



台灣更年期醫學會

會訊 Newsletter of The Taiwanese Menopause Society

61 | 2020
March

女性的人生上半場

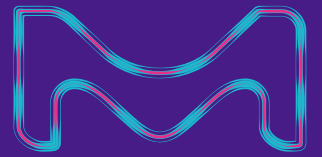
走過含苞欲放的青春期、絢麗盛開的育齡期

當面臨更年期必經的生、心理雙重變化

女性以平和優雅的心境開展與迎接碩果累累的金色年華



掃描QR Code
醫學新知一把抓



在IVF的旅程中， 提供聚焦且安心的穩定支持



Crinone® 陰道黃體酮凝膠，
可確保藥物持續作用到子宮。
每天使用一次，對患者來說更舒適方便

Crinone®
progesterone gel 8%

MERCK
專注細節 孕育新生

目錄 CONTENTS NO. 61

學會組織

- 2 學會組織名單
- 3 理事長的話 | 藍國忠理事長
- 4 秘書長的話 | 蘇鈺婷秘書長
- 5 主編的話 | 崔冠濠醫師
- 6 編輯主任委員的話 | 蔡景州醫師

活動剪影

- 7 2019.11.17 2019下半年更年期繼續教育訓練課程—台北場
- 7 2019.12.08 2019下半年更年期繼續教育訓練課程—台中場
- 7 2019.12.15 2019下半年更年期繼續教育訓練課程—高雄場
- 8 2019.12.22 2019下半年更年期繼續教育訓練課程—台南場
- 8 2019.12.22 第十三屆第二次理監事會

學術活動

- 9 2019 年度工作報告
- 10 2020 年度工作計畫

學術專欄

- 11 林立德 | 如何提升中高齡婦女之生育力
- 16 李如悅 | 中高齡婦女是否須接受胚胎著床前染色體篩檢？
- 19 陳其葳 | 高齡婦女接受捐卵之時機及相關倫理議題
- 22 侯詠齡 | 大齡女子凍卵的效益及安全性

住院醫師專欄

- 25 李耀泰 | Tibolone 在停經後婦女使用的檢視

會員園地

- 30 會員園地、捐款、贊助
- 31 入會申請書



台灣更年期醫學會

中華民國一〇九年三月第六十一期

發行人 藍國忠

總編輯 蔡景州

本期主編 崔冠濠

通訊會址 114684 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 menopause@tw@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。

學會組織名單【依姓氏筆畫排列】

第十三屆理監事名單

理 事 長	藍國忠
秘 書 長	蘇鈺婷
名譽理事長	黃國恩
常務理事	陳芳萍、黃泓淵、蔡永杰、蔡英美
理 事	許朝欽、陳瑞堅、曾啟瑞、楊再興、葉聯舜、劉明道、鄭碧華、蔡景州、賴宗炫、龍震宇
常務監事	張芳維
監 事	何彥秉、周松男、謝燦堂、鍾明廷

各委員會主任委員

國際事務委員會	
主 任 委 員	謝燦堂
公共事務委員會	
主 任 委 員	周松男
學術教育委員會	
主 任 委 員	蔡英美
委 員	蔡景州、蘇鈺婷、歐育哲
會刊編輯委員會	
主 任 委 員	蔡景州
住院醫師教育委員會	
主 任 委 員	黃國恩

第 61 期會訊是過完農曆年的第一份會訊，猶有新春氣息。

雖然突如其來的新冠肺炎疫情打亂了很多人的生活步調，在此仍祝福所有會員可以遠離疫情的干擾。

這期會訊，感謝高雄榮總崔冠濠部長領導的團隊，針對中高齡婦女生育考量問題，提供四篇清楚易讀的好文，我想對於會員們在臨床諮詢與照護上可以有相當的參考價值。

大家熟悉的李耀泰醫師，再一次檢視大家熟悉的 **tibolone** 在停經婦女的使用時機，2018 年與 2019 年兩篇重要的文獻回顧，也蒐列在李醫師的參考文獻中，對於這個不知覺中伴隨停經婦女使用有些時日的治療藥物，透過李醫師的文章，大家可以收穫許多。



理事長的話

李國忠 敬上



秘書長的話

各位學會前輩與會員大家好：

今年春季的會訊，本會邀請高雄榮總婦女醫學團隊著稿，主題是中高齡女性的生育議題，題目表面看似與更年期摸不著邊，其實息息相關。現代人晚婚、晚生育，超過 40 歲才來不孕症門診求子的比例一年年上升，生殖醫學科醫師在臨床上面對高齡女性，有時會意外發現，病人的症狀跟實驗室數據顯示，似乎要進入更年期了！是故，我們感謝主編崔冠濠部長的精心策劃，將更年期與不孕症領域重疊之處，介紹給讀者。

首先是高榮林立德醫師撰寫「如何提升中高齡婦女之生育力」，這是當今全世界生殖專家共同關心且感興趣的議題，目前許多提出來的治療策略仍充滿未知數，林醫師簡而化之，濃縮成一篇短文將重點告訴大家。

李如悅主任談「中高齡婦女是否須接受胚胎著床前染色體篩檢？」，「胚胎著床前染色體篩檢」英文簡稱 PGT-A (Preimplantation genetic testing for Aneuploidy)，新聞報導俗稱第三代試管嬰兒，加入高端科技是否能提高懷孕率而無缺點？李主任有專業的解說。

當病人診斷卵巢存量極其低下，甚至經過幾次排卵刺激也無反應時，使用捐贈者的卵可能是另一種選擇。高榮陳其葳醫師論述「高齡婦女接受捐卵之時機及相關倫理議題」，提供臨床照護者一些省思及解答此類病人的疑問。

「大齡女子凍卵的效益及安全性」也十分呼應當今潮流，女性在生育年紀追求自我的時間拉長，立即進入婚姻往往不再是第一考量，然而生育黃金期是不等人的，現代醫學提供了「凍卵」解套方案，我們來看看作者侯詠齡醫師怎麼說。

壓軸依舊是李耀泰醫師，每期會刊總是期待他的文章，這次要介紹更年期常用藥物 Tibolone，在歐洲國家使用行之有年，此藥的效應及應注意的副作用，讓李醫師帶我們一起來關心。

本期會訊內容推陳出新，感謝專家作者們用心無私的撰寫，讓關心更年期婦女健康照護的臨床工作者，有豐富寶貴的參考資料。

蘇冠濠 敬上

本期會訊的主題為『中高齡婦女的生育議題』，年齡愈大，卵子的數量及品質逐漸下降，中高齡確實是女性生育力的殺手，而現代人晚婚晚育，中高齡不孕婦女愈來愈多，因此，邀請林立德醫師撰寫『如何提升中高齡婦女之生育力』一文，文中指出中高齡的不孕婦女若能調整生活型態及補充保健食品，將有助於提升人工生殖技術之懷孕率，即使暫時不想接受人工生殖技術，這些調整也有助於提升生育力。中高齡不孕婦女接受人工生殖技術失敗的重要原因為胚胎染色體異常，胚胎著床前染色體篩檢可幫助挑選出染色體正常之胚胎，提高單次植入的懷孕率、縮短達到懷孕的時間，而中高齡婦女是否須接受胚胎著床前染色體篩檢？李如悅醫師的文章將作進一步的探討。此外，對於多次試管嬰兒失敗之高齡婦女，接受卵子捐贈燃起其求子之路的希望，不過，近年來幾位超高齡婦女接受卵子捐贈而成功產子引發爭議，相關倫理問題再次被熱烈討論，因此，邀請陳其葳醫師撰寫『高齡婦女接受捐卵之時機及相關倫理議題』一文。最後，對於暫無合適對象的大齡女子，凍卵似乎是保住“生機”的一種方式，侯詠齡醫師撰寫的『大齡女子凍卵的效益及安全性』一文將進一步探討凍卵相關議題。



主編的話

崔冠豪 敬上



編輯主任
委員的話

現代人晚婚，也面臨不孕或高齡懷孕的問題，非常感謝高雄榮總婦產科崔冠濠部長擔任這期主編，規劃本期主題架構，並邀請專業醫師撰寫，以下就各篇文章進行初略介紹：

首先，高雄榮總林立德醫師針對現代人晚婚晚育，在如何提高中高齡的不孕婦女的懷孕成功率，就飲食生活習慣、以及相關保健食品等面向整理得十分清楚。

高雄榮總高危險妊娠暨產科主任李如悅醫師則建議中高齡婦女應接受胚胎著床前染色體篩檢 (Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidies, PGT-A)，藉由找出染色體異常的胚胎，避免因胚胎染色體異常導致的胚胎植入失敗，進而提高成功受孕的機會，此外也能降低懷多胞胎機率，避免高危險妊娠風險。

台灣社會已步向老化，高齡婦女靠捐贈卵子懷孕仍有許多爭議的課題，高雄榮總陳其葳醫師分析了高齡婦女接受捐卵之時機，並就相關倫理議進行討論。

許多女性面臨到延後生育的需求，高雄榮總侯詠齡醫師則是為大家分享大齡女子凍卵的效益及安全性。

最後，由台南郭綜合醫院婦產部李耀泰主任幫大家溫故知新，分享利飛亞錠 (Tibolone) 在停經後婦女使用的檢視。Tibolone 可作為更年期症狀和手術後更年期的第一線治療藥物，在療效與副作用上都有清楚的介紹。

這期文章的內容非常豐富，在顧慮武漢新冠肺炎病毒影響許多人的日常及身體健康，許多會議無法如期舉行，大大減少切磋增能的機會。希望讀者透過這些文章，也充實了中高齡婦女懷孕的相關的知識。

蔡學州 敬上

活動剪影

2019.11.17 | 2019 下半年更年期繼續教育訓練課程—台北場



2019.12.08 | 2019 下半年更年期繼續教育訓練課程—台中場



2019.12.15 | 2019 下半年更年期繼續教育訓練課程—高雄場



活動剪影

2019.12.22 | 2019 下半年更年期繼續教育訓練課程—台南場



2019.12.22 | 第十三屆第二次理監事會



2019 年度工作報告

月	日	星期	行事曆	地點
1	1	一	元旦	
1	24	四	學術委員會第四次工作會議（線上）	
1	31	三	年度綜合所得稅各類所得申報	
2	2~10	六~日	農曆春節 連假	
2	17	日	第 12 屆第 6 次理監事聯席會議	台北天成飯店
2~3	28~3	四~日	228 和平紀念日 連假	
3			第 58 期會訊【乳房】	
3	16	六	民眾衛教講座	高雄長庚
4	4~7	四~日	清明節 連假	
4	21	日	更年期繼續教育訓練課程-1（高雄場）	高雄長庚
4	28	日	更年期繼續教育訓練課程-2（台中場）	中山醫大
5	5	日	更年期繼續教育訓練課程-3（台南場）	台南奇美
5	19	日	更年期繼續教育訓練課程-4（台北場）	台大兒醫
5	19	日	第 12 屆第 7 次理監事聯席會議	台大兒醫
5	31	三	年度機關團體及其作業組織結算申報	
6	7~9	五~日	端午節 連假	
7	28	日	2019 年年會暨學術研討會	台大公衛學院 101 講堂
7	28	日	第 13 屆第 1 次理監事會聯席會議	台北喜來登飯店
8			第 59 期會訊【更年期新陳代謝症候群與運動】	
9	13~15	五~日	中秋節 連假	
10	10~13	二~五	國慶日 連假	
11			第 60 期會訊【更年期大腦】	
11	17	日	更年期繼續教育訓練課程-5（台北場）	台大兒醫
12	8	日	更年期繼續教育訓練課程-6（台中場）	中山醫大
12	15	日	更年期繼續教育訓練課程-7（高雄場）	高雄長庚
12	22	日	更年期繼續教育訓練課程-8（台南場）	奇美醫院
12	22	日	第 13 屆第 2 次理監事會聯席會議	台南

2020 年度工作計畫

月	日	星期	行事曆	地點
1	1	三	元旦	
1	23~29	四~三	農曆春節 連假	
1	31	五	年度綜合所得稅各類所得申報	
2~3	28~1	五~日	228 和平紀念日 連假	
3	7	日	民眾衛教講座	高雄長庚
3			第 61 期會訊【主題：中高齡婦女的生育議題】	
4	2~5	四~日	清明節 連假	
4		六	第 13 屆第 3 次理監事會聯席會議	線上會議
5	31	日	年度機關團體及其作業組織結算申報	
6	25~28	四~日	端午節 連假	
7	19	日	2020 年年會暨學術研討會	台大公衛
7			第 62 期會訊【主題：更年期婦女癌症】	
8		日	第 13 屆 4 次理監事會聯席會議	
9	6	日	2020 下半年更年期繼續教育訓練課程（台中場）	中山醫大
9	13	日	2020 下半年更年期繼續教育訓練課程（台北場）	臺大醫學院
9	20	日	2020 下半年更年期繼續教育訓練課程（台南場）	日期暫定
10	25	日	2020 下半年更年期繼續教育訓練課程（高雄場）	日期暫定
10	1~4	四~日	中秋節 連假	
10	9~11	六	國慶日 連假	
11			第 62 期會訊【主題：骨質疏鬆症】	
12		日	第 13 屆 5 次理監事會聯席會議	

如何提升中高齡婦女之生育力

林立德 醫師

高雄榮民總醫院 婦女醫學部



前言

隨著社會環境的變遷，晚婚晚育已是現代人的趨勢，根據內政部的統計，初婚年齡及生育第一胎年齡逐年攀升，107 年平均初婚年齡為 30.2 歲，平均生育第一胎年齡為 30.9 歲，雙雙突破 30 歲大關，其中生育第一胎年齡在 35 歲以上者，自 97 年的 8.7% 逐年增加至 107 年的 22.3%。年齡愈大，卵子的數量及品質逐漸下降，至 35 歲以後，生育力急劇下降，因此，晚婚晚育導致中高齡的不孕婦女愈來愈多，人工生殖技術的需求也大幅增加。根據衛生福利部國民健康署人工生殖施行結果分析報告，人工生殖的治療週期數由 96 年的 7,941 週期逐年增加至 106 年的 37,849 週期，其中 40 歲以上的週期比例由 101 年的 8.2% 增加至 106 年的 24.1%。對於中高齡的不孕婦女，接受人工生殖技術為成功懷孕最有效率的方式，不過，隨著年齡愈大，試管嬰兒的活產率愈低，超過 42 歲者之試管嬰兒活產率僅約 5%。試管嬰兒的幫助有其極限，因此，若能在進入試管嬰兒療程前，作一些適當的調整（包括生活型態之調整及補充保健食品），將有助於提升中高齡婦女之生育力。

提升中高齡婦女生育力之方式

一、生活型態之調整

1. 地中海型飲食 (Mediterranean diet)

近年來興起一股地中海型飲食的熱潮，其源自於 1940-1950 年代環地中海國家的傳統飲食型態，為一種高纖、高鈣、抗氧化之飲食。2018 年 Karayiannis 等學者於 *Human Reproduction* 發表的文獻指出，地中海型飲食可增加不孕婦女接受試管嬰兒之懷孕率和活產率[1]。因此，想生兒育女之不孕婦女，建議可多攝取地中海型飲食。

2. 維持適當 BMI

體重太重或太輕皆對生育力有負面的影響。統合分析顯示，女性 BMI 超過 25 即顯著降低試管嬰兒懷孕率[2]。此外，2017 年 Cai 等學者於 *Fertility and Sterility* 發表的文獻指出，女性 BMI 小於 18.5 者，同樣顯著降低試管嬰兒活產率[3]。因此，維持適當 BMI(18.5~25) 將有助於受孕力及試管嬰兒活產率。

3. 避免過度壓力

壓力、焦慮和憂鬱可透過中樞、內分泌和免疫等系統影響生殖系統[4]，造成排卵障礙、性慾減低等問題。此外，統合分析顯示，和試管嬰兒成功懷孕的婦女相較，未懷孕者之焦慮和憂鬱分數顯著較高[5]；另有統合分析指出，不孕婦女接受心理認知治療可顯著改善人工生殖技術之懷孕率[6]，顯示了焦慮和憂鬱確實會對試管嬰兒預後有著負面的影響，適當的處置將有助於提升試管嬰兒之預後。不過，東方人對於心理認知治療的接受度低，因此，對於壓力大的不孕婦女，可建議先以適度運動[7]和藥物（如SSRI）[8]來作調整。

4. 避免生殖毒害物質

研究顯示，抽菸、飲酒過量、咖啡因過量皆對婦女的生育力有不良的影響[9]。此外，空氣汙染[10,11]和環境荷爾蒙（如塑化劑）[12]等也都可能會威脅著婦女的生育力。因此，想生育的婦女應拒吸二手菸、避免過量飲酒、出門戴口罩、減少環境荷爾蒙的使用，遠離對生育力有危害之物質。

二、補充保健食品

1. 脫氫表雄酮 (Dehydroepiandrosterone, DHEA)

DHEA 主要由體內腎上腺所製造，部分由卵巢產生，經由代謝後會產生雄性素和雌激素[13]，因此，DHEA 被稱為荷爾蒙之母。許多研究顯示，雄性素在濾泡發育的各個階段皆扮演重要角色，尤其在促使濾泡發育和濾泡召集[14]，而 DHEA 主要即是透過代謝後的雄性素產生作用，雖然其作用模式和 testosterone 不同[15]。老鼠

研究顯示，補充 DHEA 可以改善卵子減數分裂紡錘體 (meiotic spindle) 之結構，進而提升卵子品質[16]。此外，我們的研究顯示，補充 DHEA 可以改善卵丘細胞或顆粒細胞之粒線體功能，減少細胞凋亡，進而提升卵子品質[17,18]。許多的統合分析 (meta-analyses) 皆顯示，針對卵巢反應不良者 (poor ovarian responder) 或卵巢庫存量低下者 (diminished ovarian reserve)，和控制組相較，補充 DHEA 明顯增加試管嬰兒之懷孕率及活產率[19-21]。因此，對於中高齡婦女，可於試管嬰兒療程前補充 DHEA（每天 75mg 至少兩個月），有助於提升試管嬰兒活產率。

2. 維生素 D

體內維生素 D 的主要來源 (>90%) 為曬太陽，陽光中的 UVB 能將皮膚中的 7-hydrocholesterol 轉變成 vitamin D₃，再經肝臟代謝形成骨化二醇 [Calcidiol, 25(OH)D₃]，骨化二醇再經組織或腎臟代謝形成骨化三醇 [Calcitriol, 1 α ,25(OH)₂D₃] 產生作用。現代人很少曬太陽，即使曝露在陽光下，都可能被防曬乳或空氣汙染隔絕 UVB 的作用，因此，研究顯示，接受試管嬰兒療程的婦女中，維生素 D 充足者僅佔 16%，維生素 D 不足 (insufficiency) 或缺乏 (deficiency) 者高達 84% 註[22]。目前維生素 D 被認為是一種荷爾蒙，可作用於全身，除了過去的典型作用（作用於腸道、腎臟、骨頭等）外，許多的非典型作用（作用於卵巢、子宮內膜、胎盤、睪丸等）被提出，作用於卵巢，和荷爾蒙生成及濾泡發育有關；作用於子宮內膜，和胚胎著床相關，因此，維生素 D 在女性生殖扮演重要的角色[23]。2018 年 Chu 等

學者發表的統合分析顯示，和維生素 D 不足者相較，維生素 D 充足者試管嬰兒懷孕率和活產率顯著較高[24]。此外，2019 年 Abedi 等學者發表了一個雙盲的隨機分派研究，對於維生素 D 不足者，和安慰劑相較，補充維生素 D 者明顯增加試管嬰兒懷孕率[25]。因此，對於不孕婦女，尤其是中高齡婦女，可檢測血中骨化二醇濃度，不足或缺乏者，建議補充維生素 D，有助於提升試管嬰兒懷孕率。

註：維生素 D 充足的定義為血中骨化二醇 [Calcidiol, 25(OH)D₃] 的濃度在 30-60 ng/ml；維生素 D 不足指血中骨化二醇濃度小於 30 ng/ml；維生素 D 缺乏為血中骨化二醇濃度小於 20 ng/ml。

3. 其他

睪固酮 (testosterone) 也有統合分析指出其對卵巢反應不良者之試管嬰兒預後有助益[26]；不過，對於肌醇 (inositol) 和 CoQ10 應用於中高齡的不孕婦女，目前尚未有太多的實證。

結語

現代人晚婚晚育，不孕婦女愈來愈多且愈偏中高齡，對於中高齡的不孕婦女，想要成功懷孕，人工生殖技術為最有效率的治療，不過，在進入療程前若能調整生活型態（如地中海型飲食、維持適當 BMI、避免過度壓力和生殖毒害物質）及補充保健食品（如 DHEA 和維生素 D），將有助於提升試管嬰兒懷孕率。即使暫時不想接受人工生殖技術，這些調整也有助於提升自然受孕力。

關鍵字

中高齡婦女、生育力、生活型態調整、DHEA、維生素D

參考文獻

1. Karayiannis, D., et al., Adherence to the Mediterranean diet and IVF success rate among non-obese women attempting fertility. *Hum Reprod*, 2018. 33(3): p. 494-502.
2. Supramaniam, P.R., et al., The correlation between raised body mass index and assisted reproductive treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis of the evidence. *Reprod Health*, 2018. 15(1): p. 34.
3. Cai, J., et al., Low body mass index compromises live birth rate in fresh transfer in vitro fertilization cycles: a retrospective study in a Chinese population. *Fertil Steril*, 2017. 107(2): p. 422-429 e2.
4. Haimovici, F., et al., Stress, anxiety, and depression of both partners in infertile couples are associated with cytokine levels and adverse IVF outcome. *Am J Reprod Immunol*, 2018. 79(4): p. e12832.
5. Purewal, S., S.C.E. Chapman, and O.B.A. van den Akker, Depression and state anxiety scores during assisted reproductive treatment are associated with outcome: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*, 2018. 36(6): p. 646-657.
6. Frederiksen, Y., et al., Efficacy of psychosocial interventions for psychological and pregnancy outcomes in infertile women and men: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 2015. 5(1): p. e006592.
7. Rao, M., Z. Zeng, and L. Tang, Maternal physical activity before IVF/ICSI cycles improves clinical pregnancy rate and live birth rate: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018. 16(1): p. 11.
8. Aisenberg Romano, G., et al., Prophylactic SSRI treatment for women suffering from mood and anxiety symptoms undergoing in vitro fertilization-a prospective placebo-controlled study. *Arch Womens Ment Health*, 2019. 22(4): p. 503-510.

9. Hassan, M.A. and S.R. Killick, Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertil Steril*, 2004. 81(2): p. 384-92.
10. Conforti, A., et al., Air pollution and female fertility: a systematic review of literature. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018. 16(1): p. 117.
11. Choe, S.A., et al., Association between ambient air pollution and pregnancy rate in women who underwent IVF. *Hum Reprod*, 2018. 33(6): p. 1071-1078.
12. Vabre, P., et al., Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environ Health*, 2017. 16(1): p. 37.
13. Panjari, M. and S.R. Davis, DHEA for postmenopausal women: a review of the evidence. *Maturitas*, 2010. 66(2): p. 172-9.
14. Walters, K.A., C.M. Allan, and D.J. Handelsman, Androgen actions and the ovary. *Biol Reprod*, 2008. 78(3): p. 380-9.
15. Labrie, F., et al., Androgens in women are essentially made from DHEA in each peripheral tissue according to intracrinology. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017.
16. Eftekhari Moghadam, A.R., et al., Effect of dehydroepiandrosterone on meiotic spindle structure and oocyte quality in mice. *Iran J Basic Med Sci*, 2018. 21(10): p. 1020-1025.
17. Lin, L.T., et al., The Application of Dehydroepiandrosterone on Improving Mitochondrial Function and Reducing Apoptosis of Cumulus Cells in Poor Ovarian Responders. *Int J Med Sci*, 2017. 14(6): p. 585-594.
18. Tsui, K.H., et al., DHEA protects mitochondria against dual modes of apoptosis and necroptosis in human granulosa HO23 cells. *Reproduction*, 2017. 154(2): p. 101-110.
19. Nagels, H.E., et al., Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015. 11: p. Cd009749.
20. Liu, Y., et al., Efficacy of dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation for in vitro fertilization and embryo transfer cycles: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*, 2018. 34(3): p. 178-183.
21. Xu, L., et al., The Effect of Dehydroepiandrosterone (DHEA) Supplementation on IVF or ICSI: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2019. 79(7): p. 705-712.
22. Chu, J., et al., Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a prospective cohort study. *Reprod Health*, 2019. 16(1): p. 106.
23. Lerchbaum, E. and B. Obermayer-Pietsch, Vitamin D and fertility: a systematic review. *Eur J Endocrinol*, 2012. 166(5): p. 765-78.
24. Chu, J., et al., Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*, 2018. 33(1): p. 65-80.
25. Abedi, S., M. Taebi, and M.H. Nasr Esfahani, Effect of Vitamin D Supplementation on Intracytoplasmic Sperm Injection Outcomes: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Int J Fertil Steril*, 2019. 13(1): p. 18-23.
26. Noventa, M., et al., Testosterone therapy for women with poor ovarian response undergoing IVF: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Assist Reprod Genet*, 2019. 36(4): p. 673-683.

測驗題

1. 關於如何提升中高齡婦女生育力之方式，下列敘述何者正確？
 - (A) 多攝取地中海型飲食
 - (B) 維持 BMI 在 18.5~25
 - (C) 適度舒壓，避免壓力、焦慮和憂鬱
 - (D) 避免生殖毒害物質
 - (E) 以上皆是
2. 關於脫氫表雄酮 (Dehydroepiandrosterone, DHEA) 的敘述，下列何者正確？
 - (A) 主要由體內腎上腺所製造
 - (B) 代謝後會產生雄性素和雌激素，被稱為荷爾蒙之母
 - (C) 作用模式和 testosterone 不同
 - (D) 補充 DHEA 可增加卵巢反應不良者試管嬰兒之懷孕率及活產率
 - (E) 以上皆是
3. 關於維生素 D 的敘述，下列何者正確？
 - (A) 主要來源 (>90%) 為曬太陽
 - (B) 可作用於卵巢、子宮內膜，和濾泡發育及胚胎著床相關
 - (C) 維生素 D 充足指血中骨化二醇的濃度在 30-60 ng/ml
 - (D) 維生素 D 充足者，試管嬰兒懷孕率和活產率顯著較高
 - (E) 以上皆是

答案：1.(E)；2.(E)；3.(E)

中高齡婦女是否須接受胚胎著床前染色體篩檢？

李如悅 醫師

高雄榮民總醫院 高危險妊娠暨產科主任



前言

由於高齡產婦本身的生理條件衰退，年齡是產婦進行人工生殖上最大的變數。因為卵巢卵子的減少與卵子品質不良，都會影響胚胎發育，並且導致染色體異常的機率提高。文獻研究指出，試管嬰兒療程中取出的卵子，染色體異常的機率會隨著婦女年齡增加。一般來說，35~39 歲的婦女，胚胎染色體異常比率約 50%，40~42 歲時胚胎染色體異常率 70%，大於 42 歲時胚胎染色體異常率高達 85%(1-3)。

許多胚胎之所以不能夠著床，或者著床之後不能持續的發育而流產，都是因為胚胎染色體不正常。許多高齡或不明原因不孕的婦女，雖然其胚胎外觀、發育速度正常，但因染色體異常，造成胚胎無法著床或早期流產。近年廣泛應用於試管嬰兒治療的胚胎著床前染色體篩檢 (Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidies, PGT-A)，能利用特定的染色體序列探針，讓醫師在植入胚胎前，就能找出染色體異常的胚胎，可避免因胚胎染色體異常導致的胚胎植入失敗，進而提高成功受孕的機會。

胚胎著床前染色體篩檢應用於高齡婦女

高齡婦女，一般指大於 37 歲婦女，接受胚胎植入前染色體檢查不僅可有較優良的成果，也能明顯降低流產率，並縮短達到懷孕所需時間。根據美國康乃爾大學 2016 年的回溯性研究顯示：高齡個案 (>37 歲) 者，接受 PGT-A 可以有效提升臨床懷孕率與活產率，植入 1 個胚胎的懷孕率增加 3.86 倍、2 個胚胎的懷孕率增加 9.91 倍；植入 1 個胚胎的活產率增加 8.20 倍、植入兩個胚胎的活產率達 8.67 倍。而且高齡婦女接受 PGT-A 後，達到活產所需要植入次數較少只要 1.8 次、流產率降至 2.7%、另可提供高達 36% 的活產率、達到懷孕的所需時間較短只要 7.7 週，都有顯著改善。因此，PGT-A 可以去蕪存菁，提高高齡婦女首次植入的成功率(4)。

在一篇 2017 年隨機對照研究，評估胚胎著床前染色體篩檢對高齡婦女（定義為 38~41 歲）的臨床價值。在 100 位做胚胎著床前染色體篩檢的婦女及 105 位對照組的婦女中，他們發現，有做胚胎著床前染色體篩檢的婦女，在整體胚胎植入的次數比較低，fewer ETs (68.0% vs. 90.5% for control) 並且有較低的流

產率 (2.7% vs. 39.0% for control)。在活產率方面，有做胚胎著床前染色體篩檢的婦女，她們第一次胚胎植入後的活產率 (52.9% vs 24.2%) 及整個治療療程之活產率 (36.0% vs. 21.9%) 也都比未接受胚胎著床前染色體篩檢的婦女來得高。從開始不孕症治療到懷孕的等待時間來看，有做胚胎著床前染色體篩檢的婦女比未接受胚胎著床前染色體篩檢的婦女平均等待的時間也比較短 (7.7 vs. 14.9 weeks)(5)。

影響胚胎著床前染色體篩檢的操作成功要素有哪些？

PGT-A 的操作在每一個步驟都會影響成功率：像是良好的培養環境、良好的樣品、樣品固定技術。近年來這些技術逐漸成熟穩定，而染色體檢查的方式也日新月異，從傳統的螢光原位雜交顯影反應 (FISH) 到晶片式全基因體定量分析 (Array CGH) 及次世代基因定序 (NGS)，精準度大幅提升，若配合背後龐大的臨床數據為基礎，將使得判斷錯誤率大幅下降。

胚胎著床前染色體篩檢可能帶來的優點與缺點？

透過「胚胎著床前染色體篩檢」評估胚胎的染色體是否正常，部分報告顯示可提升單次植入的著床率，但整體懷孕率影響並不明確，美國生殖醫學會也並未證實有此效果，反而提出胚胎切片檢查對於胚胎可能有風險。此外，傳統人工生殖，先取一次卵子、精子，體外受精再植入體內，完成著床，但若經由 PGT-A 發現胚胎異常，取精或取卵的次數勢必增加，高齡產婦可能因此辛苦，且每次取卵，也都要額外再花一筆費用。染色體篩檢費用頗高，診斷

的正確性也還有進步空間。PGT-A 需進行胚胎切片，在小小的胚胎上切取部分細胞，進行分析，胚胎切片後先冰凍儲存，檢驗結果約兩星期出爐後，再將胚胎解凍植入，現行的技術可讓胚胎傷害降低至 20% 以下，但仍可能造成傷害。根據美國生殖醫學會指引，PGT-A 能降低懷多胞胎機率，避免陷入高危險妊娠風險。多胞胎懷孕本就屬於高危險妊娠，對年輕孕婦如此，對於高齡孕婦更是具極大醫療風險。PGT-A 能降低懷多胞胎機率的優勢，是值得高齡不孕夫妻考慮的。

結論

目前人工生殖科技的趨勢，植入胚胎數通常為一到兩個，所以確保植入的胚胎是健康的，才能提升治療及懷孕的效率。在未來人工生殖科技的流程，可能會將「著床前胚胎染色體篩檢 (PGT-A)」的檢查列入。我們建議高齡生育婦女在接受人工生殖治療之前應該充分接受著床前胚胎染色體篩檢 (PGT-A) 的諮詢及相關資訊，讓他們有機會選擇接受著床前胚胎染色體篩檢的檢查，藉由此檢查篩檢出正常染色體的胚胎，做後續植入，減少因胚胎染色體異常的流產機率，提升懷孕機率(6)。

關鍵字

胚胎著床前染色體篩檢、高齡婦女

參考資料

1. Pellestor F, Andreo B, Arnal F, Humeau C, Demaille J. Maternal aging and chromosomal abnormalities: new data drawn from in vitro unfertilized human oocytes. *Hum Genet* 2003; 112:195–203.
2. Liu K, Case A; REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY AND INFERTILITY COMMITTEE. Advanced reproductive age and fertility. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011 Nov;33(11):1165-1175.
3. Ata B, Kaplan B, Danzer H, Glassner M, Opsahl M, Tan SL, et al. Array CGH analysis shows that aneuploidy is not related to the number of embryos generated. *Reprod Biomed Online.* 2012 Jun;24(6):614-20.
4. Kushnir VA, Darmon SK, Albertini DF, Barad DH, Gleicher N. Effectiveness of in vitro fertilization with preimplantation genetic screening: a reanalysis of United States assisted reproductive technology data 2011-2012. *Fertil Steril.* 2016 Jul;106(1):75-79.
5. Rubio C, Bellver J, Rodrigo L, Castellón G, Guillén A, Vidal C, Giles J et al. In vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis for aneuploidies in advanced maternal age: a randomized, controlled study. *Fertil Steril.* 2017 May;107(5):1122-1129. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.03.011. Epub 2017 Apr 19.
6. Kuliev A, Verlinsky Y. The role of preimplantation genetic diagnosis in women of advanced reproductive age. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003 Jun;15(3):233-8. Review.

測驗題

1. 文獻研究指出，試管嬰兒療程中取出的卵子，染色體異常的機率會隨著婦女年齡增加。大於 42 歲時胚胎染色體異常率通常高達：
 - (A) 50%
 - (B) 60%
 - (C) 75%
 - (D) 85%
2. 胚胎著床前染色體篩檢可能帶來的優點與缺點？
 - (A) 部分報告顯示可提升單次植入的著床率
 - (B) 整體懷孕率影響不明確
 - (C) 美國生殖醫學會提出胚胎切片檢查對於胚胎可能有風險
 - (D) 以上皆是
3. 影響胚胎著床前染色體篩檢的操作成功要素有哪些？
 - (A) 良好的培養環境
 - (B) 良好的樣品
 - (C) 更精密的染色體基因檢查方式如晶片式全基因體定量分析 (Array CGH) 及次世代基因定序 (NGS)
 - (D) 以上皆是

高齡婦女接受捐卵之時機 及相關倫理議題

陳其葳醫師

高雄榮民總醫院 婦女醫學部



前言

台灣社會的老化已是一個普遍的趨勢，因為各種因素，台灣男女初婚的年齡逐年攀升。根據 2016 年行政院主計總處統計，女性初婚平均年齡為 30 歲，而第一胎的平均年齡在 2016 年也超過 30 歲。在 2017 年，最多接受人工生殖的女性平均年齡是 35~38 歲，遠高於 1998 年的 30~33 歲。然而，女性年齡對於生殖能力的影響是目前醫療所無法克服的。研究發現，活產率在 35 歲會開始下降。其主要原因為卵子的老化，隨者年齡的增長，卵子數量會下降，而卵子品質也會受負面影響，一般 35 歲以下的婦女胚胎異常比例大約 40%，但在 42 歲以上的婦女則高達 85%(1)。這意味著高齡婦女必須比年輕婦女擁有更多卵子才有可能形成一個正常的囊胚。因此對於很多高齡婦女來說，要能夠靠自己的卵子達到活產，是一件難上加難的事情。子宮環境相較之下，則老化的相對比較慢。美國的統計顯示，在超過 17,000 受贈卵子的試管嬰兒療程中，活產率在 48 歲才開始下降，而超過 50 歲才開始急速下降，流產率也相對增加(2)。即便如此，在足夠荷爾蒙補充的情況下，也有個案能夠於 50，甚至 60 歲產下足月寶寶(3)。

接受卵子捐贈之適應症及成效

美國人工生殖學會於 2004 年發表的臨床指引內敘述，適合接受卵子捐贈的臨床狀況如下：1) 卵巢衰竭 2) 高齡女性 3) 卵巢儲存量降低 4) 有基因異常之患者或家族史 5) 卵母細胞質量差者或試管療程多次失敗。世界第一例使用捐贈卵子懷孕的婦女是 1984 年的一位 25 歲卵巢早衰的婦女。如今，隨者科技發展及胚胎冷凍技術熟情形下，根據 2015 年美國人工生殖學會統計，使用捐贈卵子的試管療程已佔總療程數的 10%，而活產率也高達 50%(4)。接受卵子捐贈，似乎讓高齡婦女求子之路燃起一線希望。

高齡婦女接受卵子捐贈之倫理議題

然而，高齡婦女靠捐贈卵子懷孕之事，在倫理議題方面眾說紛紜。主要意見主要針對三方面：母親、兒童、社會。

一、對母親之衝擊

對於保護母親角度而言，高齡妊娠是含有相當大風險的，懷孕及生產本身對於身體就是一個非常大的負荷，而超過育齡年紀的女性更是如此。一研究報告顯示，在 45 位 50~63 歲

健康接受捐贈卵子懷孕的個案裡面，其中懷孕過程中發生糖尿病的比率是 35%，妊娠高血壓為 20%，而剖腹產率是 78%(5)。因此，在考慮一位高齡婦女是否適合接受卵子捐贈必須第一考慮到她健康狀況，並給於治療前評估，美國生殖醫學會在 2017 年建議，超過 45 歲欲接受捐贈卵子者必須在接受卵子捐贈前接受完整的身體檢查，確保身體能夠承受懷孕的負荷，以減少懷孕引起的併發症。此外，醫師有責任要和婦女告知高齡懷孕的風險，並且儘量避免讓存有高血壓或糖尿病等慢性病的婦女們接受卵子捐贈。而在胚胎植入的時候因考量多胞胎會增加懷孕的風險，還是會建議以單顆胚胎植入為主。

二、對兒童之衝擊

以兒童權益而言，聯合國兒童權利公約道兒童應受“父母照顧的權利”並除非特別狀況，不讓“兒童與父母分離”(6)。雖然現在台灣社會的平均壽命為 79.12 歲，其中女性平均壽命 82.47 歲，男性平均壽命為 75.96 歲(7)，但是高齡婦女的孩子依然面對著父母可能在孩子尚未成年前死亡的機率較高的事實。因此，除了夫妻，除夫妻健康狀況之外，同時也該評估夫妻是否有足夠經濟及社會資源供應小孩到成年，因為育兒的責任並不僅於將小孩生下。生為父母者更需要確保自己能夠給於小孩的陪伴，畢竟未成年就面對失去父母的狀況，對於小朋友是非常大的壓力，何況這類小孩通常都無手足來攤憂。育兒的顧慮，也不單純是高齡婦女要面對的議題 – 因為癌症治療造成卵巢早衰或其他基因異常來接受捐贈卵子的婦女也都應該對於這方面給於慎重考量。其實，高齡婦女如果身體健康，通常已有相對的經濟基礎，並且也應負有相當的心靈成熟度及人生歷練，因此在養育孩子的部分也有一些年輕婦女缺乏

的優勢。

三、對社會之衝擊

對於社會層面而言，有些人會擔心高齡婦女靠卵子捐贈受孕是否是“反自然”的表現，但是這個裡有似乎有點牽強。因為所有人工生殖的行為都可以被納入“違反自然”欄位。另一個論點是，因為捐卵本身是個帶有風險的醫療行為，而療程步驟的繁瑣造成捐卵數量一直處在供不應求的狀態。以有效資源分配角度來考慮，將卵子分配給活產比率比較高的年輕族群會比較合理，但是這就違反了平權的概念，因為每對夫妻都有自己的生殖自由及考量。最後，反對高齡婦女接受捐卵受孕者會有涉嫌性別歧視之疑，因為社會上對於父親的年齡似乎無太大的意見—男生 60，70 歲得子大家也是司空見慣。

結語

因此，對於高齡婦女接受捐卵的時機而言，筆者認為，只要身心靈健全，健康狀況良好並且接受適當的高危險妊娠照護，並非不可行。目前，接受捐卵在台灣尚未有年齡上限的規範，不過許多專家團體，無論在安全性及社會顧慮上，都建議應設 55 歲為接受捐卵上限(8)。

關鍵字

高齡婦女、卵子捐贈、試管嬰兒

參考文獻

1. B. Ata, B. Kaplan, H. Danzer, M. Glassner, M. Opsahl, S.L. Tan, S. Munne, Array CGH analysis shows that aneuploidy is not related to the number of embryos generated. *Reprod BioMed Online*. 24 (2012), pp. 614-620
2. J.P. Toner, D.A. Grainger, L.M. Frazier. Clinical outcomes among recipients of donated eggs: an analysis of the U.S. national experience, 1996–1998, *Fertil Steril*, 78 (2002), pp. 1038-1045
3. S.R. Soares, C. Troncoso, E. Bosch, V. Serra, C. Simon, J. Remohi, et al. Age and uterine receptiveness: predicting the outcome of oocyte donation cycles. *J Clin Endocrinol Metab*, 90 (2005), pp. 4399-4404
4. Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology 2015. Assisted Reproductive Technology Fertility Clinic Success Rates Report (2017)
5. M.V. Sauer, R.J. Paulson, R.A. Lobo. Oocyte donation to women of advanced reproductive age: pregnancy results and obstetrical outcomes in patients 45 years and older. *Hum Reprod*, 11 (1996), pp. 2540-2543
6. United Nations. Declaration of the rights of the child. Adopted by UN General Assembly Resolution 1386 (XIV) of 10 December. 1959.
7. 內政部統計處 (2015) · 全世界主要國家 0 歲平均餘命排名 · 取自:<http://www.moi.gov.tw/stat/life.asp>.
8. J.U. Klein, M.V. Sauer. Ethics in egg donation: past, present, and future. *Semin Reprod Med*. 28(2010), pp. 322-328
9. Oocyte or embryo donation to women of advanced reproductive age: an Ethics Committee opinion. *Fertil Steril*, 106 (2016), pp. e3-e7

測驗題

1. 以下何者是適合接受卵子捐贈的臨床狀況？
 - (A) 卵巢衰竭
 - (B) 有基因異常之患者
 - (C) 高齡女性
 - (D) 以上皆是
2. 哪些是目前針對高齡婦女接受卵子捐贈的建議？
 - (A) 植入前先做健康檢查
 - (B) 目前大多數認為 55 歲應為接受卵子捐贈年齡上限
 - (C) 必須一定要精神科醫師評估
 - (D) 選擇單一胚胎植入
3. 針對高齡婦女接受卵子捐贈倫理議題包含哪些層面？
 - (A) 兒童
 - (B) 母親
 - (C) 社會
 - (D) 以上皆是

2020年3月第61期

大齡女子凍卵的效益及安全性

侯詠齡 醫師

高雄榮民總醫院 婦女醫學部



前言

現代女性晚婚晚孕的情況越來越普遍。生殖老化的主要原因在“卵子”的老化（相較之下“子宮”本身老化在臨床上的影響較些微）。女性超過 35 歲卵巢功能、卵子數量及品質就逐漸走下坡。年齡越大，就越難懷孕，且胚胎染色體異常比例越高，著床率越低。從 35 歲到 40 歲，懷孕率會從 50% 下跌到 26%，活產率更會從 39% 逐年降低到 16%。目前社會趨勢也越來越支持以冷凍卵子作為大齡女性之生殖能力的保障。早在 1986 年就已經出現首次解凍卵子懷孕的案例，但是當時的卵子冷凍技術並不成熟，解凍存活率及懷孕率並不理想。但隨著玻璃化冷凍技術的不斷改良，美國生殖醫學會在 2013 年公布的卵子冷凍指引指出，現有的臨床證據證明，成熟卵子在玻璃化冷凍 (Vitrification) 及解凍受精後的懷孕率，與新鮮卵子的表現不相上下，卵子冷凍已不再視為實驗性質的技術¹。所有考慮以凍卵作為生育保留的女性，都應被告知將來以冷凍卵子受孕的懷孕率，效益，費用，及安全性。

冷凍卵子之效益

首先，病人的年齡為諮詢的重要因素。

最適諮詢凍卵的族群為 30 到 35 或卵子庫存量低下的女性。病人端可藉由網站（例如：<https://www.mdcalc.com/bwh-egg-freezing-counseling-tool-efct>）提供之計算方式略估自己接受凍卵的效益（例如：分別在 30 及 37 歲各取 10 顆卵，未來能產生出一個寶寶的機率為 69% 及 50%）。冷凍卵子至活產的成效有限，一顆卵子的活產率不到 7%，且年齡愈大，成效愈低。一些研究考量其中的變數，算出不同年齡層的婦女，要有一個活產所需的卵子數如下：30~36 歲（15~20 顆）；37~39 歲（20~30 顆）；40 歲以上（30 顆以上）²。故 2012 歐洲觀點建議選擇性凍卵盡量在 35 歲前完成，超過 38 歲成功率偏低³。關於由冷凍卵子懷孕後的流產率，在早期的報告結果介於 20~50% 不等。然而，在一篇綜合分析報告了 95 個由冷凍卵子 (slow freezing) 後來懷孕的個案，其中 19 位孕婦後來流產，其流產率 (20%) 和自然受孕的流產率並無差別⁴。

冷凍卵子之安全性

回顧 1986~2008 年所有卵子經由快速玻璃化冷凍而活產的 series reports，胎兒出生後出現先天性構造異常的比例，在快

速玻璃化冷凍為 1.75%；而慢速冷凍 **slow freezing** 為 1.06%，兩者皆沒有超過一般自然懷孕平均值 (3%)⁵。西班牙巴塞隆納的 IVI 生殖中心 **Ana Cobo**，利用該中心龐大的施術資料，進行大規模的回溯性分析，比較使用玻璃化冷凍卵子與新鮮卵子懷孕後的妊娠狀況、生產與新生兒預後。顯示使用玻璃化冷凍卵子，並不會增加產科與周產期的不良事件：妊娠糖尿病、妊娠高血壓、早產、貧血與膽汁鬱積、妊娠週數、出生體重、**Apgar scores**、入住新生兒加護病房率、周產期死亡與產褥期問題發生率，與使用新鮮卵子並無差異。也不會增加先天異常機率⁶。關於胎兒先天性異常及染色體異常的機率，有研究針對冷凍後又在解凍後的卵子進行核型分析 (**karyotyping**)，並無發現異常的染色體⁷。另一個 2007 年的研究以螢光原位雜交技術分析冷凍解凍後的卵子及新鮮卵子分別受精後的胚胎，其非整倍體胚胎的發生率並無差異⁸。且至今並沒有任何報告指出由冷凍解凍卵子受精後的活產新生兒有非整倍體發生率上升的情形。

結論

現今許多女性面臨到延後生育的需求，尤其針對大齡女性，冷凍胚胎或冷凍卵子是可以考慮的方式。冷凍胚胎已經是一個穩定發展的技術，但對於尚未遇到合適對象的女性而言，則必須選擇冷凍卵子。在過去的十年中，冷凍卵子的技術愈趨成熟，至目前為止的報告也證實了它的安全性，因此這項技術已經跳脫了實驗性質，成為可以在臨床上運用的技術，提供大齡女性生育保存。但對於 **late reproductive years** 的族群成本效益目前資料較有限。雖然初步的數據肯定冷凍卵子的安全性，但因截至目前的總活產數量太少，仍然無法確定冷凍卵

子與新鮮卵子或冷凍胚胎比較起來，對於新生兒先天構造或發育異常的發生率是否有絕對的影響。以上尚待未來更多研究證明。

關鍵字

冷凍卵子、玻璃化冷凍、活產率、流產率、非整倍體發生率

參考文獻

1. Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine; Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril.* 2013 Jan;99(1):37-43.
2. Nejat EJ. et al. How many eggs should I freeze? *Fertil Steril.* 2014 Jul;102(1):e3.
3. ESHRE Task Force on Ethics and Law, Dondorp W et al. Oocyte cryopreservation for age-related fertility loss. *Hum Reprod.* 2012 May;27(5):1231-7.
4. Spandorfer SD et al. Outcome of in vitro fertilization in women 45 years and older who use autologous oocytes. *Fertil Steril.* 2007 Jan;87(1):74-6.
5. Noyes N et al. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online.* 2009 Jun;18(6):769-76.
6. Cobo A et al. Obstetric and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes. *Fertil Steril.* 2014 Oct;102(4):1006-1015.e4.
7. Gook DA et al. Fertilization of human oocytes following cryopreservation; normal karyotypes and absence of stray chromosome. *Hum Reprod.* 1994 Apr;9(4):684-91.
8. Cobo A et al. Use of fluorescence in situ hybridization to assess the chromosomal status of embryos obtained from cryopreserved oocytes. *Fertil Steril.* 2001 Feb;75(2):354-60.
9. Karine Chung et al. Fertility preservation for deferred childbearing for non-medical indications. *Uptodate.* Last updated: Jun 14, 2018

測驗題

1. 成熟卵子在玻璃化冷凍(Vitrification)及解凍受精後的懷孕率，與新鮮卵子的表現不相上下。
(A) 正確
(B) 錯誤
2. 使用玻璃化冷凍卵子與使用新鮮卵子相比，會增加產科與周產期的不良事件(妊娠糖尿病、妊娠高血壓、早產、貧血與膽汁鬱積、妊娠週數、出生體重、**Apgar scores**、入住新生兒加護病房率、周產期死亡與產褥期問題發生率)。
(A) 正確
(B) 錯誤
3. 冷凍解凍卵子受精後的活產新生兒，會有非整倍體發生率上升的情形。
(A) 正確
(B) 錯誤

答案：1. (A)；2. (B)；3. (B)

Tibolone 在停經後婦女使用的檢視



李耀泰¹ 陳福民² 郭宗正¹

¹台南郭綜合醫院 婦產部

²台北中山醫院 婦產科

前言

Tibolone 乃一合成類固醇，結構與 gestagen norethynodrel 相似，經吸收在肝臟和小腸代謝後成份為 3 α -OH-tibolone 和 3 β -OH-tibolone（具弱雌激素功用），與 isomer Δ^4 （delta-4-tibolone isoform，具黃體素和雄激素作用）對停經後的婦女症狀，如改善熱潮紅、骨質流失、情緒改變、性功能、異常子宮出血有助益，因此，世界上超過 70 個國家准允使用[1]。Tibolone 代謝物在血漿中 60-90 分鐘達高峰，半衰期約 7 小時。本文特探討停經後婦女使用的效果，和一些特殊情況下的使用知識，以供同仁參考。

對心血管（vasomotor）症狀功效

Tibolone 對改善更年期心血管症狀，效果與低劑量荷爾蒙治療相近。根據 2 篇隨機臨床試驗，每天使用 tibolone 2.5mg（n=847），對改善更年期心血管症狀頻率，較安慰劑為佳，勝算比率 OR（odd ratio）0.42（95% 信賴區間 0.25-0.69）；但在另 2 篇隨機臨床試驗（n=545）與傳統荷爾蒙比較，改善症狀的效果則較少，OR 4.16（95% 信賴區間 1.50-11.58）[1]。然後，在大多數 tibolone 與傳統荷

爾蒙的比較，對改善更年期心血管症狀，無統計上差異[1]。

對生活品質功效

對停經後生活品質的改善，包括緊張不安、睡眠困擾、注意力不集中、疲倦、乏力、缺乏興趣、哭泣和頭痛等，tibolone 的效果較 17 β 雌二醇和安慰劑為佳，特別是在手術後的更年期症狀，機轉可能因 tibolone 含有微量雌激素，更能使 β -內啡（ β -endorphin）正常，促進行為和情緒改善。加上 tibolone 對子宮出血和乳房不適較少，故滿意度更高[1]。

性功能效果

由於 tibolone 含有雌激素和雄激素，能減少陰道乾燥、性交疼痛、外陰痛和搔癢等症狀，改善性功能，包括性激發（arousal）、慾望（desire）和滿意度[1]。因 tibolone 能增加陰道的血流和潤滑，效果亦優於傳統荷爾蒙。在一篇 LISA（Livial International Study Arousal）的研究，共計 503 位、平均 56 歲的婦女，分別予以使用 tibolone 和經皮貼片 E2/NETA（norethisterone acetate），經 24 週，

結果在激發、慾望和滿意度增加，分別為 32% 和 26% ($p=0.023$)，均 tibolone 組表現較佳 [1]。

心血管效果

Tibolone 能減少脂蛋白 (a)[lipoprotein(a)] [註一] 濃度，具抗血管粥狀硬化功效 [2]，然會減少高密度脂蛋白膽固醇，但同時會降低三酸甘油脂和低密度膽固醇。Tibolone 不會影響 C-反應蛋白、血糖、胰島素、C-peptide 和糖化血色素等；亦不影響管狀心臟疾病和靜脈栓塞 [1]。但在 1 篇、平均 68 歲婦女的研究報告，使用 tibolone 會增加中風風險，故不建議使用在 >60 歲的婦女 [3]。

對骨骼功效

Tibolone 能直接作用在雌激素接受器上，可增加骨密度，減少停經後骨骼再吸收，降低脊椎或非脊椎骨折的風險。一研究顯示，使用 tibolone 兩年，可增加脊椎密度 3.8-12% [1]；另一 LIFT 研究 [4]，tibolone 能減少脊椎或非脊椎骨折風險，較安慰劑佳，分別是 43% 和 26%，即能減少每年-每 1000 病患，脊椎或非脊椎骨折分別為 8.6 人和 6.9 人，相對風險 RR (relative risk) 分別為 0.55 (95% 信賴區間 0.41-0.74、 $p=0.001$) 和 0.74 (95% 信賴區間 0.58-0.93、 $p=0.001$)。對停經後婦女，在任何年齡均有效，包括自然後手術後停經。

子宮內膜異位

子宮內膜異位 (endometriosis) 在停經後婦女多會消失，風險約 2.2% [5]。因此，有停經後症狀婦女，仍有子宮內膜異位存在的可能，患者會擔心荷爾蒙治療會持續或轉變為惡

性病灶。近來研究，使用 tibolone 可解決患者不適，又不致使病情惡化 [6,7]。Fedele 等 [6] 研究報告兩側卵巢切除、但仍有殘留子宮內膜異位病灶之患者，並分成兩組：一組每天予以口服 tibolone 2.5mg ($n=11$)、一組每周兩次使用經皮貼片 estradiol 50 mg 和每月使用 medroxyprogesterone acetate 10mg (12 天)。經 12 個月的治療，發生骨盆疼痛在 tibolone 組有 1 位、estradiol 組有 4 位。結論是：停經後有殘留子宮內膜異位者，使用 tibolone 較為安全有效。

子宮肌瘤

有停經後症狀的婦女，如有子宮肌瘤，使用傳統荷爾蒙治療，會有子宮肌瘤增大的風險，而 tibolone 作用較弱，風險較低。Moro 等 [8] 分析 5 篇文章、共 237 位婦女，每天予以口服 tibolone 5mg，並與使用雌激素、黃體素和安慰劑做比較，對肌瘤生長皆無影響。Fedele 等 [9] 研究報告，在 20 位每天使用經皮釋放雌二醇 50 μ g、併每月口服 medroxyprogesterone acetate 10mg，共 12 天，與 15 位每天口服 tibolone 2.5mg 做比較，平均最大肌瘤體積 (cm^3)，前者在服藥前、服藥 6 個月和 12 個月後，分別為 26.8、32.5 ($p<0.01$)、35.8 ($p<0.01$)，後者分別為 28.1、30.2 (nonsignificant)、30.6 (nonsignificant)。因此，停經後婦女如仍有子宮肌瘤，可使用 tibolone 來治療停經後的症狀較為安全。

子宮頸癌

2018 年，Lee 等 [10] 研究報告 70 位、第 IA-IB 期的子宮頸腺癌患者，經根治性全子宮切除、兩側輸卵管卵巢切除和後腹壁淋巴結摘

除，並分成：一組接受 tibolone (n=38)，另一組不接受藥物 (n=32)；前、後組各經平均 60 (12-60)、53 (12-30) 個月的追蹤。結果兩組在無病灶生存率 (p=0.34) 和全部生存率 (p=0.22) 均無統計上差異。結論是：子宮頸腺癌患者於手術後使用 tibolone，用藥安全且可改善生活品質。

子宮內膜癌

Tibolone 因含有 isomer Δ^4 ，具黃體素和雄激素作用，會刺激黃體素接受器，故子宮內膜部會受雌激素的影響，同時可減少子宮出血、子宮內膜增生和腺癌的風險[1]。Wender 等[11]研究報告 16 位停經婦女，在使用 tibolone 12 個月後子宮內膜厚度平均為 4.5mm，較安慰劑組的 4.2mm 為佳，但無統計上差異。Tibolone 組以子宮鏡做子宮內膜切片，多為萎縮性子宮內膜和不足夠的檢體，並無惡性病灶。

但在 Lokkegaard 等[12]超過 900000 位停經後婦女的研究，平均追蹤 9.8 年，罹患子宮內膜癌有 6202 位，有使用 tibolone 者子宮內膜癌發生率 IRRs (incidence rate ratios) 為 3.56 (95% 信賴區間 2.94-4.32)，且使用時間越長風險越高。

乳癌

在動物實驗和體外培養研究中，tibolone 能抑制在乳房組織中 estrone (E1) 變為 E2，因此降低上皮乳房細胞增殖，增加分化程度和自然凋亡 (apoptosis)，故較不易發生乳癌。同時，tibolone 也不會增加乳房組織密度及減少纖維性囊腫的直徑，乳房疼痛也較傳統的荷爾蒙治療為少[1]。然 Beral 等[13]研究報告認

為，使用 tibolone 後罹患乳癌風險 RR 為 1.45 (95% 信賴區間 1.25-1.68、p<0.001)；但在 Engin-Ustum 等[4]在 LIFT 的研究則認為，使用 tibolone 較安慰組則可減少乳癌風險 RR 為 0.32 (95% 信賴區間 0.13-0.80、p=0.02)。現階段的主張，有乳癌病史患者不建議使用 tibolone[1]。

卵巢癌

卵巢癌使用 tibolone 的結果亦不相同。Lee 等[14]研究報告，使用 tibolone 並不會影響上皮卵巢癌的惡化、無病灶生存時間和生存率等；在 Lokkegaard 等[12]的研究報告則認為，使用 tibolone 會增加卵巢癌風險 IRR 為 1.42 (95% 信賴區間 1.01-2.00)，尤其漿液性卵巢癌的發生率更高 IRR 為 2.21 (95% 信賴區間 1.48-3.32)。

大腸癌

在 Engin-Ustum 等[4]的 LIFT 研究中，使用 tibolone 能減少大腸癌風險 RR 為 0.31 (95% 信賴區間 0.10-0.96、p=0.04)。

止血作用

在許多研究中，tibolone 被認為不會增加栓塞風險。使用 tibolone 24 週後，纖維蛋白質 (fibrinogen) 和凝血第 VIIa 因子會下降，而 D-dimer 和纖維蛋白分解物會上升，更且，活性蛋白 C 抗阻比率 (protein C resistance ratio) 會增加，即表示靜脈栓塞的風險低[1]。

副作用

Egarter 等[15]研究報告 1189 位、停經使

用 **tibolone** 的患者，共 4 個月，結果有 6.8% 陰道出血、0.6% 血壓增加、0.7% 小腿水腫、0.7% 靜脈疼痛、0.8% 掉髮、0.3% 青春痘，平均體重增加 0.7kg。結論是：**tibolone** 治療停經症狀有效且安全。

結論

Tibolone 在歐洲使用普遍，可作為更年期症狀和手術後更年期的第一線治療藥物，除能改善心血管症狀和增加骨密度外，對生活品質和性功能改善的效果，更優於傳統荷爾蒙藥物，出現乳房疼痛和子宮出血的機率偏低。但不建議 65 歲以上婦女、及長期使用。現階段，健保仍未給付，如能同意給付，可優先考慮用在治療更年期症狀。

註一：脂蛋白 (a)[Lp(a)] 乃由低密度脂蛋白 (LDL) 以粒子構成，與 apolipoprotein (a)[Apo(a)] 共價 (covalently) 結合，具栓塞和粥狀硬化性質，如能減少，可降低血管硬化和心臟病風險[2]。

關鍵字

Tibolone、更年期、子宮內膜異位、子宮肌瘤

參考文獻

1. Mendoza N, Abad P, Baro F, et al. Spanish Menopause Society position statement: use of tibolone in postmenopausal women. *Menopause* 2013; 20(7): 754-60.
2. Anagnostis P, Galanis P, Chatzistergiou V, et al. The effect of hormone replacement therapy and tibolone on lipoprotein(a) concentrations in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2017; 99: 27-36.
3. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Eng J Med* 2008; 59: 697-708.
4. Engin-Ustin Y, Ustin Y, Turkeiloglu I, et al. Short-term effect of tibolone on C-reactive protein in hypertensive postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 279: 305-9.
5. Punnonen R, Klemi PJ, Nikkanen V. Postmenopausal endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1980; 11: 195-200.
6. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, et al. Comparison of transdermal estradiol and tibolone for the treatment of oophorectomized women with deep residual endometriosis. *Maturitas* 1999; 32: 189-93.
7. Soliman NF, Hillard TC. Hormone replacement therapy in women with past-history of endometriosis. *Climacteric* 2006; 9: 325-35.
8. Moro E, Esposti ED, Borghose G, et al. The impact of hormonal replacement treatment in postmenopausal women with uterine fibroids: a state-of-the-Art review of the literature. *Medicine* 2019; 55: 549.
9. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, et al. A randomized study of the effects of tibolone and transdermal estrogen replacement therapy in postmenopausal women with uterine myomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88: 91-4.
10. Lee SH, Cho YT, Cho KJ, et al. Effect of tibolone on the survival of early stage cervical adenocarcinoma patients. *Obstet Gynecol Sci* 2018; 6(5): 584-9.
11. Wender MCO, Edelweiss MI, Campos L, et al. Endometrial assessment in women using tibolone or placebo: 1-year randomized trial and 2-year observational study. *Menopause* 2004; 11(4): 423-9.

12. Lokkegaard ECL, Mørch LS. Tibolone and risk of gynecological hormone sensitive cancer. *Int J Cancer* 2018; 142: 2435-40.
13. Beral V. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.
14. Lee KB, Lee JM, Yoon JH, et al. The safety of tibolone in epithelial ovarian cancer patients. *Maturitas* 2006; 55: 156-61.
15. Egarter C, Sator M, Berghammer P, et al. Efficacy tolerability, and rare side effects of tibolone treatment in postmenopausal women. *Int J Gynecol Obstet* 1999; 64: 281-6.

測驗題

1. Tibolone 含有下列何種荷爾蒙的作用？
 - (A) 雌激素；
 - (B) 黃體素；
 - (C) 雄激素；
 - (D) 以上皆是
2. Tibolone 可改善下列何種作用？
 - (A) 心血管症狀；
 - (B) 生活品質；
 - (C) 性功能；
 - (D) 以上皆是
3. 下列何種疾病使用 tibolone 能得以改善症狀？
 - (A) 子宮內膜異位；
 - (B) 子宮肌瘤；
 - (C) 多囊性卵巢囊腫；
 - (D) A+B

答案：1. (D)；2. (D)；3. (D)

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信箱：
menopausetw@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

台灣更年期醫學會入會申請書



中文姓名					會員編號		
英文姓名	性別		出生 年 月 日		身分證 統一編號		
學歷				經 歷			
證 書 字 號	醫師證書：醫字第 號						
	專科醫師：專醫字第 號						
	其他：			現職			
通訊處				電 話	(公)：		
住址					(宅)：		
E-mail					手機：		
				傳真：			
會員 類別	<input type="checkbox"/> 基本會員 <input type="checkbox"/> 準會員 <input type="checkbox"/> 相關會員 <input type="checkbox"/> 其他： (說明：)						
貼 相 片 處 (兩吋)	申請人： (簽名蓋章)						
	介紹人：1. (簽名蓋章)						
	2. (簽名蓋章)						
	理事會審查結果						
備	註						
1. 基本會員：	凡國內外認可之醫學院畢業，取得專科醫師執照，從事更年期及停經後有關之醫療保健工作者。						
2. 準會員：	凡國內外認可之醫學院畢業，取得醫師執照，從事更年期及停經後有關之醫療保健工作者。						
3. 相關會員：	凡國內外認可之醫學相關科系畢業，從事更年期及停經後有關之醫療保健工作者。						
4. 基本會員及準會員請附相關證書影本；相關會員請附畢業證書影本							
					申請號碼		



台灣更年期醫學會

The Taiwanese Menopause Society

More info

www.menopause.org.tw