

자궁외 임신의 비수술적 치료에 있어서 주사 경로에 따른 methotrexate 혈중 농도의 비교

충북대학교병원 산부인과, 충북대학교 의학연구소

김루미 · 김용구 · 임지현 · 최진영 · 정은환

Comparison of blood methotrexate level according to the route of administration in non-surgical treatment of ectopic pregnancy

Ru Mi Kim, M.D., Yong Gu Kim, M.D., Ji-Hyun Lim, M.D.,
Jin-Young Choi, M.D., Eun-Hwan Jeong, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Chungbuk National University Hospital; Medical Research Institute,
Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju, Korea

Objective: This study was performed to compare the pharmacokinetics of methotrexate (MTX) in unruptured ectopic pregnancy according to the injection route.

Methods: Between May 2005 and August 2009, thirty-five patients of unruptured ectopic pregnancy in Chungbuk National University Hospital were treated medically either by intramuscular (IM) or intraamniotic (IA) injection of MTX according to the presence of fetal heart beat. Serum concentration of MTX was measured by fluorescent immunoassay using the blood samples withdrawn serially after its injection.

Results: The peak plasma MTX level was achieved at the 30-minute after injection sample in both groups. The mean peak plasma level of MTX in IM group was significantly higher than that of IA in 60-minute (2.296 ± 0.64 umol/L vs 1.535 ± 0.31 umol/L; $P < 0.006$), 90-minute (1.9 ± 0.51 umol/L vs 1.225 ± 0.21 umol/L; $P < 0.002$), and 240-minute (1.443 ± 0.33 umol/L vs 1.077 ± 0.18 umol/L; $P < 0.011$) samples. The mean pretreatment plasma β -hCG level was significantly higher in IA group, both tubal pregnancy ($48,405 \pm 37,811.7$ IU/L vs $18,452.05 \pm 19,205.34$ IU/L; $P < 0.007$) and cervical pregnancy ($94,574.2 \pm 45,037.1$ IU/L vs $42,446 \pm 34,778.12$ IU/L; $P < 0.037$), than those of IM group. But neither plasma MTX level nor pretreatment β -hCG level were related to the treatment outcome.

Conclusion: The plasma level of MTX increased rapidly in both IM and IA groups; the peak level reached at 30 minutes, and decreased to less than 1 umol/L after 240 minutes. Moreover, it was higher in IM group than IA group. Nevertheless, IA injection may be useful in patients who had high β -hCG level or fetal heart beat, which are not usually indicated to medical treatment.

Key Words: Unruptured ectopic pregnancy, Methotrexate, Pharmacokinetics

자궁외 임신은 수정란이 정상 자궁내막 이외의 조직에 착상된 임신을 말하며 응급을 요하는 대표적인 산부인과 질환 중 하나이다. 과거에는 복강 내 출혈로 인해 수술적

치료가 필요하였으나 최근 β -hCG 측정과 초음파 검사를 통해 조기진단이 가능해지고 향후 임신 능력 보존이 중요한 문제로 대두되어 보존적 치료 방법이 많이 시도되고 있다. 이중 약물요법으로는 methotrexate (MTX)가 가장 많이 응용되고 있으며 MTX는 엽산 길항제로 주로 빠른 속도로 분열하는 세포들에 선택적으로 작용한다. 태반영양세포는 분열과 분화속도가 대단히 빠른 세포로서 MTX에 노출

접 수 일 : 2010. 2. 19.
채 택 일 : 2010. 7. 12.
교신저자 : 정은환
E-mail : jeongmed@chungbuk.ac.kr

되었을 경우 악성종양에 쓰이는 농도보다 훨씬 낮은 농도에서도 치료적 효과를 얻을 수 있으며 부작용도 적다.

MTX를 이용한 약물요법으로는 근육주사를 통한 전신요법과 태낭 내에 약물을 직접 주사하는 국소요법이 있다. 태낭 내 직접주사법은 시술이 어렵고 국소조직의 괴사에 의해 난관의 반흔과 폐쇄를 일으킬 수 있으며 주사 후 약제 유출에 의해 인접 장기가 손상될 가능성이 있다. 반면에, 근육 주사는 투여가 쉬우나 β -hCG 농도가 높거나 태낭이 너무 큰 경우에는 성공률이 낮다. 특히 태아 심박동이 있을 경우 근육주사로 모든 실패하여 약물요법의 적응증이 되지 못한다고 하였으나, 태낭 내에 직접 주사하여 성공적으로 치료한 증례가 많은 것으로 보아 투여경로에 따라 약물동역학이 차이나기 때문으로 보인다. 태낭 내 직접주사법을 시행했을 때 혈청 MTX 농도가 더 높아서 β -hCG 농도가 높아도 성공하는 것이라면 근육주사로 더 많은 용량을 주는 방법을 고려해 볼 수 있기 때문이다. 따라서 투여경로에 따른 MTX 약물동역학을 확인하는 것이 필요할 것으로 여겨진다. 과거 본 병원에서도 MTX의 약물동역학을 검사한 바 있으나 검체 채취 시간이 투여 후 4시간, 12시간, 24시간 및 48시간으로 간격이 너무 멀어 초기 변동을 알 수 없는 단점이 있었다.¹ 이에 본 연구에서는 비파열성 자궁외 임신 진단하에 비수술적 치료로 시행한 MTX 근육주사와 태낭 내 직접 주사한 MTX의 초기 약물동역학을 비교하여 그 결과를 보고하는 바이다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

2005년 5월부터 2009년 8월까지 충북대학교병원 산부인과에 내원하여 비파열성 자궁외 임신으로 진단되어 MTX 요법을 우선적으로 시행받았던 환자 48명 중 마지막까지 추적관찰이 된 환자 35명을 대상으로 하였다.

2. 진단

임상증상, 혈청 베타-융모성선호르몬 (β -hCG) 측정, 질식 초음파 검사 소견에 따라 자궁외 임신을 진단하였다. 임상증상으로는 질출혈과 무월경이 있었고, 질 초음파 검

사에서 자궁 내에는 태낭이 확인되지 않으면서 난관 또는 자궁경관 내에 태낭이 관찰되었다. 모든 환자는 혈액동학적으로 안정되고 내과적 이상이 없었다.

3. 치료

모든 환자에게 체표면적에 상관없이 MTX 50 mg을 투여하였다. 투여경로는 태아심박동의 유무에 따라 나누어, 심박동이 있는 경우에는 질식 초음파 (ALOKA SSD-4000; Aloka Co. Ltd., Tokyo, Japan) 유도하에 주사침으로 태낭을 직접 찌르고 양수를 가능한 다 뽑아낸 후에 실시간 초음파 관찰을 하며 약물을 주입하여 재팽만시켰고, 주사침 제거 후 태낭의 크기가 유지되는 것을 확인하여 MTX의 누출이 없는 것으로 간주하였다. 그 외 심박동이 없거나 확실치 않을 때는 둔부에 1회 근육주사를 하였다.

근육주사 후 일주일 만에 β -hCG 수치가 로그 스케일 (log scale)로 감소하지 않거나 증가된 때는 치료 실패로 간주하고 근육 주사를 다시 하였고, 태아 심박동이 관찰된 때에도 치료 실패로 간주하여 태낭 내 직접주사를 시행하였다. 두 방법 모두에서 MTX 투여 후 β -hCG가 감소했다라도 난관이 파열되어 활력증후가 불안정하고 심한 압통과 반발통이 동반되는 경우에는 실패로 간주하고 개복수술을 시행하였고, 자궁경관임신에서 질 출혈이 심할 경우에도 실패로 간주하고 흡입 소파술을 추가로 실시하였다.

두 경로 모두 약물 투여 후 30분, 60분, 90분, 120분 및 240분에 채혈하고 혈청을 분리하여 섭씨 영하 70°의 냉동고에 보관하였다. 보관된 검체는 실온에서 녹인 후 면역형광측정법 (Methotrexate II; Abbott Lab., Abbott Park, IL, USA)으로 MTX의 농도를 측정하고 비교하였다.

치료 전 혈청 β -hCG, 전혈검사, 간기능검사, 신기능검사 등을 기본으로 시행하였으며 β -hCG는 100 IU/L 이하로 감소할 때까지 추적관찰하였다.

4. 통계분석

결과에 대한 통계학적 처리는 Student's *t*-test (two-tailed)와 카이제곱을 사용하였고, $P < 0.05$ 일 때 통계학적으로 의미 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 치료 성공률

전체 35명의 환자 중에서 난관임신은 25명, 경관임신은 10명이었다. 난관임신 환자에서 1차 근육주사로 성공한 환자는 13명, 실패한 환자는 7명이었다. 1차 태낭 내 직접주사로 성공한 환자는 2명, 실패한 환자는 3명이었다. 1차 근육주사로 실패하고 2차 근육주사에도 실패한 환자가 1명 있었고, 1차 근육주사 후에 심박동이 생겨 2차 태낭 내 직접주사로 성공한 환자가 1명 있었다.

자궁경관임신 환자에서 1차 근육주사로 성공한 환자는 3명, 실패한 환자는 3명이었다. 1차 태낭 내 직접주사로 성공한 환자는 3명, 실패한 환자는 1명이었다. 1차 근육주사로 실패하고 2차 근육주사에 성공한 환자가 1명 있었고, 2차 태낭 내 직접주사로 실패한 환자가 1명 있었다 (Fig. 1).

난관임신에서 근육주사한 21회의 시도에서 성공률은 61.9% (13/21)이며, 태낭 내 직접주사 6회의 시도에서 성공률은 50% (3/6)이다.

자궁경관임신에서 근육주사한 7회의 시도에서 성공률은 57.1% (4/7)이며, 태낭 내 직접주사 5회의 시도에서 성공률은 60% (3/5)이다.

2. 투여경로별 환자의 임상적 특성

MTX 투여 후 30분, 60분, 90분, 120분 및 240분에 각각 채혈한 검체가 모두 완성된 환자는 30명이었고, 근육주사군이 24명, 태낭 내 직접주사군이 6명이었다. 두 군 간에 연령 (30.87 ± 4.47 세 vs 30.44 ± 4.03 세), 체중 (55.3 ± 7.7 kg vs 58.2 ± 17.3 kg), 체표면적 (1.58 ± 0.13 m² vs 1.60 ± 0.25 m²)은 차이가 없었다 (Table 1).

3. 투여경로별 MTX 농도 비교

MTX 투여 후 혈청 MTX 농도는 상당히 빠른 속도로 증가하여 양 군 모두 투여 후 30분에 최고로 높았으며 이후 빠르게 감소하여 240분에는 혈청 MTX 농도가 모두 1 umol/L 미만이었다. 그리고 혈청 MTX 농도의 평균치는 근육주사군이 태낭 내 직접주사군에 비해 더 높았다 (Fig. 2).

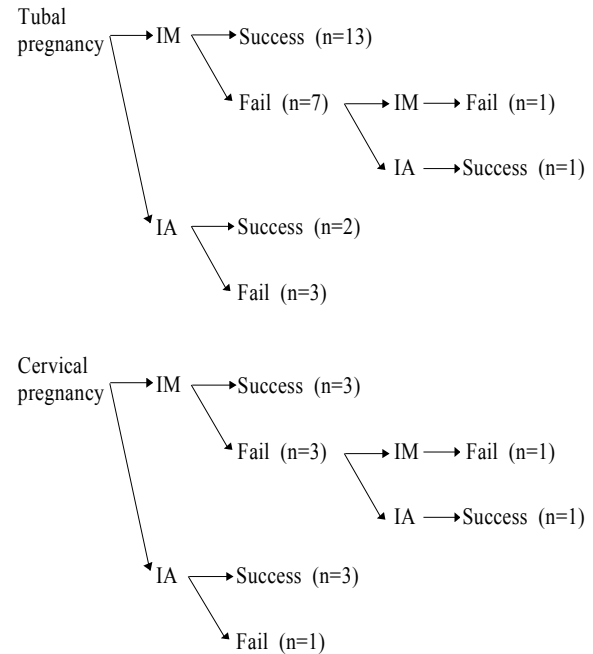


Fig. 1. Treatment outcome of tubal and cervical pregnancy. IM: intramuscular, IA: intraamniotic.

Table 1. Characteristics of 30 patients whose blood sample sets are complete

| | IM (n=24) | IA (n=6) | P-value |
|-----------------------|------------|------------|---------|
| Age (yr) | 30.87±4.47 | 30.44±4.03 | 0.81 |
| Weight (kg) | 55.3±7.7 | 58.2±17.3 | 0.71 |
| BSA (m ²) | 1.58±0.13 | 1.60±0.25 | 0.5 |

IM: intramuscular, IA: intraamniotic, BSA: body surface area.

투여 후 30분과 240분에는 양 군 간에 의미 있는 차이가 없었으나 60분 (2.296 ± 0.64 umol/L vs 1.535 ± 0.31 umol/L), 90분 (1.9 ± 0.51 umol/L vs 1.225 ± 0.21 umol/L), 그리고 120분 (1.443 ± 0.33 umol/L vs 1.077 ± 0.18 umol/L)에는 근육주사군의 혈청 MTX 농도가 의미 있게 높았다 (Table 2).

난관임신에서 근육주사를 한 환자 중 치료 성패에 따른 MTX 농도를 비교하였을 때 모든 시간대에서 유의한 차이가 없었으며 자궁경관임신에서 근육주사를 한 경우 역시 의미있는 차이가 없었다. 난관임신에서 태낭 내 직접주사를 한 경우에도 성공과 실패 두 군사이의 혈청 MTX 농도에는 차이가 없었다. 자궁경관임신에서 태낭 내 직접주사를 한 경우는 1예였고 치료에 성공하였으며, MTX 투여 30분째 혈청 농도는 4.7 umol/L로 모든 혈청 MTX 농도 결과

중 가장 높게 나왔다.

4. 치료 전의 혈청 β -hCG 농도 비교

치료하기 전 혈청 β -hCG 농도는 난관임신 환자에서 태낭 내 직접주사군 ($48,405 \pm 37,811.7$ IU/L)이 근육주사군 ($18,452.05 \pm 19,205.34$ IU/L)에 비해 의미 있게 높았고 ($P < 0.007$), 자궁경관임신 환자에서도 태낭 내 직접주사군 ($94,574.2 \pm 45,037.1$ IU/L)이 근육주사군 ($42,446 \pm 34,778.12$ IU/L)에 비해 의미 있게 높았다 ($P < 0.037$) (Table 3).

투여 경로별로 성공군과 실패군으로 나누었을 때 난관임신에서 근육주사를 시행하여 성공한 12명의 치료 전 혈청 β -hCG는 $14,514.67 \pm 14,581.7$ IU/L이고 실패한 8명의 β -hCG는 $24,358.13 \pm 24,506.8$ IU/L로 두 군 간의 차이는 없었으며 태낭 내 직접주사군에서도 성공한 3명 (1차 근육

주사 후 심박동이 관찰되어 2차 태낭 내 직접주사로 성공한 증례 포함)의 혈청 β -hCG는 $46,164 \pm 44,185.7$ IU/L이고 실패한 3명의 β -hCG는 $50,645.67 \pm 40,085.9$ IU/L로 역시 유의한 차이가 없었다 (Table 4). 따라서 치료 전 β -hCG 농도는 MTX 치료 성패를 예견할 수 있는 지표로 유용하지 못했다.

MTX 치료 후 혈청 β -hCG는 치료 성패나 투여 경로와 관계없이 빠른 속도로 감소하였다 (Fig. 3).

5. MTX 투여에 따른 부작용

식욕부진, 오심, 구토, 설사, 구내염, 골수 억제, 간독성 등의 MTX 치료에 의한 부작용은 모든 환자에서 보이지 않았다.

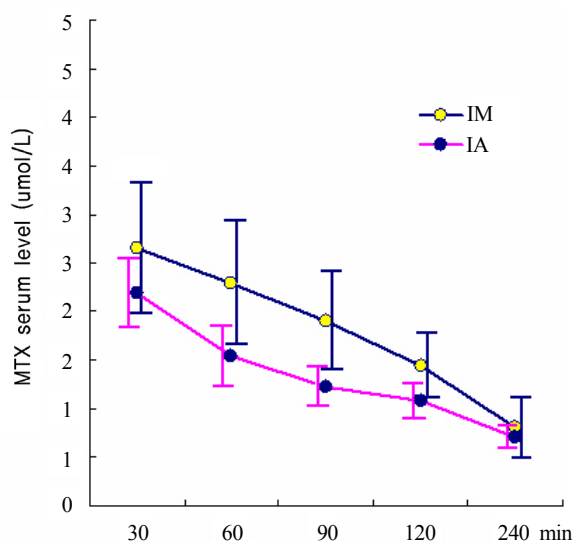


Fig. 2. Average MTX serum level according to the route of administration. IM: intramuscular, IA: intraamniotic.

Table 3. Comparison of pretreatment serum hCG level (IU/L) according to the route of administration of MTX

| | IM | IA | P-value |
|----------|-------------------------------|----------------------------|---------|
| Tubal | 18,452.05±19,205.34 (n=20) | 48,405±37,811.7 (n=6) | 0.007 |
| Cervical | 42,446.6±34,778.12 (n=5) | 94,574.2±45,037.1 (n=5) | 0.037 |

Value: IU/L.

MTX: methotrexate, IM: intramuscular, IA: intraamniotic.

Table 4. Comparison of pretreatment serum hCG level (IU/L) according to the treatment result in tubal pregnancy

| | Success | Fail | P-value |
|----|------------------------------|-----------------------------|---------|
| IM | 14,514.67±14,581.7 (n=12) | 24,358.13±24,506.8 (n=8) | 0.136 |
| IA | 46,164.33±44,185.7 (n=3) | 50,645.67±40,085.9 (n=3) | 0.451 |

Value: IU/L.

IM: intramuscular, IA: intraamniotic.

Table 2. Comparison of methotrexate serum level (umol/L) according to the route of administration

| | 30 min | 60 min | 90 min | 120 min | 240 min |
|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|
| IM (n=24) | 2.645±0.68 | 2.296±0.64 | 1.900±0.51 | 1.443±0.33 | 0.804±0.31 |
| IA (n=6) | 2.192±0.36 | 1.535±0.31 | 1.225±0.21 | 1.077±0.18 | 0.707±0.12 |
| P-value | 0.117 | 0.006 | 0.002 | 0.011 | 0.248 |

Value: umol/L.

IM: intramuscular, IA: intraamniotic.

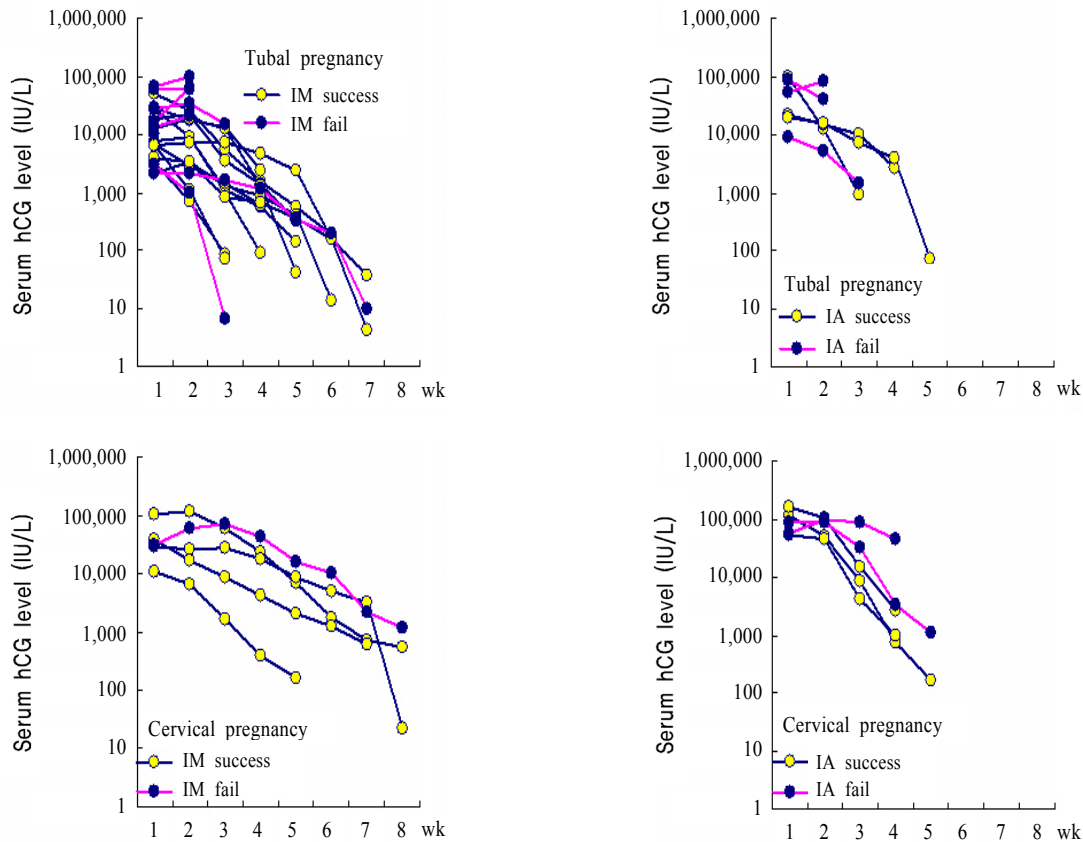


Fig. 3. Serum hCG level according to the treatment result. IM: intramuscular, IA: intraamniotic.

고 찰

MTX를 이용한 비파열성 자궁외 임신의 약물 치료는 국내외 많은 연구자에 의해 시도되고 있다. 성공률은 치료 전 혈청 β -hCG 수치와 태아 심박동 유무에 영향을 받는 것으로 알려져 있는데,² β -hCG가 높거나 태아 심박동이 관찰될 때는 일반적으로 MTX의 내과적 치료가 잘 되지 않으므로 적응증이 되지 않고 있다.³⁻⁵ 그러나 Kang 등⁶은 β -hCG가 10,000 IU/L 이상인 경우와 태아 심박동이 있는 경우에도 MTX로 치료가 잘 되어 생식능력을 보존하는 데 큰 도움이 된다고 하였다.

비파열성 자궁외 임신의 치료에 있어서 전신부작용 발생을 최소화하고 입원기간을 단축시키기 위해 MTX를 근육주사로 1회만 투여하는 방법도 여러 연구에서 시도되고 있는데,⁷ 이는 근육주사와 태낭 내 직접주사 시 전신 약물동

역학에 차이가 없다는 보고를 근거로 한다.⁸ 투여경로에 따라 약물동역학이 차이가 없다면 굳이 기술적으로 어려움이 있는 태낭 내 직접주사를 시도할 이유가 없기 때문이다. 그러나, 혈중 β -hCG가 높거나 태아심박동이 있는 경우에는 근육주사로 실패하는 경우가 대부분이지만 태낭 내 직접주사 할 경우 성공률이 높은 것이 확인되었기 때문에 전신 약물동역학에도 분명히 차이가 있을 것이라고 추측하였다. 따라서 본 연구는 근육주사와 태낭 내 직접주사 시의 혈청 MTX 농도 비교와 이것이 치료 성패와 관련있는지를 알아보고자 하였으며, 태낭 내 직접주사법을 이용하면 혈청 MTX 농도는 낮지만 태아 심박동이 있거나 혈청 β -hCG 농도가 높아도 심박동이 없어 근육주사로 치료한 군의 성공률과 유사한 정도로 치료에 성공할 수 있음을 알 수 있었다.

본 연구에서 치료에 실패하였다고 하는 것은 치료 후 파

열이 되어 수술을 하게 된 경우를 말하며, 파열이 되기 전까지는 대부분의 환자에서 β -hCG가 비슷한 정도로 감소하였고 성공적으로 치료될 것이라고 희망을 가졌던 환자에서 예기치 않게 파열된 경우들이다. β -hCG의 감소만을 가지고 치료 성공 여부를 따진다면 모든 환자에서 충분하게 감소하기 때문에 비교가 의미 없는 것으로 생각된다. 최종적으로 수술적인 추가 치료 없이 완쾌된 경우를 성공한 것으로 간주하고 비교한 것이므로 β -hCG의 감소비율이나 속도는 비교하지 않았다.

Schiff 등⁸은 MTX 투여 후 각각 1, 2, 6 그리고 24시간 후에 채혈하여 혈청 MTX 농도를 측정하였고, 1~2시간 내에 최고농도에 도달했다가 6시간 후에는 최고농도의 25%로 감소했다고 발표하였다. 또한 Jeong 등¹은 근육주사군과 태낭 내 직접주사군에서 모두 약물 투여 전과 투여 후 4, 12, 24시간 및 48시간 후에 채혈하여 혈청 MTX 농도를 측정하였고, 양쪽 모두 투여 4시간째에 최고로 높았으며, 근육주사군이 태낭 내 직접주사군에 비해 현저히 높았다고 하였다. Fernandez 등⁹은 MTX 투여군을 네 군으로 나누어 그룹 1은 태낭 내에 1 mg/kg의 MTX를 투여하고 48시간 뒤에 다시 1 mg/kg을 근육주사하였으며, 그룹 2는 MTX 1 mg/kg을 태낭 내 주사했고, 그룹 3은 MTX 0.5 mg/kg을 태낭 내 주사하였으며, 그룹 4는 1 mg/kg을 근육주사 했다. 그룹 1에서 48시간 뒤 MTX 근육주사 후에 측정된 MTX 농도는 그룹 4에서 근육주사 단회요법 후의 MTX 농도와 차이가 없다고 하였다. 이것은 태낭 내 직접주사를 하였어도 혈청 MTX 농도는 급격히 감소하여 48시간이 지나면 MTX를 맞지 않은 군과 비슷해진다는 것을 뜻한다. 본 연구에서도 혈청 MTX 농도가 두 군 모두에서 빠른 속도로 상승해 30분째 최고 농도에 도달하였다가 점차 감소하여 240분이 지나면 1 umol/L 미만으로 떨어지는 추세를 보였으며, 근육주사군이 태낭 내 직접 주사군에 비해 더 높았다. 결국 투여부위에 집중된 약물의 농도에 의한 것임을 짐작할 수 있기 때문에 전신 약물동역학에 차이가 있

음을 추측할 수 있게 한다. 하지만 두 군에서 성공률이 유의하게 차이가 없는 것으로 보아 혈청 MTX 농도와 치료 성공률은 연관성이 없는 것으로 보인다. 태낭 내 양수제거라는 물리적인 요인보다는 국소의 높은 약물농도 및 흡수 지연에 따른 약물작용시간이 길어진 것이 치료성공의 주원인일 것이라고 생각된다.

본 연구에서는 태낭 내 직접 주사법의 경우에도 다른 연구자들의 방법과 달리 우선 태낭을 천자하고 양수를 완전히 뽑아 낸 후 MTX로 재팽만시킴으로써 태낭 내의 MTX 농도를 극대화하였다.¹⁰ 또한 태낭 내 직접주사에 쓰인 주사는 18G 난자 채취용 주사이며 38 cm로 길이가 길어서 MTX를 주입했을 때 약물이 50 mg 모두 다 들어가지 못할 가능성이 높다. 대략 계산해 볼 때 주사바늘에 남아 있는 양은 약 0.4 cc, 질량으로 환산했을 때 약 10 mg 가량으로 MTX 약물 총 양의 약 1/5 정도는 태낭 내 주입 시 들어가지 못했을 가능성이 높다. 그럼에도 불구하고 혈청 β -hCG 농도가 높거나 태아 심박동이 보여 약물치료로 성공할 가능성이 낮은 환자에서도 태낭 내 직접주사는 근육주사보다 결과가 더 좋은 것으로 나타났다. 하지만 본 연구는 근육주사군에 비해 태낭 내 직접 주사군의 수가 적어 보다 명확한 결론을 얻기 위해선 대규모의 많은 연구가 필요할 것이다.

결론적으로, MTX는 태낭 내 직접주사를 할 경우 근육주사를 할 때에 비해 태아 심박동이 생길 만큼 더 진행되어 β -hCG 농도가 훨씬 높을 뿐 아니라 혈청 MTX 농도가 더 낮음에도 불구하고 국소적으로 높은 농도가 태낭 내에 더 오래 유지되어 치료 성공률은 높고, 혈청 MTX 농도가 낮음에 따라 전신부작용도 덜 생기는 것으로 추정된다. 따라서 비파열성 자궁외 임신의 비수술적 치료법으로 기술적으로는 숙련이 필요하나 태낭 내 직접 투여법이 더 우수하다고 할 수 있으며, 투여경로가 같은 환자에서 치료 전 혈청 β -hCG 농도나 치료 후 MTX 농도는 치료의 성패에 영향을 미치지 않는 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Jeong EH, Hong SH, Park YJ, Ji IW, Kim HS. Pharmacokinetics of methotrexate after intraamniotic injection for non-surgical treatment of unruptured ectopic pregnancy. *Chungbuk Med J* 2006; 16: 173-9.
2. Stovall TG, Ling FW, Smith WC, Felcer RF, Rasco BJ, Buster JE. Methotrexate treatment of unruptured ectopic pregnancy: a report of 100 cases. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 749-53.
3. Cannon L, Jesionowska H. Methotrexate treatment of tubal pregnancy. *Fertil Steril* 1991; 55: 1033-8.

4. Kojima E, Abe Y, Morita M, Ito M, Hirakawa S, Momose K. The treatment of unruptured tubal pregnancy with intratubal methotrexate injection under laparoscopic control. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 723-5.
5. Hung TH, Shau WY, Hsieh TT, Hsu JJ, Soong YK, Jeng CJ. Prognostic factors for an unsatisfactory primary methotrexate treatment of cervical pregnancy: a quantitative review. *Hum Reprod* 1998; 13: 2636-42.
6. Kang EJ, Kim HJ, Kim MH, Cho EN, Kim HJ. Conservative treatment of cervical pregnancy with MTX followed by therapeutic curettage. *Korean J Obstet Gynecol* 2001; 44: 1483-7.
7. Jeong EH, Ahn CS. Single-dose methotrexate: non-surgical treatment of unruptured ectopic pregnancy. *Korean J Obstet Gynecol* 1996; 39: 1485-8.
8. Schiff E, Tsabari A, Shalev E, Mashiach S, Bustan M, Weiner E. Pharmacokinetics of methotrexate after local tubal injection for conservative treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1992; 57: 688-90.
9. Fernandez H, Lelaidier C, Bourget P, Frydman R, Ville Y. Treatment of unruptured tubal pregnancy with methotrexate: pharmacokinetic analysis of local versus intramuscular administration. *Fertil Steril* 1994; 62: 943-7.
10. Sin SK, Yoon TJ, Hong SH, Kim YB, Ji IW, Jeong EH, et al. Conservative treatment of viable cervical pregnancy with intra-amniotic methotrexate. *Korean J Obstet Gynecol* 2001; 44: 2031-5.

= 국문초록 =

목적: 비파열성 자궁외 임신의 비수술적인 치료에서 근육주사와 태낭 내 직접 주사한 methotrexate (MTX)의 약물동역학을 비교하고자 하였다.

연구 방법: 2005년 5월부터 2009년 8월까지 충북대학교 병원 산부인과에 내원하여 비파열성 자궁외 임신으로 약물치료하고 마지막까지 추적 관찰된 35명을 대상으로 하였다. 투여경로는 태아심박동의 유무에 따라, 심박동이 있는 경우에만 질식 초음파 유도하에 태낭 내 직접 주사하였고, 그 외 심박동이 없거나 확실치 않을 때는 근육주사를 하였다. MTX 투여전후 시간경과별로 혈액을 채취하여 혈장을 분리보관 하였다가 형광면역측정법을 이용하여 MTX 농도를 측정하였다.

결과: 혈청 MTX 농도는 양쪽 모두 투여 후 30분에 최고로 높았으며, 근육주사군이 태낭 내 직접 주사군에 비해 투여 후 60분 (2.296 ± 0.64 umol/L vs 1.535 ± 0.31 umol/L; $P < 0.006$), 90분 (1.9 ± 0.51 umol/L vs 1.225 ± 0.21 umol/L; $P < 0.002$), 그리고 240분 (1.443 ± 0.33 umol/L vs 1.077 ± 0.18 umol/L; $P < 0.011$)에 유의하게 높았다. 그리고 치료전 혈청 β -hCG 농도는 난관임신 ($48,405 \pm 37,811.7$ IU/L vs $18,452.05 \pm 19,205.34$ IU/L; $P < 0.007$)과 자궁경관임신 ($94,574.2 \pm 45,037.1$ IU/L vs $42,446 \pm 34,778.12$ IU/L; $P < 0.037$)에서 모두 태낭 내 직접 주사군이 현저히 높았다. 하지만 두 군 모두에서 혈청 MTX 농도나 치료 전 β -hCG 농도는 치료 성패와 관련이 없었다.

결론: 자궁외 임신의 비수술적 치료로 투여하는 MTX의 혈청 농도는 태낭 내 직접 주사군과 근육주사군 모두에서 빠른 속도로 상승해 30분째에 최고 농도에 도달하였다가 240분이 지나면 1 umol/L 미만으로 떨어졌으며 근육주사군이 태낭 내 직접 주사군에 비해 더 높았다. 그럼에도 불구하고 혈청 β -hCG 농도가 높거나 태아 심박동이 보여 약물치료로 성공할 가능성이 낮은 환자에서도 태낭 내 직접 주사는 근육주사보다 임상에서 유용할 것으로 생각된다.

중심단어: 비파열성 자궁외 임신, Methotrexate, 약물동역학