

排卵誘發劑Clomiphene citrate使用後 誘發異卵性三胞胎妊娠之病例報告

阮正雄

摘要

多胞胎妊娠在東方人比歐美人的發生率要低，且多少具備有遺傳的潛在因子的存在。但其發生的真正原因到目前為止尚未很明白，多胞胎妊娠以雙胞胎為多，三胞胎以上的比較少見。以往幾年間作者曾收集了六例三胞胎均為同卵性者，現今作者經驗了一例因排卵誘發劑 Clomiphene Citrate 之使用，而形成異卵性三胞胎之病例。近來因不孕症之治療，常使用排卵誘發劑，經由本範例之經驗，將可預期往後可能此類病例會增加。在產前檢查時，應有此觀念，才可在產前做多胞胎妊娠之診斷。

關鍵語：異卵性三胞胎，排卵誘發劑。

前言

根據 Novak 婦產科教科書的記載，在美國不孕症約佔所有婚姻的 12%。(1)其中排卵障礙在婦女方面是一種重要因素之一，因此在不孕症的門診中，常勸告病人測量基礎體溫，觀察基礎體溫的變化曲線判定是否有排卵，在有排卵的病例，基礎體溫呈有低溫期有高溫期之雙相體溫，而無排卵的病例呈現單相低溫期的變化，此時我們常考慮使用排卵催促藥劑。1958 年 Gemzell (2)由人類腦下垂體性腺刺激荷爾蒙誘發排卵成功的使不孕症中排卵障礙的病人受孕之後，有關排卵催促藥劑的研究才盛行起來，到 1960 年 Lunenfeld (3)更由更年期婦女之尿中提煉出腦下垂體性腺刺激荷爾蒙 (Human Menopausal Gonadotropin 簡稱 HMG)，做為治療不孕症排卵障礙之用。1959 年 Kistner 和 Smith (4)成功的使用 Non-Steroidal estrogen antagonist MER-25 (Clomiphene) 使 Stein-Leventhal Syndrome 的病人成功的排卵。

由於對這些排卵障礙治療的藥物對卵巢有過

多的刺激常常會引起過多的排卵而造成多卵性的多胞胎妊娠，最近經驗了一例使用 Clomiphene Citrate 治療，不孕症的病人，而誘發三胞胎妊娠的案例，謹此提供大家參考。

病例

病人周○○為 28 歲經產婦，金門人 於 1983 年 4 月 17 日，因妊娠 31 週、三胞胎及陰道大量出血，而到醫院就醫。

病人最後月經是民國 71 年 9 月 9 日，早在民國 71 年 11 月 13 日即因月經過期、無月經 (Amenorrhea) 及嚴重性的噁心與嘔吐，到醫院來就醫，經內診檢查及尿液妊娠試驗證實為懷孕惡阻，當時曾給予大量 Vitamine B₆ 及一些止吐藥等改善懷孕惡阻的情況，由於內診感覺子宮比較大，曾給予超音波掃描，發現有二個妊娠水囊，隨即告訴病人為多胎妊娠 (雙胞胎)，從此之後即定期在本院做產前檢查。

到民國 72 年 2 月 7 日的產前檢查時子宮體積過大，子宮底為 31 cm，再次施與超音波掃描，即發現為三胞胎，有三個羊水囊，兩個胎頭為

臀位，另一個為頭位，B.P.D 分別為 5.2 cm , 5.0 cm , 及 4.9 cm , 血色素為 10.7 gm % 。

到民國 72 年 3 月 23 日，由於陰道出血胎盤低位妊娠可能發生早產而入院安胎，住院後給予子宮肌肉弛緩劑減少子宮收縮止血劑給予改善血液凝血機轉，減少出血數量，絕對臥床休養，減少子宮頸口單位面積所承受的壓力，胎心音能很穩定的維持在 142 / min 、 140 / min 、及 138 / min 上下，直到 3 月 30 日情況好轉，子宮不再有陣痛性的收縮，與流血才出院回家靜養，當時子宮底已達 39 cm 不幸的到 4 月 17 日清晨 3 AM ，再一次發生陰道大量流血到急診室就診擬再一次入院安胎。

過去病史：自從三年前第二胎生產分娩之後即接受家計人員勸導使用安全期及保險套實施避孕，直到一年前又想再生育才停止避孕，在民國 71 年 9 月初到開業婦產科醫師處就醫，並接受一個治療程的 Clomiphene 治療（月經後第五天給予 Clomiphene Citrate 50 mg 連續 5 天），隨後即懷孕，在懷孕過程中除了 Clomiphene 外不會使用其他藥物。

家族史：無特殊情況，謹知其丈夫之血型為 A B 型。

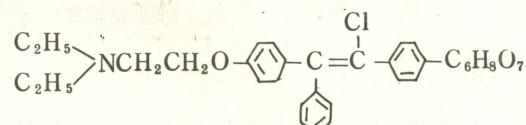
理學檢查：當時病人神智很清楚、有貧血， RBC $197 \times 10^4 / \text{cmm}^3$ 、 Hb 6.3 gm % 、 Ht 20 % 、血壓為 130 / 90 mmHg 、子宮底長為 40 cm 、恥骨聯合之上緣至子宮底上緣，胸骨平的部位子宮頸口已開 2 指廣（約 3 ~ 4 cm 寬）胎心音分別為 144 次 / 分、 148 次 / 分及 136 次 / 分，腰酸，已有破水，三個胎兒均為臀位，陰道有少許血塊。

住院經過：住院後令病人絕對臥床休息，並給予子宮肌肉弛緩劑及止血藥物，不幸在入院後 2 小時，又再發生陰道大出血，血壓降成 100 / 60 mmHg ，所以一

方面輸血，另一方面緊急剖腹生產，娩出二男嬰（體重分別為 1800 gm 及 1550 gm ）及一女嬰（體重 1300 gm ）其 Apgar Score 都很低，第一個男嬰及女嬰娩出後不久即死亡，第二個男嬰送交小兒科急救，到當天晚上九點半宣告死亡，開刀取出的胎盤大小為 $27 \times 19 \times 2.5 \text{ cm}$ 重 1100 gm ，手術後病人情況很穩定於 72 年 4 月 25 日痊癒出院。

討 論

Clomiphene Citrate 是由 DES 稍加改變構造而來其化學式為 $2-[P-(2-\text{chloro}-1,2-\text{diphenylvinyl})\text{phenoxy}]-\text{triethylamine dihydrogen Citrate}$



為 Non-Steroid 的合成女性荷爾蒙，其構造與 estrogen 相似，可以與腦下垂體的動情素接受器（estrogen receptor）結合，故有抑制動情素回饋作用，使體內動情素的濃度增加血中 FSH 及 LH 增加而使卵巢發生排卵（5），臨床上用來當作排卵誘導劑，治療無排卵的多囊性卵巢症候群，及口服避孕藥使用後之無月經，有乳水而無月經的乳溢無月經症候群，黃體期太短，黃體分泌太少的黃體缺損症與機能性的出血。使用 Clomiphene 時先決條件是腦下垂體—卵巢軸系（Pituitary - ovary axis）機能完整時才有效。（6）對全盤性腦垂機能低下（Panhypopituitarism）的 Sheehan's 症候群及原發性濾泡欠缺的卵巢發育不良（ovarian agenesis），更年期過早來臨的 Premature Menopause 等無效。（7）其對排卵的誘發率很高，對第一度無月經者誘發排卵之有效率可達 70.3 %，對第二度無月經者 11.0 %，無排卵性週期症 76.8 %，稀發月經者 81.3 %，整體來說排卵誘發率可高達 60 %。（8）

Clomiphene 之排卵誘發效果

症候群	使 用 例	排卵誘發劑	排卵有效率%
第一度無月經	136	97	70.3
第二度無月經	73	8	11.0
無排卵週期症	108	83	76.8
稀發月經	16	13	81.3
機能性出血	6	3	50.0
合 計	339	204	60 %
若去除第2度無月經	266	196	73.7 %
資料合計			

自從 1960 年 Lunenfeld 發表應用 HMG 來誘發排卵。(3) 1966 年 Gemzell 用 HPG 來誘發排卵之後即有許多學者相繼研究排卵促進藥物，來治療不孕症⁽⁹⁻¹⁹⁾，伴隨著這類藥物之應用，性腺刺激素可直接作用於卵巢，可能產生一或二個以上成熟卵的排卵，一旦受精常會發生多卵受精而生成異卵性多胞胎，日本鈴木雅洲⁽⁶⁾報告應用排卵誘導藥物之使用，發現有多胞胎妊娠者高達 14.3% 呢！

本病例的特徵具有二男一女之新生兒，雖有一融合在一起的胎盤，($27 \times 19 \times 2.5$ cm 體積與 1100 gm 重) 一層絨毛膜板及二個分別由絨毛膜及羊水膜所包圍的羊水囊，是來斷定為二卵性三胞胎，據 1979 年 D. Itzkowic⁽²⁰⁾ 分析 59 組三胞胎發現 43 組為自然排卵，4 組曾用 Clomiphene 治療，12 組曾用性腺刺激素 Gonadotropin 治療，多胞胎妊娠中常合併有早產，前置血管的破裂，臍脫出、臍帶的纏繞、先天性畸型及呼吸窘迫症轉輸症候群等使嬰兒之死亡率高到 232 / 1000。轉輸症候群只發生在同卵性多胞胎，其胎盤有動靜脈之吻合時才會發生，而母體則常會有妊娠早期的惡阻、出血、流產、貧血、雙腳靜脈曲張，及懷孕後半期的先性子癟，本例即因懷孕 31 週合併貧血及陰道出血而剖腹生產，嬰兒仍因早產缺氧而發生窒息死亡，有關三胞胎多胎妊娠的診斷與處置作者⁽²¹⁾已在 1983 年 3 月中華民國婦產科醫學會報告多胞胎

妊娠中發表過，最重要的是產科醫師要先有觀念，才會在子宮體積過大時，利用 X 光或超音波來證實與處理，由於多胞胎妊娠時之子宮過度伸張，常會引起產後子宮收縮不良及大出血，甚至引起母體死亡(1.17 / 1000)^(1D)。

然而要確定是同卵或異卵性多胞胎時，即必須詳細檢查胎盤與胎膜的 及新生嬰兒的特徵如指紋、掌紋齒型、及各種血清血液型等才能使綜合性的判定，不過病歷的追述中是否有使用排卵促進藥物也是很重要的提示。目前有關 Clomiphene Citrate 使用的方法雖尚無定論，不過一般都以小分量開始，即在月經來潮第 5 天開始，每天 50mg 的劑量連續服用 5 天，若未成功，則在第二個月時把劑量加倍至 100mg，若再不成功，則追加 HMG 或 HCG 使用，或許以小劑量的排卵誘導藥劑可避免二個或二個以上成熟卵的排卵也未可知。

結 論

近年來由於不孕症門診的設立、排卵誘發劑之使用，誓必會漸漸增加，經由本範例之經驗，作者將強調在使用排卵誘發劑之病人，如有懷孕時產前檢查時應特別注意其子宮容積，若子宮體積與一般妊娠應有的體積比較有偏大的可能時應考慮有異卵性多胞胎之可能。

参考文献

1. Novak 婦科學、歐雲炎監修、鄭隆賓、曾凱元、謝榮華、李秀娥編譯、合記圖書出版社發行、中華民國、台北市、民國67年8月。
2. Gemzell C. Roos P: pregnancy following treatment with human gonadotropin (Am. J. OBS. Gyn. 94: 490, 1966)
3. Lunenfeld B Menzi, A. and Volet B. Acta Endocr (kbh) suppl 51, 587, 1960.
4. Lunenfeld B, Mor A. Mani M: Treatment of Male infertility I. Human gonadotropin festil steril. 18, 581, 1967.
5. Kistner R.W., Smith O.W.: Observations on the use of a nonsteroid estrogen antagonist MER-25, surg forum 10: 725, 1959.
6. Kistner R.W, Smith O W: Observation on the use of a nonsteroid estrogen antagonist: MER-25. II Effects in endometrial hyperplasia and Stein-Leventhal Syndrome. Fertil Stesil 12: 121, 1961.
7. 鈴木雅洲、廣井正彦、右京徹三…等人: Clomiphene citrate の排卵誘発作用機轉、產婦人科治療 19, 473, 1969.
8. 東条伸平、福西秀信: 排卵に關する内分泌の考察、產婦人科の實際 18:285, 1969.
9. 塩野義製藥 Clomiphene 研究 1968 年第二次 Clomiphene 研究資料集。
10. 小林隆 Human menopausal gonadotropin (HMG)による排卵誘発に關する臨床研究產と婦 Vol.36 No. 10. p.107-116, 1969.
11. 佐竹實、酒井潔、水元修治、美馬一雄、田中昭一、川岸俊作, 三胎妊娠の2例(一卵性2胞胎, 三卵性3胞胎) 產婦人科治療, 17:352, 1968.
12. 御園生雄三, 關先倫: HMGおよびClomiphene併用の效果 18: 307, 1969
13. 田中良憲: HMG HCG 併用排卵誘發の臨床、產婦人科の實際 18:314, 1969.
14. 御風喜雄、三宅正明: Humegon (Human Menopausal Gonadotropin)の使用成績產と婦 VOL. 35. No. 9, 1968
15. 森憲正、森川信博、川崎俊一 HMG療法による三胎妊娠、產と婦 36:80, 1969.
16. Bret, AJ: Induction of ovulation by clomiphene (MRL-41) trial in humans. Gyn. Obs. (Paris 63: 489, 1964)
17. Charles D, Barr W, Bell ET et al: Clomiphene in the treatment of oligomenorrhea and amenorrhea Am. J. Obs & Gyn 86: 913, 1963
18. Naville, AH, Kistner RW, Wheatley RE et al: Induction of ovulation with clomiphene citrate, Fert. Steril 15: 290, 1964
19. Paulsen C.A., Herrmann W.L.: Increased pituitary ovarian function in amenorrhaic women resultant to clomiphene administration. clinic Res. 11, 85, 1963
20. Pildes RB: Induction of ovulation with clomiphene Am. J. Obs. Gyn. 91: 466, 1965
21. Itzkowic: A survey of 59 triplet pregnancies. British J. Obs & Gyn 86: 23, 1979
22. 阮正雄、楊啓超等: 多胞胎妊娠六之例三胞胎之病例報告, 1983年3月 中華民國婦產科醫學年會。
23. Friedman E.A. and Sachtleben M.R.: The effect of uterine over I Multiple pregnancy Obs. Gyn 23: 164, 1964

排卵誘發劑使用後誘發三胞胎妊娠

DIZYGOTIC TRIPLETS PREGNANCY FOLLOWING THE USE OF CLOMIPHENE CITRATE

Cheng-Hsiung Roan

SUMMARY

Pregnancy involving more than one fetus occur more often in Negroes than the Caucasian and Asian races falling next in order. In Caucasian the ratio of twin and triplets pregnancies to single pregnancy is 1:92 and 1:9828 respectively. The racial difference in twinning is due to a variation in the incidence of dizygotic (fraternal) twins. The incidence of monozygotic (identical) twins shows no racial variation. Multiple pregnancy of the dizygotic type may occur following the treatment of infertility by ovulation-inducing drug e.g. Clomiphene. The number of fetus per pregnancy appears to be related to both drug dose and patient sensitivity. The author had experienced a case of Dizygotic Triplets pregnancy with 2 male and one female baby following the use of Clomiphene citrate. Through this case the author emphasize a carefull administration of ovulation-inducing drug in infertility clinic.

Department of Pathology & Obs-Gyn, Taipei Municipal Women and Children's Hospital.
Received for Publication: August 19, 1983.