



# 家庭計劃通訊

## 長效荷爾蒙皮下植入劑：避孕方法的第三波

莊義利 譯

本文譯自家庭計畫展望 (Family Planning Perspective) 第十五卷第五期，一九八三年九／十月出版。文中針對新發展及研究中的長效荷爾蒙皮下植入劑避孕法，就其避孕效果、副作用、繼續使用率、接受性各方面作相當新近而完整的報導。在「諾普蘭」獲得更為廣泛的使用之後，其在月經方面所產生的問題，對於繼續使用率會有怎樣的影響，目前尚難以預測。但是一些研究人員相信，這種植入劑的繼續使用率將會和 IUD 的繼續使用率相近似。譯者現任臺灣省家庭計畫研究所技士。

### 摘 要

在不久的將來，不想懷孕的婦女將可以全天候隨身攜帶一種可供五年使用的荷爾蒙避孕劑，其效果相當於 1,800 顆口服避孕藥。這種新方法並非要用個大背包來裝帶這些藥，而是只需要用到手臂上幾方吋的皮膚而已。「諾普蘭」(The NORPLANT System) 是第一種用以產生持續性避孕效果的荷爾蒙植入劑。它能夠逐漸地將微量的 levonorgestrel (一種廣泛使用的黃體素製劑) 釋放到血液裏而產生避孕的效果。幾年以來，「諾普蘭」已經在世界各地數千名婦女身上進行過試驗；目前正由芬蘭國家藥物管制委員會加以評價之中，預計短期內即將獲得製造許可，而開始在芬蘭生產。此外，首先開發這種植入劑的美國人口局(The Population Council)，則正進行研究發展另一種體積更小，更容易裝置，但同樣具有長效的改良式劑型。

由美國人口局所資助的許多項試驗研究顯示：此種植入劑可以提供長達五年的避孕效果，其失敗率則保持在每年僅有百分之一以下的使用者發生懷孕。若將「諾普蘭」與子宮內避孕器 (IUD) 比較，兩者的繼續使用率大約相近，而「諾普蘭」則有較低

的懷孕率。若與其他僅用黃體素製劑的避孕劑相比較，則「諾普蘭」似乎較易於擾亂婦女的月經型態。在停止使用的婦女當中，有一大部分即是為了不正常出血的因故。然而，有關月經的干擾事實上在使用的第一年底時即趨於消失。有一項比較研究顯示：「諾普蘭」與 IUD 的使用者發生出血問題的次數大致相近。

### 背 景

發展「諾普蘭」的概念係在 1967 年首先由美國人口局的研究人員所提出。當時已經知道有一種俗稱矽膠 (silastic) 的聚合物 polydimethylsiloxane，可以讓某些藥物以穩定的速度穿透它而擴散。研究人員建議：將矽膠與荷爾蒙結合使用，便可能製造長期有效的避孕劑。早先的構想是希望這種避孕劑可以產生像複合式口服藥一樣的停止排卵效果。不過，後來的研究顯示，為了使植入劑較為安全所需使用的較低劑量的黃體素 (progestin)，無法保證能夠中止排卵。最後幾次的先驅性研究結果顯示：在許多口服藥 (尤其是迷你型) 中所經常使用的一種強力黃體素——levonorgestrel，不但具有持續最久的效果，且其懷孕率亦為最低。目前的「諾普

蘭]即是使用這種levonorgestrel和矽膠的結合。

一組「諾普蘭」實際上是由六個分開的植入劑所組成。每一個矽膠膠囊長約1.3吋，直徑0.1吋(3.4cm×2.4mm)，裏面裝有36mg的levonorgestrel。每天約有30mcg的荷爾蒙會從這些膠囊的矽膠壁滲出，相當於迷你型口服避孕藥的每日levonorgestrel劑量(約37.5mcg)。

雖然只有部分而不是全部的排卵週期受到抑制，但是「諾普蘭」仍可透過另外兩個途徑來防止懷孕。第一，它會使子宮頸黏膜加厚以阻礙精子游向輸卵管，第二，由於它會使黃體停止分泌黃體脂酮(progesterone)，而使子宮內膜接受受精卵着床的能力受到限制。

「諾普蘭」的六個膠囊通常是嵌入婦女的上臂內側或前臂的下側。在手術開始之前，婦女必須先躺下並將預定放入膠囊的部位先以肥皂及消毒劑洗過。在婦女經過局部麻醉後，在預定放入膠囊的位置做一道長約0.2吋(5mm)的切口，用套管針(trocar)或空針(hollow needle)將膠囊一個一個地插入，並排列成扇形。這些膠囊的排列必須儘量地互相靠近，以便將來較易於取出；但它們又必須適度地分開，以避免因互相接觸而減少了levonorgestrel滲透的表面積。對於熟練此項手術的醫師而言，插入這些膠囊事實上只需要大約3到4分鐘的時間。整個手術的過程，包括婦女的準備及進行麻醉，則約需要10到15分鐘。

取出「諾普蘭」的過程則稍較複雜一些。當這些膠囊留在體內的期間，環繞其周圍會有一層纖維化的組織形成。要取出膠囊，就必須先使它們脫離這些纖維化的殼。在做好皮膚切口之後，每一纖維殼在靠近切口的一端亦被切開；醫師用手將每一個膠囊向切口處推進，就這樣把這些植入劑取出來。(纖維質在以後會慢慢溶解而致消失，唯一留下的痕跡只有小小的切口疤痕。)一般不太複雜的取出手術大約需要10到20分鐘的時間，視醫師的經驗而不同。

有一篇研究報告將「諾普蘭」的植入過程列為「一種簡單而可以由受過訓練的非醫師人員來操作的門診手術」。然而，截至目前為止的絕大部分研究，仍然都是用經過特殊訓練的醫師來施行其植入或取出的手術。有一群研究人員指出：訓練醫療人

員植入和取出「諾普蘭」，顯然地並不會比二十年前訓練裝置IUD來得困難。而且，嵌植「諾普蘭」有一個好處，就是：在裝置IUD時如果犯了重大錯誤，可能會導致子宮穿孔；而嵌植「諾普蘭」則不會發生此類嚴重的問題。因此，有些全國性的家庭計畫推行工作也許可以指派某些經過良好訓練的非醫師人員，賦予裝取「諾普蘭」的責任。不過，在放置膠囊時必須特別注意；例如：嵌入膠囊必須是緊貼在皮膚之下，而不是推入到肌肉層裏面。裝入手臂肌肉的膠囊，可能會穿過組織而移走，而使得以後的取出手術變成很麻煩。

雖然在正確的消毒處理情況下，放置「諾普蘭」的部位應該是沒有理由受到感染；但是仍有幾個研究報告提出了一些感染的例子。在植入一年後的感染比率，各地的報告頗有不同，從泰國使用者的1.6%到印尼的0.1%。在厄瓜多爾，則有1.3%的感染率；厄瓜多爾的醫師在他們的報告中指出，這些感染是由於他們自己在嵌入膠囊的過程中過份自信粗心所致。整體而言，就「諾普蘭」的使用者與IUD的使用者相互比較而言，前者發生感染的比率與後者發生骨盆腔炎症的比率是相當接近的。

## 懷 孕

截至目前為止的所有研究都發現「諾普蘭」植入劑具有很好的避孕效果。最近出版的三篇研究報告，直接就「諾普蘭」與IUD進行對照研究；「諾普蘭」在每一項研究中都有著比較低的懷孕率。在埃及，「諾普蘭」與銅T(Tcu380Ag)的使用者比較，其一年的淨懷孕率分別是0.8%及1.0%。(淨懷孕率the net pregnancy rate，係指某種避孕方法每100名初使用者發生懷孕的人數；粗懷孕率the gross pregnancy rate，則係指每100名繼續使用者的發生懷孕的人數。)在厄瓜多爾，使用「諾普蘭」的婦女在經過一年後並無發生懷孕的例子；相對地，使用銅T200的一年懷孕率則為2.4%。最後，有一項在巴西、智利、多明尼加共和國、芬蘭和牙買加等地進行的比較研究發現，「諾普蘭」使用者的三年累積淨懷孕率為0.7%，銅T200使用者的三年懷孕率則為3.1%，後者顯然比較高。

其他的多項研究亦均發現「諾普蘭」的使用者有類似的低懷孕率。在泰國，經過一年的使用，有二

名婦女發生意外懷孕，其淨懷孕率為0.3%。在印尼，其使用者之一年懷孕率亦僅為0.5%。在多項有關的長期研究中，使用「諾普蘭」的所有婦女當中，其五年累積之淨懷孕率為1.5%。在智利的一項研究則發現，在使用的最初五年內完全沒有發生懷孕的例子。有些研究者指出，甚至這些很低的懷孕率仍可能是高估的。例如，在埃及使用「諾普蘭」的婦女當中有二名意外懷孕者，都是發生於使用後的最初幾個月內，當時體內levonorgestrel的濃度應該是最高時候。研究人員認為她們可能是事前已先懷孕的。類似的情況，在一項為期三年的研究，五個懷孕的例子當中，有二個可能亦是在使用前即已懷孕的。另外在一項泰國的一年研究中，二個懷孕的例子中的一個亦可能是事先懷孕的。

### 副作用與繼續使用情形

許多婦女使用「諾普蘭」會有出血的情形，不過這些問題大多數會在第一年內消失；而且由於出血而造成停止使用的比率大體上相當低。有些研究人員認為，婦女使用時都曾受到有關可能出血問題的詳細說明，這些說明可能使得為此停用的比率降至最低。

因月經方面的問題所造成在第一年內停止使用的比率，其分布從印尼使用者的2.2%到厄瓜多爾的7.3%。在埃及，這項停用比率為6.2%（與該地IUD的同項原因的停用率一樣），而當婦女們繼續使用「諾普蘭」更久一些則出血問題的嚴重性也跟著降低。在經過三個月的使用之後，有37%的埃及婦女報告頻繁或不規則的出血，出血量太多或月經週期延長，或有週期之間的點狀出血；另有30%的婦女提到月經出血量減少。然而，到了使用滿一年時，剩下10%的婦女提出上述過量出血的問題；雖然仍有20%的婦女報告出血量減少。在一年之後，65%的婦女月經週期規則，而有42%的婦女說，和她們本來的「正常」週期非常地近似。

泰國使用「諾普蘭」的婦女當中，大約每一百人約有四人使用未滿一年，即由於月經方面的問題而停止使用。就整體而言，則有57%的使用婦女報告，有些時候有月經方面的問題。泰國婦女提到經血減少的問題要比抱怨出血過多者來得多一些。就前者而言，有18%的婦女出血量減少，而有17%的婦

女則無月經。就後者而言，有11%的婦女月經頻繁，而有9%的婦女出血量增多。不過，由她們自己的報告看來，出血量減少的婦女似乎不像出血過多的婦女顯得那麼困擾。

在智利、多明尼加和芬蘭進行的一項四年研究顯示：月經方面的問題，在使用「諾普蘭」的第一年之後即很明顯地減少。例如，每年由於出血問題所造成的粗停用率，在第一年使用後是5.6%，到了第四年則為3.1%。研究報告指出，月經出血的頻度，持續出血的時間以及最長的延續時間等紀錄，在使用的第一年比往後都高。當然，月經問題的漸趨減少，部分也是因為有問題的婦女在中途停用所致。不過研究人員仍然認為，其中可能亦反應出這些問題真正有所減少。雖然許多婦女提到出血的問題，但是在芬蘭、埃及以及巴西、多明尼加、牙買加等地的幾項研究却發現：婦女使用「諾普蘭」期間，其血紅素的平均含量在統計上有顯著的增加。

依照回教的規定，婦女在月經期間不准參加祈禱，亦不可以性交。埃及的研究人員意外地發現，他們出血有關的停用率並沒有比較高。不過，研究人員認為醫療諮詢的方便，有助於提高繼續使用率。厄瓜多爾的研究人員則對於持高的繼續使用率提出另一種非正面的解釋。他們認為，如果「諾普蘭」膠囊很容易取出的話，也許月經問題所造成的停用率就會大大地提高。

與月經方面的問題比較起來，婦女使用「諾普蘭」所帶來的其他困擾就顯得微不足道了。很小一部分的婦女報告有嚴重的頭痛（在泰國有2%，在埃及與厄瓜多爾各約1%），另有幾名婦女產生憂鬱的情緒反應。百分之四的泰國婦女聲稱她們的體重減輕，但埃及婦女的平均體重有顯著的增加；其他研究則未發現體重上的差異。在一項跨三國四年的研究中，有一名婦女因為發生一個卵巢囊腫而停止使用；而在一項芬蘭的研究中，也有三名發生類似的囊腫。不過這些囊腫都在被發現後不久即消失。囊腫的發生與「諾普蘭」之間是否有關係，則有待進一步的研究。

使用「諾普蘭」植入劑似乎並不會危害到生育能力的恢復。在前述涉及三個國家的研究中，在進行研究的四年期間，共有四十五名婦女因為想要生育小孩而停用。她們到最後大部分都能達到目的。她

們的生命表懷孕率分別是：到取出植入劑後的第六個月底，每一百名先前的使用者中有六十三名懷孕，在第十二個月底為百分之七十六，而在兩年之後則為百分之九十。

從最近有關研究報告看來，「諾普蘭」的繼續使用率，整體而言，是相當地高。一年的繼續使用率，其分布從厄瓜多爾的87.4%到印尼的95.3%。在三項比較「諾普蘭」與IUD的研究中，「諾普蘭」的一年繼續使用率高出或約等於IUD。在埃及，「諾普蘭」和IUD的一年繼續使用率分別是89.6%和86.5%；在厄瓜多爾分別是87.4%和87.9%；在芬蘭則分別是91.7%和73.9%。有一項長期研究發現：49%的初使用者在經過四年之後仍然靠著「諾普蘭」在避孕。另一項在智利的研究則發現，有54%的「諾普蘭」使用者，五年之後仍然繼續在使用。而在上述最後的兩項研究中，約有四分之一的婦女是為了想要再生小孩而停止使用的。

## 接受性

就相當高的繼續使用率來看，想必大多數使用「諾普蘭」的婦女對它應該是多少感到滿意的。話雖如此，繼續使用率並不能正確地表示這種避孕方法的受歡迎程度——有些婦女原本想要停用的，因為預見取出手術的麻煩而却步了。有一項調查婦女對於「諾普蘭」態度的較深入的研究曾經在泰國進行。研究人員發現，有28%的婦女提到在開始裝置「諾普蘭」之前，對於使用這種植入劑她們曾經感到相當程度的焦慮。然而，只有很少數的婦女認為實際上的植入手術是難受的。69%的婦女報告說，在整個植入的手術過程中，她們沒有感到任何的不舒服。而只有3%的婦女感到有些痛或很痛。84%的婦女認為，植入手術並不算是一件很令人煩擾的事；但是57%的婦女表示在植入手術後，她們需要休息一段時間。

在一項較早期的研究中，大約有十分之一的使用者表示，「諾普蘭」植入劑的「可見性」令她們感到尷尬；而有13%的使用者表示她們的丈夫對於植入劑的外觀有所抱怨。不過，泰國婦女和她們的丈夫似乎都不太介意這個問題。有78%的婦女表示，她們認為別人可以很清楚地看見她們的植入劑。36%的婦女表示，她們從來沒有被問及有關植入劑的

事。在另外64%曾經被問及的婦女當中，只有2%認為這種問題令她們感到困擾。66%的婦女表示她們的丈夫喜歡這種避孕方法，26%的婦女表示她們的丈夫不在乎，只有5%表示她們的丈夫不喜歡這種方法。（主要的理由是擔心影響婦女的健康。）超過四分之三的婦女認為，「諾普蘭」植入劑將會成為一種普受歡迎的避孕方法。

## 未來的展望

大部分的研究人員都同意上述泰國婦女們的看法。厄瓜多爾的醫師們樂觀地預測，全世界各地的家庭計畫推行工作將會大量地需求「諾普蘭」植入劑，可能就像目前對於結紮手術一樣的需求量。印尼的研究計畫打算在其第二階段中，自1982年底開始招募一萬名婦女作為參加使用者。根據印尼研究人員的看法，「諾普蘭」植入劑最後終將會為（印尼的）全國性家庭計畫工作所採用。

在獲得芬蘭國家藥物管制委員會的製造許可以前，「諾普蘭」植入劑的廣泛使用仍然受到限制。一旦獲得這項許可之後，芬蘭的Leiras藥廠即將開始大量生產這種植入劑。根據美國人口局一位研究人員Irving Sivin的報告，泰國和印尼的家庭計畫推行方案已經提出申請，擬將「諾普蘭」植入劑作為這些國家所許可的避孕方法之一（在芬蘭許可生產以後）。由於任何藥物或器材在未獲得美國食品藥物管理局的許可之前，無法獲得美國國際開發總署的資助和撥配，因此在那些已經做過研究的國家或任何其他國家，目前尚無法實質地預測「諾普蘭」可能如何廣泛使用的程度。

1983年初在瑞典舉行的一項國際會議中，有一篇巴西的研究人員所提出的報告，將「諾普蘭」的潛在市場描述為：不想再有小孩但又還不願意結紮的年輕婦女。他認為「諾普蘭」是：「代替外科結紮的另一種過渡性選擇」以及「IUD的適當代替品」。不過，由美國人口局的兩位官員針對最近有關研究所撰寫的一篇評論則指出，對於想要間隔生育的婦女來講，「諾普蘭」也應該是很方便的一種選擇。另外，由於目前初步的研究結果顯示這種避孕方法對於婦女往後的懷孕能力可能並無不良影響，因此未曾生產的年輕婦女亦有可能使用「諾普蘭」來延後她們第一個小孩的出生，直到她們年長一些。

如此看來，可能使用「諾普蘭」植入劑的婦女範圍似乎是相當廣的。

包含六個膠囊的「諾普蘭」可能再過幾年即會被另一種更進步的劑型所取代。這種命名為「諾普蘭二號」(NORPLANT 2)的改良劑型目前正在進行臨床試驗。它是以兩根稍微較長的桿狀體來代替原來充滿levonorgestrel的六個膠囊。這兩支桿狀體是由50%的levonorgestrel和50%的矽膠(silastic)的混合物所組成，其外表再包上一層矽膠以保持硬度。在這種設計之下，levonorgestrel可以以更快的速度擴散，所以只需要二支桿體即足敷使用；同時即可以裝入更高的levonorgestrel總含量。一般相信，「諾普蘭二號」可以擁有和原來的六膠囊劑型同樣長的壽命。

美國人口局目前正在進行有關這二種不同劑型植入劑的比較性研究，包括幾項不久以前開始的大規模研究。有關新劑型的研究結果資料可能會在一、兩年內向芬蘭當局提出審核申請，同時再過些時

候亦會向美國食品藥物管理局申請有關之許可。至於「雙桿體」型植入劑對於「六膠囊」型植入劑的使用情形會產生什麼樣的影響，目前還不太清楚。如果這二種劑型有著相近的壽命的話，那麼「諾普蘭二號」便有可能取代原來的「諾普蘭」植入劑。但是如果「諾普蘭二號」能夠產生避孕效果的期間較短的話，則這兩種劑型便可能為不同的潛在對象群所同時使用。無論如何，在新的劑型尚未經過與原來的劑型同樣詳細的試驗檢視過程之前，一旦原來的「諾普蘭」劑型獲得芬蘭當局的許可時，則後者便可能獲得較目前僅在幾個國家試用更為廣泛的使用。在「諾普蘭」獲得更廣泛的使用之後，其在婦女月經方面所產生的問題對於繼續使用率會有什麼樣的影響，目前尚無法預測。同樣的，由非醫師人員來執行植入手術對於繼續使用率與懷孕率的影響如何，亦是無法預測。但是根據一些研究人員的看法，「諾普蘭」植入劑的繼續使用率將很可能和IUD的繼續使用率相近似。