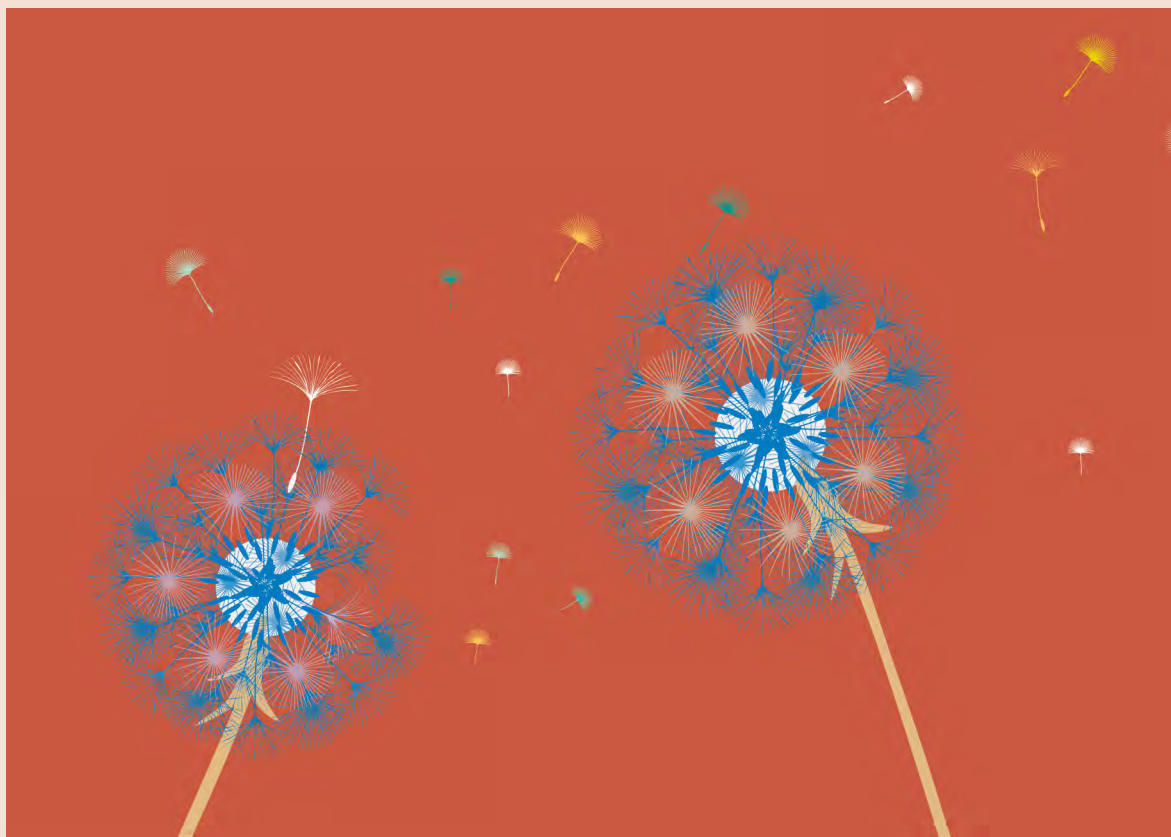




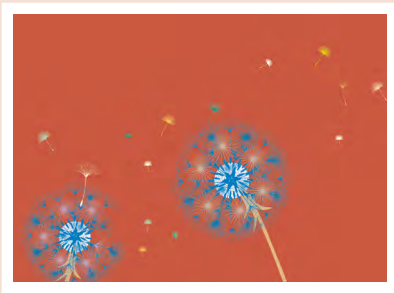
台灣更年期醫學會

會訊 Newsletter of The Taiwanese Menopause Society

71 | 2023
July



掃描QR Code
醫學新知一把抓



目錄 CONTENTS

NO. 71

學會組織

- 2 學會組織名單
- 3 理事長的話 | 龍震宇理事長
- 4 秘書長暨主編的話 | 林冠伶醫師
- 5 編輯主任委員的話 | 蔡景州醫師

活動剪影

- 6 2023.04.23 2023年上半年繼續教育-台北場
- 6 2023.05.07 2023年上半年繼續教育-高雄場
- 6 2023.06.11 2023年上半年繼續教育-台南場
- 6 2023.06.11 第14-5次理監聯席會議

工作計畫

- 7 2023年度工作計畫

學術專欄

- 8 張宇琪 | 更年期生殖泌尿症候群之荷爾蒙治療
- 12 盧紫曦 | 更年期生殖泌尿道症候群之非荷爾蒙治療
- 16 林冠伶 | 陰道雷射於更年期生殖泌尿症候群之應用
- 19 龍震宇 | DHEA (Prasterone 脫氫表雄酮) 改善陰道萎縮

住院醫師專欄

- 22 李耀泰、陳福民、郭宗正 | 以高濃度血小板血漿治療原發性卵巢功能不全的檢視

會員園地

- 26 會員園地、捐款、贊助
- 27 入會申請書

台灣更年期醫學會

中華民國一一二年七月第七十一期

發行人 龍震宇

總編輯 蔡景州

本期主編 林冠伶

通訊會址 11493 台北市內湖區洲子街
100 號 2 樓

電話 02-8751-3588

傳真 02-8751-2799

電子信箱 menopausetw@gmail.com

官方網站 www.menopause.org.tw

製版印刷 本會之文章，須經由作者及
本會之同意，方能轉載，並
須註明出處。

第十四屆理監事名單

【依姓氏筆畫排列】

理事長



龍震宇

高雄醫學大學附設中和紀念醫院

名譽理事長



黃國恩

高雄長庚醫院名譽院長

常務理事



陳芳萍

基隆長庚醫院

常務理事



黃泓淵

林口長庚醫院

常務理事



蔡英美

高雄醫學大學附設中和紀念醫院

常務理事



藍國忠

台中大里仁愛醫院

理事



唐雲華

西園醫院

理事



莊斐琪

高雄長庚醫院

理事



許朝欽

許朝欽婦產科診所

理事



曾啟瑞

臺北婦產科診所暨生殖醫學中心

理事



楊再興

艾微英國際生殖醫學中心

理事



劉明道

衛生福利部台南醫院

理事



蔡永杰

奇美醫院

理事



蔡景州

高雄長庚醫院

理事



鄭碧華

臺北市聯合醫院忠孝院區

理事



蘇鈺婷

高雄長庚醫院

常務監事



周松男

臺大醫院

監事



何彥秉

臺北婦產科診所暨生殖醫學中心

監事



徐英倫

奇美醫院

監事



張芳維

三軍總醫院

監事



賴宗炫

國泰綜合醫院

秘書長



林冠伶

高雄醫學大學附設中和紀念醫院

各位敬愛的學會會員先進：大家好

目前全台進入梅雨時節，天氣狀況時好時壞，雖然造成大家日常生活諸多不方便，但卻滋潤了大地，也讓本來缺水的地方暫時緩解困境。務必請各位多加留意行車安全、交通安全。近日國內疫情再度肆虐，雖然已從第五類法定傳染病調整至第四類，也務必請各位仍然要保重自己的身體。唯有保護好自己才能提供給病患更安全更有品質的醫療照顧。

本集的精彩內容也像現在的梅雨一樣，為更年期女性提供了更安全有效的治療、且越發完善的照護。更年期後常見生殖泌尿道症候群 (Genitourinary syndrome of menopause) 是讓所有女性相當困擾又難以啟齒的問題，本期內容分別介紹了非荷爾蒙療法及荷爾蒙療法給各位會員參考。雖然荷爾蒙療法時常令民眾聞之色變，然而現今有很多新的科技及新的藥物，是可以有效改善症狀又可以避免副作用的。再者除了藥物療法，也可以尋求雷射的幫忙，透過使陰道上皮組織產生溫度上的變化，使膠原蛋白增生、血管新生，而達到陰道組織重塑 (remodeling) 的效果。

另外在住院醫師專欄也有目前最火熱的話題『血小板血漿治療 (PRP) 』，較為人知的是其廣泛的應用在復健、骨科等治療。目前PRP在婦產科的應用也越來越常見且多樣性高。本期探討的PRP應用著重在原發性卵巢功能不全的檢視，可以提供各位會員新的觀點及概念。

最後敬祝各位會員先進身體健康萬事順心，謝謝。



理事長的話

薛震宇 敬上



秘書長暨
主編的話

更年期是影響所有婦女的重大生活事件，其中更年期生殖泌尿症候群 (Genitourinary Syndrome of Menopause, GSM) 包含常見的會陰部症狀像是外陰及陰道萎縮、乾澀不適、陰道或外陰部發炎、行房疼痛與其他女性性功能障礙及泌尿道症狀如膀胱過動症、尿失禁、反覆泌尿感染等。而GSM之主要致病機轉和更年期前後卵巢功能衰退有關，絕大多數患者在完全停經的三至六年後會出現明顯症狀，但也有部分患者在更年期過程中卻早已提前出現症狀。

本期的會訊內容非常精彩且實用，對於更年期婦女生殖泌尿症候群之荷爾蒙及非荷爾蒙治療深入淺出介紹、陰道雷射於GSM更新文獻證據、引領期待新興藥物陰道DHEA的介紹。最後李耀泰主任，介紹在再生醫學治療：自體高濃度血小板血漿治療法 (PRP : platelet-rich plasma) 於原发性卵巢功能不全檢視。相信會員們可以收穫滿滿，也非常感謝各位專家忙碌之餘撰寫內容。

最後，請大家踴躍參加2023年9月3日在台北張榮發國際會議中心舉辦的台灣更年期醫學會年會。有許多國內相關領域的大師和專家發表演講，精彩可期。大家會場見！！

林昱伶 敬上

炎炎夏日，特別感謝這期辛苦執筆的醫師會員。首先，大家敬愛的龍震宇理事長撰稿DHEA在陰道萎縮的治療成效與機轉，讓大家有更深入的瞭解。高雄醫大盧紫曦醫師針對更年期生殖泌尿道症候群以非荷爾蒙來處置，在原理及文獻探討有許多著墨。高雄醫大林冠伶醫師，也是學會祕書長則就陰道雷射在更年期生殖泌尿症候群的治療原理，以及高醫大發表的國際期刊文章做深入淺出的介紹。

台北萬芳醫院張宇琪醫師就更年期泌尿症候群的荷爾蒙治療，就疾病介紹與病理生理的說明非常詳盡。住院醫師專欄李耀泰醫師就最近非常熱門的議題高濃度血小板血漿治療用於原發性卵巢功能不全的角色，有許多文獻的探討，相信大家會有更充分的認識。

相信大家對這期豐富的內容，閱讀後一定會有許多收穫。



編輯主任
委員的話

蔡世州 敬上

活動剪影

2023.04.23 | 2023年上半年繼續教育-台北場



2023.05.07 | 2023年上半年繼續教育-高雄場



2023.06.11 | 2023年上半年繼續教育-台南場



2023.06.11 | 第14-5次理監聯席會議



2023年度工作計畫

月	日	星期	行事曆	地點
1	1-2	日-一	元旦	
1	20-29	五-日	農曆春節 連假	
1	31	二	年度綜合所得稅各類所得申報	
2	5	日	第14-4次理監事聯席會議	台北天成大飯店 17F貴賓廳
2	25-28	六-二	228和平紀念日 連假	
3			第70期會訊	
4	1-5	六-三	兒童節、清明節 連假	
4	23	日	2023上半年繼續教育-台北場	張榮發國際會議中心 1002會議室
5	7	日	2023上半年繼續教育-高雄場	高雄醫學大學附設中和紀念醫院 第二講堂
5	21	日	民眾衛教講座	高雄長庚
5	31	三	年度機關團體及其作業組織結算申報	
6	11	日	2023上半年繼續教育-台南場	奇美醫院第五醫療大樓 6F 561會議室
6	11	日	第14-5次理監事聯席會議	水鳥和洋創意料理
6	22-25	四-日	端午節 連假	
7			第71期會訊	
9	3	日	2023年會暨學術研討會	張榮發國際會議中心 8F 801會議室
9-10	29-1	五-日	中秋節 連假	
10	7-10	六-二	國慶日 連假	
10			第14-6次理監事聯席會議	
11			第72期會訊	
11-12			2023下半年繼續教育-台北場(暫定)	
11-12			2023下半年繼續教育-台南場(暫定)	
11-12			2023下半年繼續教育-高雄場(暫定)	

更年期生殖泌尿症候群 之荷爾蒙治療

張宇琪

台北市立萬芳醫院婦產科 主治醫師



更年期生殖泌尿症候群 (Genitourinary Syndrome of Menopause, GSM) 於 2014 年由國際婦女性健康研究協會和北美更年期協會達成共識呈現。GSM在過去稱為外陰陰道萎縮、萎縮性陰道炎或泌尿生殖系統萎縮，是描述絕經期間雌激素缺乏引起一系列變化的術語¹。絕經前婦女約有15%出現 GSM症狀²。50-70% 的絕經後婦女有症狀，臨床上發現許多女性已造成不舒服的問題，也和伴侶的親密關係產生負面影響³。婦女們一方面以為是自然衰老現象，二方面因尷尬不好意思求醫，而痛苦許久。身為婦產科醫師的我們應對更年期生殖泌尿症候群有所了解，協助婦女重拾信心、改善生活品質。

體徵和症狀

GSM 指的是外陰、陰道和下泌尿道的問題，屬於慢性且進行性的病症，症狀很少消退。我們將症狀整理如表1：

Moral 等人研究發現多達93%的婦女有陰道乾燥的症狀。63.3%的婦女有外陰/陰道灼熱、痛、瘙癢。另外有80%~90%婦女覺得性生活時陰道潤滑度減少及性交困難的困擾，甚至還有性交期間或之後有陰道出血的問題。而

GSM 體徵和症狀	
生殖器	陰道乾澀
	刺激/灼痛/瘙癢
	白帶
	陰毛變薄/變白
	陰道/骨盆疼痛和壓力
	陰道穹窿脫垂
性	性交困難
	減少潤滑
	性交後出血
	性喚起、性高潮、慾望減少
	性慾減退，興奮
	高潮障礙
小便	排尿困難
	緊迫感
	壓力性/急迫性尿失禁
	反覆尿路感染
	尿道脫垂
	膀胱三角區缺血

表1. GSM常見臨床表現

泌尿系統症狀則有排尿困難、尿急和急迫性尿失禁、反覆尿路感染、壓力性尿失禁等問題³。除此之外，還有陰道滋潤度 (94%)、陰道皺褶消失 (78%)、陰道蒼白 (75%) 和彈性下降 (68%) 及骨盆腔器官脫垂、膀胱突出、子宮脫垂或陰道穹窿脫垂，也與 GSM 相關¹。

診斷和評估

GSM 的診斷主要靠病人病史、主訴和臨床骨盆腔檢查來診斷。詳細評估生殖泌尿系統萎縮的體徵和症狀即可看出 GSM 的端倪⁴。陰道 pH 值和陰道成熟指數 (vaginal maturation index, VMI) 也可運用在評估治療效果。外陰部分，應排除類似症狀疾病，如硬化性苔蘚、濕疹、慢性外陰陰道炎、外陰痛、惡性腫瘤和慢性盆腔痛⁵。最近，針對泌尿生殖系統症狀 (外陰陰道症狀問卷和陰道老化的日常影響問卷 (Day-to-Day Impact of Vaginal Aging (DIVA)) 和 (properties of patient-reported outcome measures, PROM) 已被證實是有效評估 GSM 症狀和測量生活品質的工具^{6,7}。

病理生理學

婦女的雌激素分為三種類型雌激素有雌酮 (estrone, E1)、雌二醇 (estradiol, E2)、雌三醇 (estriol, E3)，在循環系統分別佔有 10-20%、10-30%、60-80%。雖然雌三醇是含量最豐富的，但卻是作用最弱的雌激素，雌二醇的效力約是雌三醇的 80 倍。雌酮是更年期女性體內雌激素的主要形式。

GSM 主要是更年期雌激素缺乏所導致的，其病理生理變化如表 2：

GSM 的病理生理學
陰唇和外陰厚度減少
膠原蛋白、彈性和血流量減少
白帶減少
陰毛減少，大陰唇皮下脂肪減少
小陰唇和處女膜殘留物變小、變薄
陰道細胞糖原減少，改變陰道微生物，pH 值上升
骨盆底肌肉強度和控制力下降
上皮細胞變薄
陰道變短、窄
脫垂 (陰道穹窿、盆腔器官、尿道)
膀胱容量和感覺下降
陰道敏感或感覺減退

表 2. GSM 引起的解剖學和病理生理學變化

全方位治療方法

GSM 治療的目標是緩解生殖泌尿症狀。治療方法有：

1. 生活方式的改變 (維持性生活、戒菸)。
2. 陰道潤滑劑。
3. 陰道雷射。
4. 口服 Ospemifene (選擇性雌激素受體調節劑) (SERM)。在 2013 年被 FDA 核准使用在 GSM，每天服用 60mg，有效改善陰道外陰部的萎縮及性交疼痛^{12,13}。
5. Tibolone 為一合成類固醇，選擇性雌激素之活性受體調節劑 (Selective tissue estrogen receptor activity regulator, STEAR)，在陰道有雌激素作用，但不刺激子宮內膜；除了

改善陰道萎縮外，因其有些微雄性素的[特性，也可增加性慾；另外，在夜尿、急尿部分亦有成效^{2,12}。

6. 營養品 (植物雌激素)、替代療法或補充療法：(陰道益生菌¹⁴) 益生菌在治療 16 週後改善了異黃酮的代謝。然而，異黃酮及其代謝物含量的增加未能對泌尿生殖道產生雌激素作用並緩解外陰陰道症狀¹⁴。
7. 荷爾蒙治療：荷爾蒙治療又可分局部和全身治療。⁸給予全身性雌激素的途徑有：口服、皮膚 (貼劑或凝膠)、皮下 (植入)、陰道。另外脫氫表雄酮 (DHEA)、辜酮 (Testosterone) 也可以在臨床上運用。今天我們將重點放在荷爾蒙治療。

● 雌激素

雌激素治療是治療更年期的「黃金標準」。治療可透過不同途徑 (陰道、口服、經皮、皮下) 給藥，不過口服雌激素對生殖泌尿道的幫助不大。低雌二醇濃度 (≤ 50 mcg 雌二醇或 50 mcg 雌三醇) 的局部陰道內雌激素 (片劑、環、乳膏) 在治療 GSM 症狀 (如乾燥、瘙癢、陰道粘膜脆性和性交困難) 方面有良好的效果⁴。反覆尿路感染、膀胱過度活動症研究發現給予治療後可以獲得改善，但在壓力性尿失禁的婦女似乎效果不如預期。對於有雌激素敏感性腫瘤病史的病例，如乳腺癌或子宮內膜癌，應謹慎使用任何激素療法。

● 脫氫表雄酮(DHEA)和Ospemifene的口服選擇性雌激素受體 (SERM)

研究顯示，DHEA 增加血液中雌激素的濃度，可改善性喚起和性慾減低的問題。Tibolone微雄性素的特性，也可增加性慾⁹。陰道內辜酮可緩解陰道萎縮症狀和性慾減退，但療效仍不確定¹⁰。Ospemifene口服

選擇性雌激素受體 (SERM) 主要用於性交困難，可用於無法使用常規醫療治療或對其他療法無反應的婦女。不過，此產品也需要更多研究對GSM療效¹¹。

結論

GSM是更年期雌激素降低所產生的症狀，以陰道乾澀、性交疼痛和泌尿問題等主要特徵，GSM治療有許多類型，如：生活方式的改變、陰道潤滑劑、陰道雷射、口服Ospemifene (選擇性雌激素受體調節劑) (SERM)、Tibolone 為一合成類固醇、營養品 (植物雌激素)、替代療法或補充療法 (陰道益生菌) 以及荷爾蒙等治療，針對受GSM影響的婦女選擇給予安全、有效、客製化的治療處方，改善停經後婦女生殖泌尿症候群的生活品質及提升維持兩性親密關係是我們應該共同努力的目標。

關鍵字

外陰變白、陰道乾澀搔癢、反覆性尿道感染、頻尿、尿失禁、癌症

參考資料

1. Portman DJ, Gass ML: Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause*. 2014, 21:1063-1068.
2. Gandhi J, Chen A, Dagur G, Suh Y, Smith N, Cali B, Khan SA: Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2016, 215:704-711.
3. Moral E, Delgado JL, Carmona F, et al.: Genitourinary syndrome of menopause. Prevalence and quality of life in Spanish postmenopausal women. The GENISSE study. *Climacteric*. 2018, 21:167-
4. Phillips NA, Bachmann GA: Genitourinary syndrome of menopause: common problem, effective treatments. *Cleve Clin J Med*. 2018, 85:390-
5. The North American Menopause Society: The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2007, 14:355-369.

6. Gabes M, Knüttel H, Stute P, Apfelbacher CJ: Measurement properties of patient-reported outcome measures (PROMs) for women with genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Menopause*. 2019, 1342-1353.
7. Erekson EA, Yip SO, Wedderburn TS, et al.: The Vulvovaginal Symptoms Questionnaire: a questionnaire for measuring vulvovaginal symptoms in postmenopausal women. *Menopause*. 2013, 20:973
8. Briggs P: Genitourinary syndrome of menopause. *Post Reprod Health*. 2019,
9. Martel C, Labrie F, Archer DF, et al.: Serum steroid concentrations remain within normal postmenopausal values in women receiving daily 6.5mg intravaginal prasterone for 12 weeks. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016, 159:142-153.
10. Witherby S, Johnson J, Demers L, et al.: Topical testosterone for breast cancer patients with vaginal atrophy related to aromatase inhibitors: a phase I/II study. *Oncologist*. 2011, 16:424-431
11. Szymański JK, Siekierski BP, Kajdy A, Jakiel G: Post-menopausal vulvovaginal atrophy - an overview of the current treatment options.
12. Palacios S, et al.: Update on management of genitourinary syndrome of menopause: A practical guide. *Maturitas*, 2015, 82(3):p.308-313.
13. Portman, D.J., et al.: Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy. *Menopause*, 2013, 20(6):p.623-630
14. Can the use of probiotics in association with isoflavone improve the symptoms of genitourinary syndrome of menopause? Results from a randomized controlled trial *Menopause* 26(6):p 643-652, June 2019.

測驗題

1. 更年期生殖泌尿症候群之症狀，下列敘述何者正確？
 - (A) 陰道乾澀、刺痛、瘙癢
 - (B) 性交困難、潤滑度減少、性交後出血
 - (C) 排尿困難、尿急、壓力性/急迫性尿失禁
 - (D) 以上皆是
2. 更年期生殖泌尿症候群之治療，下列敘述何者正確？
 - (A) 更年期生殖泌尿症候群是老化現象，自然度過即可
 - (B) 全身性口服荷爾蒙效果比局部性的陰道賀爾蒙製劑更好
 - (C) 使用局部的陰道荷爾蒙可改善萎縮性陰道炎和急迫性尿失禁
 - (D) 為了婦女的生活品質，乳腺癌婦女仍可大膽使用荷爾蒙治療
3. 更年期生殖泌尿症候群之荷爾蒙治療，下列敘述何者錯誤？
 - (A) 治療更年期生殖泌尿症候群的「黃金標準」是生活方式的改變
 - (B) 雌激素治療可透過不同途徑（陰道、口服、經皮、皮下）給藥
 - (C) 荷爾蒙是治療更年期的「黃金標準」。途徑很多，應個別化治療
 - (D) 為了婦女的生活品質，婦女亦可使用益生菌替代補充治療

1. (D) ; 2. (C) ; 3. (A)

更年期生殖泌尿道症候群之 非荷爾蒙治療



盧紫曦

高雄市立大同醫院婦產科 主治醫師

大約50%的停經後婦女或70%停經後乳癌患者都深受「更年期生殖泌尿道症候群」(Genitourinary symptoms of menopause, GSM) 影響。造成GSM主要原因是更年期後缺少了雌激素的作用於陰道黏膜上，分泌糖原表皮細胞變少造成陰道黏膜變薄、陰道菌群改變和陰道PH酸鹼值上升。因此更年期的女性常面臨陰道乾澀、應力性尿失禁、頻尿、尿急、反覆泌尿道感染及陰道炎、性交疼痛等問題進而影響到患者的自信，形象還有生活品質。目前治療方式有分成荷爾蒙如使用topical vaginal estrogen cream與非荷爾蒙治療。如一些不適合使用荷爾蒙補充治療的族群如婦科癌症或乳癌有GSM症狀的病患則可以考慮使用非荷爾蒙療法如下：

I .陰道保濕劑和潤滑劑(Vaginal moisturizers and lubricants)

GSM 的第一線治療包括使用含非雌激素成分的陰道保濕劑和潤滑劑陰道以緩解陰道乾澀，性交疼痛的情況。陰道保濕劑需常規使用，每周兩到三天，而不僅是在性行為期間使用。玻尿酸是陰道保濕劑的主要成分，它粘附在陰道黏膜上，改善陰道細胞上皮細胞的水含量，降低陰道 pH 值及改善陰道環境。陰道潤滑劑主要使用

於性行為時以減少性行為時的陰道摩擦，改善陰道乾燥和性活動時的疼痛。陰道潤滑劑可分為water-based, silicon -based或oil based。潤滑劑的pH值和滲透壓在生理上與正常的陰道環境還是有些差異，因此建議滲透壓應低於380mOsm/kg，pH值約為 4.5以減少細菌性陰道炎的發生²。

陰道乾澀的症狀可通過定期使用陰道保濕劑和補充陰道潤滑劑來改善，但這些產品不能改善Vaginal Maturation Index(VMI)。因此，陰道保濕劑和潤滑劑對症狀較輕的GSM患者有用，如症狀沒改善則需荷爾蒙療法或其他治療方式。

II .Energy -based therapies (Vaginal Laser, Radiofrequency Therapy)

更年期老化或陰道生產會造成骨盆底肌肉組織變得比較脆弱、鬆弛。生殖泌尿道的膠原蛋白也會隨著年齡流失也逐漸減少。更年期後面臨應力性尿失禁、陰道鬆弛或乾澀、骨盆腔器官脫垂的問題也逐漸增加。

針對不適合使用荷爾蒙補充治療如婦科癌症或乳癌的病患或擔心使用荷爾蒙療

法安全性的婦女則可以選擇以能量為基礎的儀器設備 (Energy based device) 的局部保守性治療如陰道雷射以及射頻治療 (Radiofrequency Therapy)^{5,6}。

● 陰道雷射 (Vaginal Laser)

陰道雷射可以用於治療輕度至中度的應力性尿失禁以及更年期生殖泌尿道症候群的婦女。陰道雷射治療原理以雷射光熱效應加熱至45–60 °C進而使陰道內壁以及骨盆筋膜組織 (pubocervical fascia) 膠原蛋白增生與重組，陰道黏膜組織修復，同時加強骨盆系統的支持，進而改善陰道鬆弛、陰道乾澀和尿失禁的困擾。目前用於治療GSM的兩種主要類型的雷射是市面上分別是fractional microablative CO2 laser以及 non-ablative photothermal erbium:YAG laser, 發射出的雷射波長各不同 (Er:YAG 2,940 nm; CO2 10,600 nm)。目前高醫婦女泌尿團隊的陰道雷射研究成果顯示更年期婦女經過3次陰道雷射後GSM related symptoms如陰道乾澀，性交疼痛等問題也獲得顯著改善，bladder neck mobility也相對顯著減少，可以改善輕至中度應力性尿失禁^{9,10,11}。目前有文獻報導比較陰道雷射和topical estriol treatment於GSM治療，雷射組與estriol group相較之下GSM symptoms, pH value以及maturation value的改善都可以持續維持長達12-18個月，效果更明顯，持續時間更長⁷。

● 射頻治療 (Radiofrequency Therapy)

射頻治療釋放溫熱能電波能量，可作用在陰道黏膜下以刺激陰道組織膠原的

增生及重組，同時搭配冷卻系統，在治療加熱的同時冷卻保護陰道黏膜。除了使陰道黏膜組織緊緻，同時改善陰道鬆弛和尿失禁的困擾。更年期婦女因雌激素缺乏導致陰道和外陰的血流量減少相對陰道潤滑度也變少，造成陰道乾澀及性交疼痛，是更年期婦女常見性功能障礙的主要原因。目前文獻結果顯示在射頻治療後pad test weight, number of incontinence次數, Female Sexual Function Index (FSFI), Female Sexual Distress Scale (FSDS-R) 以及Vaginal Laxity Questionnaire (VLQ) 也獲得改善^{12,13}。

● GSM 婦女下泌尿道症狀 (Lower Urinary Tract Symptoms) 治療

女性最常見的下泌尿道症候包括尿失禁與膀胱過動症。下泌尿道症狀問題 (尿急, 頻尿, 夜尿, 急迫性尿失禁或應力性尿失禁) 也是更年期婦女求診的原因。除了pelvic floor muscle training之外，也可以利用高強度聚焦電磁技術HIFEM，刺激骨盆底深層肌肉超極限收縮 (Supramaximal contraction)，達到骨盆底肌肉的強化以減少漏尿以及下泌尿道症狀的改善。Overactive bladder的藥物治療目前以抗膽鹼藥物或β3-adrenoceptor agonist為主，但使用抗膽鹼藥物的副作用包括口乾、便秘、年老患者使用會有記憶障礙及認知功能障礙的問題。對藥物治療沒效或沒辦法忍受藥物副作用的患者，體外低能量震波 (LiESWT : Low-intensity extracorporeal shock wave therapy) 也是一個新的選擇治療方式。在震波刺激作用，可以促進血管新生、誘導血管內皮生長因子釋放，產生抗發炎和組織再生的作

用。目前有臨床實驗納入了58位停經後過動性膀胱婦女，接受每周一次治療長達8週體外低能量震波；治療後結果顯示急尿、頻尿和夜尿和相關生活品質問卷有顯著意義改善^{14,15}。

結論

更年期生殖泌尿道症候群之非荷爾蒙治療治療選擇多樣化。除了局部使用陰道保濕劑和潤滑劑外，陰道雷射與射頻也是另外一種治療選擇，可以用於治療輕中度的應力性尿失禁以及緩解更年期生殖泌尿道症候群症狀，改善生活品質。臨床上Energy-based therapies治療效果不錯，但仍需要一步的研究和Randomized control trial來證明其長期安全性和有效性。

關鍵字

更年期生殖泌尿道症候群、非荷爾蒙治療、陰道保濕劑和潤滑劑、Energy-based therapies、陰道雷射

參考文獻

- Shim S, Park KM, Chung YJ, Kim MR. Updates on Therapeutic Alternatives for Genitourinary Syndrome of Menopause: Hormonal and Non-Hormonal Managements. *Journal of menopausal medicine*. 2021;27(1):1-7.
- World Health Organization. Use and procurement of additional lubricants for male and female condoms: WHO/UNFPA/FHI360: advisory note. Geneva: World Health Organization; 2012. Report No.: WHO/RHR/12.33.
- Mortensen OE, Christensen SE, Løkkegaard E. The evidence behind the use of LASER for genitourinary syndrome of menopause, vulvovaginal atrophy, urinary incontinence and lichen sclerosus: A state-of-the-art review. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2022;101(6):657-92.
- Angelou K, Grigoriadis T, Diakosavvas M, Zacharakis D, Athanasiou S. The Genitourinary Syndrome of Menopause: An Overview of the Recent Data. *Cureus*. 2020;12(4):e7586
- Sussman TA, Kruse ML, Thacker HL, Abraham J. Managing Genitourinary Syndrome of Menopause in Breast Cancer Survivors Receiving Endocrine Therapy. *Journal of oncology practice*. 2019;15(7):363-70.
- Li F, Picard-Fortin V, Maheux-Lacroix S, Deans R, Nesbitt-Hawes E, McCormack L, et al. The Efficacy of Vaginal Laser and Other Energy-based Treatments on Genital Symptoms in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2021;28(3):668-83.
- Gaspar A, Brandi H, Gomez V, Luque D. Efficacy of Erbium:YAG laser treatment compared to topical estriol treatment for symptoms of genitourinary syndrome of menopause. *Lasers in surgery and medicine*. 2017;49(2):160-8.
- Gambacciani M, Levancini M, Russo E, Vacca L, Simoncini T, Cervigni M. Long-term effects of vaginal erbium laser in the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2018;21(2):148-52.
- Long CY, Lee JP, Loo ZX, Liu YY, Yeh CL, Feng CW, et al. The Clinical Effects of Pixel CO(2) Laser on Bladder Neck and Stress Urinary Incontinence. *Journal of clinical medicine*. 2022;11(17).
- Lin KL, Chou SH, Loo ZX, Liu YY, Cheng JC, Long CY. The Er:YAG vaginal laser for management of women with genitourinary syndrome of menopause (GSM). *Lasers in medical science*. 2022;37(4):2203-8.
- Lin KL, Chou SH, Long CY. Effect of Er:YAG Laser for Women with Stress Urinary Incontinence. *BioMed research international*. 2019;2019:7915813.
- Krychman M, Rowan CG, Allan BB, DeRogatis L, Durbin S, Yacoubian A, et al. Effect of Single-Treatment, Surface-Cooled Radiofrequency Therapy on Vaginal Laxity and Female Sexual Function: The VIVEVE I Randomized Controlled Trial. *The journal of sexual medicine*. 2017;14(2):215-25.
- Lalji S, Lozanova P. Evaluation of the safety and efficacy of a monopolar nonablative radiofrequency device for the improvement of vulvo-vaginal laxity and urinary incontinence. *Journal of cosmetic dermatology*. 2017;16(2):230-4.
- Lu JH, Chueh KS, Chuang SM, Wu YH, Lin KL, Long CY, et al. Low Intensity Extracorporeal Shock Wave Therapy as a Potential Treatment for Overactive Bladder Syndrome. *Biology*. 2021;10(6).
- Lin KL, Lu JH, Chueh KS, Juan TJ, Wu BN, Chuang SM, et al. Low-Intensity Extracorporeal Shock Wave Therapy Promotes Bladder Regeneration and Improves Overactive Bladder Induced by Ovarian Hormone Deficiency from Rat Animal Model to Human Clinical Trial. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(17).

測驗題

1. 以下哪一種不是更年期生殖泌尿道症候群之非荷爾蒙治療方式？
 - (A) 陰道雷射
 - (B) 陰道陰道保濕劑和潤滑劑
 - (C) 射頻治療
 - (D) Intravaginal DHEA
2. 目前陰道雷射可用於治療更年期生殖泌尿道症候群的症狀？
 - (A) 應力性尿失禁
 - (B) 陰道乾澀
 - (C) 性交疼痛
 - (D) 以上皆是
3. 以下哪一個不是婦女下泌尿道常見症狀？
 - (A) 頻尿
 - (B) 急迫性尿失禁
 - (C) 夜尿
 - (D) 腹痛

答案：1. (D) ; 2. (D) ; 3. (D)

陰道雷射於更年期生殖泌尿症候群之應用

林冠伶

高雄醫學大學附設中和紀念醫院婦產部 主治醫師



在2014年國際婦女性健康研究學會和北美更年期學會共同提出停經後婦女對下泌尿道生殖道影響，更年期生殖泌尿症候群 genitourinary syndrome of menopause (GSM) 名詞較能代表雌性激素減少所帶來全面性影響包括外陰陰道症狀，如陰道疼痛、性交痛、陰道乾燥、搔癢、組織脆弱和性功能障礙，以及泌尿系統症狀，如頻尿、急尿、尿失禁、反覆泌尿道感染甚至血尿¹。傳統上使用非荷爾蒙療法或荷爾蒙治療。非荷爾蒙療法包括以水性或矽酮基底陰道潤滑劑、陰道保濕劑或草本製劑²。荷爾蒙治療則採低劑量陰道雌激素被認為是標準治療²。面對GSM 困擾停經婦女，接受初步非荷爾蒙治療效果不彰或和拒絕及使用低劑量陰道雌激素，陰道雷射是相對另一項新興治療選擇。以往雷射應用於婦科手術，在切除和消融組織³。近年來雷射逐漸將泌尿生殖道領域，已有多篇文獻提及陰道雷射對於更年期生殖泌尿症候群正面療效，主要透過光熱效應刺激陰道內壁的膠原蛋白、彈力纖維新生和重組，達到陰道黏膜組織增厚度及改善萎縮皺褶，同時微觀下陰道雷射促使陰道壁血管新生進而改善陰道壁含水量，同時恢復陰道弱酸性環境，幫助陰道黏膜恢復健康的狀態^{4,5}。另外陰道雷射可以縮短陰道前壁膠原蛋白結構間距，黏膜

層接受熱效應所帶動下方組織層牽引，使的恥骨子宮頸筋膜 (pubocervical fascia) 對於膀胱及尿道有較佳之支撐性，加強骨盆腔系統的支持。多篇論文顯示陰道雷射改善輕中度應力性尿失禁及相關下泌尿道症狀^{6,7}。

目前陰道雷射種類主要為CO₂及Erbium:YAG雷射主要在於波長不同分別為10600nm及2940nm⁴。兩種雷射方式都在組織學上皆顯示出對於陰道壁組織重塑表現^{8,9}。回顧文獻，高達1780名婦女已接受了陰道治療，其中大多數使用蒙娜麗莎之CO₂或SMOOTH 模式之Erbium:YAG。大多數研究為前瞻性、觀察性研究或個案系列。追蹤時間通常不長，介於3個月和6個月，但有7項研究報告追蹤達12個月和24個月。研究文獻中大多以visual analogue scale (VAS) 做以下症狀評估：陰道乾澀 (vaginal dryness)，性行為疼痛 (dyspareunia)，刺激不適 (irritation) 和分泌物 (leucorrhoea) 或/及Vaginal Health Index Score (VHIS) 內診評估陰道潤度 (vaginal moisture)，陰道分泌物量 (vaginal fluid volume)，陰道彈性 (vaginal elasticity)，陰道酸鹼值 (vaginal pH) 及陰道上皮完整性 (vaginal epithelial integrity)。陰道雷射症狀改善效果，根據文獻顯示效果可長達 12 個月，一些研究表明改善持續長達 18 個

月。18個月後VAS 和 VHIS 分數逐漸下降，24個月後回歸到原本狀態¹⁰⁻¹⁸。只有一項研究認為反覆治療的效果及建議四至五次療程比標準三次療程更有效，但是，這是一項小型前瞻性研究，仍需進一步評估¹⁹。另外，四項隨機對照試驗 (RCT: randomized controlled trial)，其中三篇CO2 MonaLisa 雷射分別與vaginal estriol，prometriene cream和vaginal lubricant比較評估。RCT的追蹤時間，分別為治療後 14 周至 6 個月。全部陰道雷射RCT顯著改善 VAS和VHIS 且改善效果與局部雌激素有相當的益處。雷射治療少了使用荷爾蒙擔心疑慮，和使用頻率上不需如局部治療密集，相形之下較為方便²⁰⁻²³。然而CO2雷射穿透深度且疼痛感較高，相對修復時間較長。新一代CO2陰道雷射，採用新的Pixel透鏡，大幅降低CO2汽化傷害，減低病人治療過程不適。初步Pixel CO2文獻不論單純停經婦女GSM或在因為癌症及治療造成GSM婦女，皆有高達九成以上滿意度，而高雄醫學大學附設醫院婦女泌尿中心資料顯示做完Pixel CO2追蹤效果平均長達1至1.5年，且因為分散能量汽化，病人治療後恢復期較短，是近年來值得期待另一陰道雷射治療新選擇^{24,25}。

陰道雷射副作用似乎輕微且暫時的。最常見的副作用是：陰道分泌物多 (4%)；水腫 (3.4%)；疼痛僅在治療期間 (1.4%)；治療部位出血 (1.2%)。症狀通常持續時間不長，大部分2週後消退^{4,9,16,26}。關於陰道雷射應用更年期生殖泌尿症候群，就目前文獻呈現正面看法，但仍需要進一步的研究分析需要再次治療時間點及劑量和更多有力證據之隨機對照評估和建立長期療效和安全性。

關鍵字

更年期生殖泌尿症候群、陰道雷射、CO2雷射、Erbium : YAG雷射

參考文獻

- Gandhi J, Chen A, Dagur G, Suh Y, Smith N, Cali B, et al. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215:704– 11.
- Pitsouni E, Grigoriadis T, Douskos A, Kyriakidou M, Falagas ME, Athanasiou S. Efficacy of vaginal therapies alternative to vaginal estrogens on sexual function and orgasm of menopausal women: a systematic review and meta- analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;229:45– 56
- US Food and Drug Administration [cited 22 Apr 2021]. Available from: <https://www.fda.gov/medic al- devic es/safet y- commu nicat ions/ fda- warns - again st- use- energ y- based - devic es- perfo rm- vagin al- rejuv enati on- or- vagin al- cosmetic>
- Tadir Y, Gaspar A, Lev- Sagie A, Alexiades M, Alinsod R, Bader A, et al. Light and energy based therapeutics for genitourinary syndrome of menopause: consensus and controversies. *Lasers Surg Med*. 2017;49:137– 59.
- Arunkalaivanan A, Kaur H, Onuma O. Laser therapy as a treatment modality for genitourinary syndrome of menopause: a critical appraisal of evidence. *Int Urogynecol J*. 2017;28:681– 5.
- Bhide AA, Khullar V, Swift S, Digesu GA. The use of laser in urogynaecology. *Int Urogynecol J*. 2019;30(5):683– 92. 11.
- Phillips C, Hillard T, Salvatore S, Toozs- Hobson CL. Lasers in gynaecology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;251:146– 5.
- Salvatore S, Maggiore ULR, Athanasiou S, Origoni M, Candiani M, Calligaro A, et al. Histological study on the effects of microablative fractional CO2 laser on atrophic vaginal tissue: an ex vivo study. *Menopause*. 2015;22:845– 9. 15.
- Lapii GA, Yakovleva AY, Neimark AI. Structural reorganization of the vaginal mucosa in stress urinary incontinence under conditions of Er:YAG laser treatment. *Bull Exp Biol Med*. 2017;162:510– 4.
- Sokol ER, Karram MM. Use of a novel fractional CO2 laser for the treatment of genitourinary syndrome of menopause: 1- year outcomes. *Menopause*. 2017;24:810– 4.
- Behnia- Willison F, Sarraf S, Miller J, Mohamadi B, Care AS, Lam A, et al. Safety and long- term efficacy of fractional CO2 laser treatment in women suffering from genitourinary syndrome of menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;213:39– 44.
- Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, Strufaldi R, Fonseca FL, Santiago LH, et al. Randomized, double- blind, placebo- controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO2 laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause*. 2018;25:21– 8.
- Gambacciani M, Levancini M, Russo E, Vacca L, Simoncini T, Cervigni M. Long- term effects of vaginal erbium laser in the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric*. 2018;21:148– 52.
- Gambacciani M, Levancini M, Russo E, Vacca L, Simoncini T, Cervigni M. Long- term effects of vaginal erbium laser in the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric*. 2018;21:148– 52. 25.
- Gambacciani M, Levancini MB, Cervigni M. Vaginal erbium laser: the second- generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric*. 2015;18:757– 63. 26.
- Gambacciani M, Levancini M. Vaginal erbium laser as second-

- generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause: a pilot study in breast cancer survivors. *Menopause*. 2017;24:316–9. 27. Gaspar A, Brandi H, Gomez V, Luque D.
17. Gaspar A, Maestri S, Silva J, Brandi H, Luque D, Koron N, et al. Intraurethral erbium: YAG laser for the management of urinary symptoms of genitourinary syndrome of menopause: a pilot study. *Lasers Surg Med*. 2018;50:802–7. 29.
18. Eder SE. Long-term safety and efficacy of fractional CO2 laser treatment in postmenopausal women with vaginal atrophy. *Laser Ther*. 2019;28:103–9
19. Athanasiou S, Pitsouni E, Grigoriadis T, Zacharakis D, Falagas ME, Salvatore S, et al. Microablative fractional CO2 laser for the genitourinary syndrome of menopause: up to 12-month results. *Menopause*. 2019;26:248–55.
20. Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, Strufaldi R, Fonseca FL, Santiago LH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO2 laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause*. 2018;25:21–8.
21. Politano CA, Costa-Paiva L, Aguiar LB, Machado HC, Baccaro LF. Fractional CO2 laser versus promestriene and lubricant in genitourinary syndrome of menopause: a randomized clinical trial. *Menopause*. 2019;26:833–40.
22. Filippini M, Luvero D, Salvatore S, Pieralli A, Montera R, Plotti F, et al. Efficacy of fractional CO2 laser treatment in postmenopausal women with genitourinary syndrome: a multicenter study. *Menopause*. 2020;27:43–9. 33.
23. Paraiso MF, Ferrando CA, Sokol ER, Rardin CR, Matthews CA, Karram MM, et al. A randomized clinical trial comparing vaginal laser therapy to vaginal estrogen therapy in women with genitourinary syndrome of menopause: the VeLVET trial. *Menopause*. 2020;27:50–6.
24. Pagano, I., Gieri, S., Nocera, F., Scibilia, G., Fraggetta, F., Galia, A., Gioè, M., Pecorino, B. and Scollo, P. (2017) Evaluation of the CO2 Laser Therapy on Vulvo-Vaginal Atrophy (VVA) in Oncological Patients: Preliminary Results. *Journal of Cancer Therapy*, 8, 452-463.
25. T Sindou-Faurie 1, C Louis-Vahdat 2, E Oueld Es Cheikh 1, G Canlorbe 1, J L Mergui 1, C Uzan 1, H Azais 3 Evaluation of the efficacy of fractional CO2 laser in the treatment of vulvar and vaginal menopausal symptoms. *Arch Gynecol Obstet*. 2021 Apr;303(4):955-963.
26. Gambacciani M, Cervigni M, Gaspar A, Novakov Miki A, Gaviria J, Koron N, et al. Safety of vaginal erbium laser: a review of 113,000 patients treated in the past 8 years. *Climacteric*. 2020;23:S28–3

測驗題

- 陰道雷射主要作用更年期生殖泌尿症候群改善原理，下列何者不包括？
 - 光熱效應
 - 刺激陰道內壁的膠原蛋白
 - 促使陰道壁血管新生及陰道黏膜組織增厚
 - 陰道緊實
- 陰道雷射常見副作用，下列何者不包括？
 - 陰道分泌物多
 - 水腫
 - 治療部位出血
 - 發燒
- 關於陰道雷射與局部雌性激素比較，下列何者錯誤？
 - 陰道雷射改善更年期生殖泌尿症候群相關症狀VAS 和陰道內診評估 VHIS之改善效果與局部雌激素有相當
 - 雷射治療少了使用荷爾蒙擔心疑慮
 - 陰道雷射治療頻率同局部雌性激素治療頻率
 - 陰道雷射改善輕中度應力性尿失禁

1. (D) 2. (D) 3. (C)

DHEA (Prasterone 脫氫表雄酮)

改善陰道萎縮



龍震宇

高雄醫學大學附設中和紀念醫院 婦產部部長

更年期泌尿生殖系統綜合症 (Genitourinary Syndrome of Menopause, GSM) 是一種症狀起因於女性生殖泌尿道雌激素分泌的不足，部位包括尿道跟膀胱。外陰陰道萎縮症 (vulvo-vaginal atrophy, VVA) 也是GSM的一種，症狀包含陰道上皮組織變薄、陰道彈性降低、陰道功能惡化。

長期下來的結果將導致以下臨床症狀：

- 1.陰道乾燥
- 2.性交疼痛
- 3.外陰搔癢
- 4.性交後輕微出血
- 5.小便灼熱

在美國約有3,200萬的女性在更年期後為外陰陰道萎縮症所困擾，其中最主要的症狀就是性交疼痛，研究指出約有2/3的女性在更年期開始後的第一年內曾經歷性交疼痛的痛苦，發生的機率隨時間增加而增加，約3/4的女性在更年期開始的六年內也會遭受這樣的困擾，另一份研究顯示約55%的更年期婦女，形容她們在性交時的疼痛程度甚至為中度到重度，因此，外陰陰道萎縮症造成的性交疼痛可以說困擾著許多更年期婦女。最重要的是，隨著症狀的持續惡化，將可能導致女性性功能障礙，因此，及早發現，即時的診斷與治療至關重要。

DHEA (Prasterone) 陰道栓劑用於治療VVA的效果顯著：

女性體內除了有雌激素外也有雄激素，而且都是必要的性荷爾蒙，從30歲開始性荷爾蒙的分泌便開始逐漸減少，其中體內的睪固酮與雌二醇濃度從40~50歲開始明顯的下降，因此更年期的婦女在體內的雌二醇與睪固酮濃度都很低。

更年期開始來自於腎上腺分泌的DHEA便成為性荷爾蒙的主要來源，但是就跟體內的睪固酮與雌二醇一樣，DHEA的濃度也會隨年齡增長而減少，出現更年期症狀的婦女體內的DHEA濃度普遍就偏低，研究亦顯示DHEA濃度的降低也跟體內性荷爾蒙濃度降低有直接的關係。

DHEA在陰道細胞合成性荷爾蒙上扮演非常重要的角色，DHEA會被「細胞專一性類固醇生成酶」代謝成睪固酮與雌二醇，這樣的合成步驟在陰道細胞中被適度調控著，因此只有極少量的性荷爾蒙會進入到血液循環中，陰道細胞內高濃度的DHEA可以調控性荷爾蒙的濃度，因此大大改善陰道功能，並舒緩與VVA有關的症狀，包含性交疼痛。

DHEA在體內轉變成雄激素與雌激素來維持陰道的健康功能，其中雄激素增加陰道緊密

度與收縮力，但在維持陰道上皮層、固有層、肌層的健康方面，則需要雌激素與雄激素的互補作用影響，雌激素主要作用於上皮組織，而雄激素主要作用於固有層與肌層，因此局部於陰道投與DHEA栓劑可增加陰道壁的厚度，改善VVA相關症狀。

目前治療VVA主要分為賀爾蒙療法與非賀爾蒙療法，非賀爾蒙療法像是使用潤滑劑為目前最普遍的選擇，但缺乏臨床有效性證明，而且並無法針對性荷爾蒙濃度作改善，長期來說並無法改善VVA相關的症狀。

賀爾蒙療法包含全身性與局部投與女性荷爾蒙兩種，但是直接使用女性荷爾蒙治療並無法增加雄性激素的濃度，高濃度的雌激素還有可能增加乳癌與心血管疾病的風險，就算是低濃度局部使用也可能產生全身性的副作用。

DHEA (Prasterone) 陰道栓劑，為目前美國FDA唯一核准用於治療VVA的非女性荷爾蒙療法劑，用於改善VVA，每天只需在睡前投與一次，便會在體內自然產生雌激素與雄激素，是目前用於改善VVA的最新治療方法，而且不會產生全身性的副作用。

整體來說，DHEA (Prasterone) 陰道栓劑在治療VVA的效果顯著，在一多中心、安慰劑對照、雙盲且隨機的三期臨床試驗ERC-238結果就發現，針對VVA最惱人的性交疼痛副作用，可以得到大幅度的改善，原因在於使陰道細胞更健全，降低陰道中的PH值，與安慰劑對照組比較結果也顯示確實可降低性交時的疼痛。

而且長期使用並不會使藥效降低，而是可以更持續穩定地改善性交疼痛。一項長達52週，針對有此困擾的更年期婦女追蹤結果便顯示性交疼痛的嚴重程度降低達66.1%，甚至有高達43%的婦女在治療的一年內完全不再感到疼痛，可見長時間使用的好處是可預期的。

總結

腎上腺所生成的DHEA為一性荷爾蒙的前驅物質也是更年期女性性荷爾蒙的主要來源，多項研究顯示DHEA所具有的雄激素與雌激素功能可使陰道更健全，而DHEA (Prasterone) 陰道栓劑可以直接的改善VVA相關症狀，如性交疼痛等障礙，並且能使更年期婦女身上的雌激素維持在停經後的正常水平，避免使用賀爾蒙製劑會產生的全身性副作用，更好的是可以長期使用，可說是目前治療VVA的最佳首選治療方式。

關鍵字

DHEA、GSM、萎縮性陰道炎、陰道乾燥、性交疼痛

參考文獻

1. ulia Naumova, Camil Castelo-Branco. Current treatment options for postmenopausal vaginal atrophy. 2018 Jul 31;10:387-395.
2. Fernand Labrie 1, Alain Bélanger, Georges Pelletier, Céline Martel, David F Archer, Wulf H Utian. Science of intracrinology in postmenopausal women. 2017 Jun;24(6):702-712.
3. Fernand Labrie 1, Céline Martel, John Balsler. Wide distribution of the serum dehydroepiandrosterone and sex steroid levels in postmenopausal women: role of the ovary? 2011 Jan;18(1):30-43.
4. Fernand Labrie 1, David F Archer, William Koltun. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. 2016 Mar;23(3):243-56.
5. Fernand Labrie 1, David F Archer 2, Céline Bouchard, et al. Prasterone has parallel beneficial effects on the main symptoms of vulvovaginal atrophy: 52-week open-label study. Maturitas. 2015 May;81(1):46-56.
6. Young-A Heo. Prasterone: A Review in Vulvovaginal Atrophy. Drugs Aging 2019 Aug;36(8):781-788.
7. David J Portman 1, Margery L S Gass; Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. J Sex Med 2014 Dec;11(12):2865-72.
8. Angelo Cagnacci 1, Maria M Carbone, Federica Palma, Prevalence and association between objective signs and subjective symptoms of vaginal atrophy: the AGATA study. Menopause 2016 Oct;23(10):1139-45.

測驗題

1. 關於DHEA(Prasterone)陰道栓劑有哪些功能？
 - (A) 於陰道轉化為雄性激素
 - (B) 於陰道轉化為雌激素
 - (C) 不會產生全身性作用
 - (D) 以上皆是
2. 治療VVA的方法中何種效果最好，且全身性副作用風險最低？
 - (A) 潤滑劑
 - (B) 口服賀爾蒙製劑
 - (C) 局部賀爾蒙製劑
 - (D) DHEA(Prasterone)陰道栓劑
3. DHEA(Prasterone)陰道栓劑與傳統雌激素療法有甚麼不同？
 - (A) 不含有激素
 - (B) 可長期使用
 - (C) 無全身性副作用
 - (D) 以上皆是

答案：1.(D)；2.(D)；3.(D)

以高濃度血小板血漿治療原發性卵巢功能不全的檢視



李耀泰¹ 郭宗正¹ 陳福民²

¹台南郭綜合醫院 婦產部

²台北中山醫院 婦產科

原發性卵巢功能不全 (primary ovarian insufficiency, POI) 又名早發性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI) , 過去稱早發性卵巢衰竭 (premature ovarian failure, POF) , 目前仍以原發性卵巢功能不全較為普遍¹。POI根據ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) 的定義為：年齡<40歲，無月經≥4個月，且間隔>4週有兩次FSH (follicle stimulating hormone) >25 IU/L。POI的發生率約1-3.7%²，其症狀主要由於雌激素缺乏，會產生熱潮紅、盜汗、失眠、陰道乾燥和有刺激感、皮膚失去彈性、子宮和乳房縮小、不孕及精神健康欠佳等³，治療方法除改善生活型態外，多以荷爾蒙補充治療 (hormone replacement therapy, HRT)，雖然HRT可以改善骨骼、心臟和膀胱的功能，卻不能恢復卵巢的分泌功能、濾泡生長和排卵，即不能再懷孕。最近的研究發展，以高濃度血小板血漿 (platelet-rich plasma, PRP) 可能有助患者恢復月經、排卵和受孕⁴，本文特對PRP治療POI作一整理，以供同仁參考。

高濃度血小板血漿

PRP乃將全血離心後移除紅血球，使血漿中所含血漿生長因子高出5-10倍，成份包括血

漿 (55%)、紅血球 (41%)、白血球 (4%) 和血小板。PRP因含多量生長因子和800多種蛋白質 (如BMP、bone morphogenetic protein 有助卵子成熟)，可促進注射部位加速生長、細胞增殖、分泌細胞素、免疫細胞的趨化 (chemotaxis) 和血管增生，在肌肉骨骼已經受傷、植髮、牙科、關節炎和傷口癒合等有明顯的使用成功率。

PRP所含生長因子有：TGF- β (transforming growth factor β)、VEGF (vascular endothelial growth factor)、IGFs (insulin-like growth factor)、PDGF (platelet-derived growth factor)、EGF (epidermal growth factor)、bFGF (basic fibroblast growth factor)、FGF2 (fibroblast growth factor)、HGF (hepatocyte growth factor)、G-CSF (granulocyte macrophage-colony-stimulating factor) 等。此外亦含有許多細胞素、蛋白質和免疫調節劑⁴。

此外，血小板也會釋放大量的神經鞘磷脂-I-磷酸鹽 (sphingosine-1-phosphate, SIP)，並存在於濾泡液中，可促進濾泡成熟⁵。

PRP內亦含有高量的GDF-9 (growth and differentiation factor 9)，對卵子的成熟十分重要⁶。

文獻報告

2020年，Sfakianoudis等⁷研究分析30位、平均35.1歲的POI婦女，經陰道超音波在每一卵巢髓質內 (medullary) 多處注入4 mL PRP。結果有18位 (60%) 有效，在注射前和注射後3個月，FSH (IU/mL) 分別平均為40.6和20.7 ($p < 0.001$)、LH (IU/mL) 分別平均為25.1和23.5 ($p = 0.001$)、AMH (ng/mL) 分別平均為0.18和0.75 ($p < 0.001$)、E2 (pg/mL) 分別平均為17.1和48.1 ($p < 0.001$)、AFC (antral follicle counts) 分別平均為0和2.3 ($p < 0.001$)，最後有3位自然懷孕並足月正常生產。無效者有12位 (40%)，FSH、LH、AMH、E2和AFC皆無明顯統計上改善。全部有18位恢復月經。結論是：PRP能改善卵巢功能不全。

2020年，Cakiroglu等⁸研究報告311位、平均34.8歲的POI患者，經陰道超音波在卵巢兩側各注射2-4 mL PRP，結果AFC、AMH有增加，FSH改變不多，有23位自然懷孕，後來生產 / 繼續懷孕者有16位，另有7位自然流產。在餘下288位希望懷孕者，有201位卵巢刺激成功 (其中87位沒有濾泡)，最後能嘗試取卵者有130位，結果有57位有胚胎移植和25位儲存，最後13位懷孕成功，而活產和繼續懷孕者有9位。總結在PRP注射後的311位POI患者，有25位 (8%) 達到生產/繼續懷孕，25位 (8%) 冷凍胚胎。結論是：PRP治療POI可作為取代之實驗治療方法。

2021年，Aflatoonian等⁹研究分析8位、平均33.7 (26-39) 歲的POI患者，經陰道超音波以多次兩側卵巢髓質內各注射1.5 mL PRP，3個月後，再在兩側卵巢各注射3 mL PRP。結果有2位 (22.2%) 月經恢復，但無人懷孕。結論是：以PRP治療POI患者，是否能恢復月經，仍未確立。

2022年，Tulek等¹⁰研究分析19位、平均37.9歲的POI婦女，經陰道超音波在卵巢兩側各注射2 mL PRP，結果有10位 (52.6%) 患者在注射後平均3.1個月有月經來臨。該10位患者共做了16週期IVF (in-vitro fertilization)，平均取出1 (0-2) 個卵子，和8次胚胎移植，皆未成功懷孕。結論是：PRP治療POI患者，不能增加嬰兒的活產。

2023年，Garavelas等¹¹研究分析25位、平均29.8歲的卵巢反應不佳 (poor ovarian response, POR) 或POI婦女，經陰道超音波在卵巢兩側各注射4 mL PRP，結果在注射前和注射後2個月，FSH (IU/mL) 分別平均為67.2和14.2 ($p = 0.001$)、LH (IU/mL) 分別平均為27.5和12.3 ($p = 0.046$)、AMH (ng/mL) 分別平均為0.23和0.75 ($p = 0.012$)、E2 (pg/mL) 分別平均為7.28和160 ($p = 0.035$)，最後有6位懷孕並產下6位嬰兒。另外，該文亦報告100位、平均42.1歲的POI婦女，以相同方法注射PRP，結果在注射前和注射後2個月，FSH (IU/mL) 分別平均為35.5和10.6 ($p < 0.001$)、LH (IU/mL) 分別平均為18.6和7.4 ($p = 0.001$)、AMH (ng/mL) 分別平均為0.66和1.42 ($p < 0.001$)、E2 (pg/mL) 分別平均為50.5和114 ($p < 0.001$)，最後有28位懷孕並產下28位嬰兒。結論是：卵巢注射PRP能有效改善卵巢功能不全。

2020年，Hsu等¹²研究報告另一種治療方法，在一位37歲、停經6個月的POI婦女，AMH < 0.02 ng、FSH 63.7 mIU/mL，卵巢各予以注射3 mL溶液 (PRP 5 mL加gonadotropin 1 mL，gonadotropin含有FSH 150 IU和LH 75 IU，有助卵子的生長)。患者在接受治療後第4天，濾泡便有4 mm，第8天為100 mL，此時E2 (estradiol) 上升至136 pg/mL，但後來自然排卵且出現黃體 (corpus luteum)，血清progesterone上升至46.8 ng/

mL，月經在第25天和48天來臨。在第2次月經時，患者接受COS (controlled ovarian stimulation) 和IVF，並於30週時產下雙胞胎 (1男嬰重1300 gm、1女嬰重1258 gm)，母、嬰後來皆良好正常。此案例對希望懷孕的POI患者，或許能較POI自然懷孕<1：9200成功率為高¹²。

此外，PRP對一些卵巢欠佳 (FSH↑、AMH和AFC↓) 的患者可能有功效。2020年，Melo等¹³研究報告46位、平均41 (39-44) 歲的患者，卵巢兩側各注射200 μL PRP，並與控制組 (n=37) 做比較。3個月後，注射組AMH (ng/mL) 平均由0.6增加至1.0 (p<0.001)、FSH (mIU/L) 平均由13.6減少至9.1 (p<0.001)、AFC (n) 由平均4增加至7 (p<0.001)；控制組的AMH、FSH和AFC則無改變。後來經人工生殖幫助，臨床上懷孕率和活產率亦均PRP組較佳，分別為23.9% (n=11) 和5.4% (n=1) (p=0.03)、8.7% (n=4) 和2.7% (n=1) (p=0.38)。兩組皆無任何副作用。

尚待解決問題

- 一、注射劑量和方法：雖然大部份的研究乃使用陰道超音波指引從陰道注射，但亦有文獻採腹腔鏡注射，二者優劣點為何？PRP注射劑量該多少，目前每個卵巢注射多為2-4 mL。以及該注射至皮質層 (cortex) 或髓質層、單一注射點或多處注射何者較佳、17 G針頭會使卵巢受傷否，或是會刺激產生更多的細胞素和生長因子？均有待更多的研究加以證實。
- 二、PRP作用能維持多久：現階段仍缺乏長期研究，包括恢復月經來臨的週期、症狀的改善，以及FSH、LH、AMH和濾泡等長

期追蹤結果。大部分的研究認為，PRP產生最大的效果在注射後的前3個月，研究追蹤由6週至1年，但仍未有足夠的資料來確定⁴。

- 三、PRP製作過程：PRP是由患者的全血經離心後製成。如離心力的轉數>800 g，會減少TGF-β，而TGF-β可以幫助濾泡的分化、增殖和活化不同蛋白質⁸；離心力轉數1500 g，只適合用於卵巢外部位的注射，不適合卵巢內注射。PRP如含不同VEG-F和蛋白，特別在缺乏白血球 (leukocyte) 時，會抑制更多的NF-κb (nuclear factor-kappa b)，減少更多的發炎¹⁰。另有報告指出，如患者全血的血小板較多，所製成的PRP可增加更多的AMH¹⁰，即原來捐贈者的血液成份會影響PRP的效果。

結論

POI會導致無月經、不孕、骨質疏鬆症、骨折、心血管疾病和憂鬱症等⁶。POI的成因很多，包括基因、自主免疫疾病、粒腺體異常、手術、化學治療、放射線治療和環境因素等，但許多為不明原因⁶。現階段治療POI的為HRT (hormone replacement therapy)、補充雌激素 (或加黃體素)，但無法恢復卵巢功能。而較新的治療方法有體外活化 (in vitro activation, IVA)、活化粒腺體、幹細胞和分泌體 (exosomes) 治療、卵巢內注射PRP等，其中以PRP注射較為最容易處置，儲存也方便，價格不貴，然效果尚未盡人意，且需考量有感染、致癌性 (因增加細胞增殖) 和對胎胚的影響⁶。但PRP注射不失為治療POI一可行方法，值得更進一步去研究發展，以造福更多患者。

關鍵字

原發性卵巢功能不全、高濃度血小板血漿、
卵巢反應不佳

參考文獻

1. Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clin Endocrinol* 2008; 68(4): 499-509.
2. Kuang X, Tang Y, Xu H, et al. The evaluation of ovarian function recovery following treatment of primary ovarian insufficiency: a systematic review. *Front Endocrinol* 2022; 13: 855992.
3. Zhang S, Zhu D, Mei X, et al. Advances in biomaterials and regenerative medicine for primary ovarian insufficiency therapy. *Bioact Mater* 2021; 6: 1957-72.
4. Seckin S, Ramadan H, Mouanness M, et al. Ovarian response to intraovarian platelet-rich plasma (PRP) administration: hypothesis and potential mechanisms of action. *J Assist Reprod Genet* 2022; 39(1): 37-61.
5. Atkinson L, Martin F, Sturmey RG. Intraovarian injection of platelet-rich plasma in assisted reproduction: too much too soon? *Human Reprod* 2021; 36(7): 1737-50.
6. Huang QY, Chen SR, Chen JM, et al. Therapeutic options for premature ovarian insufficiency: an update review. *Reprod Biol Endocrinol* 2022; 20(1): 28.
7. Sfakianoudis K, Simopoulou M, Grigoriadis S, et al. Reactivating ovarian function through autologous platelet-rich plasma intraovarian infusion: pilot data on premature ovarian insufficiency, perimenopausal, menopausal, and poor responder women. *J Clin Med* 2020; 9(6): 1809.
8. Cakiroglu Y, Saltik A, Yuceturk A, et al. Effects of intraovarian injection of autologous platelet rich plasma on ovarian reserve and IVF outcome parameters in women with primary ovarian insufficiency. *Aging* 2022; 12(11): 10211-22.
9. Aflatoonian A, Lotfi M, Saeed L, et al. Effects of intraovarian injection of autologous platelet-rich plasma on ovarian rejuvenation in poor responder and women with primary ovarian insufficiency. *Reprod Sci* 2021; 28: 2050-9.
10. Tulek F, Kahraman A. The effect of intra-ovarian autologous platelet rich plasma injection on IVF outcomes of poor responder women and women with premature ovarian insufficiency. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2022; 23(1): 14-21.
11. Garavelas A, Mallis P, Michalopoulos E, et al. Clinical benefit of autologous platelet-rich plasma infusion in ovarian function rejuvenation: evidence from a before-after prospective pilot study. *Medicines* 2023; 10(3): 19.
12. Hsu CC, Hsu L, Hsu I, et al. Live birth in woman with premature ovarian insufficiency receiving ovarian administration of platelet-rich plasma (PRP) in combination with gonadotropin: a case report. *Front Endocrinol* 2020; 11: 50.
13. Melo P, Navarro C, Jone C, et al. The use of autologous platelet-rich plasma (PRP) versus no intervention in women with low ovarian reserve undergoing fertility treatment: a non-randomized interventional study. *J Assist Reprod Genet* 2020; 37(4): 855-63.

測驗題

1. 下列何者為PRP可治療POI的成份？
 - (A) 各種生長因子
 - (B) SIP
 - (C) GDF-9
 - (D) 以上皆是
2. 下列何者為PRP治療POI可能的結果？
 - (A) FSH下降
 - (B) AMI增加
 - (C) 恢復月經
 - (D) 以上皆是
3. 下列何者為治療POI較新的方法？
 - (A) 活化粒腺體
 - (B) 幹細胞治療
 - (C) 卵巢內注射PRP
 - (D) 以上皆是

第 71 卷第 7 期 (2023 年 7 月)

會刊徵稿

敬啟者：

本訊宗旨為會員再教育，交換研究心得及聯絡會員有關會務之消息。歡迎有關更年期相關之基礎或臨床醫學論文、病例報告、專題報導、參加國際會議心得、醫學歷史等著述，均為本會訊徵稿之對象，歡迎各會員踴躍投稿，期待您的賜稿。

台灣更年期醫學會於 1995 年成立，為非營利組織團體，如今已邁向第科技的快速進展，人類的壽命已大幅延長，伴隨著是台灣人口的快速老化，已超過三百萬的婦女進入更年期，而其中大多數的人並未接受良好的醫療照護，因而嚴重的影響其生活品質並造成許多疾病的發生。

本會長期致力各類婦女保健活動推動，然而光靠學會的力量是不夠的，更需要社會各界的長期支持，歡迎各方賢達的共襄盛舉，以積少成多的力量，讓學會在充足的資源下，更多元化的蓬勃發展，走向國際化，以提供更多婦女朋友更完善的更年期衛教與服務。

您的贊助捐款款項將全數作為台灣更年期醫學會辦理之衛教活動、民眾講座、學術研討會議、網站營運、支持會務運作等之用途，捐助方式如下說明：

投稿須知

- 一、本雜誌為台灣更年期醫學會之刊物，是醫師會員的園地，歡迎醫界同仁踴躍提供與醫學有關之各類著作：包括醫療行政與業務、法令疑義、醫學新知、醫學綜論、臨床、學術報告、醫學評論等，但文責自負。
- 二、各類文章連圖表，以不超過四頁（每頁約 2,000 字）為限，但特約稿例外。來稿文章皆須以中文書寫（橫排）。
- 三、文內提供之圖片及作者照片印刷解析度須為 300dpi。
- 四、Table 表格篇幅以不超過一頁為限。
- 五、參考文獻以 20 篇為限。
- 六、來稿如涉及版權，概由作者自負文責。
- 七、經本刊刊載之文章，將同步刊登於台灣更年期醫學會網站。
- 八、論文抽印本，以 PDF 檔方式提供。
- 九、投稿請將稿件以電子檔寄至學會會訊專用信箱：
tmsjournaltw@gmail.com

捐款方式

請至各家銀行電匯或 ATM 自動櫃員機轉帳，並請於匯款單收據或轉帳交易明細單上註明您的姓名、連絡電話、郵寄地址，再傳真至本會 (02) 8750-2799 以便核對登錄，以利開立收據。

帳戶資訊

銀行名稱：合作金庫銀行 復興分行

帳戶名稱：台灣更年期醫學會

本行總機構代號：006

銀行帳號：0914-717-238216

聯絡方式

台灣更年期醫學會秘書處

聯絡專線：(02) 8751-3588 分機220

傳真號碼：(02) 8751-2799

聯絡地址：114684 台北市內湖區洲子街100號2樓

重要公告

為響應節能減碳政策，本會自 2020 年 1 月起採用「電子收據」，以減少紙本使用量，如需實體收據可自行下載列印。

◎收據作業流程

本會收到會員繳納之會費後，經審查確認，將以 Email 方式寄發予會員。

◎繳費方式

郵政劃撥

帳 號：31302750

戶 名：台灣更年期醫學會

◎注意事項

務請於劃撥單「備註欄」內告知收據開立資訊

(1) 會員姓名

(2) 收據抬頭

(3) 收據統編

(4) 收據郵寄地址

※如有任何問題，敬請不吝與學會秘書處聯繫
(02-8751-3588 #262、220)

敬祝 安康

台灣更年期醫學會 敬啟



台灣更年期醫學會

The Taiwanese Menopause Society



FB



官網