



家庭計劃通訊

使用口服避孕藥與卵巢癌危險率的關係

～ 美國疾病管制中心對癌症與類固醇荷爾蒙的研究 ～

莊鎮坤 譯

有關於口服避孕藥因抑制排卵而對婦女卵巢腫瘤的發生也產生保護的作用，有許多研究的發現都是一致的，本刊在第六十期也介紹過美國南加州大學醫學院在洛杉磯及喬治華盛頓大學醫學院在華盛頓地區所作的二個研究。本期介紹的則是美國疾病管制中心對同一主題新近再作的研究，結果更加證實使用口服避孕藥婦女發生卵巢癌的危險性確實較低。原報告刊載於美國醫學會雜誌 JAMA 1983；249:1596～1599。譯者現任行政院衛生署科長。

摘要

自從超過四千萬的美國婦女使用口服避孕藥以來，口服避孕藥與卵巢癌的關係對公共衛生就構成重大的影響。美國亞特蘭大疾病管制中心，正進行癌症與類固醇荷爾蒙的病例對照研究。在最初十個月的研究，從八個地區的癌症登記處搜集 179 名廿到五十四歲新近被診斷證實患卵巢癌的婦女，並且從這八個地區的一般人口中選擇 1,642 名卵巢正常的婦女做為控制組，經年齡調整後使用口服避孕藥的婦女患卵巢癌的相對危險率是從未使用口服避孕藥者的 0.6，（95% 的可信區間為 0.4 至 0.9）。卵巢癌危險率減低與使用口服避孕藥期間的增加有關，經停止使用長時間後仍維持較低的危險率。這些結果並沒有考慮到產次、不能生育或其他潛在性的干擾因素。本研究估計美國婦女從過去到現在使用口服避孕藥的結果，每年可減少 1,700 名以上的

卵巢癌患者。

卵巢癌在美國婦女佔癌症死亡的第四位。依估計 1983 年美國婦女中將有 18,000 名卵巢癌的新病例以及 11,400 人的死亡與卵巢癌有關。幾乎有三分之一的病例均發生在廿到五十四歲的婦女。雖然卵巢癌的病因學尚不清楚，但在過去十年中流行病學已有重要的進展。特別是幾種研究已經注意到低產次會增加卵巢癌的危險率，使我們聯想到懷孕對卵巢癌具有保護作用。

口服避孕藥，就像懷孕一樣會抑制腦下垂體生殖腺素的分泌和抑制排卵。也可預期為避免將來演變為卵巢癌的一種保護作用。既然美國已有四千萬以上的婦女使用口服避孕藥，這種相關對公共衛生已造成實質上的影響。

雖然幾個流行病學的研究報告均指出曾使用口服避孕藥的婦女可減低卵巢癌的危險率，但其中兩

個研究的結果顯示不出有統計上的意義，此外有三個研究報告着重於口服避孕藥與卵巢癌降低關係的研究，但並沒有排除不能生育的潛在性干擾因素，而此因素與卵巢癌有關。為了進一步研究口服避孕藥與卵巢癌減低的關係，我們從正在多個地區進行以全人口群為基礎的20~54歲婦女有關使用口服避孕藥與乳癌、子宮內膜癌、卵巢癌危險率之個案對照研究的資料中做進一步的研究，以下為最初十個月的研究所收集有關卵巢癌資料的分析報告。

對象與方法

這個癌症與類固醇荷爾蒙研究是在國立癌症研究所 (National Cancer Institute) 和國立兒童衛生與人類發展研究所的人口研究中心 (Center for Population Research of the National Institute of Child Health and Human Development, Bethesda, Md.) 支持下，由亞特蘭大疾病管制中心生殖衛生科 (Division of Reproductive Health of the Centers for Disease Control, Atlanta) 召集協調，自一九八〇年十二月開始由國立癌症研究所在亞特蘭大都會區、底特律、舊金山、西雅圖、康乃狄格州、愛荷華州、新墨西哥州，及猶他州的四個市郡等八個地區流行病學監視中心登記搜集卵巢癌患者資料。

研究對象

研究對象是住在八個報告地區的20~54歲婦女，於一九八〇年十二月一日至一九八一年九月三十日期間經新近診斷確定罹患各種組織型態的初期卵巢癌者。在237個合於明定條件的卵巢癌病例中有179個病例(75%)列入研究的對象。未列入研究對象的包括病例死亡(3.8%)、身體過分衰弱(5.5%)、病例拒絕(5~9%)、病例的醫師拒絕(2.1%)及在六個月之內找不到或無法訪視到該病例(7.2%)。

控制對象

控制組的對象是採用Waksberg's 隨機號碼盤的抽樣方法，抽自與病例同一地理區域的婦女。為

了配合本研究中所包括的乳癌婦女的年齡分佈，在每五歲的年齡群中選擇適當的比例作為潛在的對照組。在選擇的2208個控制組婦女中有1872個(84.8%)同意參加。不參加的理由包括拒絕(10.6%)、在六個月內無法找到或訪視到的病例(4.6%)，在本分析中並排除了226位在訪視時沒有卵巢藥及4位口服避孕藥使用情形不詳的婦女。

問卷訪視

調查是使用經過試查，長約50分鐘的標準問卷，在受試者的家中進行訪問。問卷內容主要針對生殖與避孕史，醫療照顧情形，影響使用避孕方法的因素，並以一印有全美國各地出售的口服避孕藥品牌照片及重要生活事件日曆的冊子來幫助受訪者回憶使用口服避孕藥之品牌及日期。

本研究中使用的名詞定義：

基準日期 (index Date) — 對病例組而言，指診斷日期；對控制組則指訪視日期。

曾經使用 (ever-Use) — 指使用口服避孕藥至少一個月者。

Latency — 指第一次使用口服避孕藥日期至基準日期 (訪視或診斷日期) 的期間 (僅指連續使用口服避孕藥達三個月以上之婦女)。

Recency — 指最後一次使用口服避孕藥日期至基準日期 (訪視或診斷日期) 的期間 (僅指連續使用口服避孕藥達三個月以上之婦女)。

次生育力 (subfecundity) — 指連續十二個月沒有使用任何避孕方法而沒有懷孕的婦女。

分 析

本研究以Mantel and Haenszel的方法來推算粗相對危險率 (crude relative risk) 與標準化相對危險率 (standardized relative risk)，以Miettinen的測定方法來計算可信區間。並以Mantel推演的Mantel-Haenszel步驟來做直線趨勢的統計顯著性考驗。

本研究使用兩種方法以控制重要的干擾變數。首先以分層方式和Mantel-Haenszel步驟個別地控制92個潛在的干擾變數 (請參看JAMA 1983

；249:1591 頁)。把那些個造成標準化相對危險性估計值和未標準化估計值之間差距頗大的變數認出來，然後再以 Mantel-Haenszel 步驟同時控制這些變數。控制了最強烈的干擾變數(年齡)之後，再控制其他對危險率估計改變較小的變數。接着，用對數迴歸同時控制幾個潛在性干擾變數，包括：年齡、產次、骨盆檢查頻度、不孕症、次生育力及流行病學監視中心。由於對數迴歸分析的結果與用 Mantel-Haenszel 步驟年齡標準化的結果大致相近。本文僅提出對數迴歸的分析報告。

防止病例數的計算

我們計算每年美國 20~54 歲婦女中所防止的卵巢癌病例數做爲口服避孕藥預防卵巢癌的公共衛生重要指標。首先計算每個年齡群中從未使用口服避孕藥婦女卵巢癌的發生率(R_0)， $R_0 = R / [P(RR-1)+1]$ ， R 表示卵巢癌發生率的觀察值。 P 表示人口群中使用口服避孕藥的比例。從未使用口服避孕藥的特殊年齡發生率(R_0)乘於每個年齡群的美國婦女人口數(N)， NR_0 表示如果全部未曾使用口服避孕藥每個年齡群婦女發生卵巢癌的假定數。 NR_0 減去每個年齡群卵巢癌的真正發生數就是每個年齡群防止卵巢癌的病例數。

就表五所分的四個年齡群，其卵巢癌假定發生數及美國卵巢癌觀察發生數是採自國立癌症研究所一九七九年尚未發表的資料。對照組中曾經使用口服避孕藥的比例及年齡標準相對危險率(0.6)則根據本研究的發現，將每個年齡群防止卵巢癌的病例數相加就是所有年齡群的防止卵巢癌病例數的估計。

結 果

與對照組相較，有卵巢癌的婦女，年齡在 30 歲以下、未婚、未曾懷孕及經醫師診斷不能生育的婦女較多(表一)。對照組與卵巢癌病例組在與年齡有關變數上的差別有部份是由於選擇對照組的方法所導致。爲了要配合本研究中有乳癌婦女的年齡分佈，在每個五歲年齡群中，選擇了適當的比例作爲潛在的控制。爲了便於比較對照組與病例組在年齡以外的變數，表一將對照組經過年齡標準化(用

直接方法)後的分佈情形表示出來。

曾經使用口服避孕藥與從未使用口服避孕藥者經年齡調整後其相對危險率爲 0.6 (95% 可信區間 0.4~0.9) 卵巢癌相對危險率減低與使用口服避孕藥期間長短的關係(詳如表二)，在曾經使用者其危險率減低趨勢具有統計上的意義，($\chi^2 = 3.20$, $P = .002$, 雙側)，使用口服避孕藥五年或五年以上者與從未使用者的相對危險率爲 0.4。

用兩種時間來測量，即第一次使用口服避孕藥日期至基準日期的期間(latency)，和最後一次使用口服避孕藥日期至基準日期的期間(recency)，比較使用口服避孕藥者與未曾使用者的卵巢癌危險率，顯示較低的相對危險率有長時間的持續。第一次使用是在 10 至 14 年前者與 14 年以上者，其相對危險率都接近一半(詳見表三)，曾使用口服避孕藥連續三個月以上，而在診斷或訪視前已停用一年以上者其卵巢癌的相對危險率爲 0.6 或 0.6 以下(見表四)，而使用時間的長短則未能說明這些結果。

各年齡群中曾經使用口服避孕藥者卵巢癌的危險率均有一致性的減低，各年齡群相對危險率均在 1.0 以下(見表五)。

產次會改變使用口服避孕藥與卵巢癌危險率的關係(見表六)。在未產婦中，年齡標準化相對危險率的估計爲 0.3 (95% 可信區間 0.1~0.8)，在經產婦中相對危險率較爲接近，但仍在 1.0 以下。如以懷孕次數的資料來分析，其結果與以產次的資料來分析大致接近。

爲評估口服避孕藥對那些具有生育能力的未產婦減低卵巢癌的效果，我們檢查一群使用某些避孕方法至少一個月以上的未產婦，自認爲沒有不孕症，也沒有次生育力(subfecundity)的證據。在符合這四個標準的婦女中，經年齡標準化後，曾經使用口服避孕藥與未曾使用者其卵巢癌的相對危險率爲 0.4 (95% 可信區間 0.1~2.3)。

討 論

這份期中分析報告主要的發現是曾經使用口服避孕藥的婦女較未曾使用者卵巢癌危險率爲低，達統計顯著水準。使用口服避孕藥的期間越長的婦女

，得到卵巢癌的危險率越低，且這種效果可持續到停止使用之後很長的一段時間。

上述這些發現誤差的可能性不大，本研究盡可能將所有八個癌症登記地區新近診斷的卵巢癌患者均納入而且以相同地區所有卵巢完整的婦女做為合格的控制對象，使抽樣誤差的可能性減到最低的程度。大部分研究對象均在診斷後三個月之內完成訪視。假如使用口服避孕藥與較嚴重的疾病有關，就可能發生抽樣的誤差，例如，假使因死亡或嚴重疾病無法訪視而未能列入研究對象的這一群，使用口服避孕藥的比率較高時，就可能發生抽樣誤差，但是我們沒有這些影響的證據，也沒有提到這種影響的文獻。為了減少口服避孕藥使用情形的誤差，在訪視時使用一本印有美國市售所有各種廠牌口服避孕藥的照片及一本載有避孕及生殖史與其他生活事件關連的日曆手冊，以幫助受訪者回憶所使用口服避孕藥的品牌及日期。

本研究所發現的結果亦沒有干擾因素可以解釋。病例組與對照組年齡上的差別均已經過標準化。無論使用分層分析或迴歸分析所獲得的結果，除年齡因素外均沒有顯示有其他任何重要的干擾因素。

我們無法區別上皮卵巢癌與非上皮卵巢癌的婦女，上皮癌與非上皮癌在原始胚胎，年齡分佈，種族分佈均有所不同，但是否與口服避孕藥有關則不得而知。非上皮癌在年輕婦女較為常見，既然在本研究的各年齡群中均顯示使用口服避孕藥與不使用口服避孕藥卵巢癌的相對危險率均在1.0以下，我們認為口服避孕藥對上皮癌及非上皮癌可能沒有什麼不同的影響。既然在所有卵巢癌中漿性癌佔很大的比例，口服避孕藥對比較稀罕的組織形態癌可能有不同的影響作用而在本研究中尚未揭露，在我們最後的分析時，卵巢癌之組織分類將包括進去。

本研究對口服避孕藥降低卵巢癌危險率的發現，對許多這方面的研究結果是有利的支持。有七個個案對照的研究與一個回溯性世代研究所報告的使用口服避孕藥卵巢癌相對危險率大約介於0.3至0.9。但是，這些研究都只包含少數的使用口服避孕藥個案，而且很少研究能說明口服避孕藥使用期間，開始使用口服避孕藥至診斷或訪視之期間（latency），最後使用口服避孕藥至診斷或訪視

期間（recency）等之影響效果，其中有三個研究報告之研究重點為使用口服避孕藥與卵巢癌的關係，但沒有一篇提供有關不能生育或次生育力的資料。

有二個假說用於說明使用口服避孕藥對卵巢癌的保護作用。第一種假說是懷孕與使用口服避孕藥對預防婦女發生卵巢癌有真正的保護作用。另一種假說是由於性腺缺乏或內分泌失調而導致不能生育（尚未生育的情形也可能包含它）和卵巢癌，這個學說是假定未產婦是由於不能生育而不是因為避孕的關係。由於這些婦女知道他們不能生育比較沒有避孕的需要，因此使用口服避孕藥的比率較低，在口服避孕藥使用率較低與卵巢癌發生率較高的不孕婦女、未產婦，就可能解釋為口服避孕藥的保護作用。換言之，產次及不孕就可能干擾使用口服避孕藥與卵巢癌的關係。按照這種學說，對容易生育的婦女（例如，生育三胎或以上者）和選擇不生育（避孕）的婦女，口服避孕藥對卵巢癌就不會顯出保護的效果。然而，我們找不出任何支持這種假說的證據。第一，在研究中每一個產次群相對危險率的估計均低於1.0。沒有生育不能解釋對有三個或三個以上小孩婦女的保護效果。再者，那些沒有不孕史或沒有次生育力證據的婦女，但因避孕而沒有生產的，其相對危險率之估計仍舊是0.4。第三，不能生育因素經調整後（包括次生育力，自己報告無法受孕及經醫師診斷不能生育者）對各產次群（parity-specific group）相對危險率的估計影響幅度均未超過10%。

簡而言之，這個研究資料支持口服避孕藥對婦女卵巢癌的續發性發展確有保護作用的假說。我們發現，曾經使用口服避孕藥者卵巢癌的相對危險率在未產婦中最低，因此很可能口服避孕藥對那些尚未受到懷孕而保護的婦女特別具有保護作用。

有兩個卵巢癌的致病機理已經被提出，一九七一年，Fathalla 提出「不斷排卵」的觀念，也就是說，由於每個月不間斷的排卵活動對卵巢所造成之重覆性創傷，促使上皮卵巢腫瘤之惡化。一九七五年 Stadel 提出血液循環中含有較高的腦下垂體生殖腺素會促進卵巢癌發生的假說，雖然目前的研究尚無法區別這兩種機理，但兩者均認為口服避孕藥具

有保護的效果，即口服避孕藥對抑制排卵與抑制生殖腺的分泌的說法是完全一致的。

用國立癌症研究所的癌症發生率資料與本研究口服避孕藥的使用率來估計，一九八二年美國 20 ~ 54 歲的婦女因服用口服避孕藥，至少減少了

1700 個卵巢癌病例。換句話說，如果美國 20 ~ 54 歲的婦女未曾使用口服避孕藥，則卵巢癌的發生率可能增加 30 % 以上。進一步作卵巢癌的流行病學調查以及它和口服避孕藥的關係，將可更清楚地加以證明。

表一 卵巢癌婦女與控制組之特性

特 性	病例組% N=179	對照組% * N=1642
年 齡：歲		
20 ~ 29	15.1	2.1
30 ~ 39	17.3	18.4
40 ~ 44	12.8	17.9
45 ~ 49	20.7	28.6
50 ~ 54	34.1	33.0
總 計	100.0	100.0
種 族		
白 人	86.0	82.4
黑 人	6.7	10.9
其 他	7.3	6.7
總 計	100.0	100.0
結 婚 狀 況		
從未結婚	9.5	5.8
曾經結婚	90.5	94.2
總 計	100.0	100.0
產 次		
0	25.3	12.1
1	14.0	11.0
2	24.2	26.8
3	18.0	21.4
4 以 上	18.5	28.7
總 計	100.0	100.0
卵 巢 數 目		
1	6.3	6.2
2	93.7	93.8
總 計	100.0	100.0
經醫師診斷不能生育		
是	7.8	3.7
否	91.6	96.2
不 知 道	0.6	0.1
總 計	100.0	100.0

* 對照組百分比分配是經以病例組的年齡分佈用直接方法標準化。

表二 口服避孕藥使用期間與卵巢癌的危險率

口服避孕藥 使用期間	病例組	對照組	相對危險率* (95%可信區間)
未曾使用	86	683	1.0 (對照值)
曾經使用**	90	921	0.6 (0.4~0.9)
< 3個月	16	106	1.0 (0.5~1.9)
3~11個月	13	133	0.7 (0.4~1.4)
1~2年	32	213	0.8 (0.5~1.4)
3~4年	12	137	0.5 (0.2~1.0)
≥5年	17	332	0.4 (0.2~0.6)

* 年齡標準化，趨勢測驗，未曾使用者除外， $\chi^2 = 3.20$ ， $P = .002$ ，雙側。

** 扣除口服避孕藥使用期間不明的病例組3人，對照組38人。

表三 最初使用口服避孕藥至基準日期期間 (Latency) 與卵巢癌的危險率

期 間	病例組	對照組	相對危險率* (95%可信區間)
未曾使用	86	683	1.0 (對照值)
曾經使用，年**	74	815	0.6 (0.4~0.8)
< 10	28	88	1.2 (0.6~2.2)
10~14	18	263	0.4 (0.2~0.8)
≥15	28	464	0.5 (0.3~0.8)

* 年齡標準化。

** 扣除病例組19人 (3個不知道期間，16個期間少於3個月) 及對照組144人 (38個不知道期間，106個期間少於3個月)。

表四 最後使用口服避孕藥至基準日期期間 (Recency) 與卵巢癌的危險率

期 間	病例組	對照組	相對危險率* (95%可信區間)
未曾使用	86	683	1.0 (對照值)
曾經使用，年**	74	815	0.6 (0.4~0.8)
< 1	15	54	1.0 (0.4~2.2)
1~4	15	129	0.6 (0.3~1.1)
5~9	18	221	0.5 (0.3~0.9)
≥10	28	411	0.5 (0.3~0.9)

* 年齡標準化

** 扣除病例組19人 (3個不知道期間，16個期間少於3個月) 及對照組144人 (38個不知道期間，106個期間少於3個月)。

表五 年齡別曾經使用口服避孕藥者與卵巢癌的危險率

年 齡	人 數		口 服 避 孕 藥 使 用 者 %		相 對 危 險 率 * (95 % 可 信 區 間)
	病 例 組	對 照 組	病 例 組	對 照 組	
20 ~ 29	27	35	77.8	91.4	0.3 (0.1 ~ 1.4)
30 ~ 39	31	301	80.6	84.0	0.8 (0.3 ~ 2.0)
40 ~ 49	60	764	50.0	60.6	0.6 (0.4 ~ 1.1)
50 ~ 54	61	542	27.9	38.9	0.6 (0.3 ~ 1.1)

* 曾經使用口服避孕藥者與未曾使用者卵巢癌危險率的比較。

表六 產次別*曾經使用口服避孕藥與卵巢癌的危險率

產 次	人 數		口 服 避 孕 藥 使 用 者 %		相 對 危 險 率 *** (95 % 可 信 區 間)
	病 例 組	對 照 組	病 例 組	對 照 組 **	
0	45	147	44.4	64.8	0.3 (0.1 ~ 0.8)
1 ~ 2	68	568	61.8	65.2	0.8 (0.4 ~ 1.5)
≥ 3	65	920	46.2	54.4	0.7 (0.4 ~ 1.2)

* 因產次不明扣除對照組7人(3人曾經使用口服避孕藥,4人未曾使用)及病例組1人(曾經使用口服避孕藥)。

** 對照組使用口服避孕藥的百分比以病例組的年齡直接標準化。

*** 曾經使用口服避孕藥者與未曾使用口服避孕藥者卵巢癌危險率的比較經年齡標準化。