



不孕 大自由 卵不卵 關係大

文／婦產部 教授 蔡鴻德

前言

本院不孕症暨試管嬰兒中心不斷求新求進步，民國76年，蔡鴻德主任為進一步提升本院不孕症治療水準，前往日本研究，引進當時國外先進的不孕症觀念與技術，次年成立試管嬰兒研究室。民國81年，留澳歸國的校友賴朝宏醫師，將超急速冷凍胚胎技術引進本院，使更多胚胎得以保存在自然週期植入子宮，提高懷孕機率。

同年，我們又自美國引進最先進的胚胎植入導管後，曾創下44%的最高懷孕率，比起澳洲、美國毫不遜色。民國83年，婦產部安排醫師及技術員赴比利時進修，領先引進最新的顯微睪丸及副睪取精術，為渴望當爸爸的男性不孕症患者圓夢，此誠中部不孕症治療之先驅。民國93年，婦產部教授蔡鴻德榮登2003年世界名人錄。

治療不孕症的方式日新月異，我們不以過去的成就自滿，仍持續接收國內外不孕症最新治療訊息，以備隨時提供患者最好的治療。現在，為大家介紹最近熱門的幾個不孕症治療的新發展。

台灣的生育率逐年降低，許多年輕婦女懶得「做人」，相反的，另有不少女子想生卻生不出來。在醫界極力鑽研下，近幾年陸續又發現一些可以喚醒不孕症婦女潛在「生機」的新方法，看來，「恐孕症」似乎比「不孕症」更讓醫師沒輒。

口服新一代排卵藥「復乳納」，可提高懷孕率

在一般口服排卵藥方面，快樂妊錠或稱為克羅米芬（Clomid／Clomiphene），過去是治療不孕症的第一線用藥，可促進排卵率60%~90%，增加懷孕率10%~40%和多胞胎率10%~20%，戰績輝煌。但是，它也有令人詬病的缺點，諸如可能造成子宮內膜較薄以及不利於子宮頸黏液環境等。江山代有人才出，它屹立不搖40多年的地位，如今正面臨挑戰。

挑戰者是第三代芳香化酶抑制劑（Letrozol），商品名「復乳納」（Femara）。芳香化酶抑制劑治療不孕症的機轉是阻擋卵巢內雄性素轉換成雌激素，減少雌激素對腦下垂體的負回饋抑制，可因而引起促性腺激素釋放激素（GnRH）的釋放，增加濾泡刺激素（FSH）的分泌，誘導無排卵患者排卵，也有助於濾泡發育。第一代的芳香化酶抑制劑（Aminoglutethimide）可能引起的副作用是嗜睡、噁心、皮疹、發燒。第二代芳香化酶抑制劑（Formestane）的缺點是必須從肌肉注射，病人免不了要受皮肉之苦。歷經演變，發展到第三代，表現亮眼。

第三代的芳香化酶抑制劑Letrozol之前應用於乳癌治療（因為可以減少人體雄性素轉換成雌激素），好處是具有可逆性（不會長期佔據雄性素在細胞上的結合位置），口服吸收良好，半衰期平均45小時（30~60小時），不影響胚胎植入後的發育，並且經由肝臟代謝，副作用較少，通常是腸胃不適、無力、熱潮紅、頭痛、背痛。

山謬（Sammour A.）等人於2001年美國不孕症期刊發表49個不明原因不孕症病人的研究，這項研究比較24個病人使用克羅米芬，以及25個病人用復乳納的結果，兩者懷孕率是5.6%：16.7%，也就是使用復乳納可使懷孕率成長將近3倍，令人振奮，尤其是對於有多囊性卵巢症候群的病人效果更好，其他學者陸陸續續也發表類似研究。

綜觀目前累積的文獻報告，假如把復乳納用做單一促排卵藥，排卵率為70%~88%，子宮內膜厚度7~9毫米，懷孕率20%~27%。復乳納的好處是可在短時間內減少雌激素，產生較厚的子宮內膜，較多的濾泡，並改善子宮環境，提高懷孕率。至於以促性腺激素（FSH）用於試管嬰兒治療週期的病人，若輔助使用復乳納，雖可稍微改善懷孕率（約21%），但是並未達到統計學上的顯著差異。

復乳納的優點還包括增加胚胎植入成功率，降低卵巢過度刺激症候群的發生率，減少促性腺激素的使用量，做試管嬰兒的藥物成本減輕，病人的經濟負擔自然比較小。2005年詹柏森（Jan Brosens）等人於英國人類生殖期刊發表132個病人的研究，認為增加子宮內膜芳香化酶P450 mRNA的表現與試管嬰兒治療失敗有關（懷孕率自30.1%降到9.5%），如果使用

Letrozol壓制芳香化酶的過度表現，即可提高懷孕率。今年2月，美國不孕症醫學會期刊也開始建議使用復乳納取代傳統的克羅米芬，作為治療排卵異常的第一線用藥。

醫界對卵子體外成熟法持保留態度

對於多囊腫卵巢導致不孕症的婦女，歐洲有人提出卵子體外成熟法（in vitro maturation；IVM），亦即在月經週期初期就取出不成熟的卵子，在濾泡大小為 10 ± 2 毫米時，經陰道超音波，以特別的17號30厘米長針合併使用80–100 mmHg壓力抽吸濾泡，每個週期約可獲得 8至12個尚未發育完全的卵，在體外放在培養液中進行培養，培養成熟後，於體外受精，再植入子宮腔。此一作法的臨床懷孕率約40%，但累積活產率不到5%，所以台灣醫界仍持保留態度。未來等到培養液越來越進步，治療多囊腫卵巢的不孕症病人也許還會有重大變革。

植入單一健康胚胎，懷孕率和同時植入兩個胚胎不相上下

多胞胎一直是不孕症治療最常見的問題之一，如果做試管嬰兒時，僅將一個胚胎植入婦女子宮，可以大大降低多胞胎的機率，有益母嬰健康。然而，就算是美國也不敢規定醫師一次只能植入一個胚胎，除非是在歐洲由國家給付不孕症治療費用，才會做如此嚴格的要求。

美國生殖醫療協會ASRM近三年公佈的幾項研究顯示，一個利用現代技術選擇以及培育的健康胚胎，植入子宮後，與同時植入兩個胚胎具有相同的懷孕率。

從2003年1月開始，瑞典健康機構禁止一次將兩個或兩個以上的胚胎植入不孕婦女子宮，這項法令頒佈後，患者懷孕率與之前的懷孕率不相上下，懷雙胞胎的機率卻從23%降到6%以下（移植一個胚胎依然懷雙胞胎，這是一個胚胎自然分裂為兩個的結果）。兩項在美國進行的生殖治療研究也發現類似的狀況，健康婦女子宮植入一個胚胎後，懷孕率維持在三成的水準，與植入兩個胚胎的懷孕率，統計學上沒有差異。

對於年紀超過37歲，或者先前有過體外受精失敗經歷的婦女而言，同時移植兩個或兩個以上的胚胎依然是有意義的，因為她們生多胞胎的機率很低。

在瑞典之外，很多國家也已開始鼓勵限制體外受精等人工生殖科技中植入胚胎的數量。美國在2004年公布了一項新的指導方針，建議醫療機構對35歲以下的婦女實施IVF時，植入胚胎數不要多於兩個，40歲以上才可以植入5個以上的胚胎。

目前，大規模採用單一胚胎植入的最大障礙在於許多國家的患者接受不孕症治療都是自掏腰包，在美國做一次試管嬰兒要花費1萬多美元，為了提高懷孕機率，患者通常希望能夠植入多個胚胎。因此，為了消除誤解，醫界必須用上述新的研究成果對病患進行教育，讓他們認識多胞胎對健康的潛在危害。

卵子可以冷凍，解凍後繼續受精「做人」

卵子和卵巢組織的冷凍技術出現，使得長期保存生殖細胞和生殖組織成為可能。這項技術不僅可以保存剩餘卵子，還能為癌症患者在化療前保留部分生殖細胞或組織備用，並可用於贈卵的治療週期。但是，卵子對低溫非常敏感，經過冷凍的卵子會發生不同程度的細胞破壞，例如細胞骨架的紊亂、染色體的異常和紡錘體的不完整。

1986年，澳洲首次報告卵子冷凍合併體外受精成功懷孕的例子。1999年，Cha在美國不孕症醫學會會議上報導使用含高濃度的冷凍保護液極快速玻璃化冷凍的人類卵子，解凍之後，83%的原始卵泡（GV）形態正常，68%培養後成熟，受精率為68%，但植入子宮後，竟無一例成功受孕。用同樣方法冷凍的成熟卵子中，77%形態正常，51%能正常受精，19個受精卵中有16個發育至2~8細胞期，植入給4名病患後，有2人懷孕。卵巢組織的冷凍也有一定的進展，將甦醒的人類胎兒卵巢移植到免疫抑制的小鼠體內，可以發育至次級卵泡和竇卵泡，因此卵子和卵巢組織的冷凍有一定的應用價值，值得進一步研究。

2001年9月，臺大醫院人工生殖研究室開始實施卵子冷凍保存的計畫，採用Fabbri等人發展的0.3 M蔗糖濃度慢速冷凍方式，選擇於解凍後3小時實施精蟲顯微注射，以期讓紡錘體有時間恢復正常。截至目前為止，有7名患者冷凍保存的卵子已經解凍，49個冷凍卵子解凍後，有40個存活（82%）；這40個成熟的卵子接受精子注射，有26個正常受精（61%）；26個正常受精的胚胎都有分裂（100%），3個成功懷孕（懷孕率43%）。

卵子冷凍近年來已有長足的進步，可彌補胚胎冷凍的缺點，未來要保留卵子的婦女，須先接受藥物排卵刺激，再由陰道取卵。卵子冷凍保存在零下196°C的液態氮，理論上可保存數百年，但一般以10年為限。

GnRH antagonist 輔助人工生殖，優點多多，可惜應用不廣

促性腺激素分泌荷爾蒙（GnRH）是在1977年由Dr. Schally及Guillemen二人所確認及合成，希望能用於女性誘導排卵。他們使用GnRH於誘導排卵時，忽略了GnRH是週期性的、脈衝式的分泌方式而失敗，也確認了GnRH用於女性誘導排卵治療的潛能，此後開始有生化學家合成各種促性腺激素分泌荷爾蒙類似劑，希望能用於女性誘導排卵治療。

在有關促性腺激素分泌荷爾蒙拮抗劑（GnRH antagonists）的研究已超過10年以上，近幾年才克服了有關的副作用，包括最主要的組織胺釋放的問題，而第三代GnRH antagonist有著低組織胺釋放的特性，使得我們在臨床上試管嬰兒的誘導排卵，過程更簡單，所需時間也更短。

理想的刺激排卵藥，第一要簡單，第二要低副作用，包括減少卵巢過度刺激症候群、荷爾蒙急降造成的不適，更要能確保卵子及胚胎的安全性，以成功地產下健康嬰兒。GnRH antagonist能在2至3小時左右完成抑制腦下垂體分泌黃體激素及濾泡刺激素的功能，傳統的GnRH-agonist則須費時一週。GnRH antagonists勝於agonists的地方還包括：沒有起始的flare up，沒有雌激素不足等症狀，療期較短，可降低FSH或HMG的使用量，恢復期短，在有卵巢過度刺激顧慮的患者中，可使用GnRH agonist取代HCG誘發排卵，以策安全。並且，使用GnRH antagonists用於刺激排卵，取卵時間可提早一日。

2001年，荷蘭Organon公司委由筆者進行亞洲第一個臨床試驗，使用antagonist「ganirelix」為腦下垂體抑制劑，以合成的r-FSH為刺激排卵藥物，評估這兩種藥物用於預防早發性LH surge的臨床效果及安全性，結果發現使用GnRH antagonists的誘導排卵治療，所需FSH的劑量較少，但有較高的著床率（14.1%：12.5%），及較高的懷孕率（32.4%：27.9%）。GnRH antagonist誘導排卵所需的用藥時間也較短（5.1：23.1天）。可惜，GnRH antagonist至今卻僅侷限於少數有經驗的醫院、醫師會使用。

理想的刺激排卵藥，第一要簡單，第二要低副作用，除了要減少卵巢過度刺激症候群、荷爾蒙急降造成的不適，還要能夠確保卵子及胚胎的安全性，以期成功產下健康的嬰兒，GnRH antagonist（促性腺激素分泌荷爾蒙拮抗劑）就有著上述優點。

有關GnRH antagonist（促性腺激素分泌荷爾蒙拮抗劑）的研究，已超過10年以上，它的一些副作用直到近幾年才被克服，包括最主要的組織胺釋放問題，第三代GnRH antagonist有著低組織胺釋放的特性，使得醫界為婦女做試管嬰兒時，誘導排卵的過程更簡單，所需時間也更短。

GnRH antagonist在2至3小時左右就能抑制腦下垂體分泌黃體激素及濾泡刺激素的功能，傳統的GnRH-agonist則需時一週。GnRH antagonists比起agonists較優異的地方還包括沒有起始的flare up，沒有雌激素不足的症狀，治療期和恢復期較短，可降低FSH或HMG的使用量，在有卵巢過度刺激顧慮（OHSS）的患者中，也可使用GnRH agonist取代HCG誘發排卵以減少OHSS的發生。並且，使用GnRH antagonists刺激排卵，取卵時間可提早一日。

2001年，由荷蘭Organon公司委由筆者做的亞洲第一個臨床試驗，發現使用GnRH antagonists的誘導排卵治療中，FSH的用量較少，用藥時間較短，著床率和懷孕率卻較高。然而，至今僅少數有經驗的醫院和醫師會使用GnRH antagonists，殊為可惜。