

# 臺北市立聯合醫院



## 藥劑部藥訊

第九期 十一月號 2005.11.

發行人 譚延輝 編輯 廖宜立

地 址：臺北市大同區鄭州路 145 號 電話：(02)25523234

## Endometriosis

婦幼院區藥劑科主任雷祥鈴

### 一、何謂子宮內膜異位 (Endometriosis)

Endo=Within metri=Uterus  
osis =Condition

指正常只存在子宮內膜層的組織，卻異常的在子宮內膜層以外的地方存活增生，這些子宮內膜組織是活的細胞，會隨著體內的女性荷爾蒙的變化而生長，定期剝落出血，這些剝離的組織及血液往往無法排出或被完全吸收，於是造成各個被侵犯部位的病症，稱之為子宮內膜異位

(Endometriosis)；一般而言正常曾孕婦女 5-10% 的盛行率是廣被接受的數字，若是會經痛、不孕者罹患率則可能高達 80%。

### 二、子宮的構造

人體子宮壁分為三層：

1. 子宮內膜層
2. 肌肉層
3. 漿膜層

### 三、被侵犯部位與症狀

1. 卵巢：造成卵巢血瘤且功能被破壞，當血瘤中血液日積月累會呈褐色粘稠狀，又稱「巧克力囊腫」(Chocolate Cyst)。若血瘤外膜無法支撐而破裂時，經血會流入腹腔及骨盆腔，造成沾黏，是疼痛以及不孕的原因之一；當溢出的經血壓迫尾椎時會造成後腰部酸痛。
2. 子宮肌肉層（即子宮肌腺瘤或腺肌症 Adenomyosis）：經痛、經血過多，壓迫膀胱，造成頻尿腹脹，若子宮後壁與大腸沾黏，會使大腸功能失調，造成便秘或腹瀉，好發於 35 歲以上之婦女。
3. 輸卵管：造成輸卵管腫脹，沾黏不通，導致不孕。
4. 腸道：引起腸沾黏、漲氣、排便不順、腹痛，嚴重者甚至造成腸阻塞，需切除部分腸道。若侵犯直腸、肛門，則會拉肚子、便血。

5. 陰道：不正常出血
6. 膀胱：血尿
7. 鼻腔：流鼻血
8. 肺部：咳嗽、胸痛、咳血
9. 腦：頭痛、不正常放電致癲癇
10. 其他：肚臍、淋巴結、膝蓋、手臂等

#### 四、造成子宮內膜異位之病因理論

1. 經血逆流理論 (Retrograde Menstruation Theory)  
1927 年 Dr. Sampson 提出，指婦女經血逆流回腹腔，其中的子宮內膜細胞會種在各被侵犯的部位，造成子宮內膜異位的病灶。
2. 胚胎細胞理論 (Embryonic Tissue Theory)  
於胎兒的胚胎期 (Embryonic Stage)，其子宮胚胎細胞種在錯誤的位置，造成女性日後的子宮內膜異位。
3. 遺傳基因理論 (Genetic Theory)  
發病的原因來自家族性遺傳。數據顯示，家中母親、姊妹曾患有此症的婦女得此病之機會，是一般婦女的 10 倍。其發病的年齡較早，症狀較嚴重，且治療後復發的機率亦較大。
4. 血液淋巴系統傳遞理論 (Lymphatic Distribution Theory)  
子宮內膜細胞隨著血液、淋巴系統循環而轉移因而可侵犯較遠的器官，如腦、肺、鼻腔……等。
5. 自體免疫理論 (Immune System Dysfunction)

子宮內膜異位症患者的白血球功能異常，致免疫系統無法對種植在子宮內膜層以外的子宮內膜細胞，有效的監視、確認進而加以摧毀，因此讓這些細胞有機會在不該存活的組織中生長，進而發展成子宮內膜異位。

(約 90% 以上的婦女，月經時可在骨盆腔內找到子宮內膜細胞，卻只有 5% 左右發生子宮內膜異位。)

6. 環境影響理論 (Environmental Influence Theory)  
某些化學毒性物質如 PCB、DDT 及 Dioxin，這些環境荷爾蒙於人體內會產生類似荷爾蒙的作用，尤其是 Dioxin。有研究指出，將猴子暴露於某程度的 Dioxin 下，約有 79% 會罹患子宮內膜異位且 Dioxin 的量愈大則級數愈嚴重。

#### 五、子宮內膜異位的分級

美國生殖醫學會 (American Fertility Society; AFS) 依子宮內膜異位病灶的大小、深淺以及骨盆腔局部沾黏的程度，分別計點給分後，分為輕微、輕度、中度、重度四個期別：

分級	點數	部位	自然懷孕機率
輕微內膜異位	1— 5 點	表淺的發生在腹腔、骨盆腔	不變，與常人同
輕度內	6— 15	或深或淺的	70%

膜異位	點	附著於腹腔、骨盆腔、兩側卵巢、子宮後穹隆處	
中度內膜異位	15—40 點	深度的的附著在腹腔、骨盆腔、兩側卵巢、子宮後穹隆處並有沾黏現象	40%— 50%
重度內膜異位	40 點以上	發生於卵巢深部的內膜異位瘤、骨盆腔重度沾黏、子宮後穹隆完全阻塞	<30% 但經過治療可提昇至 40%

## 六、診斷

### 1. 由症狀加上觸診

直腸、陰道內診時會有子宮薦骨韌帶結節、子宮直腸凹陷窩壓痛的情況；腹部觸診時單側或雙側卵巢腫固定不動。

### 2. 生化檢驗

可抽血檢查 CA-125 (卵巢瘤指數)，一般正常值在 35u/ml 以下，若有子宮內膜異位者，約在 100u/ml 上下，若是卵巢癌則可能高達數百或上千。

如果是 500u/ml 以上的巧克力囊腫病人，手術時務必特別小心，應仔細檢查是否有癌症的病灶。手術必須剝離乾淨，且剝下的組織一定要送請病理化驗。此外，CA-125 亦可作為藥物治療是否

有效的指標。

台北榮總曾經統計，該院 15 年來有 26 位子宮內膜異位的患者引發惡性腫瘤，其中 70% 年齡在 50 歲以下，主要發生在卵巢，發生率約 0.7-1%。

### 3. 腹腔鏡檢查

可直接詳細目視腹腔內子宮、輸卵管、卵巢、子宮薦骨韌帶侵犯以及沾黏的程度，若程度許可，亦可同時作剝離摘除治療。

### 4. 超音波

對於深層的子宮肌腺瘤以及巧克力囊腫，可由影像來判斷病灶的位置、範圍與深度。

### 5. 電腦斷層掃描及核磁共振

太昂貴且無特異性，故少用。

## 七、治療

### 1. 腹腔鏡

大約可以切除 5cm 以下的卵巢巧克力囊腫、分開不嚴重沾黏部位，以及燒灼小的子宮內膜異位病灶。

### 2. 開腹手術治療

對於 5cm 以上的大囊腫、面積廣泛的嚴重沾黏或位於子宮直腸凹陷窩才使用。

目的：

- (1) 解除因病灶而引起之疼痛。
- (2) 根除病灶避免擴大。
- (3) 重建生育能力。可於手術後 4 個月測 CA-125 來判斷病灶是否清理乾淨。若無生育的考量，可作根除

性手術，即全子宮及雙側卵巢、輸卵管切除，若保留雙側卵巢，則復發率高。

### 3. 藥物治療

4. 懷孕：輕度或中度子宮內膜異位之患者，還是有不錯的懷孕機會，此時月經停止，Estrogen下降，殘存的子宮內膜病灶可能會自行萎縮消失。

## 八、藥物治療

### 1. 雄性激素(Androgens)

藥物	劑量/用法	療程	作用	副作用
Danazol, Ladogal	400-800 mg/day, (tid)	3-6 月	抑制腦下垂體促進性腺激素 (Pituitary Gonadotropin) 分泌	青春痘、點狀出血、體重上升、多毛症、水腫、抽筋、憂鬱、類似更年期之症狀，最要注意者為骨質疏鬆症以及 HDL ↓ LDL ↑、肝指數上升(此藥懷孕分級為 X 級，用
Gestronone	1. 25~2.5 mg 2. 5mg/ Twice qwk	3-6 月	FSH & LH → Estrogen ↓ → 無月經，停藥 2-3 月後可恢復月經週期	

				藥初期仍可能懷孕，需要避孕，否則會致女嬰男性化，卵巢癌機會增加)
--	--	--	--	----------------------------------

### 2. 黃體素(Progestin)

藥物	劑量/用法	療程	作用	副作用
Provera (Medroxy Progesterone)	10mg/tid	3 個月	抑制腦下垂體促進性腺激素 (Pituitary Gonadotropin) 分泌以及卵巢 Hormone 之產生 →	不規則出血、水腫、噁心、頭痛、情緒低落、疲倦、乳房壓痛
Megestrol Acetate	40-80mg/day (bid or tid)	3 個月		
Orgametril (Lynestrenol)	5mg bid	3 個月		

Duphas ton (Dydro gester one) 10mg/t ab	20-30mg/ day (bid or tid)	3 個月	Estro gen ↓ →無 月 經，可 降低 病灶 的活 性	
---	---------------------------------	------	------------------------------------	--

Duphas ton (Dydro gester one) 10mg/t ab	20-30mg/ day (bid or tid)	3 個月				
Suprem on 0.1% 5.5ml/ vial	短 效 針 劑	500m cg/q 8h	S.C .	4- 6 月	可無 月 經， 停藥 2-3 月後 恢復 月經	

### 3. 性腺荷爾蒙刺激素拮抗劑 (GnRHa;Gonadotropin Releasing Hormone Analogs)

藥物	劑 型	用法 用量	途 徑	療 程	作用	副作 用
Leupli n depot (Leupr olide Acetat e) 3.75mg /vial	長 效 針 劑	3.75 mg /month	S.C . or I.M .	4- 6 月	抑制 腦下 垂體 功能 以及 卵巢 分泌 素 → FSH ↓ LH ↓ → Estr ogen ↓	類似 更年 期之 症狀， 最要 注意 者為 骨質 疏鬆 症以 及 LDL 上升 HDL 下降
Zolade x (Goser elin Acetat e)3.6m g/vial	長 效 針 劑	3.6mg /month	S.C .	4- 6 月	使子 宮內 膜萎 縮， 用藥 4-6 週即	
Lupron (Leupr olide Acetat e)0.2m g/amp	短 效 針 劑	0.2mg/qd	S.C .	4- 6 月		

### 4. 口服避孕藥(Oral Contraceptives)

雖可達到無月經之目的，但內含黃體素及雌激素，恐會刺激病灶之活化，故此種療法比較有爭議性。

### 九、預後

子宮內膜異位口服藥物副作用多且治療後很容易復發，平均每年復發率約 10%，五年後累計復發率達 40% 至 50%；若於手術前用口服藥物治療三個月，可使病灶範圍變小，血流減少有利於病灶切除，手術將所有病灶完全且徹底切除可使子宮內膜異位復發率大大降低，80%的疼痛患者可達五年以上的緩解，懷孕機會也可提高至 60% 到 70%，深層子宮內膜異位病灶是否完全切除可於術後四個月後測 CA-125 作為判斷參考；範圍廣的輕度或中度病灶，經手術與藥物合併治療可加強殘留子宮內膜異位組織的吸收且降低沾黏生成並減少復發機會；根除性卵巢切除手術

後併荷爾蒙治療可一勞永逸，其復發率可降至 0-5%。

## 十、交替療法(Alternative Therapy)

1. 戒除咖啡、酒及香煙。
2. 少攝取糖類、精製食物，多食有機蔬果及粗糙食物。
3. 可補充 B-complex Vitamins, Vitamin E 及硒 (Se)。
4. 熱敷下腹部，按摩、針灸、指壓，緩解不適。
5. 適度運動，瑜珈、太極拳、慢跑、氣功、靜坐及重量訓練。
6. 於經前 1-2 天或經來時服用 NSAID, 可有效緩解子宮內膜異位所帶來的疼痛，如 Ibuprofen、Naproxen Sodium、Acetaminophen、Ketoprofen、Indomethacin、Mefenamic Acid、Acetylsalicylic Acid、Diclofenac Sodium、Cox-2 Inhibitors 等，均是不錯的選擇。

## 十一、展望

子宮內膜異位是一種與免疫系統有關的疾病，如果用免疫調節療法來治療應是痛苦指數較低的可行之道；又根據最新的人類基因圖譜解碼的資料發現，子宮內膜異位者的子宮內膜基因表現與正常者有顯著不同，將來也許可以找出致病基因，加上「基因微陣技術」，進而研擬出更嶄新的治療方法。

## 十二、Referance

1. 藍中基、楊育正：臨床婦產科精

要。

2. 余堅忍：婦科醫學園地。
3. 周金益：Endometriosis。
4. Novak' s 中文版。
5. 中華民國子宮內膜異位婦女協會網站 (www.cgmh.com.tw)

## 子癇前症之治療 (Treatment of Pre-eclampsia)

婦幼院區 彭育美藥師

### 一、前言：

高血壓是妊娠最常見的合併症之一，發生率 5-10%，其中 20% 初產婦及 40% 有血管疾病或慢性腎臟疾病之婦女，會發展成與妊娠有關之高血壓，稱之為子癇前症 (Pre-eclampsia)。

子癇前症對母親的影響：血壓上升、蛋白尿、水腫、及不等程度之組織血液供應受損。

對胎兒的影響：一般認為 Pre-eclampsia 時由於母親血管痙攣收縮致使母親胎盤間血流供給減少，增加了週產期胎兒的死亡率及罹病率。

### 二、高血壓與子癇前症 (Pre-eclampsia)的定義和分類：

(一)、高血壓(Chronic hypertension)：

是受孕前或妊娠前 20 週

及生產完持續 6 週診斷為高血壓稱之，此可能由於原發性高血壓或其他如糖尿病、慢性腎臟病所引起。

1.systolic BP  $\geq$  140mmHg 或  
比起以前基準的紀錄，間隔 6  
小時以上的兩次血壓測量，  
血壓上升  $\geq$  30mmHg。

2.diastolic BP  $\geq$  90mmHg 或  
比起以前基準的紀錄，間隔 6  
小時以上的兩次血壓測量，  
血壓上升  $\geq$  15mmHg。

## (二)、子癇前症

(Pre-eclampsia)：

發生於妊娠 20 週以後，  
出現高血壓伴隨水腫、尿蛋白  
或兩者都有。(尿蛋白的定義  
為：24 小時尿液收集排出之蛋  
白質  $\geq$  0.3g 或任意抽取尿  
液，其蛋白質  $>$  30mg/dl 或用  
試紙測  $\geq$  1+ ) 尿酸值若  $>$   
5.5mg/dl，呈現高尿酸現象也  
有助於診斷，尤其是對以前就  
有蛋白尿的婦女。

正常懷孕血管內 prostacyclin  
會增加，數量為 thromboxaneA2  
的 8-10 倍，prostacyclin 在整個懷  
孕過程可維持血管之擴張，且對  
angiotensinII 有相當大的耐受  
性，但有 pre-eclampsia 之婦女，  
其血管內 prostacyclin 與  
thromboxaneA2 的數量正好逆

轉，而 thromboxaneA2 會使血管  
內皮受損，對 angiotensinII 的敏感  
度增加，使血管收縮，BP 上升，  
及造血系統的改變。

常見的影響為血漿減少，因  
血管內皮受損，導致毛細血管表  
面有裂縫，使液體流到組織中，  
導致局部血液供應減少，而致低  
血容積性疾病 (hypovolemia)、  
hemoconcentration、而使血球比  
容 (hematocrit) 增加；此血漿容  
量減少及血管收縮作用，造成許  
多器官如腎臟、CNS、肝臟等之  
供血不足；又血管內的蛋白質流  
失至尿液中，造成腎臟的二度傷  
害，血漿流到組織中造成非下行  
性之水腫 (如臉、手)，內因性  
之 procoagulants 及 anticoagulants  
的不平衡產生血小板的消耗，造  
成血小板減少症及無法凝固。

pre-eclampsia 可分為  
mild、severe 兩種情形，若臨  
床出現下列情形為 severe，否  
則為 mild：

1.BP 舒張壓  $\geq$  110mmHg 或收  
縮壓  $\geq$  160mmHg

2.Proteinuria  $\geq$  2g in 24hr (2+  
or 3+ upon qualitative  
examination)

3.SrCr  $>$  1.2mg/dl (unless  
previously elevated)

4.Elevated liver enzyme tests

5. Platelet count  $< 100,000/\text{mm}^3$

6. Headache or other visual or cerebral disturbances

7. Epigastric pain

8. Retinal hemorrhage, exudates, or papilledema

9. Pulmonary edema

severe pre-eclampsia 患者如有 HELLP 症狀：患者會出現溶血 (H)、肝酵素上升 (EL)、血小板數目降低 (LP) 的症狀，會威脅母體與胎兒的生命，對有此症狀之患者應穩定病情並立即分娩。

(三)、子癇前症 (Eclampsia)：

符合 Pre-Eclampsia 症狀，同時併發有痙攣

(convulsion)，而此痙攣非由神經系統疾病如癲癇症所引起；可能是因血管痙攣引起腦部血流降低而引起。

診斷為 pre-eclampsia 時，通常要強制住院，臥床休息，治療上必須依據胎兒的成熟度及 pre-eclampsia 的嚴重程度等個別處理，如果 37 週後才出現，延遲分娩的益處很小；若為重度之 pre-eclampsia，即使胎兒未足月，也應中止妊娠。若胎兒的肺部尚未成熟，可以於生產前

24 小時注射 glucocorticoid

(betamethasone) 促進胎兒肺部的成熟度，以降低呼吸窘迫症 (RDS) 的發生；若病人為輕微的 pre-eclampsia 時，胎兒雖未成熟但相當健康，可以每天測量胎動次數，一星期兩次不加壓試驗，每三-四星期超音波觀察胎兒的生長，來評估。對母親的監測為每 4 小時測量 BP、每天用試紙檢查尿蛋白、每星期做兩次之肝功能、血球比容、血小板數量之檢查，每天量體重及尿量並注意臉及腹部水腫的情形，以評估 pre-eclampsia 的嚴重度，及時給予治療。

### 三、Antihypertensive Drug Therapy：

(一)、Methyldopa (Aldomet)：屬於  $\alpha$  -agonist，可減少 sympathetic outflow 而降低 BP，在美國最常使用於治療妊娠高血壓，起始量 750-1000mg/day 分三或四次服用，可增加至 2g-3g/day，懷孕分級為 C，對胎兒的生長與發展沒有影響，副作用為鎮靜、頭昏、要監測對肝的損傷。

(二)、Labetalol (Trandate)： $\alpha$ -and  $\beta$ -receptor antagonist，其好處

為可降低 BP，但不會使胎盤血流減少，降低有 Pre-eclampsia 婦女血小板的消耗，增加胎兒肺部的擴張作用與成熟度。在妊娠後三月期短時間的治療，其安全性與 Methyldopa 一樣且比其他  $\beta$ -blockers 引起較少的 IUGR

(intrauterine fetal growth retardation)，追蹤母親曾經接受此藥治療後，出生 6 個月的嬰兒，其生長與發展都正常；懷孕分級為 C，副作用為姿勢性低血壓、支氣管痙攣。

(三)、 $\beta$ -Blockers：許多  $\beta$ -Blockers 用來治療妊娠之高血壓，包括 atenolol (Tenormin)、metoprolol (Betaloc)、nadolol (Corgard)、pindolol (Visken)、and propranolol (Inderal)；但是由於會有很高機率產生 IUGR 的危險，所以不建議長期使用於治療妊娠高血壓，IUGR 可能是因為  $\beta$ -Blockers 會引起母體與胎兒兩者血管阻力的增加，減少胎盤血流的供應。胎兒出生後的 24-48 小時，應觀察其心跳緩慢、低血壓、低血糖的症狀。atenolol (Tenormin)、nadolol (Corgard)、propranolol (Inderal) 懷孕分級為 C；metoprolol (Betaloc)、pindolol (Visken) 懷孕分級為 B。

(四)、Calcium Channel

Blockers：如 Nifedipine (Adalat、Coracten)，常常用於治療妊娠之高血壓，可安全用於妊娠的任何一個 trimester，懷孕分級為 C。

(五)、Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACE Inhibitors)：因為會致畸胎，造成胎兒或新生兒的不健康及死亡，如羊水過少、胎兒或新生兒腎臟疾病、肺臟發育不全及 IUGR；同樣的 AngiotensinII-receptor antagonists 不可用於治療妊娠之高血壓。

(六)、Diuretics：不建議用於 Pre-eclampsia 之高血壓治療，因有可能進一步減少子宮內胎盤的血流，可能可治療肺部水腫或鬱血性心衰竭。若在受孕前即已使用此藥治療 Chronic hypertension 者，可能可繼續使用此藥。

#### 四、Acute Treatment of Severe Hypertension

(一)、Hydralazine：因其直接作用於動脈平滑肌擴張，最常用於治療妊娠快速降壓，hydralazine injection (Apresoline) 是首選，其會因心輸出量增加，產生心跳加速，但心輸出量的增加可維持因 BP 降低而減少的血流。

hydralazine injection 5mg IV push 1-2 分鐘，然後每 20-30 分鐘 IV

5-10mg，直到劑量累積至 20mg；每 15 分鐘測量一次病人的 BP，目標為舒張壓 < 105 但 > 90mmHg，BP 若降得太低，會危及胎兒的生命。其 onset 為 10-20 分鐘，duration 為 3-6 小時，所以其間隔給藥不可短於 20-30 分鐘，以避免藥物 accumulation。副作用為噁心、嘔吐、心跳加速、臉潮紅、頭痛及顫抖。

(二)、Labetalol：當使用 hydralazine 無法將 BP 降至理想的範圍或因其副作用無法忍受時，可以每 10 分鐘 IV 給予 20，40，80mg 劑量增加至 300mg 或舒張壓 < 100mmHg。其 onset 只有 5 分鐘，10-20 分鐘藥效達到最高點，duration 為 45 分鐘到 6 小時。副作用較少被報導，因為不會降低子宮內胎盤的血流，不會增加胎兒死亡率，也較少剖腹產。

(三)、Nifedipine：可以口服是其優點，有強力的降壓效果且不會降低子宮內胎盤的血流，也不會降低胎兒心跳。每 30-60 分鐘給 10mg/cap，直到舒張壓 < 110mmHg，如果有突發性之低血壓，可以 IV 給予 Calcium gluconate or chloride；特別注意當 Nifedipine 與 magnesium sulfate 必須同時使用時會有藥物交互作用，引起低血壓及四肢痙攣、吞

嚥困難、呼吸不順暢、頭抬不起來等之神經肌肉組斷作用 (neuromuscular blockade)，停用 magnesium sulfate 25 分鐘後才恢復。

## 五、Magnesium Sulfate Therapy

magnesium sulfate 為一強力腦部血管擴張劑且會增加血管內皮擴張劑如 prostacyclin 之合成。當妊娠中 eclampsia、生產期間及生完 24 小時為避免痙攣的發生，都以此治療；IM、IV 都有效，IM 時先將 50% 的溶液 10g 分兩次注射於兩邊屁股的外側，接著每 4 小時 IM 5g；若為 severe pre-eclampsia 可另外加一個劑量 IV 4g 20% magnesium sulfate solution 5-15 分鐘。IV loading dose 4-6g 然後繼續 IV infusion 2g/hr，是美國最常用的方法，當 IV loading dose 6g 然後繼續 IV infusion 2g/hr 時，magnesium 血中濃度維持在 4-8 mg/dl。

以 magnesium sulfate 治療時為防副作用的發生，須監測深層肌腱反射 (patellar reflex)、呼吸速率、以及尿量。每次肌肉注射前及連續給藥的每一小時，都要測 patellar reflex，呼吸速率 > 12 次/分鐘，尿量每 4 小時最少 100ml。當 magnesium serum conc 為 9-10mg/dl 時 patellar reflex 首先消失，conc 為

15-17mg/dl 時，出現神經肌肉阻斷及呼吸抑制，conc 為 30-35mg/dl 時心臟停止跳動；若出現 hypocalcemia 及 hypocalcemic tetany，可注射 Calcium gluconate 10%，1g（10ml）慢慢 IV push 超過 3 分鐘，作為解毒劑。

#### 六、結語：

若妊娠達 37 週、胎兒成熟且子宮頸適合，可考慮催生。若給予治療後、舒張壓仍持續上升者，也要催生。在輕微的 pre-eclampsia 患者，其胎兒評估正常，而子宮頸不適合催生者，可追蹤妊娠週數達 37 週以上，不必急著催生。總之，對於每位患者的療法選擇是因人而異。

#### 七、Reference：

Applied Therapeutics：The  
Clinical Use Of Drugs

臨床婦產科精要：藍中基醫師  
校閱、楊育正醫師主編