

卵巢早衰臨床治療指引

2016 年歐洲生殖醫學會

奇美醫院 蔡幸君醫師

針對卵巢早衰議題，歐洲生殖醫學會藉由搜尋資料庫(包含 PUBMED/MEDLINE, Cochrane library, PsycInfo)內相關內容，整理擬定此臨床指引，供臨床醫師參考，預計四年後再修訂。其主要內容摘要如下：

- 卵巢早衰定義和臨床表現:

卵巢早衰的診斷首先在 1942 年被提出，目前臨床專家共識用“primary ovarian insufficiency”(簡稱 POI)這個名詞來闡述。其定義為，在 40 歲前喪失卵巢功能(loss of ovarian activity before the age of 40 years)。臨床表現包含月經失調(無月經或月經過少)，同時伴隨血液中 gonadotropin 濃度升高且雌激素濃度低。目前發生率約為 1%，不同種族，發生率不同。

- 如何診斷卵巢早衰:

雖然確切診斷 POI 的標準缺乏，但目前專家共識診斷標準如下，(1)無月經或月經過少至少 4 個月，(2)兩次(間隔四周以上)血液中 FSH 濃度大於 25IU/l。臨床上，小於 40 歲若有月經失調或雌激素缺乏症狀，應進一步檢查排除 POI 診斷。

造成卵巢早衰原因很多，可事先預測的危險因子包含:(1)婦科卵巢手術，(2)生活型態，主要為吸菸，(3)疾病所需之化學治療、放射線治療。如非上述情況，在初步診斷為 POI 後，需要進一步分析 POI 的原因，建議檢查項目如下：

| 檢查項目 | 臨床應用 |
|--|---|
| 染色體/基因分析 | |
| 染色體分析 | 所有非醫源性導致的 POI 都應該做染色體檢查，最常見異常為 Turner syndrome，若發現 Y chromosome 成分，建議卵巢切除 |
| Fragile X premutation test | POI 病人當中有 12~28%為 fragile X premutation carrier，建議所有未明原因 POI 病人當作常規檢查 |
| Autosomal genetic testing | 懷疑有特定基因突變者可做 |
| 抗體檢查 | 檢查時機為 POI 原因未明或懷疑和免疫疾病相關 |
| 21OH-Ab/adrenocortical antibodies(ACA) | 若呈陽性，轉介至內分泌科評估腎上腺功能及疾病 若呈陰性，往後除非有臨床症狀，否則不需重複篩檢 |
| TPO-Ab | 若呈陽性，建議每年追蹤 TSH |

目前仍有 75~90%病人為不明原因 POI。糖尿病和感染篩檢不需常規檢驗，若病人可能因為內、外科治療而導致 POI，在治療前要先對病人做完整諮詢，而吸菸雖然沒有足夠證據支持和 POI 有因果關係，但可能造成提早停經，所以有 POI 風險病人建議戒菸。

另外，針對 fragile X premutation carrier 的女性親屬，皆應提供 fragile X premutation test 且針對以下議題做諮詢：(1)若本身也是帶原者，日後 POI 的風險高，目前並無可以準確預測 POI 的方式，也沒有預防 POI 的治療，(2)因應可能 POI 或提早停經，重新思考家庭計畫以及生育保存是否必要。

- 卵巢早衰的影響：

整體而言，未治療的 POI 和平均壽命減少有關，主要為心血管疾病導致，因此 POI 的病人都應該避免吸菸、規律運動及維持適當體重來降低風險。其他各方面影響如下：

1. 生育的考量：所有 POI 病人皆應告知其自然懷孕機率很低，但若計畫不懷孕，仍須採取避孕措施。目前沒有被證實有效提升卵巢功能及自然懷孕的方式，對想懷孕的病人，接受卵子捐贈是可行的做法。
2. 懷孕的風險：若病人為自然懷孕，其懷孕風險不會比一般人高。若接受卵子捐贈懷孕，視為高危險妊娠。產前染色體檢查是否需要執行，視卵子捐贈者的年紀而定。若子宮之前有接受過放射線暴露，產科併發症機會提高，建議在適當的醫院接受照護。Turner syndrome 的病人懷孕風險極高，包含心臟方面問題，因此，懷孕時需要產科及心臟科醫師共同照護。
所有因 POI 有意願接受卵子捐贈者，受贈前皆需做全面身體檢查，包括血壓、腎功能、甲狀腺功能、腎上腺功能及染色體檢查，確保其健康狀態適合懷孕。若病人先前有接受高劑量 cyclophosphamide，縱膈腔放射線治療，或為 Turner syndrome 病人，需要由心臟科醫師評估其心臟功能是否可承受懷孕。綜合上述檢查結果，若病人懷孕風險極高，臨床醫師需告知其不適合懷孕。
3. 骨骼的健康：POI 會導致骨密度降低，隨之骨折機會提高。改善骨骼健康方式包含：(1)健康生活型態：適度運動、避免吸菸、維持健康體重，均衡飲食，注意鈣和維生素 D 的補充，(2)雌激素補充：可以預防骨質疏鬆、降低骨折風險。診斷 POI 的同時可以做骨密度測量，作為日後治療評估依據。
4. 心血管系統的健康：所有病人在診斷同時及往後每年，建議做心血管疾病風險評估，內容包含血壓、體重、吸菸、血糖及膽固醇等。盡早使用雌激素對病人是有益處的，建議補充至平均自然停經年齡。
5. 其他：POI 的病人，在精神層面及生活品質都可能有負面的影響，需要

適時介入調整。在性生活方面，局部雌激素和潤滑劑使用可改善性交疼痛。若病人有生殖泌尿道症狀，局部雌激素亦可幫助改善。

- 卵巢早衰的治療:

治療基本上以補充賀爾蒙為主，可以改善低雌激素造成的症狀，預防心血管疾病，保護骨骼健康補充。對有子宮的病人，除了雌激素外，需加上黃體素來保護內膜病變。雌激素的補充，17-β estradiol 較佳。開始賀爾蒙治療後需定期評估其效果和副作用。至於雄性素(androgen)的補充，長期影響目前無定論且不建議。

原則上乳癌為治療的禁忌症，而 BRCA 基因突變帶原者如果沒有乳癌病史，進行預防性雙側卵巢輸卵管切除術後，可考慮使用賀爾蒙治療。偏頭痛和高血壓皆非治療禁忌症，但選擇經皮膚吸收的給藥途徑較佳。對於靜脈栓塞高風險病人及肥胖患者，經皮膚吸收的給藥途徑是比較合適的。

- 青春期誘導:

第一階段治療(12-13 歲)宜單用低劑量雌激素，每半年至一年調整劑量，約兩年後達到成人劑量。若較晚診斷或身高非治療的考量，可用較高劑量雌激素治療，經皮膚給藥是較佳的投藥方式，口服避孕藥不適合用來當作青春期誘導治療。給予雌激素兩年後，須加上週期性黃體素使用。

Table III Estrogen substitution therapy in adolescence (adapted from (Bondy and Turner Syndrome Study Group, 2007)).

| Age | Age-specific suggestions | Preparation/dose/comments |
|---------------|--|---|
| 12–13 years | If no spontaneous development and FSH elevated, start low-dose estrogens | 17β-estradiol (E2) Transdermat: 6.25 μg/day ^a E2 via patch Oral micronized E2: 5 μg/kg/day or 0.25 mg/day |
| 12.5–15 years | Gradually increase E2 dose at 6–12 months interval over 2–3 years ^b to adult dose | Transdermal E2: 12.5, 25, 37.5, 50, 75, 100 μg/day (Adult dose: 100–200 μg/day) Oral E2: 5, 7.5, 10, 15 μg/kg/day (Adult dose: 2–4 mg/day) |
| 14–16 years | Begin cyclic progestogen after 2 years of estrogen or when breakthrough bleeding occurs | Oral micronized progesterone 100–200 mg/day or dydrogesterone 5–10 mg/day during 12–14 days of the month ^c |

^aThe lowest dose commercially available E2 transdermal patches deliver 25 or 50 μg/day; it is not established whether various means of dose fractionation (e.g. administering 1/8, 1/6, 1/4 patch overnight or daily or administering whole patches for 7–10 days per month) are equivalent.

^bWith concomitant GH therapy in Turner Syndrome, to achieve an optimal adult height the increase in E2 dose might be relatively slow; while in cases of late diagnosis and for those girls in whom growth is not a consideration, E2 may be started at somewhat higher doses and escalated more rapidly.

^cFor prolonged treatment progesterone, dydrogesterone or medroxyprogesterone are preferred to other progestogens because of their less negative effect on lipid metabolism and less androgenic effects (Lobo, 1987).

- 總結:

此臨床指引雖然許多建議都是專家意見，沒有強烈實證醫學證據，但仍具參考價值，可供臨床醫師參考，往後，針對各個不同的相關議題，期待有更多進一步的研究。

- 參考文獻:

ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency
Hum Reprod. 2016; 31(5):926-37