



家庭計劃通訊

超越女性避孕藥丸

Egon Diczfalusy 著 李美玲 譯

編者註：從事家庭計畫推行工作者對於現有避孕科技的突破恐怕都是引首翹望吧！不只是因為新的避孕技術絕對可能帶來推行工作在方式上在成果上的重大改變，（想像！若是抗孕疫苗問世了！它將帶來什麼樣的改變？）而且在我們每個人的心中，一定也盼望能提供最安全方便有效的避孕方法給不同需要的人。本文以男性避孕丸的發展為例，闡析一種避孕方法從探究發明到廣泛應用背後的艱辛歷程，並綜觀各類避孕科技研究在廿一世紀前的短期未來發展，頗值工作同仁參攷。原文 Beyond the Pill，係刊載於一九七八年八月出刊的世界衛生（World Health），作者 Egon Diczfalusy 是聯合國世界衛生組織人類生殖研究及訓練統合中心（WHO Collaborating Centre for Research and Training in Human Reproduction）的主任。譯者現任台灣省家庭計畫研究所技士。

處在今天這個科技進步神速的時代，控制生育新技術發展的緩慢，似乎令人費解。個中的原因，一般來說，是因為藥物發展本身就是一種緩慢的過程；此外，更因為調節生育的葯劑或方法，都是期望提供給成千上萬的廣大健康人群長期使用，因此它們必須是很安全而且絲毫沒有任何可能長期危害健康的副作用。

證明安全性是耗時間也費金錢的事。一種避孕葯劑從科學的發現開始到改進為廣泛可用的地步，其間大約要花上十到十五年的光景，以及好幾百萬美元的投資。然而能夠瞭解這種實際問題的人却很少；也就是說今天我們所發現的新方法，在一九九〇年代以前是無法為一般所使用的。

為什麼當我們的需要如此迫切的時候，却要等上這麼久的時間呢？

幾年以前，翟來士 (C. Djerassi) 指出了發展男性避孕丸過程中最重要的一些步驟的時間順序。他假定我們已經知道那些化學葯劑是有效的，但是還不確定這些可用的葯劑是否可能是最好的，所以還需要準備些有關的相似化合物，在實驗室裡的動物身上來驗證它們的有效性。經過選出良好的化合物之後，它的性質及代謝效果還必須在多種動物實驗中仔細加以評價。然後合成的方法必須擴大其規模以求獲取足夠的葯量來對不同的動物，包括類似人類的靈長類動物，從事毒物學上的研究。

翟來士將臨床的評估則分成三個階段。第一個階段表示人類首次和這種新葯的接觸。這時葯物可能只施給極少數的對象（如八個或十個）來作短時間的嚐試，並很小心地監視使用的效果。第二個階段，試驗的對象增加（多至五十位左右），因此必須要具有較多的毒物學知識才能進行第二階段研究。第二階段的目標是要求得一個適當的劑量和處方，以便在第三階段中試驗。第三階段的試驗對象包括好幾百人；在第三階段還沒開始之前，必須對兩種動物進行終生的毒物學研究。如果一切進行順利的話，第三階段研究完成就可以展開大規模的實地試驗。

這樣子的研究從開始到獲得成功的結果，估計要花上一百五十個月到二百五十個月的時間，亦即相當於二十年的光陰；每年的經費成本約一百萬美元。對製葯廠商來說，即使開發中國家對新避孕技術需求很急，但在成本上不見得是划得來的投資，

因此有賴公共部門的加入。而且，為了要發展多種較現有避孕葯更安全方便的方法，這方面的努力必須是長期不可有所間斷的。

站在這樣的背景來看，有那些是今日避孕研究的主流，可能在八〇年代後期或九〇年代初期產生新的方法或獲得改進的？

口服避孕丸

根據估計目前約有一百五十幾個國家，八千多萬個婦女正在使用口服避孕丸。過去二十幾年來的經驗，動情素—黃體素混合型的口服避孕丸，其劑量一直在降低，許多舊處方也被停用。未來要進一步降低目前使用的劑量是很不可能的，不過在動情素黃體素的組成比例上仍有選擇改進的餘地。我們可以期待的是，到八〇年代末期，對不同的人口群，適合於她們的動情素黃體素混合比例就能確立，而所謂「紙避孕葯」(paper pill) 的有用性，以及目前所用避孕丸對泌乳的影響都可能得到評估。口服避孕丸對營養不良或各種不同寄生性疾病感染的可能影響是目前正受到密切注意研究的一面，因此可能在八〇年代，口服避孕丸在許多開發中國家使用的正反徵候都可確立。屆時，某些長期服用口服避孕丸的不良副作用，（不管是真的或只是被宣稱的），在不同的人口群中，其對醣類、脂肪、蛋白質、維他命和礦物質代謝作用的影響，以及對心臟血管和血栓栓塞症的影响，都將有仔細的評價；而口服避孕丸和良性或惡性腫瘤之間的可能關連也會獲得更進一步的澄清。

有沒有可能發明一週一粒或一個月吃一次的葯方，或是說新型的「事後避孕丸」(post-coital pills) 呢？這個問題今天還沒有答案，但是可能八〇年代末期會有答案吧！

有些國家使用大量的動情素，還有中國大陸所試驗中的各種「約會避孕丸」(Visiting pills)，代表第一代的事後避孕丸，由於目前使用的劑量相當高，因此干擾到月經週期。雖然如此，還是有些種化合物在狒狒試驗中頗具事後抗孕的效果，如果它們經過毒物學的評價有良好的結果，其中的一種或幾種葯方在未來十年內可能就可大規模使用了。

長期性避孕針劑：

推行家庭計畫很需要安全，沒有麻煩以及長期有效的避孕方法。可惜製葯廠對避孕長效針劑却興趣不多，可供嚐試的注射性用品也極有限。世界衛生組織的「人類生殖之研究，發展及研究方法訓練特別計畫」(Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction)正在對約一百五十種化合物加以試驗，其中之一或若干，在未來幾年內可能進展到臨床試驗的階段。

這方面的一個新的作法是發展生物退化性釋出系統(biodegradable delivery system)，可使當避孕類固醇在體內速率均勻地釋出時，正常的身體作用能慢慢將其化解。這種持續性的釋出能減少長效避孕劑的不良副作用，尤其是造成月經不規則的情形。這方面的需要還是以一個月一次的針劑為主要，因為比起三到六個月一次的葯方它所引起的不規則出血現象可能較輕微。以目前的情形看來，很可能這些嚐試之一種或是若干種，在九〇年代末以前能在世界衛生組織會員國中應市。

世界衛生組織特別計畫小組中的臨床研究統合中心(Special Programme's Collaborating Centres for Clinical Research)對避孕長效針劑的安全及有效性所作的臨床試驗代表着很重要的發展；而在十個以上中心所進行的兩種或多種注射劑的比較研究，提供適當評估生育控制劑的新作法。有一個研究就包含了來自 Bahia (巴西)、亞力山卓(埃及)、孟買(印度)、Chandigarh (印度)、伊巴丹(奈及利亞)、烏特勒克(荷蘭)、利馬(秘魯)、馬尼拉(菲律賓)、曼谷(泰國)及 Ljubljana (南斯拉夫)等地的科學家。另有埃及、奈及利亞、墨西哥、新加坡及瑞典的科學家正合作進行另一研究。

子宮內避孕器

一九六〇年代主要的進展是在傳統型子宮內避孕器，而一九七〇年代則以發展加葯處理的子宮內避孕器為特點，例如那些能釋放出銅離子或黃體激素入子宮內者。釋放黃體素的子宮內避孕器較釋放銅離子者主要的優點是，前者能減輕月經出血量，

而後者反會增加。這是前者的一個很重要的長處，尤其是對於婦女較常有貧血現象的開發中地區。

一九八〇年代及一九九〇年代可能期待出現什麼呢？子宮內避孕器目前遭遇的問題，如經血流量的增加，經間出血、疼痛、被排出，骨盆感染以及子宮外孕危險增加等，可能在未來十年內消除。經間出血是比較重要的問題。世界衛生組織的特別研究小組也致力於開發所謂「胎盤後避孕器」(post-placental devices)，用來在婦女生產時胎盤娩出後立即裝置，其形狀和大小並能適應分娩後逐漸縮小的子宮。

陰道環

世界衛生組織推出的一種新的陰道環，能持續定量的放出避孕類固醇達一百天以上。此法的優點是它的長效性就像避孕針一樣，而只要移除就能立即終止避孕效果。此法另一個好處是婦女經過簡單的指導後就能容易地裝入和取出。大約四到五年之內，第一代的陰道環就能大眾化。

受孕期測定

為什麼世界衛生組織要花費時間、精力及金錢，鏗而不捨地探究排卵的正確時間呢？因為排卵的正確時間是最最重要而且非常實際的問題。一個剛由卵巢排出的活鮮卵子可受孕的生命期只有幾小時，如果沒有受精的話，排卵之後接著是二個星期左右的生理不孕期。這就是所謂「安全期法」所依據的科學基礎，而目前世界上有好幾百萬對夫婦單靠此法來調節生育。

可是，從這個原理所發展的許多避孕方法效果都很低，因為精子在女性生殖管道中可能維持幾天的受孕能力，而且開始排卵的時間每一週期都有很大的變化。因此，生育小組也致力於發明能夠讓婦女們自己操作使用的簡便工具，能客觀正確地測出每一月經週期的受孕期及不受孕期。這種方法如果可行，將既可用來避孕也可用來改進受孕。

非外科性終止懷孕法

愈來愈多的國家把終止懷孕納入其推行家庭

計畫諸節育方法之一。因為人力及設備的不足，對開發中地區而言，若有安全不必動手術的方法將大有助益。

這方面最重大的進展是引用一群自然產生的物質，即前列腺素 (Prostaglandins)，來終止懷孕。施用前列腺素將導致子宮節奏性的收縮，終而將懷孕結果排除體外，自然的前列腺素已被確認對終止第二期 (第四至六個月) 妊娠有效而且安全。可是因為它們的半衰期 (half-life) 極短，亦即它們容易被有機體很快地轉化為非活性的代謝產物，所以必須採用靜脈內注入的方法，或是用羊膜刺穿術直接注入胎兒周圍的液體。

最近，人工已能合成相當強力的前列腺素類似物，其半衰期較自然化合物長很多，這個成就為醫院外自行終止早期懷孕開了方便之門。可以預測在一九八〇年代早期或中期，人工合成的前列腺素將具有能在陰道栓劑中保持穩定的特性，並能供懷孕八到九個星期的婦女自行使用。同時可以預見的是，在三、五年之內，前列腺素藥丸 (Prostaglandin Pills) 也可能用來口服。

另外一種具有希望的發展是已確定幾種植物性的非常有效的強壯子宮肌肉的化學成分，它們能夠引起類似前列腺素產生的子宮收縮。這類植物例如一種叫 Zoapatle (*Montanoa tomentosa*) 的墨西哥植物，當地婦女很早便將之煎熬用來誘發月經出血。預料在下個年代將會有多種安全有效的藥方被發現或提煉出來，並可由婦女自己使用。

男性避孕法

為什麼男性沒有和女性共同分擔節育責任的爭論是很熱烈，由於對男性沙文主義的控訴聲浪很高，科學客觀地解釋何以男性避孕丸難以進展很難被聽取。目前男性可用的方法事實上僅限於外科結紮、保險套及周期性的禁慾。為什麼發展一種男性避孕丸會是如此複雜？第一個原因，由於精子成熟的過程是持續不斷而且錯綜複雜的，需費時達二個月以上，使得我們要插手其間的那一部份都很難，避孕施用時也必須是長期性的不可間斷才行。其次的理由，是因為抑制精子的成熟需要比抑制卵子成熟多許多劑量的類固醇，因此副作用很麻煩危險性較高。第三個理由，是因為抑制精子形成連帶也會降

低性慾，除非同時有適量的睪丸酮來配合施用。

上述即為這方面研究困難的原因，需要長期的努力。雖然如此，有希望的結果還是有，例如將注射性的避孕類固醇和睪丸酮衍生物混合來使用，以及使用抗雄性激素作為避孕劑。然而，最有成功希望的還是一群新的化合物，經過特殊鹵化 (halogenated) 的醣類，其特點是在不會抑制精子的製造，只是干擾它們的代謝作用，而使它們難以成熟。如果這些化合物的長期安全性也很好，第一種男性避孕丸可能在八〇年代末期成真。

免疫法

抗孕的疫苗如能成功，好處可多了，因為它能低本地大量製造，而且不必醫師就可以使用，避孕的效果又是長期的。但是，有很多潛在的問題有待克服，例如可能的惡性反應 (各種自動免疫的反應)，還有抗孕效果持續期間的變化，以及它的生育復元性問題等。能夠適用的避孕疫苗絕對是要很特殊的，在任何情況下，人體成分不能和在有機體中形成的抗血清一起反應來抵抗疫苗。這方面研究最進步的是使用一種胎盤荷爾蒙的部份合成物—絨毛膜的促性腺激素 (chorionic gonadotrophin)。

其他的困難是在於選擇適當的動物來測驗疫苗的效能，因為類似的胎盤荷爾蒙只能在少數幾種低於人類的靈長類動物形成，如：大猩猩、黑猩猩和狒狒。其中大猩猩和黑猩猩瀕臨絕種，無法提供需要的數量。狒狒是次好的選擇，世界衛生組織引導下的密集研究已進行有幾年了。這個領域的研究其成功率尚無法正確預測，可是其結果的重要性將是具有決定性的，如果進行順利，第一代的抗孕疫苗將在八〇年代將結束時出現。

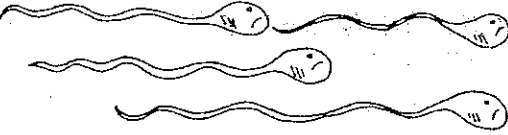
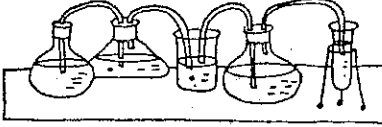
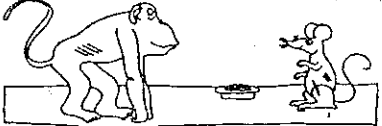
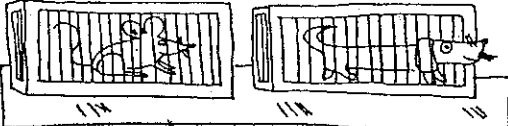

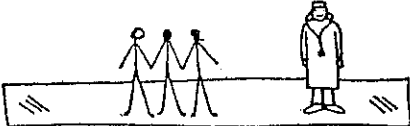



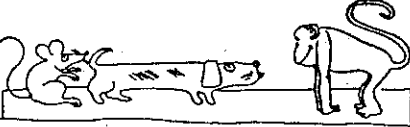
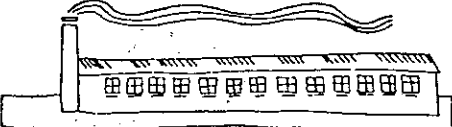
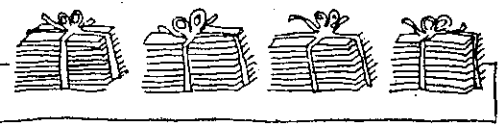
※ ※ ※

在墨西哥市的國立人類學博物館，有一幅壁畫，上頭描繪每一代的人類對改善下一代子孫的生活品質有什麼貢獻。也許將來當二十世紀被紀錄下來的時候，它的最後三十年將被形容為一段真正是以全球為基礎所組織的使命感研究時期，為人類提供了種類繁多，安全有效的調節生育方法，以應各種不同的需求。未來展現在我們面前的道路雖然筆直

，卻是一條漫長又艱難的路，這條路是由種種的問題和茫然的複雜所鋪成的，但是也拌摻著一連串高度刺激的挑戰和潛力豐碩的報酬。

男性避孕藥的發展

避孕藥的發展是一個高度複雜和長期的過程。比起其他藥物，它們的需要條件甚至更苛刻，因為他們是要給健康的人長期來使用的。下圖表示避孕藥發展的步驟，這是一個男性避孕藥的例子。其中任何一個步驟的結果如不順利的話，可能意謂著研究得另起爐灶。

	問題和答覆	圖 例	時 間	
1	問：睪丸裡製造精子的過程中，那一步驟我們可以加以阻擾？ 答：研究動物的雄性生殖生理。		無法估計	
2	問：什麼化學物質可用來阻擾精子製造？ 答：合成化合物。		四 年	
3	問：那一種化合物對停止製造精子最為有效？ 答：在動物中做實驗的及交配的研究		二 年	
4	問：選出來的這種化合物會不會導致任何傷害？ 答：從事動物的藥理學及毒物學研究		二 年	步驟4和5同時進行
5	問：如何製出足夠量的藥劑供進一步的試驗？ 答：建立實驗性的設備製造		一至二年	
6	問：這種藥劑對人類是否有毒害？ 答：在醫院裡對五至十個志願者從事極為謹慎的研究。		二 年	
7	問：這藥劑有什麼長期性的作用嗎？ 答：檢查動物看可能的毒性作用，癌症，後代畸型。		二 年	
8	問：這種藥劑能停止男人的精子製造，還有它會有副作用嗎？ 答：對五十個男人審慎地研究，並檢查其配偶的懷孕。		三 年	
9	如果成功，擴大為500到2,000個男人的研究		三 年	步驟9、10同時進行
10	同時，進行安全性的短期動物研究。		四 年	
11	問：如何製造這種藥劑給成千上萬住在不同氣候和條件的使用者？ 答：研究藥劑的穩定性、包裝等等，確保大規模的生產。		七 年	
12	問：如何獲取藥物管理當局的同意男性避孕丸的銷售？ 答：提出所有對動物及人的研究結果。		一 年 總共，大約二十年	