

更年期婦女健康是公共衛生政策的議題

張 珽

CHUEH CHANG

國立台灣大學公共衛生學院衛生政策與管理研究所、人口與性別研究中心婦女研究室，台北市仁愛路一段一號1517室

Institute of Health Policy and Management, College of Public Health, & WRP, Population and Gender Studies Center, National Taiwan University, Room 1517, No 1, Sec 1, Jen-Ai Rd, Taipei, Taiwan, ROC

* 通訊作者Correspondence author. E-mail: chueh@ha.mc.ntu.edu.tw

本文以歷史脈絡釐清為何在2002年七月美國國家衛生研究院會停止原本預定十三年目前才進行到第八年的長期追蹤研究，表示美國公共衛生與醫學界對HRT藥物實驗的認真與用心，強調藥物只適用於短期治療而非長期預防用，也看到民間婦女團體和女性主義學者在監督藥物不使之濫用的貢獻；以此反觀國內反應，顯示出我國醫界或部分衛生署官員對公共衛生流行病學調查的不了解，對相對風險觀念的不明白，以及對預防醫學的誤解，對健康促進的不重視，對婦女團體的排斥，對性別分析和婦女健康的忽視，更缺少藥物倫理的監督，也輕忽衛生署應有的職責。再次提出更年期婦女健康是公共衛生需關注的議題。(台灣衛誌 2003；22(4)：245-250)

關鍵詞：更年期、雙盲實驗、賀爾蒙替代療法

Menopausal women's health is an issue of public health policy

This review focuses on the July 2002 JAMA paper submitted by the Women's Health Initiative Investigators. The investigators (representing the National Institute of Health, USA) seriously announced their suggestion that the 13-year long Hormone Replacement Therapy (HRT) research needs to be discontinued in its 8th year because its harms outweighed its benefits. They emphasize HRT is only beneficial as a short-term remedy but not for long-term prevention. This drastic action obviously reveals the conscientiousness and integrity of the US researchers. From the historical point of review, we discovered how the women activist organization and feminist scholars in USA monitored the trial of HRT, which reduced the rate of abuse. However, the response of the medical sector in Taiwan, primarily gynecologists, has been defensive. The Department of Health, unlike the NIH of USA, have neither responded to the investigation in time nor have they responded properly. They have not provided necessary information on health care for menopausal women. Both the medical field and the DOH misconceive the prevention and treatment issue; misunderstand the cost/benefit ratio of epidemiological studies on clinical trials, neglect the reminding of women's organization; bypass the study of gender analysis and women's health; lack the monitoring of the medical ethic, and neglect its basic duty. The results show that menopause related to women's health should be an essential issue of public health policy in Taiwan. (*Taiwan J Public Health*. 2003;22(4):245-250)

Key Words: Menopause, Double blind experiment, HRT

前 言

美國國家衛生研究院於2002年七月九日宣佈提早停止荷爾蒙替代療法(hormone replacement therapy, HRT)的臨床試驗。從相對危險性(relative risk)而言強調HRT會增加29%心臟血管疾病罹患率,與26%乳癌的風險,也會增加41%中風機會、增加22%整體心臟血管疾病、與加倍血栓情形(111%);雖然HRT可以減低24%骨折與37%直腸癌的機率,但是明顯的是危險大於優點,在美國醫學會期刊(JAMA)有詳細醫學報導(附表一),再三強調HRT只適用於短期症狀治療而不適用於預防疾病[1]。這新聞當時引起國外各大報章大幅報導,以及醫界、學界與婦女界的充分討論【註1】,這消息亦經由許多外電報導而傳至國內。國內醫界與衛生界卻有不同迴響【註2】,只有少部分醫師及時做出其震驚反應與不知所措的實話,但爾後的媒體報導卻出現以公共衛生立場似乎匪夷所思的說法。所呈現的疑慮有:由報上的說明可以發現他們並沒有去追究美國這大型研究的來龍去脈,沒有去正視這種結果以醫師專業需提供我國婦女疑惑的解釋與需要如何因應;更沒重視到公共衛生的專業,反而出現為捍衛荷爾蒙療法所做的辯解【註3】:例如(1)聲稱這種研究並未做跨文化比較,與我們東方人體質不同,所以無須恐慌!(在公衛與研究立場則要質疑為什麼在使用HRT多年來從未聽到有醫師質疑過?或有相關研究?);(2)甚至質疑JAMA那篇研究報告的可信度,認為該篇文章作者十二人中間只有四位是醫師,(在公衛立場發現醫師不了解流行病學研究的重要,統計與研究專家在分析上更有其意義,反而認定是醫師參與甚至只是臨床個案報導就稱之為真);(3)也提出絕對危險性(absolute risk)的說詞,以表一資料而言冠狀動脈發生是在HRT實驗組的發生率是萬分之三十七,對照組是萬分之三十,因此醫師們的說詞就變成一萬人中只有增加七人的發生病例,表示罹患人數不多,而建議婦女不用在意美國

投稿日期:91年10月30日

接受日期:92年8月13日

對HRT結果的報導,(完全忽視流行病學研究提出相對危險性是針對全球上億使用HRT婦女可能有的傷害風險);(4)同時也指出這只針對某一固定雌激素與黃體激素合併的藥物(prempro),所以對其他種類的荷爾蒙製劑是不影響的,(在公衛立場是要求每一種用作預防使用的藥物都需經過嚴謹雙盲研究,目前所有的治療更年期障礙的賀爾蒙都尚未有如prempo進行嚴謹研究)。在在反應出醫界對公共衛生重要性的不了解,以及對藥物人體實驗倫理的忽視。而當時衛生主管單位卻急於表明其中立與尊重醫師專業之立場【註4】,忽視真正資訊的探究與衛生署應擔負的責任。

幸好前述醫師與衛生署的說辭被國內婦女團體與婦女研究學者質疑【註5】,並提出抗議,衛生署國健局才開始組成小組,經過長達四個多月的激辯,除婦女團體提出實質經驗質疑外,也由於其中公衛方面有預防醫學專家、流行病學專家與婦女研究專家的參與,中華民國女醫師協會的投入,才能在撇清藥商利益掛勾的情境下,依據WHO等國外報導,得以在2002年底發布更年期賀爾蒙使用民眾指引[2]。但是對醫師的監督仍闕如!而由這次事件對婦女的健康權益以及其切身寶貴的經驗也反應出不受重視!對公共衛生嚴謹的藥物監測過程嚴重的不了解;因此本文以歷史脈絡釐清這次美國國家衛生研究院停用藥物實驗的認真與用心,也提出更年期婦女健康是公共衛生需關注的議題。

研究始末

這次研究的產生,其源由來自當惠氏藥廠於1990年要求美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)容許加『可預防心臟方面疾病』標籤於雌激素(Estrogen)時,美國國家婦女健康網絡(National Women's Health Network, NWHN)執行長Cynthia Pearson女士也在場[3,註1]。她當場質問如果沒有可靠的科學研究(如:隨機控制雙盲實驗為最高標準,Randomized, double-blind controlled trial),政府不會任意通過一種藥品給

表一 婦女健康起始計畫長期追蹤五年兩個月在疾病罹患的情形

	荷爾蒙補充組 (n=8506) 【人數(每萬人發生率)】	安慰劑對照組 (n=8102) 【人數(每萬人發生率)】	風險比 hazard ratio
心血管疾病			1.22
冠狀動脈疾病	164 (37)	122 (30)	1.29
中風	127 (29)	85 (21)	1.41
深部靜脈血栓	151 (34)	67 (16)	2.11
癌症			1.03
乳癌	166 (38)	124 (30)	1.26
子宮內膜癌	22 (5)	25 (06)	0.83
大腸直腸癌	45 (10)	67 (16)	0.63
骨折			0.76
髖關節	44 (10)	62 (15)	0.66
脊椎	41 (09)	62 (15)	0.66
其他骨質疏鬆	579 (131)	701 (170)	0.77

摘自美國醫學會期刊(JAMA) 2002; 288: 324.

健康的男性服用，為何婦女是例外[4]；因此審查會要求藥廠提供更明確的研究資料結果。惠氏藥廠即選取2763名有心臟疾病的婦女(44-79歲)以隨機控制雙盲實驗來研究荷爾蒙對心臟的益處(Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study, HERS)，結果發現荷爾蒙不但無法減少心臟病發作且會增加腿部及肺部血栓，因此認定對已罹患心臟血管疾病的婦女是不適用的[5]。

同一時期美國婦女團體不斷陳情，及國會女議員批評政府對婦女健康不夠重視[3]，因此1991年美國國會決定撥款給國家衛生研究院作一新的全國婦女健康研究，由「國家心肺血液研究中心(National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI)」主持，自1991-1992年開始計畫十三年長期追蹤婦女健康的研究計畫(Women's Health Initiative, WHI)，在美國四十個醫院或健康中心同步進行，共有161,809位50-79歲的婦女參與[1]。此HRT成效研究為WHI的研究之一，將健康婦女隨機分為兩組共有16608名婦女參與：一組服用荷爾蒙(8506位婦女)、一組服用安慰劑(8102位婦女)，預計2005年結束研究[1]。為審慎起見，也成立「資料安全監督委員會(Data and

Safety Monitoring Board, DSMB)」[6]，逐年檢視研究報告，確保研究對婦女的傷害性需減至最低。其實在2000年與2001年時，DSMB都曾指出HRT對心臟病發作、中風、血栓等都有增加趨勢，但是因為兩組比較尚未達到統計上的差異，也就是說尚在流行病學風險評估的容忍程度下，因此還屬安全範疇[1]。但是2002年五月的檢視時，發現經過5.2年後，除對心臟血管疾病有增加趨勢，乳癌增加率也已經超越了安全範圍，因此建議提早將原本計劃進行十三年的研究停止；即便如此，美國的NIH在公佈之前，已先設計各種資訊與配套措施以俾提供給參加研究的婦女們，終於在2002年七月八日正式對參與研究者發信，告知她們需停止服藥，而各醫學研究中心也會與她們聯絡，諮商如何改變與繼續追蹤她們的健康情形；同時於七月九日在媒體正式發佈停用的新聞，明白告知社會大眾其間可能的危險性【註1】。從這種負責任的態度可見美國NIH是相當坦誠去面對可能有的問題且及時處理。美國的研究監測團隊正是公共衛生工作的典範，研究人員多半是流行病學家或社會行為科學家，並非醫師臨床所能了解與處理的，這種嚴謹態度是值

得我國衛生行政界與醫界學習之處。

更年期婦女健康是公共衛生的議題

早自1993年Rosenberg[7]就曾於美國公共衛生學刊(AJPH)撰文呼籲女性荷爾蒙使用要三思，應同時由危險傷害性與治療獲益性兩方面考量評估使用的必要性，任何報導若只強調單方面則是缺乏客觀性。顯示荷爾蒙使用已經成為公共衛生關心的議題。美國國家婦女健康網絡(NWHN)也不斷收集分析研究資訊[3]，呼籲醫師停止對健康婦女開賀爾蒙療法處方及以預防慢性疾病為由遊說婦女使用HRT，也呼籲全醫師界阻止藥商金錢介入醫學教育。也提出其他賀爾蒙藥商應提出證明，是否他們出產的賀爾蒙比 Prempro 更安全。而其賀爾蒙不是唯一被藥商過度促銷於健康的人，藥商收買了醫師、科學家與臨床醫學，所以科學與廣告必需分開[3]。

張珣等自1992年即開始進行我國婦女更年期的研究[8]，發現嚴重醫療化[9]與商品化現象[10]，當時已經提出更年期是公共衛生的議題，現在更強調需由藥品管制、全民健保給付、醫病資訊透明化、更年期保健研究等著手。在資訊透明議題上，消基會特在2002年8月舉辦婦女醫療消費權益記者會提出要求HRT資訊需透明，醫師不應參與廣告等促銷活動，以及衛生主管單位需要擔負責任【註6】。而在保健研究上，世界衛生組織(WHO)[11]特別指出各種健康促進活動才是治本方法；更何況真正預防是應從年輕做起，建立良好健康習慣；再一次強調HRT只針對嚴重更年期障礙而短期治療用。此外相關研究分析並未被重視，國家衛生研究院也沒有及時對各種醫學資訊檢視提出其專業看法，目前國內只有Chang & Lin [12] 搜尋國際MEDLINE進行雙盲實驗的研究報告加以分析以為佐證，而國際最新報導也在進行 meta analysis，所做的結論都是負向影響大，只能做短期症狀治療，不宜用作預防[13]。

在概念的釐清上，美國婦女健康權威Susan Love醫師便質疑「更年期的女性荷爾蒙減少是有問題的嗎？」，其實女性在育齡期間身

體內的高含量荷爾蒙是為維持女性的生殖功能，因此在更年期之後也需讓這些荷爾蒙調降至某種濃度，這是合理的現象，好比每位女性皆會經驗青春期，之前並不需要補充荷爾蒙，停止生育後，當然也勿須再增加。對絕大多數的女性而言，卵巢並不會在更年期之後完全停止作用，腎上腺素亦會分泌少量女性荷爾蒙，只是目前尚未有工具可以檢測出低含量的動情激素。這也說明造成更年期症狀的原因是來自身體需要學習去平衡，這個重新取得平衡的過渡階段通常為期三至六年。因此，即使因為有更年期嚴重障礙症狀而採取荷爾蒙治療的人，她的治療期程也應該在三至六年之內，而非終生使用[14-15]。

公共衛生流行病學研究方法是循序漸進，但是長期追蹤雙盲研究是難度最大但具研究價值，這絕非一般醫師所能了解，也是公共衛生的專業精神。此外根據預防醫學的臨床指引守則，「預防」必須是完全沒有健康風險的，且被證實確實是有益處的，民眾可以有選擇性的，才能稱之為預防方法 [16]。前述國健局因應婦女要求提出一份指引公佈在網站上，其中也特別強調賀爾蒙使用需要充分與醫師討論，但若醫師觀念錯誤則民眾如何自保？公共衛生立場是需要一本醫病溝通手冊，讓婦女充分記載自己服用哪些成分哪些廠牌的藥物，而非服用一輩子；更需要重視健康促進的實用性。當醫學會無法有本身專業倫理自律時，在公共衛生行政上，則需要有監測(surveillance)的機制存在，衛生署責無旁貸。

結 語

由這次荷爾蒙使用事件中，在在反應出醫界或部分衛生署官員對公共衛生流行病學調查的不了解，對相對風險觀念的不明白，以及對預防醫學的誤解，對健康促進的不重視，對婦女團體的排斥，對性別分析和婦女健康的忽視，更缺少藥物倫理的監督，也輕忽衛生署應有的職責。很高興看到2003年一月23日的報導，衛生署目前要求藥廠在相關藥品仿單加註『不得作為預防心臟血管疾病』

等警語，且要求將藥品禁忌刊載，更提醒處方時應以最小有效劑量進行短期性治療為原則【註7】；因為藥物總是有傷害，不能讓IRT步上一樣如目前已知的抗生素濫用情形的後塵。

這都是公共衛生需積極介入，也是目前我國衛生署要加強管理之處。醫學教育要加強之處。更年期保健與HRT使用都是公共衛生需要重視的議題，且須積極追蹤目前醫師是否按照衛生署建議與婦女溝通，也要重視各種與婦女健康有關的研究，都需有婦女本身的參與[17]；也反映出婦女健康需要有健康促進的研究，我國家需要有系統的婦女健康政策[18]。

致 謝

感謝國科會研究計畫獎助NSC-90-2412-H-002-006。

註 釋

- 註1. National Institutes of Health. NHLBI stops trial of estrogen plus progestin due to increased breast cancer risk, lack of overall benefit. News Release on 2002/7/2. Available from: URL: <http://www.nhlbi.nih.gov/new/press/02-07-09.htm>
Kolata G, Peterson M. Hormone replacement study a shock to the medical system. New York Times 2002/7/14. Available from: URL: <http://search.news.yahoo.com/search/news?p=menopause>
中央通訊社：停經婦女賀爾蒙補充治療，美國醫界喊停，2002/7/10。
中央通訊社：停經婦女服用荷爾蒙，弊多於利，2002/7/11。
東森新聞報：停經後補充荷爾蒙，美官方研究：增加婦女致癌率，2002/7/10。
URL： <http://www.ettoday.com/2002/07/10/23-1326283.htm>
- 註2. 中央通訊社：婦女用荷爾蒙補充劑，切勿超過五年，2002/7/18。

東森新聞報：荷爾蒙療法 / 婦科醫師：沒說非用不可，2002/7/16。URL： <http://www.ettoday.com/2002/07/16/350-1328415.htm>

東森新聞報：荷爾蒙替代療法，醫界認定依個別情形仍屬有效療法，2002/8/13。URL： <http://www.ettoday.com/2002/08/13/23-1339320.htm>

- 註3. 李貞怡：不暫停荷爾蒙療法。中廣新聞網，2002/7/11。
- 註4. TVBS新聞網，更年期用荷爾蒙？女權團體質疑，2002/7/15。
東森新聞報：荷爾蒙療法 / 婦團：把選擇權還給婦女，2002/7/16。URL： <http://www.ettoday.com/2002/07/16/350-1328417.htm>
- 註5. 編輯部：重新看待更年期。康健雜誌 2002；8：67-70。
- 註6. 自由電子新聞網：荷爾蒙補充療法醫學團體：利多於弊，2002/8/14。
- 註7. 中國時報 13版，2003/1/23。

參考文獻

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in health postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288:321-33.
2. 國健局：更年期荷爾蒙療法衛教手冊。台中：行政院衛生署國民健康局，2002。
3. NWHN: Taking Hormones and Women's Health: Choices, Risks and Benefits. 5th edition, Washington D.C.: National Women's Health Network, 2000.
4. The Coronary Drug Project Research Group. The coronary drug project: initial findings leading to modifications of its research protocol. JAMA 1970;214:1303-13.
5. Helley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease

- in postmenopausal women. JAMA 1998, **280**:605-13.
6. Freedman L, Anderson G, Kipnis V, et al. Approaches to monitoring the results of long-term disease prevention trials: examples from the Women's Health Initiative. *Cont Clin Tri* 1996;**17**:509-25.
 7. Rosenberg L. Hormone replacement therapy: the need of reconsideration. *Am J Public Health* 1993;**83**:1670-2.
 8. 張珣、陳芬苓、胡幼慧：中老年婦女更年期態度的研究。中華衛誌 1993；**12**：26-39。
 9. 張珣、張菊惠：婦女健康與「醫療化」：以停經期／更年期為例。婦女與兩性學刊 1998；**9**：145-85。
 10. 李絜：更年期報導之分析。台北：國立台灣大學公共衛生學院衛生政策與管理研究所碩士論文，2001。
 11. World Health Organization. WHO calls for strong focus on health promotion for women. Press Release, 2002/7/16. Available from: URL: <http://www.who.int/inf/en/note2002-03.html>
 12. Chang C, Lin HW. Randomized, double-blind, placebo-controlled HRT trials and HRT studies in Taiwan- a review. *KJMS* 2003;**19**:257-69.
 13. Humphries KH, Gill S. Risks and benefits of hormone replacement therapy: the evidence speaks. *CMAJ* 2003;**168**:1001-10.
 14. Love S, Lindsay K. Dr Susan Love's Hormone Book. New York: Random House, 1997;16-37.
 15. 蘇珊樂芙、凱倫林塞：乳房聖經(上冊)。台北：康健，2002。
 16. Guide to Clinical Preventive Services. Report of the US Preventive Services Task Force. 2nd ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 1996: xxv-xxxviii.
 17. 張珣：全球化趨勢與婦女健康。中華衛誌 2000；**19**：5-9。
 18. 張珣、陳芬苓：台灣婦女健康政策的性別分析。中華衛誌 2000；**19**：366-80。