



卵巢過度刺激症候群之診斷與治療

莊宗憲^{1,2}



前言

在治療不孕症時，對於因促性腺激素分泌不足導致性腺機能減退而抑制排卵(hypogonadotropic hypogonadal anovulation)之婦女，醫師常用基因重組濾泡刺激(recombinant FSH, rFSH)誘導排卵，於濾泡成長至足夠大時，使用人類絨毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)來誘導卵成熟並刺激排卵，最常見之併發症是多胞胎妊娠(multiple gestation)與產生卵巢過度刺激症候群(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)。多胞胎妊娠會在婦產科經由超音波診斷並提供適切之追蹤治療，而卵巢過度刺激症候群患者，其症狀可由輕微(如腹部不適、噁心、嘔吐)至嚴重致死(如休克、栓塞)，因此有可能患者在輕微症狀時會到一般基層診所就醫，本文藉由回顧卵巢過度刺激症候群之診斷與治療，提供給基層醫師參考。

1 國軍松山總醫院家庭醫學科總住院醫師

2 行政院衛生署金門醫院家庭醫學科主治醫師

關鍵詞：ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS, human chorionic gonadotropin, hCG

卵巢過度刺激症候群之盛行率

根據一份研究發現，在11,300次以hCG誘導排卵的過程中，有3.1-6%發生中度OHSS，有0.25-1.8%發生重度OHSS。而也有研究發現當不孕症婦女產生OHSS時，將來懷孕的機會比沒有者提高三倍，同時有提高多胞胎妊娠之機會，因此對長期為不孕症所苦之夫妻，OHSS是一種甜蜜的負擔。

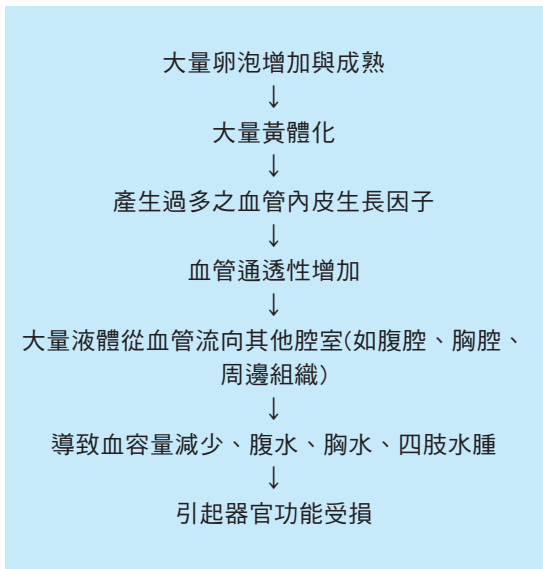
卵巢過度刺激症候群之病理學

一般認為OHSS之成因，可能與外在給予促性腺素(gonadotropin)、內生性黃體刺激素(LH)增加或濾泡刺激素(FSH)受體突變有關。臨床上發現在接受外在hCG或促性腺激素之婦女，若停用hCG則OHSS會減少發生；若已發生懷孕，隨著內生性hCG升高，持續刺激卵巢，則OHSS期間可能拉長且症狀較嚴重。此外，當卵巢被過度刺激後，將造成體內存在大量多種荷爾蒙之狀態，引起卵巢腫大，使血管內皮生長因子(VEGF)產生過多而導致血管通透性上升【血管內皮生長因子(vascular endothelial growth factor,



VEGF)為一種很強之血管生成物，可透過VEGF專一接受器(KDR & flt-1)對血管上皮細胞產生專一的促進作用；血管增生同時，血管通透性也會增加。】，導致體液由血管內流至血管外而形成腹水、肋膜積水、四肢水腫，造成病人有腹脹、嘔吐、呼吸困難等症狀，其他更危險之併發症包括血管栓塞、腎功能受損（病理機轉如圖1）。

圖1 卵巢過度刺激症候群之病理機轉



資料來源：參考資料4。

卵巢過度刺激症候群之危險因子

1. 年輕<35歲之婦女，可能因促性腺素之接受器數目較多，產生過多之濾泡反應。
2. 多囊性卵巢症候群婦女(polycystic ovary syndrome, PCOS)。
3. 給予較高劑量之人類絨毛膜促性腺激素。
4. 血中雌二醇濃度值較高(E2濃度高於4000pg/mL)。
5. 卵巢濾泡數過多(>20個)。
若存在危險因子越多，將來發展成OHSS之風險就越高。

卵巢過度刺激症候群之臨床症狀與分級

分級

關於卵巢過度刺激症候群發作時間，一般婦女在接受人類絨毛膜促性腺激素注射後3~7天開始出現，月經快來時症狀會自然消失；但若懷孕，則OHSS可能一直持續6~8週妊娠期。臨床上依患者之症狀、理學檢查與檢驗數據可分為三級：

第一級：輕度卵巢過度刺激症候群(Grade I, mild hyperstimulation)，患者無明顯症狀，超音波可發現兩側卵巢腫大(<5公分)；抽血檢查可見血清雌激素E2>1500 pg/ml、血比容Hct<45%。

第二級：中度卵巢過度刺激症候群(Grade II, moderate hyperstimulation)，最早徵狀為體重快速增加3公斤以上，超音波檢查可發現卵巢腫大(5~12公分)與少量腹水，臨床上伴隨腸胃道症狀(腹部不適、噁心、嘔吐、腹瀉等)，尿中雌性素(estrogen)>150 μg/24hr。

第三級：重度卵巢過度刺激症候群(Grade III, severe hyperstimulation)，超音波檢查



卵巢腫大(>12公分)，可能合併有腹水、電解質不平衡(低血鈉、高血鉀)、肋膜積水、血液濃縮、血比容>45%以上等併發症，嚴重患者可能出現低血容性休克(hypovolemic shock)、栓塞、血管內瀰漫性凝血反應(disseminated intravascular coagulation, DIC)、腎功能受損、成人呼吸窘迫症候群(adult respiratory distress syndrome, ARDS)等現象。

臨床症狀

卵巢過度刺激症候群之臨床表現整理如表1，並將較嚴重之症狀分別敘述如下：

1. 肺部臨床症狀：嚴重OHSS婦女因腹水、肋膜積水增加，間接限制橫膈膜下降與肺部擴張，造成肺膨脹不全與通氣異常，最後產生低血氧(hypoxemia)。此外，研究發現嚴重OHSS患者還可能併發肺炎(佔4%)、肺栓塞(佔2%)與成人呼吸窘迫症候群(佔2%)，臨床表

現包括呼吸困難、呼吸急促、低血氧、低碳酸血(hypocarbica)、呼吸性鹼中毒合併代謝代償(respiratory alkalosis with metabolic compensation)。

2. 腹水：一般腹水嚴重程度將直接反應在婦女體重之增加，尤其是接受hCG誘導排卵後，若體重增加3公斤以上，則更要懷疑此病。通常嚴重OHSS患者體重在5-10天內會增加15-20公斤，而腹水增加將引起腹腔內壓力增加，除了造成產婦不適外，嚴重者將會影響產婦血液循環(如阻礙腎靜脈流出)與損害肺功能造成低血氧。

3. 血栓併發症：血栓形成是OHSS罕見但嚴重之併發症，它可能發生在動脈(佔25%)、靜脈(佔75%)且導致中風或死亡。雖然OHSS引起血栓之成因尚未完全明瞭，但推測可能與高濃度之雌激素(estrogen)引起血液濃縮(hemoconcentration)、高凝血狀態(hypercoagulation)有關。危險因子包

表1 卵巢過度刺激症候群之臨床表現

影響器官或檢查異常	症狀或臨床表現
腸胃道	脹氣、噁心、嘔吐、腹瀉、腹水
呼吸道	呼吸短促(shortness of breath)、肋膜積水、成人呼吸窘迫症候群
泌尿道	少尿
心血管	心包膜積水
血液疾患	高凝血狀態與血栓形成(thrombosis)、血液濃縮(Hemoconcentration)
實驗室檢查異常	白血球增加(leukocytosis)、低血鈉、高血鉀
其他	昏睡(lethargy)、體重快速增加

資料來源：參考資料2。



括遺傳體質(如抗凝血酶Ⅲ缺乏、蛋白質C或S缺乏)與正在使用口服避孕藥，因此有些治療不孕症之醫師在開始給予藥物刺激排卵前，會先抽血檢查相關危險因子。

卵巢過度刺激症候群之預防

目前OHSS最好之預防方法為停用hCG，以避免卵巢過度刺激。防止OHSS發生之關鍵是誘導排卵治療的經驗與確認OHSS危險因子，包括血清雌二醇值(E2)快速上升或濃度超過2500 pg/ml、出現多顆中等大小之濾泡等，同時建議所有正在接受hCG誘導排卵之婦女，定期接受陰道超音波與血清雌激素檢查。

卵巢過度刺激症候群之治療

由於OHSS為一自限性疾病，通常從症狀開始至緩解，約10-14天。一般採用支持性療法，利用生理食鹽水來補充血管內之水份與電解質，利用白蛋白及聚合葡萄糖等大分子來增加血管內之膠體滲透壓(oncotic pressure)以減少症狀持續惡化。若患者有懷孕，甚至是多胞胎懷孕，則OHSS可能會逐漸加重，需要密切追蹤。對於上述治療無效或是產生寡尿現象之患者，可考慮超音波導引抽取腹水、肋膜積水，用抗凝血劑來改善血液濃縮以預防血管栓塞，若病情危急且各種治療方法皆無效時，必須考慮作子宮搔刮術來中止妊娠。

基層醫師在門診之處理原則，一般輕度至中度OHSS患者可在門診追蹤觀察，適時給予口服止痛藥、止吐藥以緩解患者症狀，完整理學檢查、腹部超音波追蹤(確認腹水有無增加、卵巢是否變大)、抽血檢查(CBC, Na, K, E2, GOT/GPT, BUN/Cr)與胸部X光(排除肋膜積水、肺炎)。充分給予病患衛教，並建議病人：

1. 避免身體過度活動與性行為(可能引起卵巢扭轉或卵泡破裂出血)，維持適度運動避免長期臥床(減少血栓形成)；
2. 每天攝取電解質補充液>1000cc；
3. 每天測量體重、腹圍、小便量，若體重增加或尿量減少，則需儘速回診；
4. 若發現下列情形則應儘快轉介給婦產科醫師安排住院治療：嚴重腹痛、持續眩暈、嘔吐、寡尿或無尿、大量腹水、呼吸困難或呼吸急促、低血壓、嚴重電解質不平衡。

一般僅有少數重度OHSS患者需住院治療，此時實驗數據可發現血液濃縮(血比容Hct>45%)、白血球增加(WBC>15,000/ul)、電解質不平衡(serum Na<135mEq/L、serum K>5mEq/L)、腎功能異常(serum Cr>1.2 mg/dL; CCr<50 mL/min)，定期監測生命徵象、腹部超音波、抽血外，應加做胸部X光與心臟超音波以確定有無肋膜積水或心包膜積水，若病患有呼吸困難或急促需做動脈氣體分析(arterial blood gas analysis)以排除低血氧、呼吸性鹼中毒。住院時，治療需注意：

1. 體液補充：靜脈輸注生理食鹽水500-



1000cc後，調整輸液速率以維持尿液排出20cc/h，來改善其血液濃縮；

2. 若持續水腫且血清白蛋白偏低者，給予靜脈輸注白蛋白50-100g，若有需要12小時後可再給予；
3. 若腹水造成疼痛、肺功能變差(如呼吸急促、缺氧)，可實施經腹部或經陰道穿刺術抽出腹水，有時會需要持續多次腔室放液穿刺術才能有效緩解腹水症狀；
4. 預防併發症：(1)對於血管栓塞，可給予預防性肝素；(2)對於腎臟衰竭，先適當體液補充、以穿刺術減少腹水量(降低腹腔壓力，減少對腎動脈之壓迫)，若效果不彰，可給予低劑量dopamine (1-3 μ g/kg/min)來增加腎血流或短期腎臟透析治療；(3)監控電解質，避免高血鉀造成心臟危害；(4)若懷疑患者有卵巢扭轉或破裂出血，需立刻會診婦產科進行剖腹手術。

結論

臨床上發現大多數患者屬於輕度OHSS，而嚴重OHSS發生率小於5%。對於輕度OHSS患者，應追蹤腹圍與體重變化，並衛教OHSS相關資訊，當OHSS症狀持續惡化，則應住院治療與適時轉介。從預防重於治療的觀點，停用hCG仍是預防OHSS最好方式，目前研究嘗試用

LH, GnRH agonist、多巴胺促效劑(如cabergoline)來取代hCG誘發排卵，以減少OHSS發生率，但仍需更多研究佐證。不孕症婦女求子心切，身心常承受極大壓力，因此當基層醫師遇到婦女敘述相關不孕症治療史之後，應考慮此疾病與安排相關治療處置、轉介，並適時給予病人與家屬心理支持鼓勵。

參考資料

- 1.Chen SU, Chen CD, Yang YS: Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): new strategies of prevention and treatment. J Formos Med Assoc. 2008; 107: 509-12.
- 2.Vaclav I, Bruno L: Classification and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome. UpToDate, 2012.
- 3.Tulandi T, McInnes RA, Arronet GH: Ovarian hyperstimulation syndrome following ovulation induction with human menopausal gonadotropin. Int J Fertil 1984; 29: 113.
- 4.Vaclav I, Bruno L: Pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome. UpToDate, 2012.
- 5.Marie MBudev, Alejandro CA, Tommaso F: Ovarian hyperstimulation syndrome. Crit Car Med. 2005; 33: 301-6.
- 6.Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG: Pulmonary manifestations of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study. Fertil Steril 1999; 71: 645.
- 7.Stewart JA, Hamilton PJ, Murdoch AP: Thromboembolic disease associated with ovarian stimulation and assisted conception techniques. Hum Reprod 1997; 12: 2167.
- 8.Vaclav I, Bruno L: Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. UpToDate, 2012.