



婦產部 陳信孚

# 多囊性卵巢症候群-治療方法的再省思

多囊性卵巢症候群 (polycystic ovary syndrome ; PCOS) 是生殖年齡婦女最為常見的內分泌疾病；這種疾病常見的症狀包括月經稀少 (oligomenorrhea)、肥胖、不孕症、與男性荷爾蒙太高的表現，例如多毛症，青春痘很多等。

但是這個疾病的表現變化多端，嚴重程度不一，因此疾病的定義也沒有完全確立。不過 1990 年NIH的會議中，對於 PCOS 有一個大部份與會學者專家都同意的定義，描述說 PCOS 有三個基本條件必須存在：(1)月經稀少,也就是慢性無排卵 (chronic anovulation)、(2) 男性荷爾蒙作用過強 (不論是臨床表現或實驗數據顯示)、(3) 必須排除其它可能的內分泌疾患，包括非典型的腎上腺增生 (non-classical adrenal hyperplasia)、分泌男性荷爾蒙的腫瘤、甲狀腺功能異常、與泌乳素過高 (hyperprolactinemia) 等。此外臨床上可以再輔以超音波檢查發現有多囊性卵巢 (polycystic ovary)，以及實驗室檢查發現黃體刺激素 (LH) 與男性荷爾蒙 (包括 testosterone 和 DHEAS) 較高，以及代謝異常如血中胰島素過高 (hyperinsulinemia) 等，則 PCOS 的診斷可以更爲確立。

目前 PCOS 之作用機轉還不是很清楚，但是大體上學者們認爲與腦下垂體賀爾蒙 LH 分泌的異常、胰島素阻抗 (insulin resistance) 而導致血中胰島素過高、以及卵巢分泌的男性荷爾蒙過高有關係。由於 PCOS 病人常常會以不孕症的問題來尋求婦產科醫師的幫忙，因此誘導排卵成爲治療的主要目標之一。傳統上我們要治療這類病人，一般而言首先應該設法鼓勵其減低體重，有時候就可以恢復排卵；如果不行，則接下去第一線藥物就是排卵藥 clomiphene。但是使用 clomiphene 只有 75~80% 可以成功的排卵，且其中只有 40% 患者得以受孕；因此再下一線藥物多半就是性腺刺激素 (gonadotropins)，包括 FSH 與 HMG 等。如果這樣還不成功，則可以考慮腹腔鏡卵巢手術，使用電燒或鐳射處理卵巢的囊腫；或是配合人工協助生殖技術，例如使用人工授精術或試管嬰兒治療等。

一般而言，上述的處理流程對大部份患者是有效的，但是不論是使用性腺刺激素，卵巢手術，或試管嬰兒治療，大體上需要耗費較多時間與精力，花費比較高，而且多少具有潛在的危險性，例如卵巢過度刺激症候群 (ovarian hyperstimulation syndrome)，多胞胎妊娠等等。因此尋求其它有效而方便的藥物可說是當務之急。

臺灣大學學術期刊資料庫

因此我們回頭來審視 PCOS 的致病機轉可以發現，許多對於 clomiphene 反應不好而無法排卵的患者，常常有比較明顯的胰島素阻抗的現象，因而引致血中胰島素過高。而胰島素過高本身會提昇第一型類胰島素生長因子 (IGF-I) 值，而降低類胰島素因子結合蛋白 (IGFBP) 值。而胰島素與 IGF-I 都會刺激卵巢細胞產生更多的男性荷爾蒙，而導致卵巢更難以排卵。因此就這樣的思考來看，使用胰島素活化藥物 (insulin sensitizer) 來治療這類患者應該是一個合理的方向。的確，目前已有數篇報告使用 metformin 與 troglitazone 來治療 PCOS 的排卵問題。例如 metformin 是一種口服降血糖的藥物，最近 Nestler 等學者 (New Engl J Med 1998;338:1876) 使用 metformin (1500mg/天) 於肥胖的 PCOS 患者發現，使用後胰島素分泌明顯減少，而且單獨使用 metformin 時有 34% 的患者可以排卵(對照組不用藥物只有 4%)；而如果單獨使用 metformin 至月經第 34 天還沒有排卵跡象，則再加入 clomiphene (50mg/天，使用5天)，則終有 90% 會排卵 (單獨使用 clomiphene 則只有 8%)。因此很明顯的，不但 metformin 本身可以誘導排卵，而且可以增強 clomiphene 的作用。由於 metformin 對孕婦來說是 B 級藥物 (Category B)，因此必要時懷孕中使用也可以。不過 metformin 有時會引起腸胃的不適，包括噁心、嘔吐、下痢、與腹脹等，因此也可以由較低劑量(500 mg /天)開始逐漸增加劑量，如果還不排卵，可以加上 clomiphene。另外要注意的是少數情況 metformin 會引起致命的乳酸血症，因此特別是腎功能異常者 (血清 creatinine 大於 1.4 mg/dL)，應避免使用。

另一類胰島素活化藥物屬於 thiazolidinedione 類，包括 troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone 等可能也有效。學者 Dunaif (J Clin Endocrinol Metab 1996;81:3299) 曾經使用 troglitazone 於 PCOS 且有胰島素阻抗的患者發現，其可以有效的降低胰島素與男性荷爾蒙數值。Hasegawa (Fertil Steril 1999;71:323) 進一步証明 clomiphene 使用中，如果同時加入 troglitazone 也可以有效提高排卵率。可惜的是 troglitazone 有肝臟毒性，使用要小心；至於 rosiglitazone 與 pioglitazone 則值得進一步臨床試驗。

根據以上這些近期的臨床資料，哈佛大學 Barbieri 等學者建議對於 PCOS 患者的誘導排卵可以參考如下的流程循序使用：(1) 如果 BMI 過高，則儘可能減重，即使減少 5% 的體重，也可以增加許多自然排卵的機會、(2) 使用 clomiphene (如果 DHEAS 比較高可以再加上 glucocorticoid)、(3) 單獨使用胰島素活化物如 Metformin、(4) 胰島素活化物加上 clomiphene、(5) 性腺激素、(6) 胰島素活化物加上性腺激素、(7) 卵巢手術、(8) 試管嬰兒。當然這樣的流程也可以因應國情適度予以修正，例如在台灣使用性腺激素與試管嬰兒的花費可能較國外爲低，因此國內醫師會傾向於更自由的使用這些藥物與技術。不過由近期的研究看來，不論是在何種治療階段，適度的使用胰島素活化劑於誘導排卵，不論從致病機轉或實際臨床反應來看，都是值得予以嘗試。

臺灣大學學術期刊資料庫