

台灣子宮內膜異位症學會 電子期刊

期刊內容

- Page 1 理事長的話
- Page 2 台灣生殖醫學會 2019 年會新知分享 - 林口長庚醫院 陳亮萱醫師
- Page 5 2019 年美國生殖醫學見聞錄 - 台灣子宮內膜異位症學會監事 何彥秉醫師
- Page 7 2019 年台灣生殖醫學會(TSRM)年會-曾啟瑞理事長演講紀實
- 台灣子宮內膜異位症學會副秘書長 王瑞生醫師.
- Page 9 研討會訊息-秘書處



理事長：曾啟瑞
秘書長：吳憲銘

會訊委員會：吳憲銘、王瑞生、翁順隆
崔冠濠、楊鵬生、賴宗炫

理事長的話

今年 9 月，雖然仍擔任北醫大名譽教授及婦產科的兼任教授，但臨床工作部分我已從任職多年的北醫「畢業」了。回首多年來的軌跡，我內心有很多感觸，因為，不管是醫療技術、科技發展或產業變革，變化都實在太大了，是一個加速度的進步過程，過去若是十倍速時代、現在到未來肯定是百倍速、千倍速的時代。但不管時代怎麼變化，對於醫學教育和醫療工作，我始終追求的五大核心價值，是不曾改變過的，分別是：

1. 人文關懷 (Humanity)
2. 追求卓越 (Excellency)
3. 社會責任 (Social Responsibility)
4. 永續與傳承 (Sustainability)
5. 全球視野 (Global Vision)

前些日子應邀演講談如何建立優質的生殖醫學中心：我認為「人才」、「國際視野」是不可或缺的要素。定期檢討案例、成功率則能精進自我，而在國際醫療的趨勢下，建議醫師經營網頁平台，增加病人諮詢的管道。台灣雖小但不需妄自菲薄，好的生殖醫學中心團隊應注重與全球各國、各學會醫師定期交流、訪問，也應鼓勵團隊多在國際期刊發表論文，藉此累積能見度；年輕醫師應多出國進修，因為能在各國「平行移動」的醫師最具競爭力，無論在何地，都能做優秀的醫師。這也是學會推動「杏苗計畫」及與日本子宮內膜異位症學會合作 Exchange Session 的初衷。我們希望藉由這樣的平台，讓年輕醫師有機會站上國際舞台，由資深的醫師帶著他們認識各國醫師學者，以擴展視野。

近來我看到因為醫療環境愈來愈艱困，很多醫生工作不愉快，也沒有理想，就算有理想但熱忱也出不來，或很早就退休不做，我希望能改變這個情況，讓更多年輕醫生能喜愛醫療工作，從中得到成就感。另一方面，很多醫療機構領導人，

缺乏遠見及良好的管理文化，甚至為圖一己之私，將醫療服務過度商品化，讓需要協助病患求助無門或負擔更為沉重，甚或視病人為搖錢樹，做出訛詐健保款項等事情，成為危害整體醫界的害群之馬。這樣的醫療品質，都是我所不樂見及無法接受的。

尋找志同道合夥伴，建立一個有熱忱、有理想的醫療團隊，把每個病人都當成藝術品來對待，讓愁苦滿面的不孕症患者，進到診間之後，因為被鼓舞、被治癒，都能笑著走出去，是我持續構築沒有終點的人生夢想。

被尊稱為「現代醫學之父」的威廉·奧斯勒，是我很景仰的一位教育家，他曾說過，「醫學，是充滿不確定性的科學，也是存在任何可能性的藝術 (Medicine is a science of uncertainty, and an art of probability.)」。這句話似乎可用來形容我對於所熱愛的生殖醫學，特別是子宮內膜異位症的研究，儘管已走過許多充滿挑戰的難路、打過一場又一場美好的硬仗，但未來仍充滿著各種挑戰與可能性。因為，在終結不孕症的這條夢想路上，希望結合一些志同道合的朋友繼續前進。

敬祝
安康

曾啟瑞

台灣生殖醫學 2019 年會演講新知分享：

POSEIDON 新分類對卵巢反應不佳患者的治療策略&人類生殖道的微生物基因組學(Microbiome) — 陳亮萱醫師彙整

前言

臨床上卵巢反應不佳的患者 (poor ovarian responders; POR) 是進行誘導排卵的一大挑戰，丹麥 Peter Humaidan 教授曾在 2016 參與 POSEIDON 新分類的研究，這次生殖醫學會很榮幸邀請他來講述此分類運用在各組病人的治療策略；同時他也分享最近熱門的議題「人類生殖道的微生物基因組學(Microbiome)」，提供重複著床失敗 (Repeated implantation failure; RIF) 和早期懷孕流產 (Early pregnancy loss; EPL) 治療的新方向。

POSEIDON 新分類對卵巢反應不佳患者的治療策略

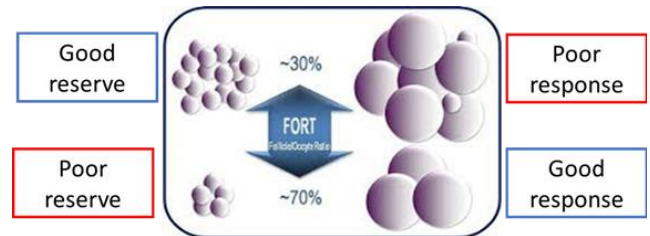
[Bologna criteria]

為了統一臨床對卵巢反應不佳患者(之後簡稱 POR)的標準，在 2011 年歐洲生殖年會(ESHRE)提出 Bologna criteria，三個條件中符合兩項即可視為 POR：

- ≥40 歲或有其他卵巢早衰危險因子
- 前次常規刺激方案取得卵數≤3 顆
- 低卵巢儲備量 (基礎卵泡 AFC<5-7 顆或 AMH<0.5-1.1ng/mL)

如果年齡或卵巢儲備量檢測正常，但患者有兩個周期應用最大化的卵巢刺激方案仍出現 POR 也可診斷。

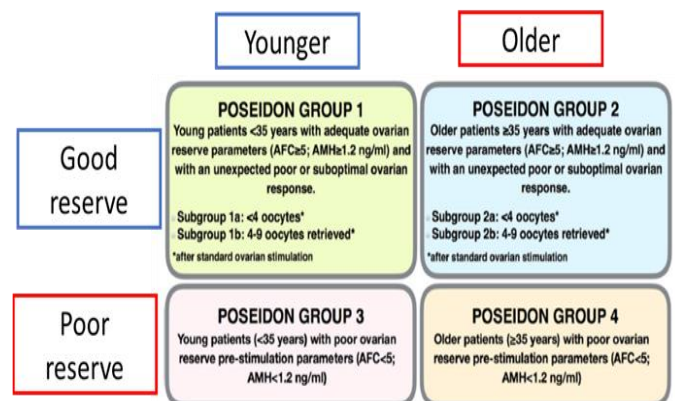
但是，這樣的診斷標準存在很大的異質性，除了未將年齡對卵品質的影響納入考量，也無法表現出卵巢儲備量和卵巢反應的對應關係 (Follicle Output Rate; FORT)，沒有區分真性低反應 (低卵巢儲備量) 和假性低反應 (Gn 受體缺陷)，對於 POR 的原因和治療方向有待進一步釐清。



圖一：FORT (2012 Hum Reprod)

[POSEIDON classification]

在 2016 年，以 Peter Humaidan 教授為主導，依年齡及卵巢儲備量，提出 POSEIDON (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number) 標準，將 POR 分成四個族群，並提出個別化的治療建議。



圖二：POSEIDON classification (2016 Fertil Steril)

	Gr 1. <35 歲且卵巢儲備量正常 (AFC≥5 or AMH≥1.2ng/mL)	Gr 2. ≥35 歲且卵巢儲備量正常 (AFC≥5 or AMH≥1.2ng/mL)
	“Good reserve-Good quality”	“Good reserve-Poor quality”
可能原因	-促性腺激素(gonadotropin; Gn)劑量不足 -促性腺激素受體的遺傳多型性 (FSH-R, LH-R, V-LH-β) -基礎卵泡發育不同步(asynchronous development)	
治療建議	-拮抗劑方案 -增加 rFHS 的起始劑量；添加 LH -治療週期前給予 E2, OCP -鮮胚移植	-拮抗劑方案 -增加 rFHS 的起始劑量；添加 LH -治療週期前給予 E2, OCP -囊胚培養 -鮮胚 or 凍胚移植

	Gr 3. <35 歲且卵巢存量低下 (AFC<5 or AMH<1.2ng/mL)	Gr 4. ≥35 歲且卵巢存量低下 (AFC<5 or AMH<1.2ng/mL)
	“Poor reserve-Good quality”	“Poor reserve-Poor quality”
可能原因	-低卵巢儲備量 -促性腺激素受體的遺傳多型性(FSH-R, LH-R, V-LH-β) -基礎卵泡發育不同步(asynchronous development)	
治療建議	-激動劑長方案或拮抗劑方案(E2, OCP) -Gn 起始劑量 300IU/d rFSH -雙重刺激(DuoStim) -雄性素?(DHEA, testosterone) -鮮胚移植 -累積卵子/胚胎、凍胚移植	-激動劑長方案或拮抗劑方案(E2, OCP) -Gn 起始劑量 300IU/d rFSH and LH -雙重刺激 DuoStim -雄性素(DHEA, testosterone) -Growth hormone? -鮮胚移植 -累積卵子/胚胎、凍胚移植 -使用捐贈卵子

表一

[ART calculator]

成功的指標：要獲得多少顆卵才夠呢？由於粒線體功能受損、顆粒細胞減少、氧化壓力和染色體非整倍體(an euploidy)機率增加，卵品質會隨年齡逐漸下降。正常胚胎數的比例主要和年紀有關，根據實證，以至少得到一個整倍體(euploidy)囊胚所需要的卵數作為目標，可參考下頁表二的計算公式：

舉例來說，小於 35 歲的族群平均 6 顆卵能得到 1 顆正常囊胚，而大於 40 歲則預期至少要累積 16 顆卵才可能有 1 顆整倍體囊胚。

POSEIDON 的分類反映了年齡對卵泡質量的影響，提供了更精準的個體化治療策略，期待進一步的研究為 POR 帶來光明的預後。

Parameters	Rates*	<35y ≈6 COCs	35-39y ≈10 COCs	40-42 ≈16 COCs
MII %	~75%	≈5 MII oocytes	≈8 MII oocytes	≈13 MII oocytes
2PN %	~65%	≈4 fertilized oc	≈6 fertilized oc	≈10 fertilized oc
Blastocyst formation %	~40%	≈2 blastocysts	≈3 blastocysts	≈5 blastocysts
Euploidy per age group:				
<35	~60%	↑	↑	↑
35-39	~30%	1 euploid blastocyst	1 euploid blastocyst	1 euploid blastocyst
40-42	~20%			

表二

*as commonly reported in the literature

人類生殖道的微生物基因組學(Microbiome)

最新的研究顯示遍佈在腸道的微生物體和糖尿病、心血管疾病、體重過重以及癌症相關；而生活在陰道的細菌叢組成，也被證實與早產風險有關。健康的生殖道含有較高比率的乳酸桿菌(*Lactobacillus*-dominant community)，使陰道維持在較低的酸鹼值，當陰道中的乳酸桿菌(*Lactobacillus* spp.)比例下降，披衣菌和人類乳突病毒的感染風險分別增加 5 倍和 3 倍。

有更多的研究檢測女性生殖道的微生物體組成(2017 Nature)，陰道細菌叢是上行性細菌移生(ascending bacterial colonization)的主要來源，細菌量也從陰道至子宮腔遞減。80%的細菌性陰道炎(bacterial vaginitis, BV)是沒有症狀的，這些細菌叢究竟是居民、訪客、還是入侵者？文獻證實女性生殖道的微生物體對胚胎著床以及早期懷孕流產有顯著影響(2018 BJOG)，它們有助於預測人工協助生殖(IVF)的成功與否，其中以 *Gardnerella vaginalis* 和 *Atopobium vaginae* 為主的陰道細菌叢有最差的懷孕結果。而分析子宮內膜細菌叢發現，*Lactobacillus* spp. Dominant 比起 non-*Lactobacillus* dominant 有更高的活產率，此研究推翻子宮是無菌的說法。

[抗生素治療]

在體外針對病原菌 *Gardnerella vaginalis* 的抗生素試驗，比較 Metronidazole 和 Clindamycin 的治療成效：

	Metronidazole	Clindamycin
敏感性(sensitivity)	32%	76%
細菌量檢測	治療 5 日後仍可測得少量細菌	治療 3 天後則測不到

[益生菌補充]

益生菌(Probiotics)在很多國家益生菌算是營養補充，而非藥品，在實證上益生菌合併抗生素使用有助於降低細菌性陰道炎的復發(2019 AJOG)。相關的隨機對照試驗正在進行中。

女性生殖道微生物群可能解釋了重複著床失敗和早期懷孕流產的部分環節。未來的研究渴望能解開微生物群對人類生殖作用的謎題。

2019 年美國生殖醫學見聞錄——何彥秉醫師

第 75 屆美國生殖醫學會年會，於今年 10 月 12 日至 16 日，在美國費城舉行。眾所周知費城乃是美國獨立宣言的發祥地，高舉愛與自由的城市，因此費城繼 15 年前舉辦第六十屆美國生殖醫學會年會之後再度主辦，意義也格外重大。我很榮幸受學會曾理事長指示，為此次美國生殖醫學會年會，側記一些子宮內膜異位症發展的新趨勢，為文以利會員先進參考。

在前兩天的 pre-congress course 之後，大會於 14 日正式展開，開幕式之後的一場大會演講，由作家暨名嘴 Ryan Jenkins 主講，講題是『如何縮小醫病間的世代差距』。主講者透過生動活潑的方式讓聽眾認識世代間的思想鴻溝舉世皆然，唯有與時俱進，利用科技而不受制於科技，方能創造多贏局面。名嘴演說異常精彩，無法於現場聽講者也可以於 YouTube 上查詢 Ryan Jenkins 聆聽。

緊接著在第一天的 prize paper section 就有子宮內膜異位症相關的議題。Elagolix 是一個口服的 GnRH 拮抗劑，之前用於治療子宮內膜異位症引起之疼痛的 phase III trial 文獻已發表於 2017 年 NEJM。此次由 SUNY，哥倫比亞大學等發表的聯合研究，收集了 790 位病人，以對照組：ELAGOLIX 300mg bid 組：ELAGOLIX 300mg bid + 1mg E2/0.5mg NETA 組 1:1:2 的模式做一個 phase III trial，探討子宮肌瘤而且含有子宮腺肌症或不含有子宮腺肌症者，在治療之後經血過量的改善情形。研究發現兩種治療組的治療結果都優於對照組。

在子宮內膜異位口頭報告的部分，一共有 6 篇論文，第一篇來自突尼西亞的報告發現卵巢濾泡液中的 IL-6，子宮內膜異位組的值高於對照組。第二篇報告來自大陸上海復旦大學，主題是在子宮內膜異位症血小板可透過誘導內皮間質轉化(endothelial-mesenchymal transition, EndoMT)



現場論文發表

驅動纖維化的形成，該研究利用子宮內膜異位組織進行 IHC 以 CD-31 標誌血小板與 FSP-1 標誌纖維母細胞的共定位，顯示兩者有高度相關，其次運用臍帶內皮細胞作為模型，亦可發現血小板可誘導內皮間質轉化，進而活化肌肉纖維母細胞，刺激平滑肌化生，促進纖維化形成，整體而言是一個非常完整的研究。第三篇論文來自美國 Predictive Laboratories, Inc., Juneau Biosciences 等研究機構，主題關於子宮內膜異位症病灶中出現的癌症基因突變可能導致次發性的癌症風險，作者以奧勒岡健康科學大學的 276 位子宮內膜異位症患者之病理組織，進行 IntoGen 分類癌症驅動突變中的第一層級 (TIER 1) 突變分析，共計 644 個基因及 20302 個突變位點，發現 66 個樣本至少有一組癌症驅動突變，高達 24%。具有癌症驅動突變得患者未來被確診為癌症的機率是沒有突變者的 2.9 倍。

第四篇論文也是得獎作品，同樣來自美國 Juneau Biosciences 研究機構，利用全基因體外顯子組分析，發現細胞骨骼與細胞外基質基因在子宮內膜異位症的病因學上扮演重要角色。第五篇報告來自美國 NIH 由前 ASRM 理事長 Alen DeCherney 領軍之研究，探討整倍體胚胎在子宮內膜異位症與其他不同病因間懷孕率及活產率是否有差異。們一共分析了 472 個整倍體

冷凍胚胎，發現子宮內膜異位症與男性不孕症與非不孕症之 PGT-M 病患間不論懷孕率或活產率皆無差異。最後一篇來自 Duke 大學的研究，期望運用機器學習的方式而非開刀房手術的方式，來尋求非侵入性的子宮內膜異位症診斷方式。他們首先以 148 組子宮內膜組織基因表現的資料訓練機器，其中包括子宮內膜異位症與非子宮內膜異位症之病人，之後再讓這個訓練後之機器進行 15 組子宮內膜異位組織基因表現之分析，來判斷有無子宮內膜異位症，最後再進行腹腔鏡確診。交叉比對後發現陽性預測率高達 100% 而陰性預測率為 86%。

壁報論文部分同樣非常精彩，共計臨床二十五篇基礎十二篇。包括曾理事長團隊分析代謝路徑 marker RBP-4 临床上可作為子宮內膜異位症之標記。兩篇有關於右旋苯丙胺使用在子宮內膜異位症解除疼痛的用途，不但不會減少試管嬰兒的活產率反而可能提升試管嬰兒的活產率。兩篇報告人類第六號皰疹病毒，一篇發現子宮內膜異位症之子宮內膜上皮具有人類第六號皰疹病毒，另一篇發現試管嬰兒重複著床失敗之患者，子宮內膜上皮亦具有人類第六號皰疹病毒。哈佛及 BWH 發表的報告顯示，懷孕婦女抽菸會增加胎兒在未來青少年時期得到子宮內膜異位症的機率高達 4 倍，哺乳期抽煙亦增加

子宮內膜異位症的機率高達 2.7 倍，這個報告亦成為大會的新聞焦點。其他上有許多遺珠，無奈本文篇幅有限無法一一報導，如有興趣上可 Fertility and Sterility 參考期刊之摘要。

初秋的美東雖然頗具涼意，但整體而言費城是一個令人感到非常舒適的城市，周遭有許多的歷史古蹟，若有時間實在值得再三品味。縱觀此次 ASRM 大會的舉辦可說是十分地成功，與會者有 9300 人，匯集全世界的菁英齊聚一堂，三天下來確實收穫滿滿，期待來年再相會。



何彥秉醫師

作為一名不孕症專科醫師，如何回應不孕症患者的祈禱：曾啟瑞教授 2019 年台灣生殖醫學會(TSRM)年會演講紀實

—王瑞生醫師記錄整理

曾啟瑞教授是我踏進生殖醫學領域的啟蒙恩師，很榮幸學會給我這個機會，做這次曾教授專題演講的紀錄整理工作。

1985 年創造台灣第一例試管嬰兒誕生，被譽為「試管嬰兒之父」的曾啟瑞醫師，任職台北醫學院大學醫學院及附設醫院三十餘年，對台灣不孕症研究及治療貢獻良多。在他即將離開北醫之際，受邀於「台灣生殖醫學會 2019 年會」進行一場特別演講，分享了不孕症治療的歷史及研究歷程，以及對於國內相關領域的觀察。

0 與 100 的哲學 堅持三十年的核心價值

曾啟瑞教授認為，不孕症治療是一種「0 與 100 的哲學」，因為不孕症不像一般疾病，不孕症治療，不是百分之百成功，就是失敗。在零與一百之間絕對沒有中間地帶，因此從事生殖醫學的醫師絕對不能當六十分的差不多醫師，因為結果只有兩種即成功或失敗，病患對醫師的要求會更高。醫師也必須抱持著更加嚴謹的態度，要瞭解不孕症的治療不等於試管嬰兒的治療，要依個案謹慎從事，不要過度或無效的醫療。在北醫服務三十餘年，曾啟瑞教授秉持著一貫理念：

- 人文(Humanity)-重視人文教育
- 卓越(Excellence)-追求創新研發
- 服務(Services)-強調社會責任
- 永續(Sustainability)-落實綠色大學，並且追求永續經營
- 全球化(Globalization)-因為醫學即是科學，必須具備國際視野

而這也是北醫生殖醫學中心的核心價值。



曾啟瑞教授於 TSRM 演講

生殖醫學的使命與未來

作為一名生殖醫學專家，曾啟瑞教授道出多年行醫的信念：「The doctors who help these infertile couples are not interfering with mother nature or God ----- THEY ARE ANSWERING PRAYERS. 不孕症醫師幫助不孕症的夫婦，沒有違反上帝的旨意，他們只是用上帝的禮物”精子與卵子”，來回應不孕症患者的禱告。」

生殖醫學關乎著生命的誕生、一個家庭的盼望，曾啟瑞教授強調，從事生殖醫學的醫生不只是一項「職業」，而是肩負著許多「使命」。因此，必須有 Professionalism(精進專業)、Preseverance(堅持不懈)及 Proactivity(具前瞻性)的「3P」素養，才能達到止於至善的醫學品質。

積極培育人才 接軌國際

曾啟瑞教授持續培育台灣人才，率領不孕症團隊積極參加國際會議、發表研究論文，已有三次研究成果登上不孕症專業國際期刊的封面，他也曾進行美東巡迴演講，足跡遍及哈佛、康乃爾等頂尖學府，進行學術交流。他認為醫學發展並非閉門造車，而是應該與國際接軌。

2016 年曾啟瑞教授接任 ASPIRE 亞太生殖醫學會理事長，2018 年 4 月在台北舉辦第 8 屆亞太生殖醫學會(ASPIRE)年會，共有 37 國 1500 位會員參與盛會，即便兩岸關係仍處緊張，但對岸大陸也派出 200 人參加，即是團隊共同締造的難得成績。

長年觀察下來，曾啟瑞教授發現台灣醫師養成教育太強調技能，導致缺乏國際觀，只有垂直流動的能力，但必須能夠有在全世界橫向移動的



曾啟瑞教授與 Peter Humaidan 教授於會中合影

競爭力，才能不斷向上移動。

一生行醫，曾啟瑞教授對醫界影響甚深，而他也出版著作《闖出一條生路：台灣試管嬰兒之父曾啟瑞醫師零與一百的生命哲學》，勉勵後進努力，也為台灣不孕症醫療史留下珍貴紀錄。



台灣子宮內膜異位症國際研討會暨台灣子宮內膜異位症學會 2019 年會

地點:台北大倉久和大飯店 3 樓久和廳(台北市南京東路一段 9 號)

時間: 2019 年 11 月 24 日 08:20-16:35

Time	Topic	Speaker	Mode
0800-0820	報到	All	
0820-0825	開幕致詞	曾啟瑞	
0825-0855	Chronic Inflammation and Hormonal Dysregulation in Endometriosis and Adenomyosis	Ie-Ming Shih Johns Hopkins University, USA	翁順隆 賴宗炫
0855-0925	Role of regulatory T-cells in endometriosis	Jo Kitawaki Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan	李茂盛 陳怡仁
0925-0955	Cracking the enigma of the pathogenesis and pathophysiology of adenomyosis	Sun-Wei Guo Shanghai OB/GYN Hospital, Fudan University, China	蔡少正 童寶玲
0955-1025	Coffee break and poster viewing		
1025-1155	JSE-TES Exchange Session		
1025-1040	Endometriosis and Mitochondria	黃尚玉 林口長庚醫院	王鵬惠 Jo Kitawaki 林時羽
1040-1055	The Role of Macrophages in the Progression of Endometriosis	Tomoko Makabe Tokyo University, Japan	
1055-1110	Small noncoding RNA controls hypoxia-regulated DNA demethylation in endometriosis	蕭貴陽 中興大學生化所	
1110-1125	Decreased Expression of MicroRNA-210 in Ectopic Lesions May Promote Endometriotic Lesion Development in Baboons and Women with Endometriosis	Kentaro Kai Oita University Faculty of medicine, Japan	
1125-1140	Risk of Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events in Asian Women with Endometriosis: What Real-World Data Talks and What Can We Do?	江心茹 高雄長庚醫院	
1140-1155	Diverse approaches provide novel non-hormonal therapies or proper hormonal therapies for endometriosis	Satoko Osuka Nagoya University, Japan	
1200-1300	Lunch Symposium	楊維中 臺北醫學大學	
1300-1330	會員大會	曾啟瑞 / 吳憲銘	
1330-1515	Debate: Infertility Management for Adenomyosis		
1330-1350	主辯 Surgery is better	顏志峰 林口長庚醫院	李奇龍 陳明哲 崔冠濠
1350-1410	ART is better	何彥秉 中國附醫	
1410-1430	Medical treatment is better	吳孟興 成大醫院	
1430-1445	結辯 Surgery is better	莊乙真 亞東醫院	
1445-1500	ART is better	黃泓淵 林口長庚醫院	
1500-1515	Medical treatment is better	蔡永杰 奇美醫院	
1515-1545	Coffee break and poster viewing		
1545-1630	論文報告	TOP 3	許朝欽 林明輝 楊鵬生
1630-1635	開幕致詞暨頒獎	曾啟瑞	