服避孕藥的婦女，其危機並沒有增加。再把兩組資料合併的結果 (如表二下欄)，年紀較大的與年輕婦女間的危機也沒有差異。遺憾的是，他們的新發現被埋沒了，也沒有引起大眾傳播的注意。

表二 英國心肌梗塞調查

調 查	婦 女 年 齡					
	40歲以下		40—44歲		45—49歲	
	心肌梗塞 病 例	控 制	心肌梗塞 病 例	控 制	心肌梗塞 病 例	控 制
Mann and Inman*						
未服藥者	18	49	42	46	44	47
服藥者	21	17	8	2	2	0
顯著性	P<0.02		P=0.05		不顯著	
相對危機	2.8		4.7			
Mann et al**						
未服藥者			36	40		
服藥者			10	5		
顯著性			不顯著			
兩組資料合併						
未服藥者			78	86		
服藥者			18	7		
顯著性			P<0.05			
相對危機			2.8			

* 第一次的半數之資料

** 其餘半數之資料

曼等人也根據心肌梗塞罹患率，做了類似的結論，但是很少提到病人和控制組在許多前驅因素上，尤其是抽菸習慣上的重要差異。後來，紐約人口局的傑恩 (Jain) 和疾病防治中心的奧雷 (Ory) 分別檢討這些資料的結果，發現統計結果受習慣的影響很大；而且，事實上服用口服避孕藥而不抽菸的婦女，其罹患心肌梗塞的危機並不大於未服藥也未抽菸的婦女。

回顧法的另一項重要困難便是推論的問題。例如：莎威爾等 (Sartwell) 有名的口服避孕藥與血栓症的研究。他們先檢查了美國西海岸四十餘家大學及公立醫院的病歷，找出經診斷為血栓症，在某一年齡別の有偶婦女 2,648 名。為了減少外來的因素，以便把個案限制為自發性疾病，他們把具有前驅因素的病例完全除外，再與控制組配對比較，結果只剩下 175 對，約為原來病例的 7%。把這些配對分析結果，他們認為服用口服避孕藥者罹患血栓

症的相對危機是 4.4 倍。除開其他方法上的問題不談，我們不妨問：醫院本身的病例如何能代表全美國或其他地方的婦女？從醫院取得的資料本來就有問題，從中又抽取出一部分來分析，這樣的結果何以能通用於全美國或世界各地？尤其開發中國家有很多方面與美國不同，其通用性更值得懷疑。

前瞻法，也就是將一部分病例觀察一段時間的方法，能避免回顧法的若干困難。這種方法却也有它本身的問題。在研究口服避孕藥的副作用時，可能發生的誤差便是「自我選擇」的問題。一般認為選擇口服避孕藥為避孕方法的婦女，在很多重要的因素上，與選擇其他避孕方法的婦女不同。這些因素我們無法在分組的時候予以消除，因為我們無法事先知道那些因素有關。因此，有自我選擇情形發生的研究結論，往往與將個案隨機安排不同避孕方法的研究結論，有很大差異。胡佛等 (Hoover et al) 調查了 37,292 名婦女後，認為：「使用口服避

孕藥婦女，在社會及生育特徵上不同。這些特徵甚至許多疾病的重要因素。服用口服藥婦女因血栓症、心理疾病、甲狀腺官能過症 (hyperthyroidism)、高血壓、子宮頸癌等入院的情形較多。服用口服避孕藥的婦女，因不危及生命的各種疾病而入院者，比不服用者多出20%至40%。」

事實上，流行病學家及大眾傳播等據以大事渲染的有關血栓症與口服避孕藥因果關係的研究，由於腦血管病學家採用新的診斷技術研究的結果，而受到根本的動搖。

早在1972年，希克 (Hicks) 根據當時正由英國醫學研究委員會進行的研究，討論血栓症的診斷問題。他發現使用放射性纖維蛋白原 (radiolabeled fibrinogen) 等具體方法研究的結果，深部腿靜脈血栓症中，只有20%至40%在臨床上確定而被診斷。在他個人的試驗中，所有靜脈血栓症中也只有22%經臨床診斷確定。尤其，更有許多是錯誤的陽性診斷。這種結果使血栓症的臨床診斷發生動搖，也使據以做統計分析的結果令人懷疑。這個看法後來經巴思等 (Barnes et al) 使用杜布拉超音 (Doppler ultrasound) 技術加以證實。他們發現不服用口服避孕藥者中，經超音證實為腿靜脈血栓症者有30.7%；服用口服避孕藥者中却只有16.7%。這個結果證實了臨床上存在着許多錯誤的診斷；也證實了在統計上對避孕者有很高的錯誤判斷。肺栓

塞 (pulmonary embolism) 也有類似的情形。羅賓 (Robin) 最近曾說過：「肺栓塞一向受到過多的診斷和過度的治療，尤其是正常的病人；更尤其是曾經服用過口服避孕藥的正常婦女。」

如果正確的診斷方法指出，服用口服避孕藥婦女被診斷為血栓症者中，約只有20%是正確的話，則我們可以認為凡是根據這種疾病的臨床診斷做為統計分析的結果均毫無意義，而且我們也無法據此判定這種疾病與口服避孕藥間的關係。

歌傑恩 (DeGenres et al) 更進一步懷疑口服避孕藥與腦血管病變的關係。他們再度檢討病人 (30名腦血管症，7名冠狀動脈病，7名血栓症) 的結果，發現這些病人中有74%曾經有過高脂蛋白症 (hyperlipoproteinemia) 而未被發覺。這是腦血管病變的前驅因素之一。

最近英國方面更把血栓症和心肌性疾病等問題擴大，進而包括許多腦血管病變方面的研究。貝拉 (Beral) 的國際性統計分析却遭到世界衛生組織比士雷的 (Besley) 之嚴厲批評，認為該分析在事實上以及方法上都有問題。美國方面最近的統計資料也與貝拉的假設不符。牛津的資料指出：在49,681婦女年的口服避孕藥使用經驗中有9名死亡；在39,146婦女年的其他六種避孕方法使用經驗中無死亡。如果仔細研究表三的真正診斷結果，這項差異就不那末令人心驚了。

表三 牛津口服避孕藥研究中之死亡原因

死亡原因	死亡人數
僧帽瓣症 (mitral valve disease)	1
先天性心臟病 (congenital heart disease)	1
心肌病 (cardiomyopathy)	1
蜘蛛膜出血 (subarachnoid hemorrhage)	1
腦血管病變 (「毒血症」) (cerebrovascular accident, "toxemia")	1
心肌梗塞 (「毒血症」) (myocardial infarction, "toxemia")	2
心肌梗塞 (停服口服藥十一個月)	1

同樣地，皇家醫學院 (Royal College of General Practitioners) 的研究中，腦血管症的死

亡人數不但少，分配也有問題，致使臨床人員不能據以導出結論 (如表四)。

表四 腦血管症死亡人數

死亡原因	死亡人數		
	服藥者	曾服藥者	不服藥者
惡性高血壓 (malignant hypertension)	0	2	0
心肌梗塞	6	1	2
蜘蛛膜出血	5	4	0
腦血栓 (cerebral thrombosis)	1	0	3

註：皇家醫學院調查，計23,000名服用口服藥者及23,000名使用其他避孕方法者，共二十萬婦女年觀察結果。

大眾傳播的渲染

大眾傳播一向對避孕方法的矛盾很感興趣，甚至加以誇大渲染。結果引起與避孕方法的研究無關，或沒有時間仔細分析原始資料的醫藥和專業人員的注意。甚至專業人員也免不了「無風不起浪」的錯覺。尤其，有些專業人員甚至利用大眾傳播來達到本身的目的。

高劑量與低劑量口服避孕藥安全性的爭論，由於大眾傳播的渲染，在英國產生了嚴重的後果。由於對於1969年藥物安全委員會的報告之誤解，加上電視節目「佛羅斯報告 (The Frost Report)」的渲染，使得多數婦女停用口服避孕藥，也因此發生了許多意外懷孕。據估計，約有兩萬名嬰兒因此誕生。在美國，納爾遜在國會的聽證結果，約有二十萬名嬰兒是意外地生產。

結語

在探討避孕方法的藥效時，我們也必須和探討其他事物一樣，考慮到它們的效益與危機，或效益與成本的比例。而效益與危機的比例，並不能在真空中予以計算，每一位醫生必須針對病人個別的情況，加以衡量。每位醫生每天必須針對每一位病人，從許多可能的因素中做最後的判斷。這種判斷並

不是電腦或是流行病學家所能做到的，這裡存在着許多的困難與許多的困擾。

固然，矛盾與爭論以及不斷的評估，是科學進步的必然過程，可是對於大眾的矛盾，就必須付出很大的代價。專業人員不經意的聲明，加上大眾傳播的渲染，在一般民衆中所引起的恐懼，增加了政府官員許多的壓力。在政治上，我們不能輕描淡寫地說：目前這些問題仍無答案，而且只有少數的人可能蒙受其害。

衛生機關也不能將這些矛盾置之不理。衛生當局對於藥物的發展與使用的限制，與一般民衆的生活息息相關。例如，印度衛生當局基於 Depo-Provera (避孕針劑) 在小獵犬身上可能引起腫瘤的風風雨雨，將之禁止使用。然而印度的產婦死亡率高達每百萬人之數千。美國食品藥物局最近的禁令，也可能在幾年後產生顯著的影響。

醫學上的矛盾不再是學理上的殿堂之爭，却與一般民衆的生命相關。試問，曼等人對於一位40歲以上的婦女因為停用口服避孕藥改用其他低效果的避孕方法，因而生下蒙古症的嬰兒，將有什麼話可說？聖安東尼一個14歲的少女因為意外懷孕幾乎喪生，後來經過剖腹生產，有人問她為什麼不服用口服避孕藥？她說：「聽說口服避孕藥會生癌症。」對於這種情形，我們又將負什麼責任？