



停經後婦女賀爾蒙療法 之新觀念

吳家鈞¹ 林綺詩²



前言

正常女性的平均停經年紀大約在51歲，大多在45-55歲之間停經。部分婦女會在這期間產生更年期的不適症狀，如熱潮紅、陰道萎縮乾澀或泌尿道不適症狀等。根據美國食品藥物管理局(FDA)建議^[1]，使用賀爾蒙療法(hormone therapy)適應症有緩解更年期症狀的不適、泌尿道不適症狀，以及預防骨質流失和骨折。

過去認為動情素(estrogen)有心血管保護效果，因此賀爾蒙療法常用於停經後婦女的冠心病(coronary heart disease)預防。然而，2002年美國國家衛生院的婦女健康促進計畫(Women's Health Initiative, WHI)發表一篇約27,000位停經後婦女(平均年紀63歲、平均追蹤5.2年)使用賀爾蒙療法的研究報告^[2]。報告指出，賀爾蒙療法反而會增加女性乳癌、心血管疾病、中風和靜脈栓塞的風險。此篇研究造成全世界都對賀爾蒙療法產生嚴重

疑慮，為數眾多的婦女即便深受更年期症狀之苦，也不敢使用賀爾蒙療法來緩解症狀。

但2002年WHI研究對象的年齡層大多超過60歲或停經後超過10年，大於一般賀爾蒙療法使用者的年齡(50歲左右)；且研究目的為慢性疾病預防，而非停經後症狀緩解。此外，藥物選擇也已由結合態動情素(conjugated estrogens)發展到合成類動情素(bioidentical estrogen)。因此，後續有多篇研究探討50-59歲停經後婦女、使用不超過5年賀爾蒙療法的利弊，多數得到與2002年WHI研究截然不同的結果。因而最近專家學會呼籲應重新審視停經後婦女荷爾蒙療法，也更新其治療指引^{[3][4]}。以下整理最新相關研究，探討有關停經後賀爾蒙療法與健康的相關性及其使用的適應症。

停經後賀爾蒙療法之適應症

一、血管舒縮症狀 (vasomotor symptoms, VMS)

更年期血管舒縮症狀平均可持續約7.4年^[5]，嚴重影響停經婦女的身心健康

1 臺中榮民總醫院家庭醫學部住院醫師

2 臺中榮民總醫院家庭醫學部社區醫學科主任

關鍵詞：menopausal hormone therapy, menopause.

通訊作者：吳家鈞



與生活品質，並且可能會增加心血管^[6]、骨骼^[7]、認知^[8]風險。根據2004年一篇Cochrane Review^[9]指出，賀爾蒙療法與安慰劑相比，可明顯改善血管舒縮症狀的頻率約75%及其嚴重度。

依2017年北美停經學會(the North American Menopause Society, NAMS)指引^[3]和2015年美國內分泌學會(the Endocrine Society)指引^[4]，停經後婦女若子宮切除(hysterectomy)且有更年期血管舒縮症狀，建議使用動情素單方補充(estrogen-alone therapy, E)；若停經後婦女仍有子宮且有更年期血管舒縮症狀，建議使用動情素-黃體素混合補充(combined estrogen-progestin therapy, E+P)，以避免子宮內膜癌(endometrial neoplasia)發生。

二、泌尿道症狀 (genitourinary syndrome of menopause, GSM)

停經後婦女可能因動情素缺乏，而有會陰部不適、尿失禁、解尿不適或反覆性泌尿道感染等症狀，緩解此症狀最有效的方法就是補充動情素。

多項研究證實，低劑量的陰道外用動情素(topical vaginal estrogen)可降低反覆性泌尿道感染^[10]、尿失禁^[11]等症狀；但不建議使用口服動情素治療，因為可能惡化尿失禁症狀^[11]。

根據2018年WHI研究^[12]，低劑量的外用動情素所造成全身吸收相當低。45,663

名50-79歲女性，平均追蹤7.2年使用低劑量的外用動情素治療泌尿道症狀，發現並沒有增加心血管或癌症相關風險。

三、骨質疏鬆 (osteoporosis)

停經後婦女使用標準劑量之賀爾蒙療法(conjugated estrogens, 0.625 mg/day)可抑制蝕骨細胞的骨吸收(osteoclast-driven bone resorption)和降低骨再塑造(bone remodeling)，並降低停經後骨質疏鬆造成之骨折^[13]。但這種骨骼保護效果與賀爾蒙療法劑量有關，使用較低劑量者，其降低骨折風險效果也較低；而如果停用賀爾蒙療法，骨骼保護效果也會隨之消失^[14]。

依2017年北美停經學會(NAMS)指引^[3]建議，女性在沒有賀爾蒙療法使用禁忌症下，若是過早停經(premature menopause)者，可考慮使用賀爾蒙療法至平均停經年齡；但考量其他心血管、癌症等風險，不建議第一線用於停經後骨質疏鬆之預防。

停經後賀爾蒙療法之使用疑慮

一、心血管疾病及全因死亡率 (cardiovascular disease and all-cause mortality)

2013年WHI研究顯示^[15]，動情素-黃體素混合補充(CEE+MPA)會增加冠心病(相對風險比HR= 1.24，95%信賴



區間CI=[0.97-1.50])；動情素單方補充(CEE-alone)則不會增加(HR= 0.95 [0.70-1.16])。

但若用於較年輕的停經後婦女、且使用不超過10年，心血管疾病風險不但沒有增加，反而是下降。依2015年Cochrane Review指出^[16]，停經小於10年之婦女使用賀爾蒙療法，心血管疾病風險較低(RR= 0.52 [0.29-0.96])，全因死亡率降低(RR= 0.7 [0.52-0.95])，且不會增加中風風險；但會增加靜脈栓塞風險(RR= 1.71 [1.11-2.73])。如果賀爾蒙療法用於停經超過10年或年紀大於60歲時，也不會影響心血管疾病風險(RR= 1.07 [0.96-1.20])和全因死亡率(RR= 1.06 [0.95-1.18])，但會增加中風風險(RR= 1.21 [1.06-1.38])和靜脈栓塞風險(RR= 1.96 [1.37-2.80])。

綜上，停經小於10年或年紀小於60歲之健康婦女，使用賀爾蒙療法治療更年期血管舒縮症狀(VMS)可降低心血管疾病和全死因死亡率風險。停經超過10年、年紀大於60歲之婦女使用賀爾蒙療法時，如使用動情激素單方補充，仍不致增加心血管疾病和全因死亡率風險。

但考量其他中風、靜脈栓塞、癌症等風險，目前2017年美國預防保健要務工作小組(USPSTF)^[17]和美國食品藥物管理局(FDA)並不建議賀爾蒙療法單純用於心血管疾病之預防。

二、乳癌 (breast cancer)

乳癌的產生與多個危險因子有關，其中較高濃度的體內動情素(endogenous estrogen)也會提高女性乳癌風險，尤其是賀爾蒙受器陽性的乳癌(hormone receptor-positive breast cancer)^[18]。但不同的賀爾蒙療法成分、配方組合、劑量、使用時間和病人本身狀況，都會不同程度地影響乳房病變。以下分別討論動情素單方補充(estrogen-alone therapy)和動情素-黃體素混合補充(combined estrogen-progestin therapy)與乳癌風險相關性。

1. 動情素單方補充 (estrogen-alone therapy)

2013年WHI研究顯示^[15]，子宮切除後的女性平均使用7.2年的動情素單方補充(CEE-alone)似有乳癌風險降低的傾向(HR= 0.79[0.61-1.02])，追蹤到13年此狀況仍相同(HR= 0.80[0.58-1.11])。

2. 動情素-黃體素混合補充 (combined estrogen-progestin therapy)

2013年WHI研究顯示^[15]，平均年齡約63歲之女性每天使用動情素-黃體素混合補充(CEE+MPA)約5.6年，會增加乳癌絕對風險(absolute risk)每10,000位女性每年新增9個乳癌個案)。但可歸因危險性(attributable risk)約為每1,000位女性每年新增小於1個乳癌個案，此風險只比肥胖、運動量少的女性乳癌風險略高^[19]。

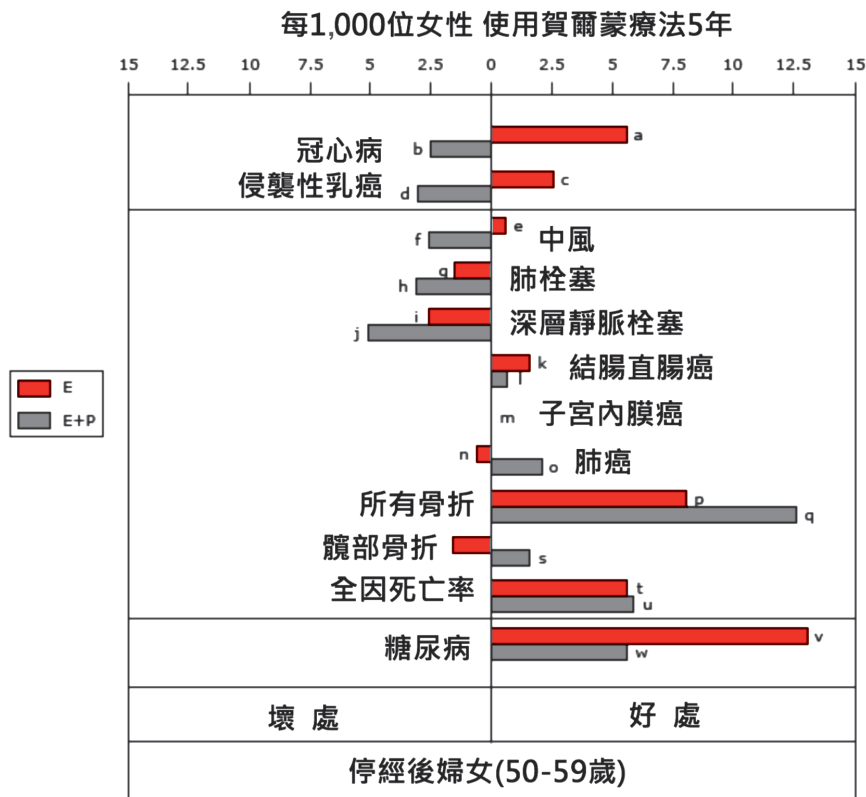
若考慮賀爾蒙療法使用之年紀及時



間長度，根據2015年美國內分泌學會(the Endocrine Society)指引(圖一)^[4]，針對50-59歲停經後婦女使用賀爾蒙療法5年，比較動情素-黃體素混合補充(E+P)和動情素單方補充(E)在每1,000位停經後婦女可能增加或減少之疾病個案數。E+P會增加冠心病、侵襲性乳癌、中風、肺栓塞的風

險，但是E除了稍微增加肺栓塞與深層靜脈栓塞、髖部骨折外，幾乎都有保護效果。此可能與50-59歲停經後婦女，其本身冠心病疾病、中風、靜脈栓塞和乳癌風險就比60歲以上婦女較低有關。此結果顯示，與60歲以上停經後婦女相比，使用不超過5年之賀爾蒙療法對於50-59歲停

圖一 停經後（50-59歲）婦女使用口服賀爾蒙療法之利弊比較



圖一翻譯自2015年美國內分泌學會指引Figure 3^[4]，將各疾病利弊風險以50-59歲停經後婦女使用口服賀爾蒙療法5年，每1,000位婦女可能增加利或弊的個案數呈現。

針對動情素單方補充(E)與動情素-黃體素混合補充(E+P)，其疾病相對風險比(HR)與95%信賴區間(95%CI)分別如下：(a) HR 0.60 (0.35-1.04); (b) HR 1.34 (0.82-2.19); (c) HR 0.82 (0.50-1.34); (d) HR 1.21 (0.81-1.80); (e) HR 0.99 (0.53-1.85); (f) HR 1.51 (0.81-2.82); (g) HR 1.53 (0.63-3.75); (h) HR 2.05 (0.89-4.71); (i) HR HR 1.66 (0.76-3.67); (j) HR 3.01 (1.36-6.66); (k) HR 0.71 (0.30-1.67); (l) HR 0.79 (0.29-2.18); (m) HR 1.00 (ns-ns); (n) HR 1.12 (0.45-2.75); (o) HR 0.62 (0.30-1.29); (p) HR 0.90 (0.72-1.11); (q) HR 0.82 (0.68-1.00); (r) HR 5.01 (0.59-42.9); (s) HR 0.17 (0.02-1.45); (t) HR 0.70 (0.46-1.09); (u) HR 0.67 (0.43-1.04); (v) HR 0.83 (0.67-1.04); and (w) HR 0.85 (0.66-1.09).



經後婦女整體好處大於壞處。

2017年9月，WHI在18年後追蹤的文章指出^[20]，停經後婦女使用賀爾蒙療法(動情素單方平均使用7年、動情素-黃體素混合平均使用5年)，與安慰劑相比並不會增加全因死亡率、因心血管疾病之死亡風險、癌症(包含乳癌)死亡風險。其中在50-59歲這一年齡層，使用賀爾蒙療法甚至可下降全因死亡率。

賀爾蒙療法使用時間

賀爾蒙療法停用後，有大約50%的更年期血管舒縮症狀(VMS)會復發^[21]；骨質密度(BMD)也會下降，增加骨折風險^[22]。然而賀爾蒙療法使用時間越長，乳癌風險疑慮也會增加。

依照美國老年醫學會Beers criteria建議，65歲後婦女須停用賀爾蒙療法補充；但目前缺乏有力證據支持長期使用或65歲就必須停用賀爾蒙療法。醫師須與婦女討論賀爾蒙療法之各項利與弊，以及各種不適症狀或疾病的生活習慣改善及其他預防選項。

結語

停經後婦女除了生活習慣改善，若考慮使用賀爾蒙療法來緩解不適症狀時，一定需要個別化。必須依照年紀、不適症

狀、使用原因、個人病史(是否有乳癌、冠心病、中風、靜脈栓塞、急性肝指數異常等)，以及家族病史，給予個別諮詢與建議。

依據2017年北美停經學會指引^[3]和2015年美國內分泌學會指引^[4]，賀爾蒙療法對於更年期血管舒縮症狀(VMS)緩解，用於60歲以內之婦女或停經後10年內，此段時期賀爾蒙療法好處明顯大於壞處，且相當安全；但不建議賀爾蒙療法用於慢性疾病預防，例如心血管疾病或失智症。停經後婦女如果仍有子宮，建議使用動情素-黃體素混合補充，以避免子宮內膜病變。

使用賀爾蒙療法超過10年或年紀大於60歲時，因為其他疾病風險提高，使得賀爾蒙療法好處不再明顯；此時醫師就必須與停經後婦女進行醫病共享決策(shared decision making)^{[3][4]}。

參考資料

1. US Food and Drug Administration. Labeling Guidance for Industry. www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm075090.pdf. (November 2005)
2. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002; 288:321-33.
3. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel: The 2017 hormone



- therapy position statement of The North American Menopause Society Menopause. 2017;24:728-53.
4. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A et al: Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:3975.
 5. Whiteley J, Wagner JS, Bushmakin A, Kopenhafer L, Dibonaventura M, Racketta J: Impact of the severity of vasomotor symptoms on health status, resource use, and productivity. *Menopause* 2013; 20:518-24.
 6. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Matthews KA: Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. *Circulation* 2008; 118:1234-40.
 7. Crandall CJ, Aragaki A, Cauley JA et al: Associations of menopausal vasomotor symptoms with fracture incidence. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:524-34.
 8. Maki PM: Verbal memory and menopause. *Maturitas* 2015; 82: 288-90.
 9. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V: Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flashes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4:CD002978.
 10. Cauley JA, Robbins J, Chen Z et al: Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290:1729-38.
 11. Raz R, Stamm WE: A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med*. 1993; 329:753-6.
 12. Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A: Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 10:CD001405.
 13. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA et al: Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause*. 2018; 25:11-20.
 14. Riis B, Thomsen K, Christiansen C: Does calcium supplementation prevent postmenopausal bone loss? A double-blind, controlled clinical study. *N Engl J Med*. 1987; 316:173-7.
 15. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH: Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA*. 2002; 287:2668-76.
 16. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML et al: Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013; 310:1353-68.
 17. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A et al: Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD002229.
 18. US Preventive Services Task Force, Grossman DC1, Curry SJ et al: Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women. *US Preventive Services Task Force Recommendation Statement*. *JAMA*. 2017; 318:2224-33.
 19. Farhat GN, Cummings SR, Chlebowski RT et al: Sex hormone levels and risks of estrogen receptor-negative and estrogen receptor-positive breast cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103:562-70.
 20. Li CI, Daling JR, Tang MT, Haugen KL, Porter



- PL, Malone KE: Use of antihypertensive medications and breast cancer risk among women aged 55 to 74 years. *JAMA Intern Med.* 2013; 173:1629-37.
21. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality. The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA.* 2017; 318:927-38.
22. Brunner RL, Aragaki A, Barnabei V et al: Menopausal symptom experience before and after stopping estrogen therapy in the Women's Health Initiative randomized, placebo-controlled trial. *Menopause* 2010; 17:946-54.
23. Banks E, Beral V, Reeves G, Balkwill A, Barnes I: Million Women Study Collaborators. Fracture incidence in relation to the pattern of use of hormone therapy in postmenopausal women. *JAMA* 2004; 291:2212-20.