



## 女性不孕症

林承賦<sup>1</sup> 陳明哲<sup>2</sup> 劉夷生<sup>3</sup>

### 前言

不孕症不等於完全不能生育，而是代表不容易受孕。在台灣，不孕症的發生率大約為15%，也就是說每七對男女當中，就可能有一對男女正遭受著不孕症的困擾。引起不孕症的原因往往錯綜複雜，當面對這類患者時，也考驗著基層醫師的功力。本篇希望藉由對女性不孕症的了解，讓基層醫師能做初步的諮詢評估，進而診斷及治療，並適時給予轉診服務。

### 流行病學

世界衛生組織於2012年的研究報告指出<sup>[1]</sup>，全球不孕症人數從1990年約4千2百萬人增加到2010年的4千8百萬人，不孕症的盛行率各地差異頗大，種族環境、文化習俗及社會經濟狀況等，甚至是發生原因的統計方法皆會有所影響。不變的是，仍舊有不少不孕症患者試圖尋求幫助。

### 定義

- 1 臺中榮民總醫院家庭醫學部住院醫師
- 2 臺中榮民總醫院婦產部生殖醫學科主任
- 3 臺中榮民總醫院家庭醫學部主任

關鍵詞：Female infertility, infertility, AMH

通訊作者：林承賦

最新界定不孕症的標準<sup>[2]</sup>，是以開始進入生育能力衰退臨界點35歲為基準，小於35歲的男女沒有採取避孕措施，進行規律的性生活一年以上無法懷孕，或35歲以上的男女，進行規律且沒有避孕措施的性生活半年仍沒有懷孕，或是已知有不孕症的危險因子，舉凡如有子宮內膜異位症、骨盆腔發炎病史、生殖系統先天疾病、性功能障礙等，皆應該提早接受評估。

不孕症在分類上繁多<sup>[3]</sup>，一般大致可分為男性因素、女性因素、雙方因素、不明原因；也可分為原發性和繼發性兩種，前者是指一對男女，從來沒有生過小孩；後者則是指曾經懷孕但流產，或是生育一個小孩後，很難再生育，原因可能出自生殖系統感染等後天性因素。本篇將著重在女性不孕症的原因(表一)、評估、診斷及治療做討論。

表一 女性不孕症

原因	比例(%)
卵巢功能障礙	25
輸卵管因素	22
子宮內膜異位症	15
骨盆腔沾黏	12
高泌乳激素血症	7
其他或不明	19

資料來源：參考資料3





## 診斷

由於不孕症發生原因為多因子，因此在診斷上往往建議男女雙方一起接受評估，評估方面不外乎以病史詢問、理學檢查與實驗室檢查為主。而基礎體溫表則為輔助性評估，因為此方式有時會有極大的誤差值存在，一般患者可自行在家施作，施作時建議至少睡眠時間達到四到六小時，每天早上醒來還沒起床前，是最好的測量時間，並記載每日影響體溫上升或下降的因素，如發燒、腹瀉、失眠、同房等；排卵可能發生在最低及最高體溫期間，或其前後三天內，因此這段期間內，每間隔一天性交一次是合理的計劃<sup>[4]</sup>。

## 病史詢問

詢問的內容，應做通盤性的評估，先著重不孕症持續的時間長短、之前是否有接受過治療；第二性徵發育的時間表、月經的週期是否正常且規律、有無經血量異常或疼痛情形；有無使用藥物、內外科疾病、接受電療或化療、婦科方面(如性傳染病、懷孕生產流產)病史，因涉及個人隱私問題，建議男女雙方應分開諮詢；性交的時間頻率、有無性功能障礙、有無使用潤滑劑；有無家族相關病史、家族有無畸胎、生長發育遲緩的問題。也要考慮個人情緒和生活方式，包括年齡、職業、運動、壓力、飲食、體重的變化，吸菸和飲酒的習慣等，這些都可以影響生育。

## 理學檢查

除了基本的理學檢查外，需注意有無肥胖問題，過胖的體質會增加不孕症的機會；也應特別注意有無正常的第二性徵發育、甲狀腺異常、溢乳、多毛等現象，不正常的發育可能暗示著內分泌的異常。執行骨盆腔內診時，記得查看陰道或子宮頸是否有結構異常或是過多分泌物的情形；注意子宮兩側附屬器有無壓痛或是腫塊，也許意味著有慢性骨盆腔炎或子宮內膜異位症；不正常的子宮大小或是子宮不易移動，可能有肌瘤、腺肌症或骨盆腔沾黏等方面的問題。

## 實驗室及其它檢查

檢查方面，分別從免疫、卵巢、輸卵管、子宮、子宮頸五項進行評估，本篇介紹常見檢查方法，一旦有無法執行的檢查時，就應當適時轉介。

1. 免疫的評估：主要以抽血為主，檢查是否有自體免疫方面疾病、感染等問題。
  - a. 自體免疫疾病：檢查抗雙股DNA抗體(dsDNA)、抗核抗體(ANA)、第三補體(C3)、第四補體(C4)、抗磷脂質抗體(anti-phospholipid antibodies)等，臨床上主要針對重複流產的病患行此進階檢查。
  - b. 感染：檢查有無性傳染病，如披衣菌、梅毒、淋病或愛滋病毒。
2. 卵巢的評估：卵巢功能主要製造出成





熟的卵子，並分泌荷爾蒙來幫助製造子宮頸的黏液、子宮內膜的成熟及輸卵管的輸送。

- a. 基礎體溫表。
- b. 測量血液中荷爾蒙濾泡刺激激素(FSH)、黃體刺激素(LH)、雌性素(E2)濃度：一般建議月經週期的第三天抽血檢查，若濾泡刺激激素或雌性素過高，則表示卵巢功能較差；若黃體刺激素過高，則疑似多囊性卵巢症候群。
- c. 測量血液中荷爾蒙黃體激素(Progesterone)濃度：有別於其他性腺激素，黃體激素建議下次月經來潮前七天抽，用來判斷是否有黃體期不足的問題。
- d. 測量血清抗穆勒氏荷爾蒙值(Anti-Mullerian hormone, AMH)：好處是不受月經週期限制，用數值判斷卵巢功能好壞。
- e. 抽血評估內分泌系統，如泌乳素、甲狀腺素、腎上腺素：不正常的內分泌系統，亦會間接拖累卵巢功能。
- f. 婦科超音波：有兩種做法，一種是從腹部檢查，另一種則是從陰道檢查；經陰道超音波檢查，對於女性內生殖器官，能比經腹部超音波檢查獲得更清晰的影像。用來評估濾泡大小、濾泡是否破裂、黃體形成與否、是否有多囊性卵巢症候群等。
- g. 口服排卵藥物(Clomiphene)刺激試驗：於月經週期的第五至九天使用

口服排卵藥物(Clomiphene)每天50-150mg，連續五天，然後於月經週期的第十天接受濾泡刺激激素(FSH)濃度檢查，如果大於26IU/L就表示反應異常，其懷孕率也降低。

- h. 子宮頸黏液、陰道細胞學：根據黏液的特徵來間接推斷排卵情形。
3. 輸卵管的評估：活動的輸卵管會抓住卵子，並把卵子保留在壺腹部數天等待受精，而後再順著管腔運送到子宮內。
    - a. 婦科超音波：初步排除輸卵管相關的問題，如水腫，但敏感度很低，除非水腫很嚴重的輸卵管才能在此超音波下被看見。
    - b. 子宮輸卵管X光攝影檢查(HSG)：屬於放射線性檢查，通常於月經結束後至第十二天受測，主要藉著不透射線的染劑由子宮頸注入子宮腔，用螢光攝影方式評估染劑流向，觀察子宮內腔顯影有無異常及輸卵管是否通暢。此檢查的感染風險相對較高，如先前有慢性骨盆腔炎，建議治療後再行檢查，一般受檢者亦須給予預防性抗生素。
    - c. 腹腔鏡檢查：評估有無正常腹膜及骨盆腔結構。適用於有不正常的子宮輸卵管X光攝影結果、子宮內膜異位症、懷疑有輸卵管疾病、有骨盆腔發炎病史的患者。
  4. 子宮的評估：子宮乃提供胚胎著床、胎兒發育的場所，如有先天性異常、息肉、子宮沾黏(Asherman





syndrome)或子宮平滑肌瘤等，皆會導致不孕症。

- a. 婦科超音波：初步評估子宮大小、有無腺肌症、肌瘤等問題。
  - b. 子宮輸卵管X光攝影檢查(HSG)：評估子宮內腔。
  - c. 子宮鏡檢查：直接觀察子宮腔情況，此檢查建議用於子宮輸卵管X光攝影術異常後或是考慮接受侵入性檢查時。
  - d. 子宮內膜切片：月經週期的第二十四至二十六天實施，用以檢查黃體期子宮內膜的細胞成熟度，是否符合預期。
5. 子宮頸的評估：子宮頸的黏液品質，會影響精子穿透的能力與存活率，並也可檢測子宮頸有無抗精子抗體存在。
- a. 同房(性交)後試驗：以體內的方式來評估子宮頸黏液、精子穿透力及性交功能。試驗時機為排卵前期(依據之前的基礎體溫或是月經週期的第十到十四天)，男女雙方於排卵前的二到十八小時進行性交，性交後放置衛生棉或衛生護墊防止精液溢出，而後女方必須臥床至少十五分鐘，不能進行盥洗或使用潤滑劑。到醫療院所，在醫師取樣時才移開衛生棉或衛生護墊。取樣的方式以鑷子或針筒取樣，至少取樣兩個以上的標本，一個來自外子宮頸，一個來自子宮內頸，並在高倍(400倍)顯微鏡下，取最好的標本以Moghissi grading system計分。

## 治療

一旦引起不孕症的原因被診斷出後，治療就相對簡單了，依據上述診斷的免疫、卵巢、輸卵管、子宮及子宮頸五項原因進行說明<sup>[4-10]</sup>。

### A. 免疫方面：

1. 自體免疫方面疾病，導致易流產不孕，應考慮使用免疫抑制藥物輔助。
2. 性傳染病感染的問題，除解決感染本身因素外，也應該進行婦科方面的評估，看是否有因感染導致器官沾黏或阻塞的情況。最常見感染為披衣菌感染，其治療方式為一天兩次的Doxycycline 100mg，為期七天，或Azithromycin 1gm，單一劑量。

### B. 卵巢方面：

1. 世界衛生組織將卵巢功能障礙分為三群的治療對象：
  - a. WHO class 1為低性腺激素、低雌激素的無排卵(hypogonadotropic hypogonadal anovulation)：約占5至10%，可能引起原因為運動過量或體重過輕等導致下視丘功能低下。
  - b. WHO class 2為正常性腺激素、正常雌激素的無排卵(normogonadotropic normoestrogenic anovulation)：最常見的一類，約占70至85%，多囊性卵巢症(polycystic ovary syndrome, PCOS)就被歸在這群。
  - c. WHO class 3為高性腺激素、低雌





激素的無排卵：約占10至30%，主要原因是原發性卵巢功能不全或卵巢早衰。

d. 高泌乳激素的無排卵 (Hyperprolactinemic anovulation) 不歸於上述任一類，促性腺激素通常是正常或偏低。

2. 基於WHO的分類，卵巢功能障礙的治療簡單區分為class 1以改變生活方式或使用促性腺激素；class 2為不孕症大宗，以口服、針劑排卵藥、促性腺激素、破卵針、黃體素、口服輔助療法、手術等治療，依據病患的順從性、藥物使用的效果、能接受的藥物價格、甚至是副作用來做調整；class 3對於藥物效果不彰，若使用促性腺激素無效，則應考慮人工協助生殖技術的療程，但其卵子可能需要接受捐贈；高泌乳激素的無排卵，應使用泌乳激素抑制劑或手術治療。

3. 考慮使用藥物搭配人工協助生殖技術。

C. 輸卵管方面：

1. 考慮輸卵管重建手術，仍有些許機會，可以自然受孕。

2. 接受人工協助生殖技術，主要分成人工授精、試管嬰兒兩大類：若選擇人工授精，則前提需至少有一側的輸卵管為正常；若選擇試管嬰兒，則不在此限。

D. 子宮方面：

1. 考慮手術直接處理息肉、子宮沾黏或子宮黏膜下平滑肌瘤等問題，若手術成功，仍有很高的機會，可以自然受孕。

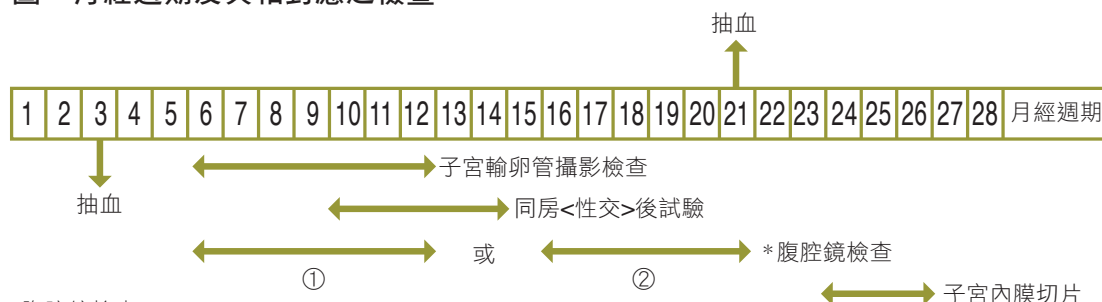
2. 接受人工協助生殖技術，主要分成人工授精、試管嬰兒兩大類：在選擇此類治療時，應先以手術方式排除並矯正子宮病變。

E. 子宮頸：

1. 可以先接受人工授精來繞過子宮頸因素的問題。

2. 若人工授精效果不彰，則考慮試管嬰兒。

圖一 月經週期及其相對應之檢查



\*腹腔鏡檢查：

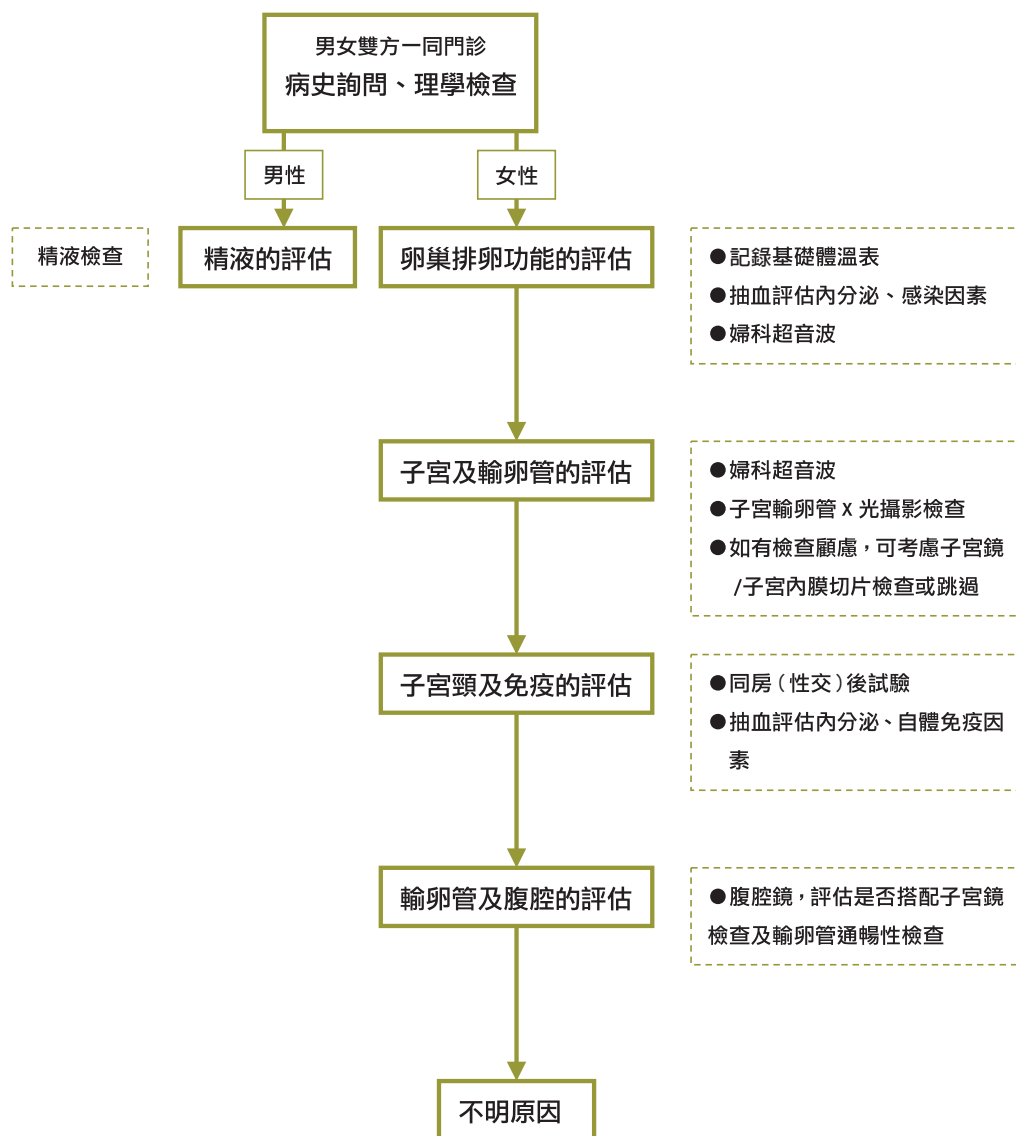
①可搭配子宮鏡檢查及輸卵管通暢性檢查

②可同時檢查卵巢排卵狀況





圖二 女性不孕症之簡易流程圖



### 轉介

不孕症的探索，有很大的特色，即特殊的“時間性”，如圖一，有時候發生原因會合併多重因素，往往需要按部就班，同時一邊檢查一邊治療，檢查原則以非侵入性的檢查循序漸進到侵入性的檢

查，並根據每個醫療院所的能力及環境，會有不同的檢查時序性，僅列一種如圖二，但也應注意適時的提供轉診服務。

### 結語

隨著社會結構改變、多元價值觀形





成、教育程度提高等，使得女性生育年齡延後，隨之而來的是不孕症風險增加的問題。不孕症在診斷與治療上，是一條漫長路，不要期待一兩個週期即能有所改善，有時候甚至會遇到不明原因的生育障礙，這時基層醫師或團隊，就扮演了很重要的角色，面對患者的壓力、精神及情緒問題，給予支持與鼓勵，並選擇適當的治療、適時的轉診。

### 參考資料

1. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, et al: National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med* 2012; 9:e1001356.
2. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine: Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2008; 90:S60.
3. Kuohung W, Hornstein MD: Causes of female infertility. In: UpToDate. Barbieri RL Ed, 2014.
4. Fritz MA, Speroff L: Female infertility. In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 8th ed. (Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2011; 1137-90.
5. ESHRE Task Force on Ethics and Law, including, Dondorp W, de Wert G, et al: Lifestyle-related factors and access to medically assisted reproduction. *Hum Reprod* 2010; 25:578.
6. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP et al: Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2014; 371:119.
7. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group: Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008; 89:505.
8. Steiner AZ, Terplan M, Paulson RJ: Comparison of tamoxifen and clomiphene citrate for ovulation induction: a meta-analysis. *Hum Reprod* 2005; 20:1511.
9. Oktay K, Buyuk E, Davis O et al: A prospective comparison of tamoxifen alone and tamoxifen-FSH combined protocol for IVF and fertility preservation in breast cancer patients. *Fertil Steril* 2003; 80:S63.
10. Johnson NP, Mak W, Sowter MC: Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD002125.