



多囊性卵巢症候群

許維邦¹ 蕭培靜² 李佳容¹

前言

多囊性卵巢症候群(Polycystic ovarian syndrome, PCOS)是生育年齡婦女最常見的生殖內分泌病變。文獻評估在生育期婦女盛行率達5-10%。PCOS的發作經常始於青春期的。典型臨床症狀是由於卵巢慢性無排卵(chronic anovulation)和分泌過多的雄性素(androgen)所導致一連串臨床病變。PCOS的研究可以回溯至1921年Archard和Thiers發現了婦女男性荷爾蒙過多和碳水化合物代謝異常有關，並稱之為“有鬍子女人的糖尿病”。1935年Stein和Leventhal兩位學者發現了多囊性卵巢(Polycystic ovaries, PCO)與肥胖，閉經(amenorrhea)和多毛症(hirsutism)有關並開啟了PCOS研究先河。隨著醫學進步，1980年代Burghen等學者更證實高胰島素血症(hyperinsulinemia)及胰島素阻抗(insulin resistance)和PCOS有關。甚至Legro RS等學者在2001年提出：PCOS病患年齡至40歲時，可能有高達40%病患不是罹患了糖尿病就是有口服葡萄糖耐糖試驗異常。因此，PCOS除了會造成生育期

婦女月經失調、多毛、痤瘡與不孕之外；長期而言，更會威脅病患代謝功能，導致糖尿病和心血管病變，嚴重威脅到婦女同胞健康，所以全體家醫科醫師都必須了解並參與PCOS的診治和研究。

致病機轉

由於PCOS是一種異質性疾病，目前尚未找出真正致病因子和機轉。學者認為是由多重因子共同造成卵巢解剖學上的變化和生殖內分泌功能異常，並且無法簡單地歸咎於卵巢或中樞神經系統病變。女性正常生理週期需要下視丘、腦下腺、卵巢和子宮內膜間一連串複雜的交互回饋作用。甚至即使有正常生理週期並不表示一定有排卵。目前有兩項因素：(1)不適當的性腺刺激素釋放激素(gonadotropin releasing hormone, GnRH)分泌頻率異常所誘發持續性的黃體激素(leuteinizing hormone, LH)上昇和(2)胰島素阻抗(insulin resistance)增加，是PCOS患者所共通異常。可能因為體重增加，胰島素功能先天缺陷或是胰島素接受體異常導致胰島素阻抗而胰島素分泌增加，高胰島素血症可增強LH對於卵巢鞘膜細胞(theca cell)增生作用和第二型似胰島素生長因子

1 澄清綜合醫院 平等院區家醫科

2 中山醫學大學附設醫院內科

關鍵字：Polycystic ovarian syndrome (PCOS)



(insulin-like growth factor-II, IGF-II)分泌增加並可抑制肝臟血清性腺荷爾蒙結合球蛋白(sex-hormone binding globulin, SHBG)和似胰島素生長因子結合蛋白I型(insulin-like growth factor binding protein I, IGFBP-I)製造。導致於第一型胰島素生長因子(IGF-I)濃度增加，IGF-I和高胰島素血症皆可增強LH對於卵巢鞘膜細胞之作用，最後導致於游離睪固酮(free testosterone)，雌素一醇(estrone) 和游離雌素二醇(free estradiol)增加而表現出臨

床上濾泡萎縮、月經異常、不排卵、多毛症、子宮內膜增生病變和胰島性阻抗相關之代謝症候群(metabolic syndrome) (圖一)。

PCOS和青春期之關係，目前研究顯示，胰島素阻抗和高胰島素血症是青春期的一種正常現象，此有助於軀體之生長和使卵巢具有排卵功能。然而如果荷爾蒙分泌變動過度異常，表現出過度青春變化的狀態(hyperpuberty)，將使正常青春發育朝向病態PCOS發展。至於分子生物

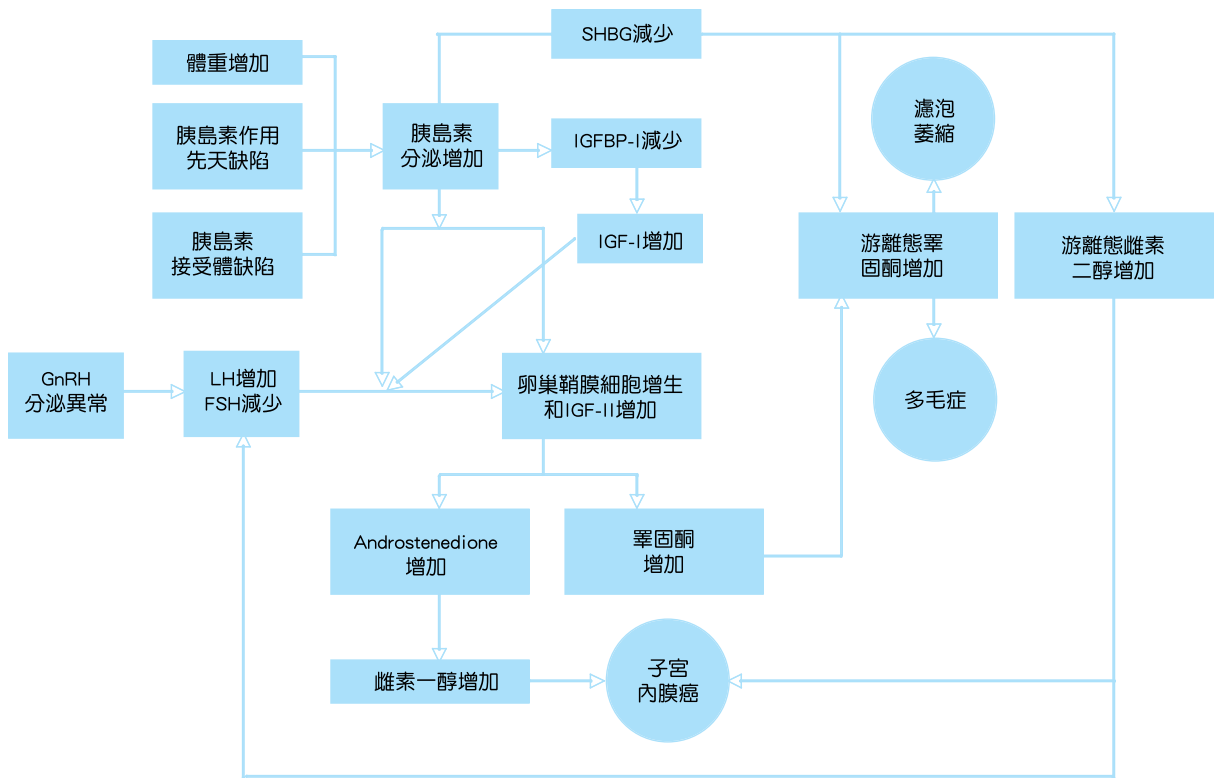


圖1 PCOS可能致病機轉 (資料來源：Leon Speroff, Robert H, Glass, Nathan G, Kase: Clinical Gynecologic endocrinology And infertility 6th ed. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins 1999:509.)



學基因研究目前大多著重於和類固醇之合成與作用有關之基因，與醣類之代謝與利用有關之基因，和與性激素作用及調控有關之基因之研究，希望有朝一日能夠解開基因和PCOS之謎。

臨床表徵

PCOS的臨床表徵，我們可以就以下三方面來討論。

(一) 雄性素過多

臨床上雄性素過多常會表現出多毛症、痤瘡、油性皮膚和其他男性化(virilization)變化。雄性素過多並不同於多毛症或痤瘡。很多亞洲地區小姐有雄性素過高現象，但並無任何皮膚多毛變化。同時多毛症本身並不是毛髮出了問題，其實它反應出週邊毛囊組織中的 5α -還原酶(5α -reductase)活性增加有關。 5α -還原酶可將睪固酮轉變為更具活性的DHT(Dihydrosterone)。導致於雄性素敏感區域(如大腿內側、臀部、胸腹部中線、乳暈附近、上臂、上背、下巴和上唇)長出過多男性模式毛髮。至於PCOS所合併痤瘡主要發生在臉部、恥骨聯合上方、胸部、大腿內側和會陰部。對於臨床上療效不佳女性痤瘡患者更需考慮是否有合併PCOS。

(二) 月經異常與不孕症

PCOS合併之月經異常，通常自青春早期即持續存在著。月經異常程度可從很輕

微月經失調至閉經(amenorrhea)。由於濾泡萎縮和慢性不排卵導致子宮內膜長期處於未受黃體素制衡之高動情素環境下持續增生，最後造成子宮內膜大量不規則剝落和出血，即所謂動情素突破性出血(estrogen breakthrough bleeding)。長期而言，更會造成子宮內膜不正常增生甚至子宮內膜癌。慢性不排卵就會懷孕困難，縱使懷孕也較容易流產。整體而言，生育期婦女，閉經最常見原因是懷孕，其次是PCOS(約佔30%-40%)。

(三) 代謝異常

PCOS病患往往合併高胰島素血症、血脂肪異常和高血壓，尤其在合併肥胖之PCOS病患更明顯。約有50%PCOS患者合併肥胖，但不論胖瘦，PCOS患者皆合併有胰島素阻抗增加情形。在40歲時，約有40%肥胖型PCOS患者不是有了口服葡萄糖耐糖試驗異常就是罹患了第二型糖尿病。胰島素阻抗增加在皮膚上還另有一個非特異性表徵：黑色棘皮症(acanthosis nigricans)，可於頸部、腋下、胯下或有皺摺皮膚處，呈現過度色素沉著(hyperpigmentation)的現象。PCOS患者所合併脂質異常包括：增加低密度脂蛋白膽固醇和三酸甘油脂並降低高密度脂蛋白膽固醇。

診斷

由於PCOS是一個症候群，世界各地學者有各種不同的診斷標準。最近一次診



斷共識研討會是2003年在荷蘭Rotterdam所舉行PCOS 診斷和對健康長期危害之共識營。修正後PCOS之診斷標準如表1。臨床診斷時，病史中須了解是否有月經異常、不孕症和雄性素過多癥候，尤其須注意和時間相關性。PCOS之月經異常，通常自青春期的就一直持續存在。排卵次數減少或不排卵以一年排卵次數少於八次作標準。PCOS患者合併之多毛症或是痤瘡通常是慢慢形成，如果臨床表現出快速男性化癥候，就必須小心排除是否合併有雄性素分泌腫瘤。另外也必須排除多毛症是否是藥物使用之副作用(如Dilantin, Depakote, Cortisone, Danazol, Ragaine等)。理學檢查須注意是否有痤瘡(並須了解是否不易治療)、多毛症和

其他男性化徵候(如聲音低沉、陰蒂變大、黑色棘皮症)。如有雄性肥胖(android obesity)，更是PCOS特徵之一。多囊性卵巢定義是在一個卵巢有數目在12個以上，直徑在2-9mm之間濾泡，並且或合併有卵巢體積增加現象(>10mL)。婦科超音波檢查時間大多安排在月經週期濾泡早期，約在月經第3-5天。操作時儘量使用陰道超音波(尤其是肥胖患者)並可同時篩檢是否合併子宮內膜病變。實驗室男性荷爾蒙檢查依Rotterdam PCOS共識會議結論主要是檢驗游離睪固酮。檢驗dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS)或許對排除腎上腺腫瘤有所幫助，但目前資料顯示實際臨床表徵才是研判是否合併腫瘤之最佳指標。至於胰島阻抗的檢驗目

表1 PCOS修正後診斷標準(根據2003年Rotterdam共識)

以下三項需至少合乎二項

1. 排卵次數減少或不排卵(Oligo- or anovulation)
2. 臨床上和/或生化上有高雄性素癥候(clinical and/or biochemical sign of hyperandrogenism)
3. 多囊性卵巢(Polycystic ovaries)

並排除其他病因(先天性腎上腺增生, 雄性素分泌腫瘤, 庫欣氏症候群)

[and exclusion of other etiologies (congenital adrenal hyperplasia, androgen-secreting tumors, Cushing syndrome)]

表2 PCOS病患其新陳代謝症候群之診斷標準 (5項須超過3項)

危險因子	臨界值
1. 腹部肥胖 (腰圍)	>88cm(亞洲人>80cm)
2. 三酸甘油脂血症	≥150mg/dL
3. 高密度脂蛋白膽固醇	≤50mg/dL
4. 血壓	≥130/≥85
5. 口服葡萄糖耐糖試驗(a或/和b異常)	
a) 空腹血糖	110-126mg/dL
b) 2小時血糖	140-199mg/dL



前尚無共識。另外PCOS患者合併罹患新陳代謝症候群之診斷標準請參考表2。

治療

PCOS治療的主要目標是減輕體重，抑制高雄性素以改善多毛症和痤瘡，恢復正常月經和子宮內膜保護。對於有生殖需求患者更須恢復排卵功能，以利受孕，同時偵測與追蹤因PCOS可能引發代謝疾病如糖尿病、高血脂、心血管疾病。PCOS患者約50%合併有肥胖症，這些患者經由生活型態改變(life style modification)，縱使體重只減輕5%，就能有機會回復正常排卵功能，改善多毛症和痤瘡，降低胰島素抗性並改善代謝異常。而且生活型態改變也是目前唯一證實能夠降低PCOS患者罹患第二型糖尿病和心血管疾病之因素。所以對於肥胖型PCOS患者的治療，最重要的是良好的溝通，藉由生活型態改變達到減重和持續不復胖的狀態，那麼很多PCOS患者就可不藥而癒了。

(一)多毛症和痤瘡

多毛症和痤瘡皆是雄性素過高的臨床癥候。治療目標是降低雄性素濃度，增加SHBG濃度，必要時再除毛。低劑量口服避孕藥(動情素小於50ug)為首選藥物。避孕藥中動情素成分會增加血清SHBG濃度，降低游離睪固酮濃度，並且避孕藥當中黃體素成分會直接抑制 5α -還原酶的活性，並和雄性素競爭接受器結合位置，經由上述種種不同機轉，

達到抑制雄性素活性的目的。如此就可以調整生理週期，促使子宮內膜週期性剝落，改善多毛症與青春痘。對無懷孕壓力病患，口服避孕藥是一理想治療方式。然而如果使用口服避孕藥有禁忌或是不想使用者，可選用單獨含黃體素藥物medroxyprogesterone(Provera)也可達到和口服避孕藥一樣的療效。通常是先使用口服避孕藥半年以抑制新毛髮生長，此時再配合電解除毛(electrolysis)去除久已存在之舊毛，對於多毛症可達到最佳治療效果。當口服避孕藥使用六個月而效果不佳時，可加上抗雄性素藥物合併治療。(spironolactone為首選，其次是finasteride)。抗雄性素藥物致畸胎性危險性高，服藥期間務必採取有效避孕方式。治療效果仍然不彰時，最後可考慮再加上性腺激素促進素類似物(GnRH analogue, GnRHa)。對於肥胖合併嚴重多毛症PCOS患者也有不錯療效。但使用昂貴GnRHa一旦達到最佳療效，即可停用並接著採用口服避孕藥或抗雄性素藥物做維持治療。藥物通常使用1~2年停藥。臨床上再觀察是否有恢復排卵功能，如果依舊不排卵，高雄性素血症將會延遲半年至2年才又發生。對於臉上青春痘除了使用上述藥物治療，更可依是否感染情形給予口服及外用抗生素，並可搭配維他命A酸使用(須避孕)，治意臉部衛生及清潔，減少紫外線曝曬和維持正常作息以達到最佳療效。

(二)不孕症



當肥胖型PCOS患者有不孕症困擾時，應首先考慮減重，再考慮藥物治療。在美國，自從1967年之後，刺激排卵藥物clomiphene citrate (CC)因其價格便宜，使用方便，效果不錯，一直是PCOS患者誘發排卵之主要藥物。CC本身具抗雌激素(antiestrogen)的作用，但也有微量雌激素之作用。CC可以與下視丘與腦下垂體之雌激素接受體長期結合，因而阻斷體內雌激素之作用，導致腦下垂體大量分泌濾泡刺激素(follicle stimulating hormone)，因此在月經濾泡初期使用CC可以促進濾泡成長成熟而排卵。PCOS患者使用CC約有80%可達到排卵目的，但由於CC本身有抗雌激素作用，導致懷孕率約只有50%。CC使用劑量和患者體重有關。通常CC使用劑量如果超過了150mg或已有了3個排卵月經週期，但仍未懷孕或合併使用胰島素增敏劑(insulin sensitizer)如Glucophage或Avandia仍無法懷孕，建議轉介至生殖內分泌專家接受進一步治療。可能會進一步使用GnRH，人類停經後性腺刺激素(human menopausal gonadotropin)等針劑治療，必要搭配腹腔鏡卵巢鑽洞手術。

(三)改善胰島素阻抗

由於胰島素已被證實可刺激卵巢雄性素分泌，因此利用提高胰島素敏感度的胰島素增敏劑以改善胰島素阻抗，促使體內的胰島素濃度下降，目前已成為治療PCOS的另一趨勢。有些作者認為所

有PCOS患者都需使用，尤其是想要懷孕患者。胰島素增敏劑可搭配其他藥物合併治療。通常治療2至3個月後，即可見療效，包括體重減輕、月經週期較為正常、改善多毛症、青春痘和黑色棘皮症、回復排卵能力，並降低三酸甘油酯與低密度脂蛋白膽固醇。Glucophage是最常使用製劑使用時有非常少數人會發生乳酸血症(lactic acidosis)，對於肌酸酐大於1.5的腎臟功能不佳者，更應小心謹慎使用。一般劑量由500mg/天漸增至1500mg/天，分次使用，必要時可增加至2000-2500mg/天。服用glucophage時，最好能同時補充葉酸和維他命B₁₂。

結論

PCOS在生育年齡婦女是盛行率相當高的疾病，並且會危害到婦女身心健康。本著全人照護理念，在看診生育期婦女時，不論其症狀、主訴如何，PCOS皆應是我們必須念茲在茲並加以排除之共病診斷。尤其是月經不規則、肥胖、多毛症、不孕症、難治瘰癧或是新陳代謝症候群患者，更須列為鑑別診斷選項之一。對於肥胖型PCOS患者，當然以生活型態改變的減重治療是最好也最有效的初步治療。必要時可再搭配藥物和手術，幾乎都已能夠有效地治療PCOS相關的不孕症、月經異常、多毛症等。對於較難處理之不孕症或多毛症患者，基層醫師須適時轉介至生殖內分泌專科或皮膚專科接受進一步診治。至於如何降低PCOS患者罹患糖尿病和心



血管疾病危險，目前唯一有定論的是藉由生活型態改變(飲食和運動)降低其危險。更由於PCOS和基因遺傳相當有關連，必要時我們甚至必須介入評估PCOS患者，其兄弟姐妹是否有葡萄糖耐受不良和胰島素阻抗情形，以早期發現，早期治療，達到全家皆健康目的。

參考資料

1. Chang RJ: A practical approach to the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:713-7.
2. Hill KM: Update: The pathogenesis and treatment of PCOS. *Nurse Pract* 2003; 28:8-17.
3. Aherne SA: Polycystic ovary syndrome. *Nurs stand* 2004; 18:40-4.
4. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group-. *Fertil Steril* 2004; 81:19-25.
5. Leon Speroff, Robert H, Glass, Nathan G, Kase: *Clinical Gynecologic endocrinology And infertility* 6th ed. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins 1999:487-513。
6. 張敬仁，張文道，張文翰等：多囊性卵巢症候群肥胖患者經生活型態改變減重治療後病情改善一病例報告。台灣家醫誌 2002;12:87-96。
7. Futterweit W: Viewpoints on polycystic ovary syndrome. *Endocrine News* 2004; 29:18.