



黃子玫譯

摘要

英國一般科學會之研究人員分析自1968年開始口服避孕藥之研究時，即接受診斷之239例乳癌個案，結果顯示診斷時30—34歲且曾服用口服避孕藥之婦女，罹患乳癌之危險性顯著高於未曾服用者，其相對危險性達3.3。生育一胎之婦女罹患乳癌之相對危險性為5.9，而未曾生育及生育一胎以上之婦女，則未見危險性增加之情形。

前言

自1960年口服避孕藥問市以來，即有無數之研究，來探究口服避孕藥經由控制人體正常荷爾蒙之機轉，究竟對使用該避孕方法之婦女造成何種影響。其中最重要的研究領域之，即動情激素（Estrogen）及黃體激素（Progestogen）——口服避孕藥之荷爾蒙成分——對生殖系統癌症的影響。

整體而言，正向訊息仍多於負向。口服避孕藥可保護婦女免於罹患子宮內膜癌之研究發現，曾於科學研究中得到一致性的結論，服用口服避孕藥達兩年者，罹患子宮內膜癌之機率僅為未曾服用者的0.6，而服用口服避孕藥達四年者，相對危險性（Relative Risk）更降至0.4左右。研究者亦證實口服避孕藥可預防婦女罹患卵巢癌，服用四年以上之婦女罹患該症的相對危險性約為0.5。至於口服避孕藥與子宮頸癌的關係，則仍有些許疑問。有些證據顯示服用口服避孕藥兩年以上者，罹患子宮頸發育障礙及原位癌之危險性將會升高，然其間之一致性仍難以解釋，因極少研究之結果可免於干擾因子之影響。一些婦因於干擾因子之問題亦存在與侵襲性子宮頸癌之危險性有關之研究中，這些研究顯示，服用口服避孕藥五年後，危險性有提高之現象，且使用十年後，相對危險性可達到2.0。

一般以為醫學界可能必須等待第一次服用口服避孕藥之年輕婦女，度過育齡階段後，方可看出口服避孕藥之使用是否影響及乳癌之發生，主要原因係因乳癌之潛伏期甚長，且主要侵襲較年長之婦女。以美國資料分析結果顯示，三十歲時，每十萬個婦女有28人被診斷出有乳癌，五十歲時，每十萬婦女中有195名，七十歲時，患者數

增至362個婦女。因口服避孕藥至1960年方上市，目前六十歲以上婦女中極少有人使用過該藥物，五十多歲的婦女根本不可能於其高齡早期服用過該物。因此，大部份有關口服避孕藥及乳癌相關性之研究，均局限於較年輕之婦女，其危險性均非常低，且僅佔乳癌患者群極低之比率。

既使如此，年輕婦女罹患乳癌之危險性增加可能即意味更嚴重問題的來臨。直到最近，以四十五歲以下婦女為主之研究已經喚起一些對口服避孕藥與乳癌的關注。研究者曾以服藥期間、第一次懷孕前或後服用、開始服用之年齡、自服用開始之時間長度，及口服避孕藥成份等因子分析罹患乳癌之危險性。此外，服用者之感受度亦於研究中被納入考量，以測知其是否增加患者之危險性，此類因素包括家族史之影響及其他已知與乳癌相關之條件，如種族、初經年齡、肥胖情形及良性乳房疾病史。大部份研究結果均是否定，且多數研究者均認為整體而言，服用口服避孕藥與罹患乳癌之危險性並無統計上明顯的相關性。不過，有些研究亦指出服用口服避孕藥至少八年或第一次足月懷孕或二十五歲前服用口服避孕藥數年之婦女，其罹患乳癌之危險性可能有增高現象。1988年晚期及1989年早期，研究者因三項以停經期前婦女為對象之資料分析所得結果而態度動搖。該三項研究均發現口服避孕藥與乳癌存在某種相關。一項以醫院為主之研究發現，曾經服用口服避孕藥之婦女罹患乳癌之危險性增加，即使其服用時間不超過三個月。英國一般科學會之口服避孕藥研究結果進一步顯示，唯有30—34歲曾服用口服避孕藥之婦女及經診斷罹患乳癌時已有一個小孩之婦女，方呈現危險性有意義增加之現象。第三項分析係利用美國癌症及類固醇荷爾

蒙研究之資料，其結果發現未曾生育且曾服用口服避孕藥之婦女，如果初經年齡在十三歲以下，且已服用口服避孕藥達八年以上，則罹患乳癌之機率亦會增高。

綜觀世界各國，大約五千五百萬婦女或將近15%之避孕接受者，使用口服避孕藥。其中約有三千五百萬居位於開發中國家，分別有二千二百萬分佈在亞洲，九百萬在拉丁美洲，四百萬在非洲。1980年代的調查指出口服避孕藥在巴西、牙買加、模里西斯、摩洛哥、泰國及辛巴威等國最歡迎。在這些國家中，15—44歲之已婚且施行避孕之婦女中，至少有20%採用口服避孕藥。已開發國家之數字顯示在澳洲、奧地利、比利時、丹麥、法國、英國、荷蘭、紐西蘭、瑞典、西德等國家，口服避孕藥係15—44歲婦女的主要避孕方法。儘管結紮是美國最主要的避孕方法，實施避孕之婦女中仍有35%採用口服避孕藥，且是年輕及未婚婦女的主要避孕方法。

儘管這些新的分析互相矛盾，且與過去研究結果亦不一致，此三項連續之研究計畫，均呈現正相關的關係是引起關切之主因。這些研究均來自設計完善的計畫，而且在過去也曾經發表過這方面的論文，因此，一個美國食品藥物管理局的諮詢委員會乃召集一特別之聽證會以評價研究發現之意義，最後，委員會決議認為這些研究發現並未確定，因此，建議對相關之處方先行維持不變。雖然如此，此委員會及家庭計畫界仍急切期待這三項研究的後續資料，以及其他尚未發表之研究或將著手之研究的結果。下列係此三項研究之摘要，研究人員向委員會報告時提出之說明及委員會之結論。

醫院調查

自1983年至1986年，來自紐約、費城、巴提摩及波士頓等16家醫院，25—44歲間之乳癌病人，均納入為口服避孕藥及45歲前罹患乳癌的危險性相關研究之個案。其對照組係選擇同年齡層，且住院理由為與口服避孕藥使用無關之非婦科及非惡性腫瘤疾病的病人。407個病例及424個對照，在住院期間由經特殊訓練之護士負責詢問其健康狀況、個人習慣及用藥情形。

病例組及對照組曾經使用口服避孕藥之比例分別為72%及59%。利用多重對數迴歸分析控制多項變數潛在之干擾效應，如年齡、初次懷孕年齡、胎次、初經年齡、乳癌之家族史、體表面積、酒精消耗量及宗教等。曾服用口服避孕藥者，較之未曾服用者其罹患乳癌之危險比達2.0，具統計上顯著差異水準。相對危險性隨使用期間而增加，尤其在使用期間“少於三個用”、“1—4年”、“5—9年”、“10年以上”等組，有統計上顯著的增加。各組的相對危險性約為2.0，唯服用達10年以上之婦女，則危險性高達4.1。不過，乳癌危險性隨年齡增加的趨向，並未達統計上顯著水準。

本資料按五歲年齡組進行分析，結果發現30—34歲及35—39歲曾服用口服避孕藥者的相對危險性有顯著意義的增加，分別為3.2及2.6。若將本項分析局限於曾服用達五年以上之婦女，則30—34歲者的相對危險性即顯著高達3.9。無證據顯示25歲以前服用口服避孕藥之婦女的相對危險性較25歲後方服用的婦女高。初經年齡在14歲以上之口服避孕藥服用者，其罹患乳癌之相對危險性顯著高於未曾服用者。初經年齡在14歲以下（12歲及12—13歲）之口服避孕藥服用者，亦較

未曾服用者之相對危險性高，唯其未達顯著水準。

未曾生育但曾服用口服避孕藥之婦女，其相對危險性為1.6，唯該發現未具統計上顯著意義。經產婦不論其係於初次懷孕前曾服用口服避孕藥或懷孕後服用者，均將顯著提高其相對危險性，該危險性分別為2.0及2.6。在胎次別方面，生育1—2個及3個以上之婦女經加以分析後，發現在該兩類組群中，口服避孕藥服用者之相對危險性均有顯著增加之現象。

CASH研究

在癌症及類固醇荷爾蒙（Cancer and Steroid Hormone，以下稱CASH）研究中，婦女係來自國立癌症研究院所主持之八項以全人口為基準之癌症登記系統，其乳癌之診斷時間自一九八〇年十二月一日至一九八二年十二月三十一日，婦女年齡層介於20—54歲間。對照組與病例組係來自同一地理區，利用電話號碼進行隨機抽樣，且與病例組以五歲年齡組作配對。本項分析計選擇停經前婦女計病例組2945人，對照組2646人。未育婦女及經產婦之資料依據初經年齡是否始於13歲前或後，是否癌症診斷在45歲以前或以後，口服避孕藥服用期間持續多久（少於4年，4—7年，8—11年，或12年以上）等因素加以分析。經產婦中只檢查第一次足月懷孕前服用避孕藥的情形。因為，口服避孕藥服用期間與第一次懷孕前之服用期間實極具相關性。

服用口服避孕藥短於八年之婦女，並未被發現有危險性增加之現象。但研究人員發現，曾服用避孕藥達8—11年且初經年齡在13歲前之未生育婦女，在45歲前罹患乳癌之比例較之未曾服用且具其他同樣特性之婦女高出2.7倍。具有上述

特性之婦女若使用口服避孕藥達12年以上，則於45歲以前罹患乳癌之比例較未曾服用之婦女多11.8倍，此二項發現均具統計上之顯著意義。然若比較45歲以後之罹患危險性，則服用避孕藥者反而比未服用者低。該年齡層之婦女極少服用口服避孕藥達八年以上，且此發現不具統計意義。對初經年齡在13歲以上且服用口服避孕藥八年以上之未生育婦女，則無任何達顯著水準之發現。於經產婦中，不論其初經年齡為何，亦未達顯著水準。經產婦長期服用口服避孕藥的，本來就不多。

為決定早期服用口服避孕藥是否影響高危險組群中所發現之結果，研究人員乃試著比較於青少年或20歲以後開始且長期服用口服避孕藥者，於45歲前罹患乳癌之相對危險性。月經來潮較早之未生育婦女，若於青少年時即開始服用口服避孕藥，則其罹患乳癌之危險性約為未曾服用之婦女的5.6，且該相對危險性達顯著水準。較晚服用之婦女，其危險性約2.6，介於顯著水準邊緣（95%信賴區間位於1.0~6.9）。

研究人員聲稱13歲以前初經來潮，且持續未生育之婦女，若服用口服避孕藥達八年以上，則其早期罹患乳癌之危險性將會提高。如在青少年期開始服用口服避孕藥，則危險性將為最大。因並非所有服用口服避孕藥之婦女危險性均會增加，且當校正醫師診療服用者的頻率後，危險性維持不變，因此研究人員相信，此項發現可能對計畫的推行有若干意義，即：口服避孕藥可能對乳癌具易感性之婦女罹患乳癌之時間提前數年，但並不改變所有婦女罹患乳癌之危險性。研究人員並指出，高危險群之婦女比例僅占乳癌病人非常小的比例——僅稍大於1%，在研究中，約3000

名病人中，僅39例未曾生育、初經年齡甚早且曾服用口服避孕藥達八年以上者，於45歲前經診斷出乳癌。

皇家學會之研究 (The Royal College Study)

英國一般科醫學會組成之研究人員亦於1968年著手一項口服避孕藥之研究，包括約23,000名口服避孕藥服用者及數目相近之控制組。該研究只包括已婚或同居之個案。至1985年3月，進行分析乳癌危險性時，尚有一萬八千名婦女仍含括在研究中。在1968至1985年間，在累計將近407,000婦女一年之資料，計診斷出239名乳癌個案。

這些經胎次、社會階級及抽菸習慣等因素標準化過後之資料，與未曾服用口服避孕藥的婦女比較時，不論現在或以前服用口服避孕藥者，罹患乳癌之危險性均無顯著的增加。因此該兩組（現在或以前服用）在其他大部分的分析中，乃合併成“曾服用口服避孕藥者”。為探求年齡別罹患率之危險性，婦女依年齡由小於24歲至60-64歲，依5歲年齡間距分成各年齡層。

30-34歲的婦女中有26案被診斷出乳癌，在此年齡層中，研究人員發現曾服用口服避孕藥者與未曾服用者比較，其罹患危險性約為3.3，且呈顯著差異。在所有其他年齡層中，相對危險性均未達顯著水準。依診斷時的胎次（0、1、2-3或4個以上）分析，亦發現服用口服避孕藥且有一個小孩的人，乳癌罹患危險性有顯著增加之現象，其相對危險性達5.9。研究結果亦指出，25歲前開始服用口服避孕藥之婦女，較之較高齡方開始服用之婦女，乳癌罹患危險性並無差異。

本研究所有參與者中，並無證據顯示乳癌罹患危險性有隨口服避孕藥服用時間加長而增加之趨勢。不過，當分析工作局限於診斷當時只有一個小孩之婦女時，某種有意義之趨勢會隨之凸顯，即：曾服用口服避孕藥達2-3年之婦女，罹患危險性亦呈現上揚之趨勢。診斷當時為30-34歲的婦女，其罹患率亦有增加之趨勢，但不具顯著意義。

針對以前服用口服避孕藥者之分析發現，隨著最後服用時間之年代距離，乳癌罹患危險性亦呈現有意義之增加趨勢，可能是疾病潛伏期之證據。危險性達統計上顯著水準之增加，開始於最後一次服用後4-5年，顯峰值約1.9，係發生於最後一次服用口服避孕藥後十年以上。若將此分析限於診斷時為30-34歲之婦女，則相對危險性將會顯現出非常陡峭的增加，在上一次服用後6-7年開始達到顯著水準，8-9年時達顯峰值15.8。診斷時有一個小孩之婦女之危險性，亦隨年代有顯著之趨勢，尖端值為13.2，亦發生於上次服用後十年以上。

如同CASH的研究員一般，皇家醫學會之研究員亦認為口服避孕藥係加速潛伏之癌病，而非引發癌症。他們的推論係基於兩項發現：第一胎婦女僅在口服避孕藥服用兩年後，危險性即顯現有意義的增加，然一般相信癌症須經歷甚多年才逐漸發生。此外，1981年皇家醫學會發表之資料亦指出，診斷當時為30-34歲之婦女，危險性有增加之趨勢。當時30-34歲之婦女在最近之分析中已是35-39歲，然該年齡層並未顯現危險性增加之現象，可見癌病僅只是較預期時間發生得早，並未增加罹患者人數。

研究人員計算30-34歲婦女所增加之危險性

，約相當於每年每十萬婦女有14個乳癌個案，或每年每七千個曾服用口服避孕藥者有一個個案。

結果評價

在評價此三項及所有以往完成之相關研究時，所存在的問題之一，即所有這些研究並未依循同一計畫方式，正如同馬里蘭州Bethesda市 Uniformed Services大學預防醫學及生物測定系教授James J. Schlesselman於藥物食品管理局委員聽證會上所指出者一般。例如，研究人員所選的控制組不同、探究之因子不同、用以判定早期月經之年齡歸類不同，所謂早期服用口服避孕藥之定義，有時為20歲以前，有時為25歲以前，有些研究只探查未生育及經產婦女，有些研究依胎次別作多項分類。總括而言，Schlesselman強調，他不會因呈現之資料而稍覺安心，亦不會因而感到驚慌。

皇家醫學會研究的主持人Clifford Kay推測為何在他的研究中曾指出，有一胎之口服避孕藥服用者會呈現較高之危險性。他表示：第一次懷孕可有抗乳癌的保護作用，口服避孕藥可能抵消這種作用，但卻不致影響以後懷孕所帶來的保護作用。Kay認為：既使他的研究結果被確認，口服避孕藥的危險性應是可以接受的，因為口服避孕藥具有其他的利益以及十分有效的避孕效果。

Samuel S. Shapiro係波士頓大學醫學院流行病學學門之主任，亦為醫院調查研究的成員之一，對委員會說“我們均被這矛盾的發現搞得極為困惑”。他承認在他的研究中，短期服用口服避孕藥後——甚至短於三個月——造成乳癌罹患危險性增高之發現，在生物學上難具說服力，他乃將其視為其研究中一些誤差之證據。他表示

一個可能的誤差來源，即對口服避孕藥服用者的選擇性診斷，亦即，醫生可能對服用口服避孕藥之婦女多次做乳癌篩檢。

Jeffrey Perlman係國立兒童衛生及人類發展研究所的口服避孕藥評價單位之主管，聲稱自從口服避孕藥問市，美國乳癌之發生率有上揚趨勢。他說：假使服用口服避孕藥真如同醫院調查所指出，危險性是未服用者的兩倍，乳癌罹患率仍低於我們所見到的結果。事實上，Perlman又說，即使沒有口服避孕藥，年輕婦女乳癌之發生率亦將增加。他說，延遲生育是危險性提高的原因。

來自國立癌症研究所的資料指出，乳癌的發生率每年約增加1%以上——從1975年每十萬白種婦女90案到1985年的104案。這種增加，部分原因可能由於名女人的宣導而增加了篩檢活動及關心。然一項分析顯示，初胎年齡延後，亦可能導致疾病發生率之改變。這項分析指出1935—1939年出生於美國的白種婦女在25歲時已至少有一個小孩，然1950—1954年出生者，則只有49%於25歲時至少有一個小孩。結果是，與目前年齡為十五歲的婦女比較，較年輕之世代發生乳癌的危機約為1.1，除非他們在25歲時71%均已生育第一個小孩，乳癌人數將多出七萬個個案。

身兼藥物食品管理局流行病學分支之執行主管及CASH研究之主要作者的Bruce Stadel表示，依他及其他的研究發現而言，他並不認為危險性之增加並不表示已經發生了，而應該當做是進一步研究的方向。所有三項研究計畫將繼續提供資料，至少另一項大型計畫將會由國立癌症研究所著手辦理。該研究將蒐集1000個個案及相同數目之對照組，預訂於1992年完成資料收集。

很多委員會的成員及其他婦科學及生殖醫學方面的專家認為：在結果互為矛盾的情形下，若要他們在小型個案對照研究，與CASH般之大樣本研究間做一選擇，他們將選擇後者。因此，該委員會在聽證會結束時，提出聲明聲稱“經考慮各不同研究中乳癌個案及對照個案，我們認為服用口服避孕藥乳癌造成之危險性約為於1.0，意即口服避孕藥與乳癌間實無明顯的相關”。

該委員會又稱，某群服用口服避孕藥之婦女，包括於生育年齡早期開始服用口服避孕藥者、服用口服避孕藥相當長一段時間者、及初次懷孕

前服用口服避孕藥者，其危險性可能會增加。委員會強調，這些發現只發生在一些研究中，而其他大型研究均未顯現此種可能之相關。因此其結論係“現存資料不足以支持醫師改變其處方，或婦女改變服用口服避孕藥之習慣”。

該委員會又建議：應加強有關人類乳房生物學的基礎研究，以及口服避孕藥服用者的大型臨床研究。此三項新近的分析及以往之研究，其弱點之一即大部分涉及之婦女均服用較目前市面口服避孕藥荷爾蒙劑量還要高的舊式處方。