

避孕器與子宮內給藥系統

顏兆熊¹

¹新泰綜合醫院婦產科, 臺北, 臺灣

子宮內避孕器 (intrauterine device, IUD, 以下將簡稱為避孕器) 為台灣女性常用的避孕方式。早期的避孕器是由塑膠所製成, 不含化學成份, 稱為安定型的避孕器 (如樂普、子宮環), 其避孕效果單純的由物理性反應而來, 可造成子宮內膜以及輸卵管的慢性發炎反應, 抑制精子的活動力與抑制胚胎在子宮內膜著床, 但不會抑制排卵。後來於避孕器上纏繞銅線 (如銅 T、銅 7、母體樂、樂母麗), 可釋出銅離子至子宮腔內, 進一步抑制精子活動力以及頂體反應 (acrosome reaction), 更有效地避免受精。1990 年代又發展出來含藥物之避孕器, 稱為子宮內給藥系統 (levonorgestrel-releasing intrauterine system, LNG-IUS), 產品名 mirena (蜜蕊娜), 含 52 mg 之合成黃體素 levonorgestrel, 每日可局部釋出 10-20 μg levonorgestrel。其作用機轉除造成子宮內膜的發炎反應之外, 黃體素也會造成子宮頸黏液變濃稠與子宮內膜萎縮, 更增強避孕效果。裝置 mirena 後血液中之 levonorgestrel 濃度約 150 - 200 pg/mL , 約為服用含 levonorgestrel 口服避孕藥者之 5% (ESHRE Capri Workshop Group, 2008), 未能有效抑制排卵。本文將先對避孕器做一般性的

介紹 (以含銅避孕器為主, 有部分也包括子宮內給藥系統), 文章後段則討論子宮內給藥系統的特點。

含銅避孕器屬長效、可恢復的避孕方式, 經置入子宮腔後可有五年的避孕效果。含銅避孕器的避孕效果很好, 在完美使用狀況下 (正確、持續使用) 第一年懷孕率為 0.6%, 實際使用的第一年懷孕率為 0.8%, 此避孕效果不會比輸卵管結紮差 (表一); 且完美使用與實際使用的失敗率也差不多, 不受使用者順從性影響。與口服避孕藥、避孕貼片、陰道避孕環等”非長效避孕方式”比起來, 子宮內避孕器 (包括子宮內給藥系統) 有較好的持續使用率 - 三年持續使用率分別為 31% 與 70% (Diedrich, 2015)。研究顯示使用子宮內避孕器不會造成不孕, 使用者在取出避孕器後受孕的速率與未用過避孕器者無差別 (Black, 2016)。在各種含銅避孕器當中, 銅線包覆面積愈大者, 避孕效果愈好。

含銅避孕器常見副作用包括月經出血量增加、出血時間延長, 估計出血量增加 65% (Black, 2016); 有的婦女會抱怨經痛增加。上述現象通

通訊作者: 顏兆熊 醫師
電話: 02-2996-2121
地址: 242 新北市新莊區新樹路 176 號

名稱	完美使用 失敗率 (%) #	實際失敗率 (%)	優點	缺點
口服避孕藥	0.3	9	避孕效果好，停用後可恢復生育力	需每天服藥，順從性較差
皮膚貼片	0.3	9	每週換一次貼片，順從性較好	局部皮膚反應
陰道避孕環	0.3	9	每三週置入一次，順從性較好	陰道症狀
Depo-provera 注射	0.2	6	每三個月注射一次	不正常出血，骨密度降低
子宮內給藥系統 (Mirena)	0.2	0.2	長效(五年)，避孕效果好，可治療經血過多	不正常出血，無月經，骨盆腔炎，子宮穿孔
含銅避孕器	0.6	0.8	長效(五年)，避孕效果好，可用於緊急避孕	出血量增加，骨盆腔炎，子宮穿孔
輸卵管結紮	0.5	0.5	一勞永逸	需做手術，未來若想懷孕不易
男性結紮	0.10	0.15	一勞永逸	需做手術，未來若想懷孕不易
男性保險套	2	18	性行為時使用，可預防性病	避孕效果差
體外射精	4	22	不需藥物或器材	避孕效果差
安全期計算	0.4-5	24	不需藥物或器材	避孕效果差
殺精劑	18	28	性行為時使用	避孕效果差
未避孕	85	85		

#每 100 位女性正確、持續使用一年後的懷孕數目 (Trussell, 2011)

表一 . 各種避孕方式的避孕效果與優缺點

常在數個週期後可自行改善 (Diedrich, 2015)。使用避孕器婦女若不規則出血持續或合併有腹痛，應考慮是否有感染、懷孕、子宮病變或避孕器移位。在置入避孕器時可能發生子宮穿孔，機率約 0.4-1.6/1,000 (Rowlands, 2016)，大多數未造成嚴重症狀或合併其他腹腔內器官損傷；若懷疑子宮穿孔，應做超音波或腹部 X 光以確認避孕器的位置，對於移位到腹腔內的避孕器可以腹腔鏡將它取出。子宮內避孕器也有可能自行排出體外，在置入的前三個月排出機率最高；使用含銅避孕器第一年自行排出機率 3-10%，子宮內給藥系統則為 3-6%，Madden(2014) 報告避孕器之累計三年排出率為 10.2%。

置入子宮內避孕器可能將細菌帶入上生殖道引起盆腔炎炎，但機率很低，置入後 90 天內發生的機率為 0.54%(Sufrin, 2012)。Farley (1992) 報告在置入避孕器的前 20 天發生盆腔炎炎的機率為 9.7/1000 人年，21 天之後的機率則降至 1.4/1000 人年 (接近未使用避孕器者的盆腔炎炎發生率)，顯示避孕器引起的感染多發生於置入的第一個月。置入一個月之後發生的盆腔炎炎多因性傳染病引起，與避孕器無關 (Black, 2016)。目前不建議在裝置子宮內避孕器時使用預防性抗生素 (ACOG, 2017)。裝有避孕器婦女若發現盆腔炎炎，不必立即將避孕器取出；若經適當抗生素治療 48-72 小時後仍沒有明顯改善，則要取出避孕器 (Black, 2016; ACOG, 2017)。

置入避孕器者如果懷孕，有 15-50% 為子宮外孕 (Black, 2016)，但因其避孕效果很好，發生子宮外孕的絕對數目比未使用避孕器者更低，文獻報告使用含銅避孕器者發生外孕的

機率為 0.08-0.8/100 人年，裝置子宮內給藥系統者為 0.02-0.2/100 人年，未避孕者則為 0.12-0.5/100(Black, 2016)。

裝置子宮內避孕器之禁忌症有骨盆腔炎、子宮頸炎、子宮或子宮頸結構異常、原因不明之子宮出血、懷孕。裝置前應先做骨盆腔檢查，確定子宮的位置及大小，排除懷孕及感染性疾病。通常會建議在月經剛過時放置避孕器，但只要能確認沒有懷孕，任何時間都可以放 (Black, 2016; ACOG, 2017)。剛生產完時就可以立即放置避孕器，這樣可有較好的持續使用率，但要注意較易發生避孕器排出與子宮穿孔。自然流產或做流產手術後也可以立即放置避孕器，可減少未來再流產的機率，且有較好的持續使用率；若為敗血性流產後則不可以立即放置避孕器。懷孕中期流產後立即放置避孕器可能增加避孕器排出的機率，在懷孕三個月前的流產後放置則不會。含銅避孕器置入後馬上就有避孕效果，可不必再採其他避孕方式。若是使用子宮內給藥系統，則建議置入後前七天採用其他避孕方式或禁慾 (ACOG, 2017)。最近美國婦產科醫學會建議青少年或未生產過的女性也可以裝置避孕器或子宮內給藥系統 (ACOG, 2017)。

裝置避孕器後可在子宮頸口摸到或看到避孕器的尾線，若婦女發現摸不到尾線或醫師在檢查時看不到尾線，則避孕器可能已排出或移位。此時可先做超音波檢查，看避孕器是否在子宮內，如果是的話可暫不做處置；如果要取出的話，可能需要上麻醉、將子宮頸擴張後再取出。如果超音波在子宮內未看到避孕器，則要做腹部 X 光檢查，看避孕器是否排出體外或移位至腹腔內。

裝置避孕器者若懷孕，發生流產、敗血性流產、早期破水、早產的機率會增加，且有可能為子宮外孕。此時若於子宮頸口可看到避孕器的尾線，可將避孕器取出，可減少（但非完全消除）懷孕期間發生併發症的機率。Brahmi(2012) 報告意外懷孕者若能將避孕器取出，可將流產機率由 54% 減至 20%，將早產機率由 17-18% 減至 4-14%。若看不到尾線，不建議盲目地試圖取出避孕器，這樣可能更易引起流產；此時可在子宮鏡或超音波導引下取出避孕器。

裝置避孕器婦女在停經一年後可將含銅避孕器取出。停經後婦女的避孕器若未取出，通常也不會造成特別問題；故若無症狀，暫時不取出也可以。若有停經後出血或腹痛等症狀，則必需將避孕器取出；此時若遭遇取出困難，可上麻醉後將子宮頸擴張後取出避孕器。

在性行為後 120 小時內置入含銅避孕器可做為有效的緊急避孕，置入後也可持續性地提供長期避孕。子宮內給藥系統是否能用於緊急避孕則尚未確認。

Felix(2015) 報告曾使用子宮內避孕器者發生子宮內膜癌機率減少 19% (勝算比率 0.81, 95% 信賴區間 0.74-0.90)，且使用愈久減少愈多，使用超過十年者減少 39% (勝算比率 0.61, 95% 信賴區間 0.52-0.71)；其機轉可能經由抑制子宮內膜的有絲分裂以及減少雌激素接受器的濃度。Cortessis(2017) 收集分析 16 篇研究，發現使用子宮內避孕器者發生子宮頸癌的機率可減少 36% (勝算比率 0.64, 95% 信賴區間 0.53-0.77)。Averbach(2018) 的個案對照研究則未發現使用含銅避孕器或 LNG 子宮內給藥系

統者，發生第三級子宮頸上皮內贅瘤 (CIN 3) 以上病變 (包括子宮頸癌) 的機率與未使用者有差異。

壹、LNG 子宮內給藥系統 (levonorgestrel-releasing intrauterine system, LNG-IUS)

置入含 52 mg levonorgestrel 之子宮內給藥系統 (mirena) 後可有五年的避孕效果，近年新上市之子宮內給藥系統 (skyla) 含較低劑量的 levonorgestrel(13.5 mg)，則只有三年的避孕效果。子宮內給藥系統在完美使用狀況下第一年的失敗率 0.2%，實際使用的第一年失敗率亦為 0.2% (Trussell, 2011)，到第五年累積的失敗率為 0.7%(Shulman, 2004)，此效果與結紮手術相當，比含銅避孕器稍好 (表 1)。Mirena 停用後可迅速恢復受孕能力，1 年後懷孕率有 79% (接近正常女性之受孕率)，2 年後為 87%(Andersson, 1992)。Mirena 取出後至懷孕的平均時間為 4 個月 (Belhadj, 1986)。

含銅避孕器可能引起經血過多。使用子宮內給藥系統者則因局部高濃度之 levonorgestrel，使子宮內膜萎縮，常見月經量變少、不規則出血或無月經，但多數在數個月之後可自行改善。在置入 mirena 的第一個月平均出血日數為 16 天，到 12 個月時平均出血日數減到 4 天。置入 mirena 的前 90 天 22% 有延長出血、67% 有不規則出血，在使用一年後分別減少至 3% 和 19%。使用 mirena 6 個月後有 44% 無月經，3 年後有 23.6% 無月經 (Gemzell-Danielsson, 2012)。裝置子宮內給藥系統一段時間後，大多

可維持固定的月經出血 (或無月經) 形態; 此時若有出血形態改變, 應考慮是否有懷孕、感染或子宮病變。

使用子宮內給藥系統也可能出現痤瘡、乳房疼痛、頭痛、情緒改變等由黃體素所引起的症狀, 但這些副作用的發生率比使用混合型口服避孕藥低, 且通常在 2-3 個月後可自行消失。使用 mirena 者有 22-30% 發生卵巢囊腫 (Gemzell-Danielsson, 2012), 這些囊腫通常沒有症狀, 可自行消失, 不需特別處置。

有使用含銅避孕器禁忌症者不可裝置子宮內給藥系統。由於子宮內給藥系統含黃體素的成份, 急性肝炎、嚴重肝硬化、良性或惡性肝腫瘤、缺血性心臟病、深部靜脈血栓或肺栓塞患者也不可。

除避孕外, 子宮內給藥系統也可用於治療經血過多。文獻報告經血過多婦女使用 LNG 子宮內給藥系統出血量可減少 74-98%, 可減少因經血過多而需做子宮切除的機率 (Black, 2016)。子宮內給藥系統減少經血過多的效果比口服藥物 (黃體素、口服避孕藥、非類固醇抗發炎藥、tranexamic acid) 好, 但輕微副作用較多; 子宮內給藥系統減少經血過多的效果與子宮內膜破壞術相似 (Lethaby, 2015)。子宮切除治療經血過多的效果比 mirena 好, 但 5 年後生活品質與滿意程度在兩組無明顯差別 (Lethaby, 2015)。子宮內給藥系統也可改善肌瘤引起的經血過多, 但未能縮小子宮肌瘤的體積。目前不建議對無症狀的肌瘤以 mirena 做治療, 另外也要注意子宮腔若因肌瘤而變形時, 不適合使用 mirena。對於凝血異常所引起的

經血過多, 使用 mirena 也可以改善 (Schaedel, 2005)。

對未合併有其他病變的原發性經痛, mirena 可減少 80% 患者的經痛 (Ronnerdag, 1999)。因子宮內膜異位所引起的經痛, 使用 mirena 也可改善。研究顯示子宮內膜異位症手術後, 使用子宮內給藥系統可避免經痛復發 (Abou-Setta, 2013)。

停經婦女使用雌激素者, 也可以放置子宮內給藥系統 (代替口服之黃體素) 來保護子宮內膜。用於治療乳癌的 tamoxifen 可能造成子宮內膜增生或子宮內膜癌, 研究顯示在使用 tamoxifen 的乳癌婦女, 放置 mirena 可減少子宮內膜息肉與子宮內膜增生, 但是否能預防子宮內膜癌尚未確認, 目前也沒有證據顯示子宮內給藥系統會影響乳癌復發的機率 (Dominick, 2015)。沒有非典型變化的子宮內膜增生通常以黃體素治療, 研究顯示子宮內給藥系統治療沒有非典型變化的子宮內膜增生的效果比口服黃體素好 (Hashim, 2015)。在非典型子宮內膜增生的個案, 子宮內給藥系統治療效果也比口服黃體素好 (Gallos, 2010)。子宮內膜癌的標準治療為手術切除, 有少數報告在高手術風險的早期子宮內膜癌, 可以子宮內給藥系統來做治療, 其效果仍待證實。

子宮內給藥系統直接釋放黃體素至子宮腔, 減少子宮內膜癌的效果比含銅避孕器更好。Soini (2014) 報告因經血過多使用一次 LNG 子宮內給藥系統者, 發生子宮內膜癌機率減少 50% (勝算比率 0.50, 95% 信賴區間 0.35-0.70); 使用兩次 LNG 子宮內給藥系統者則減

少 75%(勝算比率 0.25,95% 信賴區間 0.05 -0.73)。該研究亦發現使用子宮內給藥系統者，發生卵巢癌機率減少 40%。

貳、結語

含銅避孕器與子宮內給藥系統都屬避孕效果優異的可恢復避孕方式。子宮內給藥系統的避孕效果可能又比含銅避孕器稍好，但價格卻高很多(表二)。French(2004) 統合分析 4 篇隨機式研究，顯示 mirena 之避孕效果與含銅 >250mm² 之子宮內避孕器無明顯差異(銅線表面積 <250 mm² 者避孕效果則較差)。Heinemann(2015) 的觀查性研究比較 53,324 例使用含銅避孕器或子宮內給藥系統的婦女，發現含銅避孕器的失敗率為 0.52(每 100 位女性使用一年後的懷孕數目)，子宮內給藥系統則為 0.06。

	子宮內給藥系統 (Mirena)	含銅避孕器
避孕效果	0.2%*	稍差
價格 (NT)	6000-7000	1200
月經出血	減少、無月經	增加
緊急(事後) 避孕	未確定	可
避孕以外的用途	改善經血過多、經痛，保護子宮內膜	治療子宮內膜沾黏

* 每 100 位女性使用一年後的懷孕數目 (Trussell, 2011)

表二．避孕器與子宮內給藥系統的比較

子宮內給藥系統有改善經血過多與經痛的效果，如果婦女有這些問題，可優先選擇子宮內給藥系統來避孕。使用含銅之避孕器可能會造成月經出血增加以及疼痛，子宮內給藥系統的副作用則為月經異常 / 無月經與黃體素所引起的症狀；使用含銅避孕器或子宮內給藥系統前應告知婦女可能出現的症狀，以免造成困擾或因此要求提早取出。

參考文獻

1. Abou-Setta AM, Houston B, Al-Inany HG, Farquhar C. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD005072.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin #186. Long-acting reversible contraception: implants and intrauterine devices. *Obstet Gynecol* 2017;130:e251-69.
3. Andersson K, Batar I, Rybo G. Return to fertility after removal of a levonorgestrel-releasing intrauterine device and Nova-T. *Contraception* 1992;46:575-84.
4. Black A, Quilbert E, Costescu D, et al. Canadian Contraception Consensus (Part 3 of 4): Chapter 7 – Intrauterine Contraception. *JOGC* 2016;38:182-222.
5. Brahmi D, Steenland MW, Renner RM, et al. Pregnancy outcomes with and IUD in situ: a systematic review. *Contraception* 2012;85:131-9.
6. Dominick S, Jickey M, Chin J, Su HI. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;12:CD007245.
7. ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine devices and intrauterine systems. *Hum Reprod Update*. 2008;14:197–208.
8. Felix AS, Gaudet MM, La Vecchia C, et al. Intrauterine devices and endometrial cancer risk: pooled analysis of the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. *Int J Cancer* 2015;136:e410-22.
9. French R, Van Vliet H, Cowan F, et al. Hormonally impregnated intrauterine systems (IUSs) versus other forms of reversible contraceptives as effective methods of preventing pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2:CD001776.

10. Farley TM, Rosenberg MJ, Rowe PJ, et al. Intrauterine device and pelvic inflammatory disease: an international perspective. *Lancet* 1992;339:785-8.
11. Gallos ID, Shehmar M, Thangaratinam S, et al. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:547.e1-10.
12. Gemzell-Danielsson K, Schellschmidt I, Apter D. A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena. *Fertil Steril* 2012;97:616-22.
13. Hashim HA, Ghayaty E, Rakhawy ME. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and meta analysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:469-78.
14. Heinemann K, Reed S, Moehner S, Minh TD. Comparative contraceptive effectiveness of levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices: the European Active Surveillance Study for Intrauterine Devices. *Contraception* 2015;91:280-3.
15. Lethaby A, Hussain M, Rishworth JR, Rees MC. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4: CD002126.
16. Madden T, McNicholas C, Zhao Q, et al. Association of age and parity with intrauterine device expulsion. *Obstet Gynecol* 2014;124:718-26.
17. Schaedel ZE, Dolan G, Powell MC. The use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the management of menorrhagia in women with hemostatic disorders. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1361-3.
18. Shulman LP, Nelson AL, Darney PD. Recent developments in hormone delivery systems. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:S39-48.
19. Soini T, Hurskainen R, Grenman S, et al. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol* 2014;124:292-9.
20. Sufrin CB, Postlethwaite D, Armstrong MA, et al. Neisseria gonorrhoea and Chlamydia trachomatis screening at intrauterine device insertion and pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 2012;120:1314-20.
21. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception* 2011;83:397-404.

