

會員園地

早發性卵巢功能不全 女性的健康照護

許沛揚^{1,2} 吳孟興²¹ 高雄生安醫院張旭陽教授不孕症暨試管嬰兒中心² 台南國立成功大學醫學院附設醫院 婦產部

引言

今年 11 月在英國更年期醫學會的官方雜誌發表了一篇有趣的論文，由 Richardson et al. 統計了英國的里茲教學醫院中對於「早發性卵巢功能不全」（Premature Ovarian Insufficiency，簡稱 POI）女性的照護^[1]，是否有遵從 2015 年底由歐洲生殖醫學會所發表的針對「早發性卵巢功能不全」女性的治療指引內容^[2]。結果發現，不論是在探究病因或是診斷後的治療，實際遵從指引建議的比例很低，尤其對於幾個病因探查的項目（包括 X 染色體脆折症前突變的檢測或自體免疫指標的篩查），達成率都不到兩成。這篇文章其實相當警世，意味著即使在發表了治療準則的前提下，對於此類的患者的治療方針仍然存在著歧異。這樣的現象當然關係到「早發性卵巢功能不全」女性的照護其實是跨越了不同的科別，而且是涵蓋一輩子的照護模式；另一方面，不同科別醫師對於照護準則的不熟悉也是值得注意的。該篇論文末^[1]也提出了一些提高標準化照護比率的作法，包括推廣教育至所有可能接觸到早發性卵巢功能不全女性的醫療從業人員（包括婦產科、小兒科、內科），或是製作提醒用的清單（包括個案應該要在哪科別追蹤），確保該檢查的項目或該看的醫師都有做到或看到。

在推廣教育的部分，由於參考資料眾多，常常使臨床醫師無法完全消化治療準則的內容，

適逢美國婦產科醫學會在今年（2018）再次確認了 2014 年所發表的、標題為「Primary Ovarian Insufficiency in Adolescents and Young Women」的委員會意見（Committee Opinion）^[3]。而去年（2017）九月，中國大陸也在其官方雜誌「中華婦產科雜誌」發表了「早發性卵巢功能不全的臨床診斷中國專家共識」^[4]。本文即針對上述兩份指南，加上歐洲生殖醫學會 2015 年的指引^[2]，三份指引的內容雖然有部分僅屬於專家建議的證據力等級，但仍提供了一個臨床治療的方針。本文即針對此三份指引做一個精簡的對照（表一），並製作對應的流程圖（置於文末、圖二），提供讀者做快速的參考。

定義

早發性卵巢功能不全定義為 40 歲前，因失去卵巢活性所產生的臨床症候群。常用的臨床診斷發現包括 4 個月以上的無月經或月經異常，合併血清 FSH 的上升（FSH >25-40 IU/L）。定義的部分在三份指引中大同小異，僅 FSH 的臨界值有所不同。另外歐洲生殖醫學會及美國婦產科醫學會都是以「Premature Ovarian Insufficiency」取代過去常用的「Premature Ovarian Failure」，一方面是「功能不全」比起「衰竭」更能精準描述此類個案的卵巢狀況，二方面是避免使用「衰竭」這種比較負面的字眼。而在中國專家共識的部分，則是把 Premature Ovarian Failure 當作 POI 表現的中末階段。

表一、早發性卵巢功能不全治療指引內容比較（特殊部分以粗體字標示）

	美國婦產科醫學會 ^[3]	歐洲生殖醫學會 ^[2]	中國專家共識 ^[4]
臨床表現	無月經或連續 3 個週期以上月經變得不規則	無月經或寡經 4 個月以上	無月經或寡經 4 個月以上、生育力下降或不孕、雌激素降低（類似更年期）症狀、其他與病因相關的伴隨症狀
實驗室診斷	FSH >30-40 mIU/mL （間隔一個月重複檢測）	FSH >25 IU/L （兩次檢測間隔大於 4 週）	FSH >25 IU/L （兩次檢測間隔大於 4 週）

	美國婦產科醫學會 ^[3]	歐洲生殖醫學會 ^[2]	中國專家共識 ^[4]
鑑別診斷 (疾病或檢驗項目)	妊娠、多囊性卵巢症候群、下視丘功能低下、甲狀腺疾患、高泌乳激素血症	未特別提及	妊娠、生殖道發育異常、雄激素不敏感症候群、Asherman 症候群、多囊性卵巢症候群、甲狀腺疾病、空蝶鞍症候群、中樞神經系統腫瘤、功能性下視丘閉經、卵巢不敏感症後群
病因及進階 探查	■ 染色體檢查 ■ FMR1 前突變檢查 ■ 篩檢腎上腺自體免疫抗體－21-OH 抗體 ■ TSH, 抗 TPO 抗體 ■ 骨盆腔超音波	■ 染色體檢查 ■ X 染色體脆折症前突變檢查 ■ 篩檢 21-OH 抗體 (或腎上腺皮質抗體) ■ 抗 TPO 抗體 ■ 量測骨密度	■ 染色體檢查 ■ 腎上腺抗體 ■ 甲狀腺功能 ■ 血清 AMH ■ 骨盆腔超音波 ■ 量測骨密度
治療及健康管理			
心理支持	特別強調病情解釋及讓患者及其家屬通盤了解，並注意個案心理狀態；建議提供心理諮商	診斷 POI 會影響患者的心理健康及生活品質，除了荷爾蒙補充治療，仍需考慮其他心理介入治療	緩解患者心理壓力
生活型態 建議	建議 每年回診 評估規則運動以減少心血管疾病風險	戒菸、規則運動、維持健康體重以減少心血管疾病發生	健康飲食、運動、戒菸、 避免生殖毒性物質接觸 補充鈣質及維生素 D
遺傳諮詢	適當轉診	對於 POI 個案的家屬衛教：目前 POI 的出現與否無法預防、可以考慮盡早做生育力保存的介入	可借助高通量基因檢測篩查致病基因；依病因衛教家族中年輕女性盡早生育
避孕資訊	可考慮口服避孕藥或避孕套或子宮內避孕器	可考慮口服避孕藥或子宮內避孕器	未提及

	美國婦產科醫學會 ^[3]	歐洲生殖醫學會 ^[2]	中國專家共識 ^[4]
生育資訊	■ 卵子受贈是較確立的治療選擇 ■ 透納氏症的女性孕期出現主動脈破裂機會較高，不建議受贈卵懷孕	■ POI 診斷後仍有 1-5% 可以自然懷孕 ■ 女性荷爾蒙治療在 POI 早期可能可以增加排卵率 ■ 卵子受贈是較確立的治療選擇 ■ 若藉由受贈卵懷孕須注意高危險妊娠的風險（尤其透納氏症）	輔助生殖技術治療，考慮卵子受贈；另針對 POI 高風險族群應建議生育力保存的方式
荷爾蒙補充	女性荷爾蒙的選擇： ■ 1-2 mg 17 β-estradiol ■ 經皮吸收 100 mcg/d Estradiol ■ 0.625-1.25 mg CEE 有子宮者須加上黃體素： ■ 每個月 12 天的口服黃體素（10 mg MPA 或 200 mg MP），或 ■ 連續使用的口服黃體素（2.5-5 mg/d MPA 或 100 mg/d MP）	女性荷爾蒙選擇： ■ 2 mg/d 17 β-estradiol 或 經皮吸收 100 mcg Estradiol 有子宮者加上黃體素： ■ 週期性（每個月 10-12 天）給予口服 MP 200 mg/d	女性荷爾蒙選擇： ■ 17 β-estradiol 2 mg/d 或 ■ 經皮雌二醇 50-100 mcg/d 或 ■ 口服 CEE 0.625 mg/d 黃體素選擇： ■ 每個月 12-14 天的口服 Dydrogesterone 10 mg/d 或 ■ MP 200 mg/d
骨質保護	以雌激素補充維持骨質，避免常規使用雙磷酸鹽（Bisphosphonates）	均衡飲食、運動、適量補充鈣質及維生素 D、維持適當體重、戒菸酒	以雌激素補充維持骨質，若有需要則輔以其他骨質疏鬆藥物
縮寫：21-OH: 21-hydroxylase; AMH: anti-mullerian hormone; CEE: conjugated equine estrogens; FMR1: fragile X mental retardation 1; FSH: follicle-stimulating hormone; MP: micronized progesterone; MPA: medroxyprogesterone acetate; POI: premature ovarian insufficiency; TPO: thyroid peroxidase; TSH: thyroid stimulating hormone.			

診斷

診斷 POI 的黃金標準是血清 FSH 的上升，但過去並沒有足夠證據探討不同的 FSH 臨界值的選擇與其診斷正確性的關係。Goldenberg et al. 於 1973 年的卵巢切片研究僅指出在原發性無月經的女性在 FSH >33 mIU/mL、次發性無月經的女性在 FSH >40 mIU/mL 時，卵巢切片即找不到濾泡^[5]；過去的研究也多以 FSH >40 mIU/mL 作為診斷臨界值。但由於研究發現對於有自體免疫相關疾患的 POI 女性，相較於原發性的 POI 其 FSH 的濃度顯著較低^[6]，為了兼顧此一族群女性的診斷，歐洲生殖醫學會的專家共識決定將臨界值訂在 25 IU/L，中國的專家共識則沿用了此一診斷標準。

病因探查

染色體的檢查（尤其性染色體）是主要的共識，尤其當存在 Y 染色體的女性較易出現生殖腫瘤，應考慮將卵巢移除。FMR1 基因（也就是 X 染色體脆折症）的前突變（Premutation）檢測也同時出現在美國及歐洲的指引中，但在中國的專家共識特別引用了去年陳子江教授團隊針對 995 位 POI 的中國女性所進行的研究^[7]，發現 POI 患者的致病基因突變的頻率都小於 2%，其中 FMR1 基因前突變的比率更只有 0.53%（2/379），明顯低於歐美國家研究所提出的 0.8-13%^[2]。有鑑於此，在中國的專家共識中認為致病基因相關的篩查對 POI 的個案其臨床價值有限。

針對卵巢自體免疫疾患造成的 POI，雖然目前沒有治療的方法，但由於此類個案有較高的機會合併包括腎上腺或甲狀腺的自體免疫疾患，因此在歐洲及美國的指引都建議要檢驗 21-hydroxylase 抗體（或腎上腺皮質抗體）及抗 Thyroid peroxidase 抗體。根據美國婦產科醫學會的指引，甚至建議考慮每 1-2 年就做一次甲狀腺疾患的篩檢^[3]。中國的專家共識雖未明確指出要針對何項目做自體免疫的篩檢，但也提到可以輔以腎上腺抗體及甲狀腺功能的檢查。一旦腎上腺篩檢抗體陽性，則建議轉介內分泌科醫師做進一步腎上腺功能不全的檢測。

治療的時機及方式

一旦 POI 診斷確立後，便需要即刻啟動一個跨科別聯合照護的治療模式。首先是以比較

宏觀的方式讓個案及其家屬了解 POI 的疾病演進以及個案往後所會面對的生理變化，包括心血管疾病、骨質疏鬆、更年期症狀、心理認知狀態的改變、生育或節育的計畫…等。三份指引都特別提到，不論是針對原發性停經的青春女性或次發性停經的年輕女性，都需要注意 POI 個案心理照護的部分，美國婦產科醫學會甚至建議要提供心理諮商，並建議提供正確的線上資訊以避免個案在網路自行查找的過程中接觸錯誤訊息而再度受到傷害。此外也要依循患者的情況提供適當的轉診資訊，例如對於青春期的女性需注意其生長發育－建議轉介小兒內分泌科、有生育考量的女性－建議轉介生殖不孕症科、有合併自體免疫疾患的女性－建議轉介內分泌科…等。

三份指引都建議維持健康生活、規則運動以降低心血管疾病風險。另外值得注意的就是歐洲生殖醫學會提到的「戒菸」及中國專家共識提到的「避免生殖毒性物質的接觸」。過去研究已指出包括吸菸、酒精或環境毒素（包括塑化劑）都可能使停經的時間提前，而進一步導致 POI^[8]，因此對於剛發現 POI 的女性應該盡量避免接觸這些物質，一般女性其實也應該注意日常生活的習慣以減少 POI 的風險。

荷爾蒙補充治療

荷爾蒙補充是 POI 女性的標準治療，包括更年期血管舒縮症狀、平均餘命、骨質健康，都可藉由女性荷爾蒙的補充而得到改善。荷爾蒙補充的其他好處，包括預防心血管疾病、改善生活品質、改善性生活狀況以及改善神經相關功能等，雖然沒有良好的隨機分派試驗加以證實，但觀察性研究普遍認為女性荷爾蒙的使用在這些方面仍有助益。對於原發性停經的青春期的女性需進行青春期誘導，一般在 12-13 歲使用低劑量雌激素（成人的 1/4 至 1/8 劑量），並在 2-3 年治療期間逐步增加劑量至成人劑量，同時考慮生長激素的使用。開始使用雌激素治療 2 年或出現子宮出血時應加上黃體素週期性使用，以維持子宮內膜的生長。

針對女性荷爾蒙的補充使用在 POI 的女性對於乳房的影響，目前研究報告並不多，但結果普遍認為在自然停經年齡（50 歲）前使用荷爾蒙補充並不會造成乳癌的發生率增加。另外在荷爾蒙的選擇上，由於不同的黃體素對於乳癌的發生可能有不同的影響，這個部分也可考慮使用微粒化黃體素（Micronized Progesterone）或地屈孕酮（Dydrogesterone）來取代合成的黃體素以減少乳房刺激的潛在風險。

荷爾蒙製劑種類繁多，究竟何者較適合 POI 的女性，目前其實沒有足夠的臨床研究來加以評斷，指引中參考的許多研究其研究對象族群是一般的更年期女性，因此三份指引都是以目前文獻中的科學證據加之以專家意見而得出的建議。歐洲生殖醫學會的建議是使用 17β -雌二醇（Estradiol）加上 Micronized Progesterone，可能有較佳的安全性以及骨質保護的效果。若有避孕的需求，則建議使用口服的避孕藥，或是女性荷爾蒙加上子宮內黃體素投藥系統。給藥的途徑在女性荷爾蒙方面建議使用經皮吸收的方式以減少血栓的風險；黃體素的給藥途徑則建議口服或陰道給予，但因為 POI 的女性所需持續使用的時間較長，需視個案的狀況來決定給藥途徑以達到足夠的遵從性。美國婦產科醫學會對於 POI 個案使用荷爾蒙補充療法的細節主要是根據 2017 年 5 月發表的標題為「Hormone Therapy in Primary Ovarian Insufficiency」的另外一份委員會意見^[9]，其所建議的荷爾蒙療法可以參考圖一。中國的專家共識則額外提到了黃體素的選擇除了 Micronized Progesterone，也可以選用目前認為安全性與微粒化黃體素相當的 Dydrogesterone。

圖一、美國婦產科醫學會對早發性卵巢功能不全女性所建議的荷爾蒙選擇^[9]

Table 1. Bioequivalent Hormonal Dosages for Hormone Therapy for Primary Ovarian Insufficiency*

Estrogen	Progestogen	
	Continuous	Sequential
1–2 mg micronized 17β -estradiol (oral)	2.5–5 mg medroxyprogesterone acetate daily (oral)	10 mg medroxyprogesterone acetate daily (oral) for 12 days each month
100 micrograms 17β -estradiol (transdermal)	100 mg micronized progesterone daily (oral)	200 mg micronized progesterone daily (oral) for 12 days each month
0.625–1.25 mg conjugated equine estrogen (oral)		

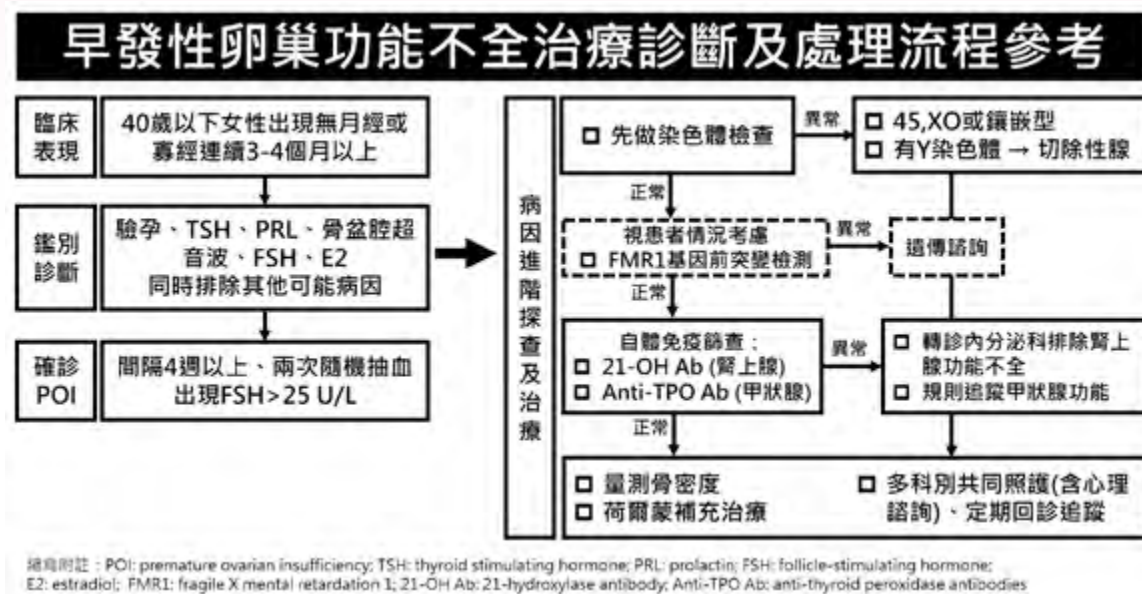
*Select one of the estrogen options to be combined with one of the progestogen options.

總結

早發性卵巢功能不全的女性的照護雖然跨越了不同的科別，但婦產科仍是整體照護的核心！文末提供的流程圖，特別在應考慮完成的項目前標註了空白格子，希望可以提醒個案本身

或是醫療從業人員完成完整的照護，藉由適當的照護，不只可以減少併發症的發生，更可能顯著提升患者的生活品質，值得我們注意和共同努力！

圖二、早發性卵巢功能不全治療診斷及處理流程參考



參考文獻：

1. Richardson A, Haridass SA, Ward E, Ayres J, Baskind NE. Investigation and treatment of premature ovarian insufficiency: A multi-disciplinary review of practice. Post Reprod Health. 2018 Nov 4;2053369118811233.
2. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, Cifkova R, de Muinck Keizer-Schrama S, Hogervorst E, Janse F, Liao L, Vlaisavljevic V, Zillikens C, Vermeulen N. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. Hum Reprod. 2016 May;31 (5) :926-37.
3. Committee opinion no. 605: primary ovarian insufficiency in adolescents and young women. Obstet Gynecol. 2014 Jul;124 (1) :193-7.
4. Chen ZJ, Tian QJ, Qiao J. [Chinese expert consensus on premature ovarian insufficiency].

- Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2017 Sep 25;52 (9) :577-581.
5. Goldenberg RL, Grodin JM, Rodbard D, Ross GT. Gonadotropins in women with amenorrhea. The use of plasma follicle-stimulating hormone to differentiate women with and without ovarian follicles. Am J Obstet Gynecol. 1973 Aug 1;116 (7) :1003-12.
 6. La Marca A, Marzotti S, Brozzetti A, Stabile G, Artenisio AC, Bini V, Giordano R, De Bellis A, Volpe A, Falorni A; Italian Addison Network. Primary ovarian insufficiency due to steroidogenic cell autoimmunity is associated with a preserved pool of functioning follicles. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Oct;94 (10) :3816-23.
 7. Jiao X, Zhang H, Ke H, Zhang J, Cheng L, Liu Y, Qin Y, Chen ZJ. Premature Ovarian Insufficiency: Phenotypic Characterization Within Different Etiologies. J Clin Endocrinol Metab. 2017 Jul 1;102 (7) :2281-2290.
 8. Vabre P, Gatimel N, Moreau J, Gayrard V, Picard-Hagen N, Parinaud J, Leandri RD. Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. Environ Health. 2017 Apr 7;16 (1) :37.
 9. Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No. 698: Hormone Therapy in Primary Ovarian Insufficiency. Obstet Gynecol. 2017 May;129 (5) :e134-e141.