



家庭計劃通訊

抗黃體脂酮：月用避孕丸的希望

李美玲譯

譯者註：正在臨床試驗中的一種抗黃體脂酮——RU 486，未來將可能發展成每個月服用一次的避孕丸，以便婦女在每個月月經該來的日期服用，在不需要知道是否曾經受精懷孕的情況下，月經照常來潮。說它是月經調節劑也好，或是墮胎藥也好，這種新品種的化合物，無疑將對家庭計畫工作產生重大的影響。原文採自國際家庭計畫展望一九八五年十二月出版第十一卷第四期的“Antiprogesterin: Prospects for a Once-a-Month Pill”。譯者現任台灣省家庭計畫研究所技正。

摘要

如果有一種每個月只需要吃一次，而且在每一次生殖週期尾端能保證照常來經的避孕丸，將可以說是避孕科技上之一大突破。這種避孕方法的主要好處是要比目前每日服用的口服避孕丸更來得簡便，而且它的副作用可能更小。

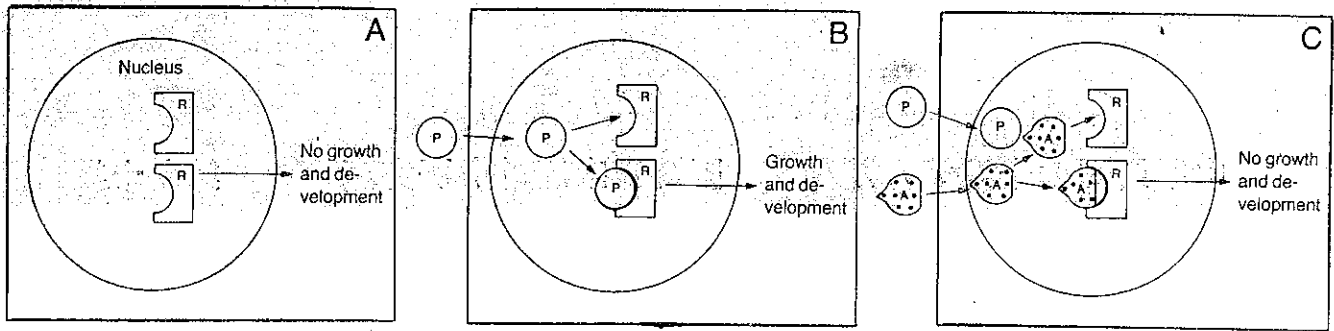
如要一個月才施用一次的避孕方法，則必須減少黃體素（progesterone）的分泌或是抑制它的活動，而黃體素是每一個月經週期後半個階段最重要的卵巢荷爾蒙，約在排卵十四天後由黃體分泌出。這種荷爾蒙的主要作用之一是促進子宮內膜的成熟好讓受精卵能夠著床。如果著床未發生，荷爾蒙的水準會降低，結果造成子宮內膜層的剝落，月經來潮，而展開另一個新的生殖週期。

受精卵著床於子宮內膜層大約發生在排卵後七天。卵子在成熟的過程中，黃體會受到訊號繼續分泌黃體素，它會預防子宮內膜的剝離而使胚胎繼續保留在子宮裡。一旦黃體素的分泌減低，或是荷爾蒙的活動受阻，月經就會發生。

黃體素中性化

抑制黃體素的分泌是保證月經來潮的一個可能的方法。但是，這樣子的避孕方式有它的併發症，因為黃體素不單是卵巢的荷爾蒙，而且也是腎上腺荷爾蒙合成過程的一個中間物，例如 cortisol 及 aldosterone 等腎上腺荷爾蒙之合成。因此，若有抑制卵巢內黃體素合成的藥物，也必然會減少腎上腺的荷爾蒙製造。腎上腺素不足如超過一個禮拜就會導致身體衰弱及血壓過低。因為這些原因，比較可行的避孕方式可能是阻礙或消解黃體素在生殖系統中的作用，而不要去抑制這種荷爾蒙的合成。

像所有的荷爾蒙一樣，當黃體素出現在血液中時，必須和有能力使用它的組織中的接收分子結合。如果沒有這些接收分子，黃體素是不活動的。所以，在子宮內的黃體素接收分子和黃體素結合，並利用它來促進子宮內膜的成長與發展。但是，如果黃體素的製造衰減，或者是荷爾蒙受到了阻礙，荷爾蒙的效果即消失。這個過程並以圖解說之。



黃體素和抗黃體脂酮的活動機轉：

- A 圖：黃體素接收物 (R) 存在子宮內膜細胞核中，如果沒有黃體素 (P) 則不會有成長和發展。
- B 圖：黃體素進入細胞中並和細胞核中的接收物結合，黃體素—接收物之複合體會刺激有賴荷爾蒙的成長和發展。
- C 圖：黃體素和抗黃體脂酮 (A) 都進入細胞；抗黃體脂酮和接收物結合，阻礙了黃體素和接收物的結合，因而必需依賴荷爾蒙的成長發展便不會發生。

當黃體素的接收分子被人發現，最初在鵝的輸卵管中找到，不久又在哺乳類動物的子宮內被發現，許多科學家便想到或許可以利用抑制黃體素和它的接收分子之間的結合來阻礙它的活動。從一九六〇年代末期開始展開廣泛搜索名之為抗黃體脂酮 (antiprogestin) 的抑制劑工作，也合成了許多能夠阻礙黃體素和其接收物結合的分子，但是其中大部份都太像黃體素了以致只有模倣而沒有對抗這種荷爾蒙活動的作用。

第一個成功的抗黃體脂酮是由法國巴黎的一家叫 Roussel Uclaf 藥廠的科學人員在一九八〇年代早期所製造。這種抑制劑目前被稱為 RU 486，可以和子宮內膜的黃體素接收物結合但是不履行黃體素的功能。下一步要決定 RU 486 是不是能變成一種一個月只服用一次的避孕丸，或是至少不必像目前的口服避孕藥麻煩得經常服用，仍然需要好幾年的時間加以研究以發掘一種安全、有效及廣泛實用的攝取方法。

RU 486 的臨床研究

RU 486 的初步研究結果在 1982 年發表。這個研

究連同其他早期的實驗的目的，主要是為了確定這個藥劑即使在受精卵著床後也會導致月經來臨。把 100 毫克劑量之 RU 486 給十一位懷孕 6—8 週要求墮胎的婦女連續口服四天。其中有九位都發生流產，證實 RU 486 可以在懷孕早期阻礙黃體素發揮作用。

接下來的研究，還包括瑞典及匈牙利的實驗，共有三十七名懷孕六週以內的婦女接受實驗。病人連續四天，每天二次，接受 25, 50 或 100 毫克的 RU 486。結果完全流產的發生率是 61%；有三位婦女其懷孕絲毫不受藥劑的影響。大部份婦女有輕微的副作用，包括子宮微痛、噁心及嘔吐等。可是有兩位却發生嚴重出血而必須作子宮內膜刮除及輸血。

較晚近以來，有若干試驗是由 Roussel Uclaf 藥廠、世界衛生組織 (WHO) 以及美國的人口局 (The Population Council) 在推動，大部份都還在進行中。這些研究主要的目標在於確定適當的劑量、服用的時機及期間等。以人口局推動的研究而言，把 50 毫克的 RU 486 給來自三個地區 (洛杉磯、巴黎及瑞典的 Uppsala) 的一百二十五位婦女每天服用二次，連續七天；結果那些懷孕六星期或以下者

的完全流產發生率是70%。出血是在治療後1-2天開始，而出血量要比平常多2-3倍。有些病人感覺噁心，但沒有其他麻煩。目前，同一批研究人員正在試驗每天服用25毫克RU 486二次連續七日的攝取方法。已經試驗的四十一位婦女結果有59%有完全流產。出血在治療後一天發生，但出血量要比高劑量為少。

人口局也評估另一些劑量攝取法。一種是五個經歷六個星期或以下無月經的婦女，每天給予200毫克RU 486連續四天，以及四個每天給予400毫克連續四天。但是結果只有一個完全流產，還有嚴重的噁心、嘔吐、虛弱、疲倦等副作用。另一個研究使用劑量由400, 300, 200, 100逐日減低，連續四日的服用法，結果流產發生率是60%，同樣出現嚴重的副作用。Roussel Uclaf藥廠最近已開始試驗450毫克RU 486一次攝取的方法，到目前只試驗了十位婦女，八位發生完全流產。這種攝取法最接近一個月只服用一次的理想，有待充份仔細的探究。

其他在聯合國世界衛生組織所贊助下的研究，患者連續四天每天服用100或200毫克的藥劑二次，其中有二十四個婦女懷孕5-7週，另九個懷孕8-10週。完全流產發生率在第一組是79%；第二組只有33%。這個發現證明，無月經期間愈久，RU 486在催經的作用就較無效。Roussel Uclaf藥廠也正在對懷孕五週以內的婦女試驗RU 486，劑量是100毫克及150毫克兩種，每日服用連續四日。目前已試驗了六十位婦女，成功率80-90%。

待探討的議題

這些研究中，沒有一個能告訴我們那一種婦女對藥劑會有反應。雖然血液中荷爾蒙含量較低的孕婦會有反應，但這個發現並不是全然一致的。此外，懷孕七週以上的婦女成功率似乎比七週以下者（以上次月經結束算起的週數）要低。然而，懷孕期和成功之間的關係，以超音波檢查尚無一致的發

現。

黃體素會抑制子宮的收縮力，而RU 486理當對這個作用有拮抗作用。為什麼這種藥物對所有的婦女的效應不是那麼一致，可能和婦女對RU 486的吸收能力及代謝的差異性有關。有些婦女只能造成子宮肌肉不充分的收縮以致子宮腔清除不完全。

由Bygdeman以及他的同事最近在斯德哥爾摩的研究顯示，如果在施予RU 486外再給予低劑量的前列腺素（prostaglandin）注射（能夠刺激子宮收縮），子宮清除達95%有效，而且不會有單獨大量使用前列腺素這種墮胎藥的副作用。這個研究包括三十七個5-7週無月經的婦女，給予她們一天兩次或四次的25毫克RU 486口服，持續四天。在第四天的治療中加上注射前列腺素。除了二個以外，其他的婦女都有完全的流產。

然而，法國Roussel Uclaf藥廠試驗將RU 486及前列腺素併用的初步研究並沒有成功。50毫克的RU 486每天服用二次或三次連著三天，在第四天用陰道片或陰道藥膏的方式施予前列腺素，結果完全流產的發生率並不比單獨使用RU 486高。其他使用RU 486和他種子宮刺激物併用的試驗仍在進行中，不過結果仍很少，不足作有意義的結論。

RU 486除了能和黃體素接收物結合之外，它也能和腎上腺荷爾蒙可體松最主要的類皮質醇（glucocorticoid）接收物結合，因此RU 486可能阻礙這重要荷爾蒙的活動，以致造成摹擬性腎上腺素不足，然而人類和動物實驗的結果指出製造抗類皮質醇（antiglucocorticoid）作用要比抗黃體脂酮需要更高量的RU 486。事實上，在使用比避孕所需更高劑量的RU 486的研究中，並未產生腎上腺素不足的症狀。因此，如果僅僅使用避孕所需的RU 486劑量，這種潛在的副作用似乎不太可能發生。

其他可能有的副作用也必須加以探討。例如，RU 486對於以後的月經週期的影響，對未來生育力的影響，以及對肝臟、腎臟和血液功能的作用等等

，都必須確定才行。對RU 486的廣泛的藥理學及毒理學的研究已在老鼠及猴子兩種動物身上作實驗，並未發現這些功能有何改變，因此也應不致對人類有所影響。

RU 486的未來

RU 486仍處於早期臨床試驗的階段。雖然結果看起來是蠻有希望的，但是離一個月用一次的避孕丸仍有一段距離，許多問題仍待克服。就目前所關心的劑量和治療期間的問題，最適當的治療攝取方法必需有精確的處方。除了口服之外，不同的施用

RU 486的途徑，包括陰道式或是注射等，必需進一步發掘。RU 486和其他子宮收縮刺激劑合併使用仍須進一步的研究。為了解決所有這些問題，大量隨機化的試驗是未來終必要走的路。

不久的未來，我們應該知道中斷懷孕所需RU 486的最適劑量。藉助這種知識，RU 486可以每月一次的藥丸加以試驗。研究人員預期婦女將可以在月經該來的時候使用這種抗黃體脂酮，在從不知道是不是曾經發生受精卵的情況中月經照常來潮。RU 486作為一種月經調節劑代，表一個新品種化合物的原型，無疑地將對家庭計畫工作產生重大的影響。