

Methotrexate 用於子宮外孕之治療成效-- 非檢選
病人(non-selected of outpatients) 之觀察性研究

中文摘要

Methotrexate 用於子宮外孕之治療成效

-- 非檢選病人(non-selected of outpatients)之觀察性研究

Objective: 目前對於以 Methotrexate 治療子宮外孕，多半建議篩選早期未破裂之異位妊娠病人；本次實驗將所有不同條件的子宮外孕病人列入 Methotrexate 治療，期望得到 non-selected of outpatients 的治療結果，並得到新的臨床應用基礎。

Methods and Material: 於 1999 年 1 月 1 日至 2000 年 12 月 31 日期間，收集中山醫學院附設醫院婦產科之一門診單位就診病人，由病史、妊娠週數、血清 β -hCG(Human chorionic gonadotropin)濃度、經陰道超音波檢查，確定診斷為子宮外孕者均收入此實驗。排除生命徵象危急(critical condition)、無法配合住院與治療流程、嚴重肝腎或血液異常、異常病史或藥物過敏史、其他化學藥物治療中或惡性腫瘤之病人。所有子宮外孕病人均入院治療，以 Multiple-doses systemic Methotrexate protocol，於住院第 1、3、5、7 日肌肉注射每公斤體重 1mg 的 Methotrexate；在住院第 2、4、6、8 日予以肌肉注射每公斤體重 0.1mg 的 Leucovorin，並於第 8 日注射完後予以出院，改為門診追蹤。住院期間記錄追蹤血清 β -hCG

濃度變化、CBC 與 GOT 變化，嚴格監測生命徵象，住院中和出院前再予以超音波檢查。記錄病人的妊娠週數、血清 β -hCG 濃度、妊娠囊大小、胚胎心跳、骨盆腔內出血量以作為影響治療的因子評估。

Main Outcome Measure: 完成完整的 Methotrexate 治療後，不需再以手術介入，視為藥物治療成功。

Results: 實驗期間計收入 33 名子宮外孕病人，病人有不同的妊娠週數、血清 β -hCG 濃度、妊娠囊大小、骨盆腔內出血量。平均年齡 29 歲，其中 60 % 未曾生育過。血清 β -hCG 濃度範圍 128 mIU/mL 到 75,667 mIU/mL，大於 15,000 mIU/mL 有 5 人。33 名病人中有 2 名子宮頸妊娠(Cervical pregnancy) 及 1 名子宮角妊娠(Cornual pregnancy)，有 2 名病人的胚胎出現心跳。有 4 名病人在藥物治療後接受手術，Methotrexate 治療成功率為 87.88%。

Discussion: Systemic Methotrexate 治療子宮外孕的效果是令人滿意的，本次實驗得到與過去篩選過(selected patients)病人的治療成功率相當，雖然較高的血清 β -hCG 濃度是一個影響治療成功率的因子，但在嚴密的監測生命徵象與出血情形下，Methotrexate 依然可作為子宮外孕治療的首要選擇。

Methotrexate treatment in ectopic pregnancy, a
descriptive study in non-selected of outpatients

英文摘要

Methotrexate treatment in ectopic pregnancy, a descriptive study in non-selected of outpatients

Objective: Evaluation of the effectiveness of systemic methotrexate in non-selected outpatients with ectopic pregnancy.

Methods and Material: Descriptive study. Between 1 January 1999 and 31 December 2000, patients visited to the Depart. Of OBS/GYN, Chung Shan Medical and Dental College Hospital. Patients were diagnosed ectopic pregnancies by their past history, present illness, gestational age, transvaginal sonography finding and serum β -hCG (human chorionic gonadotropin) concentration. The gestational age, size of the gestational mass, fetal cardiac activity, fluid (internal bleeding) in the peritoneal cavity was record for prognostic evaluation. All patients included when ectopic pregnancy was diagnosed, and received methotrexate treatment with a multiple-doses systemic protocol. Regular follow transvaginal sonography and serum β -hCG concentration change, closely monitored the vital sign, BP and CBC, serum GOT. Review the successful rate.

Main outcome measure: Resolution of the ectopic pregnancy without surgical intervention.

Results: Thirty-three patients with different gestation age, symptom / sign, serum β -hCG concentration, internal bleeding volume and gestational mass size. Mean age of patients was 29 years old; sixty percent of patients were nulliparas. The serum β -hCG concentration range was between 128 mIU/mL to 75,667 mIU/mL; five patients had the level above 15,000 mIU/mL. Two patients were cervical pregnancies and one was cornual pregnancy. Two gestational masses had fetal cardiac activity. Success rate of multiple-dose systemic methotrexate treatment was 87.88% (29/33), four patients received operation after methotrexate treatment caused of severe symptom / sign and non-response serum β -hCG concentration change. Four patients of success methotrexate treatment had normal pregnant and delivery at our department in 6 months follows up period.

Discussion: Systemic methotrexate therapy for ectopic pregnancy is effective. In non-selected outpatients, successful rate of methotrexate treatment is consistent with previous studies in selected patients. High serum β -hCG concentration is still a most important factor associated with treatment failure. Methotrexate treatment could be used as the primary treatment in ectopic pregnancy under close monitor.

Methotrexate 用於子宮外孕之治療成效-- 非檢選
病人(non-selected of outpatients)之觀察性研究

Methotrexate 用於子宮外孕之治療成效

-- 非檢選病人(non-selected of outpatients)之觀察性研究

Introduction:

子宮外孕(Ectopic pregnancy)是指受精卵(conceptus)著床在子宮體以外；約有95 %為輸卵管妊娠，其他如子宮頸、子宮角、卵巢或腹腔均是可能的異位位置。子宮外孕的危險因子包括骨盆腔發炎(Pelvic inflammatory disease)、輸卵管發炎、輸卵管手術、子宮內膜異位(Endometriosis)、裝置有子宮內避孕器(IUD)等(1)。在美國，1992年統計盛行率約每百名懷孕有2名是子宮外孕(2)。曾有統計台灣的子宮外孕盛行率約為每百名懷孕2.72例(3)；因為確切懷孕統計的困難，無法有精確的數字。

過去子宮外孕是造成生育年齡婦女死亡的一個重要原因，約佔懷孕相關死亡的9 % (2)。因為診斷工具不普及以及精密度不足，加上病人無病識感而延遲就醫，使得許多病人發現時已因輸卵管破裂而有大量內出血(4)；因此治療多半為緊急剖腹(Laparotomy)進行輸卵管手術。近年來內視鏡(Laparoscopy)手術技術成熟之後，開始應用腹腔鏡進行子宮

外孕的診斷，並且發展腹腔鏡輸卵管手術(Laparoscopic salpingostomy)。

1982 年 Tanaka T. 等人首次發表用 Systemic Methotrexate 成功治療子宮外孕(5)。往後十幾年，利用藥物治療妊娠早期、沒有破裂的子宮外孕是一個新的研究重心，除了 Methotrexate 之外，Potassium chloride、Hyperosmolar glucose、Dactinomycin、Prostaglandins、Mifepristone 都有治療報告(6-10)；但以 Methotrexate 研究較多且使用較廣。

Methotrexate 是一種葉酸拮抗藥物，其專一作用在 cell cycle S phase (Figure.1)，經由抑制 Dihydrofolic acid reductase，阻斷 Purine 的合成以及抑制 Thymidine 的結合(Figure.2)，干擾 DNA 的合成，達到抑制細胞生長的結果(11)；因此對於分裂旺盛的細胞如生殖細胞或癌細胞有抑制的效果。目前 Methotrexate 已經廣泛用於癌症病人的化學治療，並且開始用於治療免疫系統疾病。

對於以 Methotrexate 治療子宮外孕，多半建議在早期妊娠，且病人血壓心跳穩定，沒有內出血，異位妊娠囊小於 3.0 公分，血清 β -hCG (Human chorionic gonadotropin) 濃度小於 15,000 mIU/mL，並且病人希望保有生育能力的考量

下，才建議使用保守藥物治療 (12,13)。然而，已經有一些研究報告，血清 β -hCG 濃度高於 15,000 mIU/mL 也利用 Methotrexate 治癒(14)，是否可以放寬更大的條件，將更多子宮外孕病人納入藥物治療而避免開刀？對於血清 β -hCG 值較高於或者已有內出血的病人，使用 Methotrexate 的治療效果又是如何？本次實驗將所有不同條件的子宮外孕病人列入治療，期望得到新的臨床應用基礎。

Method and Materials :

於 1999 年 1 月 1 日至 2000 年 12 月 31 日期間，收集中山醫學院附設醫院婦產科之一門診單位就診病人。

所有病人均記錄病史、手術史、月經史、生產次、最後一次月經日期(LMP)、是否避孕、有否結紮、是否正接受不孕症治療；檢查病人腹痛現象、異常陰道出血、體格檢查發現；檢驗血清 β -hCG 值、尿液檢查、CBC(complete blood count)檢查；並安排經陰道超音波檢查。

懷孕檢驗陽性之病人，由月經史和最後一次月經日期，推定妊娠週數並安排經陰道超音波檢查，排除子宮內出現有妊娠囊的病人；其他病人檢查異位妊娠的著床位置、測量異位妊娠囊大小、妊娠囊心跳、骨盆腔中內出血量、其他骨盆腔內器官異常。小於六週妊娠週數的病人，予以追蹤直到確定妊娠位置。推算大於六週但超音波下無法看到妊娠囊的病人，合併病人症狀及血清 β -hCG 濃度變化，予以追蹤直到確定診斷為止。

納入實驗條件(inclusion criteria)為所有確定診斷的子宮外孕病人，不限制妊娠週數、妊娠心跳、異位妊娠位置、異位妊娠大小、內出血量、血清 β -hCG 濃度及病人症狀、生

產數、年齡。排除實驗條件(exclusion criteria)包括病人門診時生命徵象危急(critical condition)、無法配合住院與治療流程、嚴重肝腎或血液異常、異常病史或藥物過敏史、其他化學藥物治療中或惡性腫瘤。另外，治療當中出現嚴重副作用、發生嚴重肝腎或血液異常，或出現無法控制的內出血、血壓下降等生命危象時，馬上停止 Methotrexate treatment 並給予其它治療及手術。

納入本研究的子宮外孕病人，全部住院接受 Methotrexate 治療直到完整治療計劃完成。所有病人均被告知治療的危險性及可能出現的副作用，並簽署化學治療同意書。

考慮到病人的遵醫囑性和 Nonselected patients 有症狀嚴重度不同，使用的 Treatment protocol 為 Multiple-dose protocol；給藥方式為第 1、3、5、7 日施以 Methotrexate 1mg / kg 肌肉注射，第 2、4、6、8 日施以 Leucovorin 製劑 0.1mg / kg 肌肉注射。在治療的第 1、3、8 日追蹤血清 β -hCG 濃度變化，在第 1、3、5、7 日檢查 CBC 變化監測內出血造成的貧血，在第 1、3、5、7 日檢查 Serum Glutamic-oxaloacetic transaminase (S-GOT) 變化以監測可能的肝毒性作用，住院中

和出院前安排經陰道超音波檢查，並嚴格監測生命徵象。所有病人接受完第 8 天的 Leucovorin 注射之後即出院改由門診追蹤，直到 β -hCG 濃度降至 50mIU/mL 以下或尿液懷孕測試呈陰性為止。

研究病人完整接受 Methotrexate 治療，無手術介入者視為藥物治療成功。

Results:

研究期間共計收集 33 名子宮外孕病人，不限症狀、血清 β -hCG 濃度、異位妊娠種類及妊娠週數、是否有內出血，全部納入實驗接受 Multiple-doses intramuscular systemic Methotrexate 治療。

病人平均年齡為 29 歲，範圍從 18~40 歲。病人在住院開始接受治療的第一天 β -hCG 值範圍為 128 mIU/mL 至 75,667 mIU/mL，其中大於 15,000 mIU/mL 有 5 人。病人中異位妊娠發現胚胎心跳者有 2 人，有 22 人發現不同程度內出血，有 2 名病人為子宮頸妊娠(Cervical pregnancy)，1 名為子宮角妊娠(Cornual pregnancy)。

所有病人在治療開始時血清腎臟功能(Blood urea nitrogen, Creatinine)及肝功能(GOT)檢驗均為正常，治療過程中有 1 人在打完第 2 劑 Methotrexate 時 GOT 濃度上升至 161 U/L，予以出院一週後再度入院接受完整 4 劑 Methotrexate 治療；其他 32 名病人在治療過程及治療完成時腎臟功能及肝功能均維持在正常範圍。除了內出血所致腹痛等症狀外，沒有發現因為藥物治療造成的副作用，少數病人有輕微噁心感，1 名病人抱怨有皮膚搔癢但無明顯皮膚異常。

有 2 名病人在一次(8 日)Methotrexate treatment regimen 治療後 β -hCG 值未有明顯下降，因為病人有再生育計劃且症狀緩解，於出院後一週再入院接受第 2 次 Multiple-dose protocol 治療。

有 4 名病人於 Methotrexate 治療後仍然需接受手術治療。其中 1 人為子宮角外孕，治療開始時血清 β -hCG 濃度為 75,667 mIU/mL，4 劑 Methotrexate 治療後 β -hCG 濃度為 61,178 mIU/mL，因為症狀持續未改善而施行 Wedge corunal resection。另外 3 名病人分別因為無法改善的嚴重內出血及血壓下降等因素，在 Methotrexate 治療後施行 Salpingectomy，其治療初期的 β -hCG 濃度分別為 13,415 mIU/mL、6,313 mIU/mL、48,847 mIU/mL。

有 22 名病人在入院時有不同程度的內出血，發現有血紅素降低的病人則給予輸血及輸液補充，並嚴密監視生命徵象及 CBC 變化。

以未接受手術介入為 Outcome measure，有 29 人於藥物治療後(入院治療 8 日)即出院，改於門診追蹤症狀與 β -hCG 濃度下降情形。Systemic Methotrexate 治癒率為 87.88%。

在治療後半年之內門診追蹤到至少 4 人正常懷孕。

Discussion:

Laparoscopy 過去是子宮外孕的確診與治療利器，但是與藥物治療相較，Laparoscopy 有潛在的手術麻醉危險以及昂貴的醫療費用(15)。

許多研究比較 Surgical treatment 和 Methotrexate treatment，發現在檢選過(selected)的病人，使用 Methotrexate 治療效果和手術效果一樣令人滿意(16,17)，而病人的篩選條件(selection criteria)包括：<1> 超音波下異位妊娠囊小於 3.0 公分、<2> 沒有造成異位部分破裂、<3> 胚胎未出現心跳、<4> β -hCG 小於 15,000 mIU/mL、<5> 血液狀態穩定 (Hemodynamic stability) (16)；本次研究則不限定上述五項條件。1995 年一篇 review 文章提到：“Early diagnosis is the key to effective nonsurgical treatment.”(18)。因為檢驗工具的進步與病人病識感提高，子宮外孕的診斷可以在妊娠早期發現(19)，使得藥物保守治療逐漸可以取代一部份手術介入。最近十年，關於子宮外孕的 Methotrexate 治療成功率大部分可有 85% 以上。(Table.3)

Methotrexate 對於異位妊娠的作用機轉仍有部份未明，研究發現 Methotrexate 對於 Trophoblast cell 的 Spread、

Differentiation、Invasion 有抑制的作用(20)。Methotrexate 在細胞中對 Dihydrofolate reductase 有比 Folic acid 大 1000 倍的結合力，利用 Methotrexate 的 Antimetabolites 作用，使分裂作用旺盛的 Trophoblast cell DNA 合成受阻(21)。也因為 Methotrexate 為 Antifolate 作用，使用 Methotrexate 治療時常合併給予 Folic acid 或 Leucovorin 以補充身體正常代謝所需。

目前常使用 Methotrexate 治療子宮外孕有幾種方式，包括全身性肌肉注射給藥 (Systemic) 及利用局部注射 (Local injection) 在異位妊娠的胚胎上。

局部 Methotrexate 治療包括 Laparoscopic intratubal injection 或 Transvaginal intraamniotic injection。1999 年 Tzafettas 等人發表以 Single high-dose Methotrexate 治療不同妊娠週數及 β -hCG 濃度的子宮外孕病人，不論 Transvaginal 或 Laparoscopic injection 均有令人滿意的治療結果(23)。

Systemic Methotrexate 包括給予單一劑量 Methotrexate $50\text{mg}/\text{m}^2$ 肌肉注射，若反應不佳(給藥後 4~7 日間血清 β -hCG 濃度下降少於原來濃度的 15%)，再追加給藥。另一種給法為每隔一天給予 Methotrexate $1.0\text{mg}/\text{kg}$ 肌肉注射，共給予 4

doses ,並在每次給藥隔日給予0.1mg/kg 口服或注射 Folic acid 製劑 ; 本次研究即依此 Protocol。不論是 Single-dose 或 Multiple-doses ,過去的研究均認為 Methotrexate 對於 Selected patients 有足以取代手術的治癒率。The New England Journal of Medicine 在 2000 年 11 月的一篇文章 ”Nonsurgical treatment of ectopic pregnancy” 也下此一結論 ; ” In selected women, surgery can be replaced with medical management” (24)。

過去研究討論過許多可能影響治癒率的因子 , 包括妊娠週數、血清 β -hCG 濃度、妊娠囊大小、胚胎心跳、骨盆腔內出血量等。妊娠胚胎的 Cardiac activity 存在與否 , 目前被視為“ Relative contraindication” , 雖然報告數量不大 , 據統計 Methotrexate 對出現心跳的異位妊娠胚胎治癒率有 80% (25)。妊娠囊大小並非單獨因素 , 其也和妊娠週數、血清 β -hCG 濃度相關 , 1999 年 Elito 的實驗把妊娠囊定在小於 3.5cm 列入 Methotrexate 治療 , 最後的成功率為 75% (26) ; 而在 Lipscomb 1998 年發表的研究結果 , 大於 3.5cm 小於 4.0cm 的異位妊娠囊 Methotrexate 治療可有 90% 成功率(27)。目前認為只有治療前的血清 β -hCG 濃度是明顯影響

Methotrexate 治療成功率的預後因子(28)。過去的研究建議在小於 15,000 mIU/mL 時使用 Methotrexate treatment，比較此次實驗中 β -hCG 大於 15,000 mIU/mL 和小於 15,000 mIU/mL 的治療成功率，當 β -hCG 小於 15,000 mIU/mL 時明顯有較佳成功率，但 β -hCG 大於 15,000 mIU/mL 的病人仍有 60% 藥物治療成功。與 Lipscomb 在 1999 年發表的研究相較(28)，雖然本次實驗樣本數明顯較小，但治療成功率相當 (Table.4)。同時也表示高於 15,000mIU/mL 的血清 β -hCG 值並非 Methotrexate treatment 的絕對限制(Contraindication)。

比較本次研究 Methotrexate 治療成功 (29/33) 和接受手術 (4/33) 的病人(Table.5)；接受手術病人平均治療前的血清 β -hCG 濃度為 36,060 mIU/mL，有 75% 已生育有 2 胎以上，75% 有不同程度內出血；Methotrexate 治療成功病人平均治療前的血清 β -hCG 濃度為 6,444 mIU/mL，只有 17.24% 生育過 2 胎，66% 有不同程度內出血。影響接受手術或維持藥物治療的因素為血清 β -hCG 濃度及症狀嚴重程度，其他的影響因素可能和生育考量有關 -- 未曾生育病人包括有未婚或計劃懷孕因素，比已生育過病人對於月經異常現象警覺，較早就醫診斷和治療；且在保留後續生育機會的考量下，不論病

人或醫師均傾向盡量維持保守治療，例如本實驗中有 2 名病人對 Methotrexate 第一次治療反應不佳，但病人症狀不嚴重且有再生育計劃的狀況下，傾向保留輸卵管而接受第 2 次 Methotrexate 治療。本次實驗病人中有 60% 的病人未生育 (Nullipara)，而其中只有 1 人接受 Salpingectomy 手術，其他 95% Nullipara 病人均成功以 Methotrexate 治療。

本實驗以 Nonselected 為前提，得到治療的成功率為 87.88%，與過去的研究結果(Table.3)相當一致，也表示 Methotrexate 可以更廣泛使用在子宮外孕病人的第一線治療。單就妊娠囊大小、妊娠週數、出現胚胎心跳、發生內出血不能做為唯一的手術理由。在治療期間住院且嚴密監測病人的生命徵象、血壓、CBC 及血清 β -hCG 變化、症狀改變，有助於在第一時間採取必要的其他措施如輸血或者手術，因此子宮外孕病人第一線施予 Methotrexate 保守治療是可行且足夠安全的。

Methotrexate 由肝臟代謝，副作用包括頭痛、頭暈、噁心、嘔吐、皮膚疹，嚴重的包括骨髓抑制、腎炎和肝毒性(31)，本實驗的病人對藥物並未出現嚴重的副作用或不適，僅少數有短暫的 GOT 上升現象。在使用高劑量的 Methotrexate 病人

給予 Folic acid 可以避免副作用嚴重度，研究發現口服和肌肉注射效果相當(32)，且不會影響 Methotrexate 作用。

目前大部分研究都未發現 Methotrexate 在子宮外孕的治療上有明顯副作用。曾被認為可能影響治療的因素是腹痛，Stovall and Ling 在 1993 年報告使用 Methotrexate 後腹痛的發生率有 59% (29)。治療過程中出現的腹痛，病人及醫師可能因為擔心由 Tubal rupture 或內出血加劇造成，改而採取手術治療；Thoen 等人建議應從 CBC 與血壓心跳的變化、Peritoneal signs 與陰道超音波檢查，來評估是否發生 Tubal rupture 或大量 Internal bleeding，再決定是否需要改變原來的治療方式(30)。在本實驗中，病人在入院時有腹痛現象者，住院治療後沒有明顯加劇；因為持續腹痛無法緩解且合併有無法控制的內出血病人則接受手術治療。詳細告知病人治療程序及可能出現的症狀及預後，有助於病人對治療的接受；充分了解治療過程可能出現的症狀也有助於醫師評估治療成效。

本次實驗中有 2 人為子宮頸妊娠，治療前血清 β -hCG 值分別為 73,536 mIU/mL 和 34,983 mIU/mL，妊娠 Crown-rump length 為 1.15cm 和 1.35cm 且有胚胎心跳。雖然

1998 年 Hung 等人曾 review 1983 年到 1997 年的文章，認為對 Methotrexate 反應較佳的時機為子宮頸妊娠 β -hCG 濃度 10,000 mIU/mL 以下、妊娠週數 9 週以下、無胚胎心跳及 Crown-rump length 小於 10 mm (33); 但本實驗以 Methotrexate 治療此兩例子宮頸妊娠成功。另外也有報告可以局部注射 Methotrexate 於子宮頸治療子宮頸妊娠 (34); 對於容易在手術刮除過程出現大量出血的子宮頸妊娠，改以藥物治療是一個新的治療考量。

本次研究除了接受手術者之外，所有病人在 Multiple systemic Methotrexate treatment course 完成之後，不論 β -hCG 濃度與治療初期的變化程度、異位妊娠囊大小變化、內出血吸收程度，均予以出院並囑門診追蹤。其中有 19 名病人於出院後持續規律門診追蹤至 β -hCG 降至 50mIU/mL 以下，或尿液懷孕測試呈陰性反應為止；最遲至治療後 47 天，完全治癒。過去的研究顯示，在治療後 35 天，大部分病人的 β -hCG 濃度可降至 15 mIU/mL (26)。扣除 Loss follow up 及接受手術者，本次實驗 95 % 病人在治療後一個月內 β -hCG 值降至 50mIU/mL。有 4 人在本院門診追蹤到正常懷孕，其中 1 人在治療完成後已在本院 2 次正常生產，無明顯胎兒異常。統

計病人出院後回診追蹤 β -hCG 值下降情形的遵醫囑性只有 65.5% (19/29)，除了本身病人對遵醫囑的治療順從性較差以外，對於門診治療也屬於治療療程之一的觀念並未建立，此一現象使病人與醫師都暴露在治療風險中，這情形表示住院治療時雖然予以解釋治療計劃並讓患者簽署同意書，仍有病人不完全了解疾病情形與治療全貌，病人的出院前衛教應再加強，並予以書面知會。

本次對於 Methotrexate 用於非檢選子宮外孕病人 (Non-selected ectopic pregnancy outpatients) 治療成效的觀察性研究，得到與過去研究相當一致的結果，證實子宮外孕病人，在給予嚴密注意生命徵象、血壓、CBC 變化下，Methotrexate 可作為子宮外孕的第一線治療選擇。樣本數的增加、病人日後正常生育追蹤及子宮外孕再發率的部分，是下一個研究改進目標。

Figure 1. cell cycle

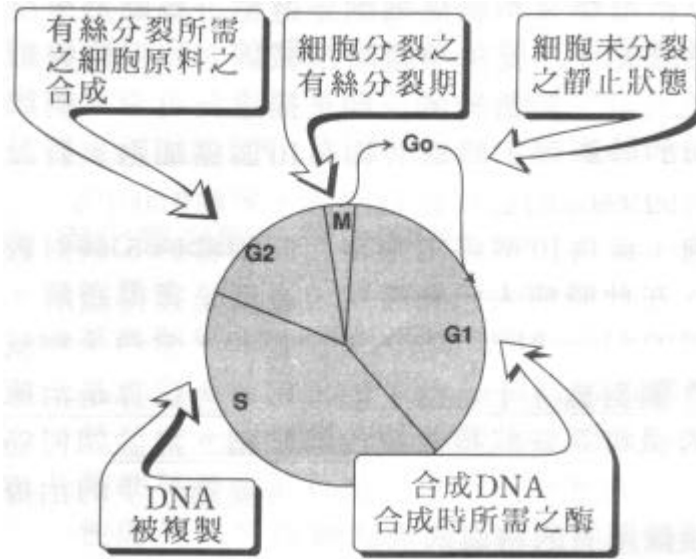


Figure 2. methotrexate 作用機轉

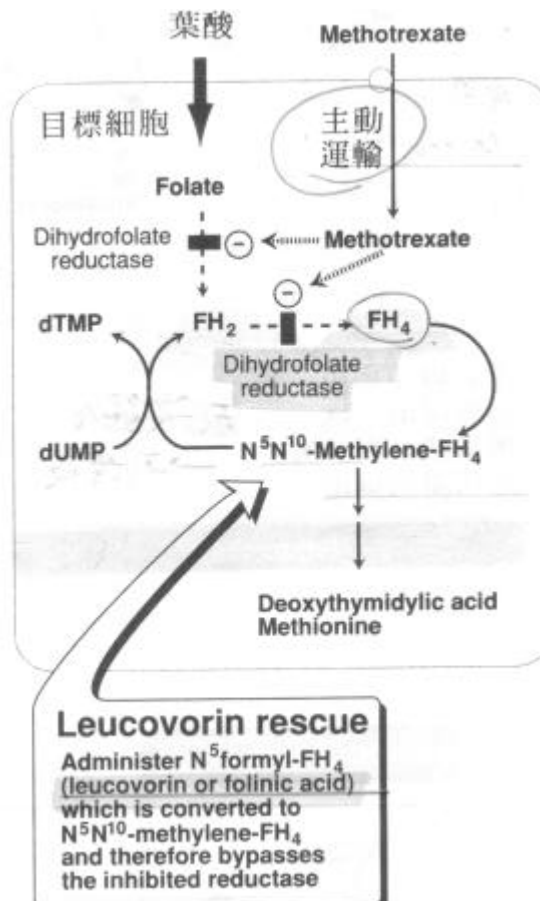


Figure 3. methotrexate

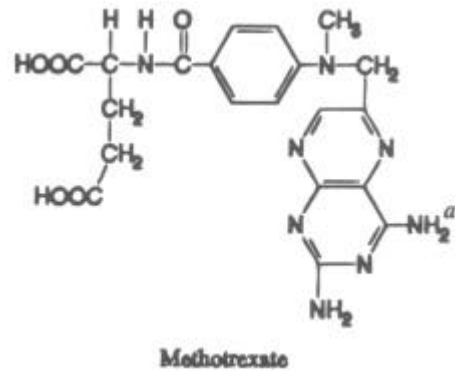


Table 1. Methotrexate 治療成功病人

編號	年齡 (歲)	生育數	入院 β -hCG (mIU/mL)	出院 β -hCG (mIU/mL)	胎心跳	內出血	追蹤日數	其他
2	32	2	19,391	22,635	無			5 個月後懷孕
5	28	1	2,420	3,637	無	有		6 個月後懷孕
6	18	0	2,420	750	無	有	12	
7	39	1	172	9.9	無	有	3	
8	26	0	378	217	無	有		治療 2 course
9	25	1	7,932	851	無	有		治療 2 course

編號	年齡 (歲)	生育 數	入院 β -hCG (mIU/mL)	出院 β -hCG (mIU/mL)	胎 心 跳	內 出 血	追蹤 日數	其他
10	39	0	34,983	17,653	無	無		子宮頸妊娠
12	29	0	4,081	3,601	無	無	19	
13	23	0	9,326	7,249	無	無		5 個月後懷孕
14	34	1	452	44.3	無	無	6	
15	39	2	972	746	無	無	30	
16	39	2	619	103	無	有		
17	18	0	745	332	無	無		
18	27	0	622	422	無	有	11	
19	26	0	3,564	4,669	無	有	21	
20	23	0	2,388	1,056	無	無	28	第 2 次子宮外孕
21	23	1	327	194	無	有	19	
22	19	0	2,418	1,427	無	有	38	
23	36	2	1,598	359	無	有	21	
24	20	0	2,470	225	無	有	13	
25	40	0	627	335	無	有	22	
26	34	0	331	227	無	有	16	

編號	年齡 (歲)	生育 數	入院 β -hCG (mIU/mL)	出院 β -hCG (mIU/mL)	胎 心 跳	內 出 血	追蹤 日數	其他
27	33	0	4,940	643	無	有	27	
28	34	2	73,536	64,013	有	有		子宮頸妊娠
29	22	0	2,527	3,463	無	有	20	
30	23	0	7,730	2,896	無	有		4 個月後懷孕
31	31	0	1,671	1,672	無	無	21	
32	30	0	128	8.9	無	有	5	
33	29	0	252	114	無	有	17	

Table 2 接受手術病人

編號	年齡 (歲)	生育 數	入院 β -hCG (Miu/mL)	手術前 β -hCG (mIU/mL)	胎心 跳	內出血	其它
1	21	0	75,667	61,178	有	無	子宮角妊娠
3	33	3	13,415	22,635	無	有	
4	36	3	6,313	8,792	無	有	
11	30	2	48,847	54,165	無	有	

Table 3. Previous studies data review about systemic
methotrexate treatment

Study	Year of study	Number of patients	Protocol	Success rate
Lipscomb ⁽²⁸⁾	1999	352	Single dose	91.5%
Elito ⁽²⁷⁾	1999	40	Single dose	75%
Saraj ⁽³⁵⁾	1998	38	Single dose	94.7%
Jimenez-caraballo ⁽³⁶⁾	1998	45	Single dose	78.3%
Lecuru ⁽³⁷⁾	1998	37	Single dose	91.9%
Hajenius ⁽³⁸⁾	1997	51	Multiple doses	86.3%
Thoen & Creinin ⁽¹²⁾	1997	47	Single dose	91.5%
Stika ⁽³⁹⁾	1996	50	Single dose	78.0%
Liu ⁽⁴⁰⁾	1996	27	Single dose	88.9%
Corsan ⁽⁴¹⁾	1995	44	Single dose	75%
Zvi ⁽¹⁶⁾	1995	17	Single dose	94.1%
Schafer ⁽⁴²⁾	1994	40	Various single dose	92.5%
Henry & Gentry ⁽⁴³⁾	1994	61	Single dose	85.2%
Glock ⁽⁴⁴⁾	1994	35	Single dose	85.7%
Stovall ⁽²⁵⁾	1991	100	Multiple doses	96.0%

Table 4. 與 Lipscomb 1999 年研究結果對照

治療開始時血清 β -hCG 濃度	Lipscomb 的治療 成功人數及比率	本實驗的治療成功 人數及比率
小於 15,000mIU/mL	92.99% (305/320 人)	92.86% (26/28 人)
大於 15,000mIU/MI	68.2% (15/22 人)	60.0% (3/5 人)

Table 5. 比較 Methotrexate 治療成功和接受手術病人

	Methotrexate 治療	接受手術
人數 (比例)	29 人 (87.88%)	4 人(12.12%)
平均年齡 (range)	29 (18 ~ 40) 歲	30 (21 ~ 36) 歲
生育數 0	19 人 (65.52%)	1 人 (25%)
1	5 人 (17.24%)	0
2	5 人 (17.24%)	1 人 (25%)
3	0	2 人 (50%)
內出血 有	19 人 (66%)	3 人 (75%)
無	10 人 (34%)	1 人 (25%)
治療時平均血清 β -hCG 濃度 (range)	6444.50 mIU/mL (128.8 ~ 73536.0)	36060.78 mIU/mL (6313.2 ~ 75667.1)

Reference:

1. 吳香達, 臨床婦科學, 第三版。(茂昌圖書)
2. NCHS : Advance Report of Final Mortality Statistics, 1992(Report No.43, Suppl).Hyattsville, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, CDC, 1994.
3. Wei KB. A study of ectopic pregnancy. J. Obstet & Gynecol. ROC 17(3): 118, 1978
4. Breen JL. A 21 years survey of 654 ectopic pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1997 ; 106:1004.
5. Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T, Fujimoto S, Ichinoe K, Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: report of a successful case. Fertile & Steril 1982; 37: 851-2.
6. Altaras M, Cohen I, Cordova M, Ben-Nun I, Ben-Aderet N. Treatment of an interstitial pregnancy with actinomycin D: case report. Br J Obstet Gynaecol 1988 ; 95:1321-3
7. Gazvani MR, Emery SJ. Mifepristone and methotrexate: combination for medical treatment of ectopic pregnancy. Am

J Obstet Gynecol 1999 ; 180:1599-600

8. Kenigsberg D, Porte J, Hull M, Spitz IM. Medical treatment of residual ectopic pregnancy: RU486 and methotrexate. Fertil & Steril 1987;47:702-3
9. Lindblom B, Hahlin M, Lundorff P, Thorburn J. Treatment of tubal pregnancy by laparoscope-guided injection of prostaglandin F2 alpha. Fertil Steril 1990;54:404-8
10. Lang PF, Weiss PA, Mayer HO, Haas JG, Honihl W. Conservative treatment of ectopic pregnancy with local injection of hyperosmolar glucose solution or prostaglandin F2 alpha: a prospective randomized study. Lancet 1990 ; 336:78-81
11. Alex Gringauz. Introduction to medicinal chemistry.1997, Wiley-Vch. 103,105,119.
12. Thoen LD, Creinin MD. Medical treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. Fertil & Steril 1997; 68(4): 727-30.
13. Elito J J, Uchiyama M, Camano L. Evolution of beta-hCG titers after systemic treatment of unruptured ectopic

pregnancy. *Revista da Associacao Medica Brasileira* 1998;
44 (1): 11-5

14. Batioglu S, Haneral A, Yesilyurt H, Ekici E. Successful treatment of cornual pregnancy by local injection of methotrexate under laparoscopic and transvaginal ultrasonographic guidance. *Gynecologic & Obstetric Investigation*.1997, 44(1): 64-6
15. Mylene Yao, Togas Tulandi, Marilyn Kaplow, Andrea PS. A comparison of methotrexate versus laparoscopic surgery for the treatment of ectopic pregnancy: a cost analysis. *Human Reproduction*.1996,11(12):2762-6
16. Zvi G, Jaime J. Rodriguez, Benjamin L.S. *The Journal of Reproductive Medicine*, 1995; 40:371~374
17. Fernandez H, Pauthier S, Sitbon D, Vincent Y, Doumerc S. Role of conservative therapy and medical treatment in ectopic pregnancy: literature review and clinical trial comparing medical treatment and conservative laparoscopic treatment. *Fertilite Contraception Sexualite*. 1996, 24(4): 297~302

18. Fernandez H, Pauthier S, Capella-Allouc S. Is the treatment of ectopic pregnancy still exclusively surgical? [Review]
Annales de Chirurgie. 1997. 51(4): 343-51
19. Taylor KJ, Ramos IM, Feyock AL. Ectopic pregnancy: Duplex Doppler evaluation. Radiology.1989,173:93
20. Buster JE, Carson SA. Ectopic pregnancy: new advances in diagnosis and treatment. Current Opinion in Obstetrics & Gynecology. 1995, 7(3): 168~76
21. 陽明長等 , 圖解藥理學精華 , 第一版(九州) : 418-9 :
22. Charlotte Floridon, Gitte Kerndrup, Ole Nielsen, Sten Grove Thomsen, Carsten Byrjalsen, Johan Adolph Andersen, Bert H lund. Ectopic pregnancy: histopathology and assessment of cell proliferation with and without methotrexate treatment.
Fertility & Sterility, 1996; 65(4): 730-8
23. Tzafettas JM, Stephanantos A, Loufopoulos A, Anapliotis S, Mamopoulos M, Kalogeropoulos A. Single high dose of local methotrexate for the management of relatively advance ectopic pregnancies. Fertility & Sterility, 1999; 71(6):
1010-3

24. Lipscomb GH, Stovall TG, Ling FW. Nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. *N Engl J Med* 2000 ; 343:1325~9
25. Stovall TG, Ling FW, Gray LA, Carson SA, Buster JE. Methotrexate treatment of unruptured ectopic pregnancy: a report of 100 cases. *Obstetrics & Gynecology*. 1991, 77(5) ; 749~53
26. Lipscomb GH, Bran D, McCord ML, Portera JC, Ling FW. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178: 1354~8
27. Elito JJ, Uchiyama M, Camano L. Predictive score for the systemic treatment of unruptured ectopic pregnancy with a single dose of methotrexate. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics*. 1999,67(2):75-9
28. Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, Huff G, Portera SG, Ling FW. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med* 1999 ; 341:1974~8
29. Stovall TG, Ling FW. Single-dose methotrexate: an

- expanded clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:
1759~65
30. Thoen LD, Creinin MD. Medical treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. *Fertility & Sterility*, 1997,68(4): 727-30
31. Billie AW, Margaret TS, Carolyn LS. *Nurses drug guide*. 1997:868-70
32. McGuire BW, Sia LL, Leese PT, Gutierrez ML, Stokstad ELR. Pharmacokinetics of leucovorin calcium after intravenous, intramuscular, and oral administration. *Clin Pharm* 1988 ; 7:52-8
33. Hung TH, Shau WY, Hsu JJ, Soong YK, Jeng CJ. Prognostic factors for an unsatisfactory primary methotrexate treatment of cervical pregnancy: a quantitative review. *Human Reproduction*. 1998,13(9): 2636~42
34. Hung TH, Jeng CJ, Yang YC, Wang KG, Lan CC. Treatment of cervical pregnancy with methotrexate. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics*. 1996,53(3):243~7
35. Saraj AJ, Wilcox JG, Najmabadi S, Stein SM, Johnson MB,

- Paulson RJ. Resolution of hormonal markers of ectopic gestation: a randomized trial comparing single-dose intramuscular methotrexate with salpingostomy. *Obstet Gynecol.* 1998 ; 92:989-94
36. Jimenez-Caraballo A, Rodriguez-Donoso G. A 6-year clinical trial of methotrexate therapy in the treatment of ectopic pregnancy. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology.* 1998 ; 79(2):167-71
37. Lecuru F, Robin F, Bernard JP. Single-dose methotrexate for unrupture ectopic pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 1998 ; 61:253-9
38. Hajenius PJ, Engelesbel S, Mol BW. Randomised trial of systemic methotrexate versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy. *Lancet.* 1997 ; 350:744-9
39. Stika CS, Anderson L, Frederiksen MC. Single-dose methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: Northwestern Memorial Hospital three-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1840-8
40. Liu Z, Lang J, Huang R. Single-dose intramuscular

- methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. Chinese Journal of Obstetrics & Gynecology. 1996 ; 31(8):490-2
41. Corsan GH, Karacan M, Qasim S, Bohrer MK, Ransom MX, Kemmann E. Identification of hormonal parameters for successful systemic single-dose methotrexate therapy in ectopic pregnancy. Hum Reprod. 1995 ; 10:2719-22
42. Schafer D, Kryss J, Pfuhl J, Baumann R. Systemic treatment of ectopic pregnancies with single-dose methotrexate. Am J Assoc Gynecol Laparosc. 1994 ; 1:213-8
43. Henry MA, Gentry WL. Single injection of methotrexate for treatment of ectopic pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1994 ; 171:1584-7
44. Glock JL, Johnson JV, Brumsted JR. Efficacy and safety of single-dose systemic methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. Fertil Steril. 1994 ; 62:716-21