

子宮外孕危險因子之病例對照研究

葉季森¹ 林平衡²

本研究的目的是在於瞭解國內婦女子宮外孕的發生比例及其危險因子。選擇85名子宮外孕的婦女為病例組，並以1：2的比例取年齡相距三歲以內並完成一次生產的婦女為對照組，進行以醫院為基底之病例對照研究。以病歷摘錄法為主要資料收集法。結果發現，子宮外孕的平均發生比例是1：44。以年齡20-29歲，30-39歲，40-44歲分層，其發生比例分別是1:67，1:23，1:6。以單變項統計，有顯著差異的危險因子，包括：婚姻狀態、教育程度、孕次、產次、流產次、子宮內避孕器、口服避孕藥、輸卵管結紮、骨盆腔發炎、骨盆腔手術、抽煙。以多變項對數複迴歸分析得到的重要危險因子則是有無骨盆腔發炎和有無裝置子宮內避孕器，其多變項調整對比值分別是28.84和5.10。(中華衛誌 1996；15 (2)：145-152)

關鍵字：子宮外孕(ectopic pregnancy)，病例對照研究(case-control study)，危險因子(risk factors)

前言

正常懷孕的胚囊都著床在子宮體的上部，若胚囊著床在子宮體以外，即稱為子宮外孕(ectopic pregnancy) [1,17]。近二十年來子宮外孕的發生率在世界各國均有增加的趨勢[1-17]，子宮外孕增加的主要原因包括[1，4]：1.子宮外孕的危險因子增加而保護因子減少，2.診斷技術及儀器進步，包括腹腔鏡、超音波、抽血檢驗人類絨毛膜激素值，3.醫護人員提高警覺，4.報告完整性增加，5.社會型態改變，婦女晚婚現象普遍增加，因而延遲生育時間，兩性關係漸趨複雜，性病增加，濫用抗生素治療骨盆腔發炎，6.育齡婦

女多使用避孕方法，7.不孕婦女接受不孕症治療等。

子宮外孕的主要危險因子有[1-17]：骨盆腔發炎、性病、有子宮外孕病史、有骨盆腔手術史、曾用子宮內避孕器(IUD)、曾服用口服避孕藥、受孕期有裝置子宮內避孕器等。

國內的相關研究並不多見[17-18]，且多針對治療或診斷方式加以描述，而鮮有以分析流行病學方法，來探討子宮外孕之危險因子，但國外的相關研究卻迭有發表[1-16]。由於分析流行病學研究被認為是闡述疾病因果關係的最佳研究方法之一，而就本研究主題而言，由於子宮外孕的病例稀少，用病例對照研究法優於世代研究法[1,3,12]，因此本研究乃採分析流行病學中之病例對照研究法，來探討子宮外孕的危險因子。期能找出國內婦女子宮外孕的危險因子，以做為擬定公共衛生政策之參考。

1中台醫專醫務管理科

2財團法人仁愛綜合醫院婦產科

聯絡人：葉季森

聯絡地址：台中市北屯區廍子里廍子巷11號

收稿日期：83年10月

接受日期：84年11月

材料與方法

病例組的選取

子宮外孕病例的選取乃取自台中市中國醫藥學院附設醫院婦產科，民國81年全年經剖腹術(laparotomy)診斷確定為子宮外孕的婦女共85名。

對照組的選取

每名病例以1:2的比例配對，利用生產記錄簿選取該院婦產科生產的婦女為對照組。配對的條件為 a.年齡相距三歲以內，b.與病例急診日同一天在該院完成一次生產，且未曾子宮外孕的婦女為對照組，共得170名對照。

因研究時間及經費有限，本研究無後補對照。最後完成95份對照，完成率56%。未訪得的主要原因是：死亡、遷移、病歷號或電話號碼錯誤。

問卷資料收集

本研究以自擬結構式問卷，由研究者以病歷摘錄法收集資料後，由婦產科醫師檢查，以提高資料的品質，若病歷記錄不完整則由研究者用電話進行訪問。問卷內容包括：社會人口學變數(年齡、籍貫、婚姻狀態、教育程度、職業)，懷孕史(懷孕次數、生

產次數、流產次數)，避孕史(有否使用過避孕方法，如子宮內避孕器、口服避孕藥、結紮)，婦科疾病史(有無得過性病、有無得過骨盆腔發炎)，骨盆腔手術史(包括：盲腸手術、剖腹產、結紮、子宮內膜異位)，抽煙史(有無抽煙、每天抽煙量、抽煙年數)，有無子宮外孕家族史，有無接受不孕症治療。

資料處理與統計方法

以PE3處理資料後，以電腦套裝軟體SPSSPC+4.0版進行統計分析，除用百分比計算描述性資料外，尚用學生氏t檢定、卡方檢定與多變項對數複迴歸分析(multiple logistic regression)，以探討子宮外孕之相關危險因子。

結 果

子宮外孕發生比例

中國醫藥學院附設醫院婦產科，民國81年全年活產數為3776人，該院該年子宮外孕病例共85人，其比例為1:44，其年齡分佈如表一所示。子宮外孕發生比例以40歲以上之婦女為最多，20歲以下者最少，以月份別則以四至九月為多，十月至三月為少。子宮外孕複發率為3.5%。

表一 民國81年中國醫藥學院附設醫院子宮外孕年齡別、月份別發生比例

	子宮外孕人數(%) (n=85)	活產數(%) (N=3776)	比例 1:44
年齡(歲)			
<20	0(0)	21(1)	0
20-29	43(51)	2887(76)	1:67
30-39	36(42)	830(22)	1:23
40+	6(7)	38(1)	1:6
月份			
1-3	19(22)	1001(27)	1:53
4-6	23(27)	805(21)	1:35
7-9	24(28)	862(23)	1:36
10-12	19(23)	1108(29)	1:58
子宮外孕次數			
1	82(96)		
2	3(4)		

社會人口學特性

由表二顯示病例組和對照組的年齡、籍貫、職業的分佈相當($P>0.01$)，病例組的平均年齡是29.65歲，對照組的平均年齡是29.61歲。但是在婚姻狀態及教育程度上則有顯著差異($P<0.01$)，病例組全部是已婚，對照組則有77%是已婚，其餘23%是非已婚，包括：未婚、喪偶和離婚。病例組教育程度在高中及以上者佔66%，而對照組佔87%，可見病例組的教育程度低於對照組。

各危險因子與子宮外孕的相關

與子宮外孕有關的危險因子見表三，經檢定後發現孕次、產次、流產次、骨盆腔發炎、骨盆腔手術、抽煙、避孕方法(子宮內避孕器、口服避孕藥、輸卵管結紮)，與有無子宮外孕間有統計上顯著差異。有無性病、不孕症治療、子宮外孕家族史，則未達統計上顯著差異。表四是子宮外孕的多重危險因子對數複迴歸分析結果。調整了孕次、產次、

流產次、口服避孕藥、輸卵管結紮、性病、骨盆腔手術、抽煙、不孕症治療及子宮外孕等相關危險因子後，骨盆腔發炎及子宮內避孕器與子宮外孕間，仍有統計上的相關($P<0.01$)，其多變項調整對比值分別為28.84及5.10。

討論與建議

子宮外孕發生率常用指標有三種：1.子宮外孕發生數/活產數；2.子宮外孕發生數/懷孕報告數；3.子宮外孕發生數/育齡婦女數(15-44歲)。三個指標之分子皆相同，但分母各異，各有其限制。一般而言，懷孕的最終結果包括：活產、自發性流產(分查覺與未查覺)和人工流產(分治療性與非治療性)，其中自發性流產及非治療性的人工流產不易得到正確的統計資料，因而會高估子宮外孕的發生率。因此，指標1的缺點是分母中的自發

表二研究對象之社會人口學特性

	病例組 (85) 人數(%)	對照組 (95) 人數(%)	卡方值	P值
年齡(歲)				
20-29	43(51)	53(56)	3.88	0.17
30-39	36(42)	40(42)		
40-	6(7)	2(2)		
籍貫				
閩南	66(77)	78(82)	0.31	0.58
其它	19(23)	17(18)		
婚姻				
已婚	65(77)	95(100)	22.82	0.00 ***
非已婚 (含離婚、未婚)	20(23)	0(0)		
教育程度				
高中及以上	56(66)	83(87)	10.58	0.00 ***
初中及以下	29(34)	12(13)		
職業				
無	21(25)	36(38)	3.02	0.08
有	64(75)	59(62)		

*** $P<0.01$

表三 子宮外孕危險因子分析(單因子)

危險因子	病例組 (82) 人數(%)	對照組 (95) 人數(%)	統計值	P值
孕次				
1	13(15)	28(29)	t=-5.23 &	0.00 **
2	15(18)	35(38)		
3	19(22)	22(23)		
>4	37(45)	10(10)		
平均值	3.33	2.22		
產次				
0	30(35)	0(0)	t= 4.72 &	0.00 **
1	21(25)	33(35)		
2	21(25)	42(44)		
>3	13(15)	20(21)		
平均值	1.21	1.88		
流產次				
0	29(34)	73(77)	t=-5.59 &	0.00 **
1	33(40)	13(14)		
>2	23(25)	9(9)		
平均值	1.09	0.34		
流產方式				
自發性	5(9)	11(50)	4.78 \$	0.03 **
人工	51(91)	7(32)		
二者	0(0)	4(18)		
子宮內避孕器				
有	26(31)	15(16)		
無	59(69)	80(84)	7.83 \$	0.00 ***
口服避孕藥				
有	11(13)	30(32)		
無	74(87)	65(68)		
輸卵管結紮				
有	6(7)	0(0)	#	0.01 **
無	79(93)	95(100)		
性病				
有	2(2)	1(1)		
無	83(98)	94(99)		
骨盆腔發炎				
有	37(44)	4(4)	37.23 \$	0.00 ***
無	48(56)	91(96)		
骨盆腔手術史				
有	30(35)	17(18)		
無	55(65)	78(82)		
手術原因				
剖腹產	14	16	6.17 \$	0.01 **
盲腸切除	10	1		
輸卵管結紮	6	0		
子宮內膜異位	3	0		
曾子宮外孕	3	0		
其它	2	1	6.63 \$	0.01 **
抽煙				
有	17(20)	6(6)		
無	68(80)	89(94)		
不孕症治療				
有	9(11)	7(7)	0.25 \$	0.62
無	76(89)	88(93)		
子宮外孕家族史				
有	2(2)	4(4)		
無	83(98)	91(96)		

** P<0.05

*** P<0.01

& student's t-test

\$ X²-test (Yate's correction)

Fisher's exact test

表四 子宮外孕危險因子之多變項對數複迴歸分析

危險因子+	分組	多變項調整對比值(95%信賴區間)	
懷孕次數	有對無	2.74	0.92 - 8.23
生產次數	有對無	0.10	0.03 - 0.29
流產次數	有對無	2.40	0.61 - 9.51
子宮內避孕器	有對無	5.10 ***	1.54 - 16.87
口服避孕藥	有對無	0.36	0.12 - 1.03
輸卵管結紮	有對無	0.00	0.00 - 0.00
性病	有對無	0.88	0.04 - 21.85
骨盆腔發炎	有對無	28.84 ***	5.34 - 155.34
骨盆腔手術史	有對無	1.39	0.46 - 4.17
抽煙	有對無	0.92	0.46 - 1.87
不孕症治療	有對無	1.07	0.26 - 4.39
子宮外孕家族史	有對無	0.18	0.18 - 18.27

***P<0.01

+表四各危險因子均為:有為'1', 無為'0'。

性流產及治療性人工流產(如胎兒異常)者易漏失,指標2的缺點則是分母中的懷孕數不易統計,因非治療性的人工流產及未察覺的自發性流產者易漏失,而指標3,因為它不僅可以和其它與生育率有關的指標相比較,如一般生育率,且其分母較為明確。因此許多研究常以指標3,做為子宮外孕發生率的常用指標[2]。但本研究係以醫院為基底(Hospital based)的研究,很難界定真正的群體(population),因此育齡婦女數與懷孕報告數均無法得知正確數據,因而無法採用指標3,而以指標1為依據來計算研究樣本的子宮外孕發生率。婦產科教科書認為子宮外孕與活產數的比例是1:200[17],台北榮民總醫院民國59年至67年的比例是1:85[17],美國Martland醫院西元1947至1967年,21年間的比例是1:87[4],本研究結果的比例是1:44,顯然有偏高的現象,這可能是因為該醫院屬於區域教學醫院,地理位置適當,且是台中境內開業醫的後送醫院之故。

在社會人口學因素裡,相關文獻顯示[1,4]年齡35-44歲、黑人或非白人、離婚或寡居的婦女,得子宮外孕的比率較高,因為低

社會經濟地位婦女可能由於性衛生習慣較差,骨盆腔感染的機會較大,因此得子宮外孕的機會則相對提高。本研究結果發現40歲以上、教育程度低、已婚之婦女發生子宮外孕的比例較高。孕次是否與子宮外孕有關,相關的文獻並不多見[1],有的認為孕次少者較易子宮外孕,有的則認為初孕及懷孕五次以上者較易子宮外孕,本研究結果則發現孕次在四次以上者子宮外孕的比例最高。

流產有自發性流產及人工流產,多項研究發現,不論是自發性或人工流產似乎都和子宮外孕沒有病因上的關係,但是,不合法的人工流產和多次的人工流產所產生的副作用,如骨盆腔發炎,才是造成子宮外孕的重要原因[1,7,14]。本研究結果發現病例組及對照組的流產次數及方式有統計上的差異。

大部份的育齡婦女都有避孕的經驗,且多使用一種以上的避孕方法,因此每一種避孕方法與子宮外孕的單獨關係是很難釐定的。有的研究認為子宮內避孕器和口服避孕藥是子宮外孕的保護因子,可以避免子宮外孕[1],其實此點是值得商榷的,因為任何一

種避孕方法都有避免懷孕的效果，當然可以減少子宮外孕的機會，因此，認為子宮內避孕器及口服避孕藥可以避免子宮外孕是不對的。另外，使用子宮內避孕器避孕者，當避孕失敗時子宮外孕的機會反而增加。口服避孕藥中的黃體素會影響輸卵管蠕動的功能，破壞卵子游移到子宮的能力，增加子宮外孕的危險性[1,3,14]。至於輸卵管結紮與子宮外孕的關係並不明確，一般而言，輸卵管結紮者子宮外孕的機會比裝子宮內避孕器避孕者少，但卻比服用口服避孕藥及使用保險套者高[1]。本研究結果發現曾使用避孕方法者，子宮外孕的危險性確實比較大，尤其是曾用子宮內避孕器者比未曾用者，得子宮外孕的危險性多5.10倍。

骨盆腔發炎是子宮外孕最一致被證實的危險因子[1-14]，本研究之結果也與多個研究相同，且是本研究所找出的最有力因子。而性病會增加子宮外孕的危險性，乃因性病會造成骨盆腔發炎之故，尤其是衣原體(chlamydia)[6]所造成的感染。

許多子宮外孕的婦女(本研究之病例有35%)都曾接受骨盆腔或腹部手術，但是因研究樣本中各項手術的人數很少，包括：剖腹產、盲腸切除、輸卵管結紮、子宮內膜異位等，且無輸卵管沾黏或發炎的相關資料[14]，因此無法進行進一步的統計分析，而無法證實各種骨盆手術與子宮外孕的關係。

抽煙會增加子宮外孕發生的機會可能原因是，香煙中的尼古丁會減少女性雌性素之分泌，當雌性素減少時，輸卵管內纖毛擺動的功能減緩且將延宕胚胎植入子宮的時間及位置，同時抽煙會降低人體之免疫力，而增加骨盆腔發炎的機會，進而發生子宮外孕[1,4,14,15,16]。本研究雖然發現抽煙與子宮外孕有關，但由於研究對象抽煙比率低(13%)，在抽煙量及年數上無法進行多重比較，以進一步探知有無劑量效應關係。

不孕症治療的方法常用藥物及人工生殖兩種，藥物的作用乃是刺激排卵，其成份是人類性腺激素(human gonadotrophin)或排卵藥(clomiphene citrate)，不孕的婦女，若用藥物治療，其子宮外孕的機會不一定比較高，但

是用人工生殖技術(包括：GIFT及IVF-ET)輔助而受孕者，其子宮外孕的機會確實比一般受孕者高[1]，本研究只詢問研究對象是否接受過不孕症治療，但並未探詢採何種治療，因此並沒有特殊之發現。

子宮外孕家族史乃是詢問研究對象的母親及姐妹有無子宮外孕，此變項並無文獻提及，乃屬本研究之先趨探求，結果發現並無統計上的差異。

本研究採病歷摘錄法收集資料，所遭遇的最大困難就是病歷記載不詳，雖然用電話進行最後訪問，期能補足缺失資料，但仍面臨許多困難，除拒訪、遷移、電話號碼錯誤外，有些變項如骨盆腔發炎、性病、孕次、流產等，以自陳性報告(self-reported)方式，易產生記憶偏差(recall bias)及低估這些危險因子的現象[1,3]。另外，本研究的病例組及對照組雖取自同一家醫院，但兩組的回收率卻有差別，也造成解釋結果上的限制[3]。

病例對照研究法是研究子宮外孕病因的最好方法，但選擇一個理想的對照則是研究上的最大挑戰，如本研究以完成一次生產者為對照似乎是不錯的選擇，但在避孕方法上的估計卻易產生記憶上的偏差，因為剛完成生產的婦女已將近十個月未使用避孕方法[12]。

子宮外孕雖然無法完全避免，但卻可藉有效的診斷和預防方法，將其發生減少到最低限度。子宮外孕死亡率逐年下降，雖多歸功於診斷技術、醫療儀器之進步，及婦產科醫師及相關醫護人員提高警覺之故。但根據研究[2]發現，70%的婦女會在有子宮外孕前兆出現的一週內就醫，但醫師誤診或延誤治療的比率卻達50%以上，可見相關的診斷方法和治療技術仍待努力。

從子宮外孕的危險因子來看；最可行的預防方法可從避免骨盆腔發炎和提高婦產科醫師的臨床診斷能力兩方面來著手，前者可透過衛生教育教導婦女注意個人衛生，避免不潔性交，性交時戴保險套等，後者則期望臨床醫師，在發現任一育齡婦女懷孕後，當出現腹部不適症狀時，應當首先考慮是否為子宮外孕，並立刻以超音波和人類絨毛膜激

素值監測，直到確定胚胎正確著床位置為止。

最後建議未來的研究，可擴大以社區婦女為對照進行研究，或針對特定的子宮外孕危險因子進行更深入的研究[9]，如：以分子流行病學的方法研究骨盆腔發炎與子宮外孕的關係；各種不孕症治療方式與子宮外孕的關係；各種避孕方法與子宮外孕的關係等。期能有效預防及控制子宮外孕的發生，以保障婦女的健康。

誌 謝

本研究係由國科會經費補助(NSC82-115-C-116-502-B)謹致謝忱。

參考資料

1. Wong-Ho Chow, et al.: Epidemiology of Ectopic Pregnancy. *Epidemiologic Reviews*. 1987; **9**:70-94.
2. Michael B. Doyle, et al.: Epidemiology and Etiology of Ectopic Pregnancy, *Obs & Gyn Clinics of North American* 1991; **18**:1-17.
3. Fabio Parazzini, et al.: Risk Factors for Ectopic pregnancy: An Italian Case-Control Study. *Obs & Gyn* 1992; **80**:821-826.
4. James L. Breen: A 21 Year Survey of 654 Ectopic Pregnancies. *Amer J Obstet Gynec* 1970; **106**: 1004-19.
5. L. Westrom, et al.: Incidence, Trends, and Risks of Ectopic Pregnancy In a Population of Women. *British Medical Journal* 1981; **282**:15-18.
6. J. Thorburn, et al.: Background Factors and Management of Ectopic Pregnancy In Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; **66**:597-602.
7. Juha I. Mäkinen et al.: Causes of the Increase in the Incidence of Ectopic Pregnancy, *Am J Obstet Gynecol* 1989; **160**: 642-646.
8. Joel Coste, et al.: Increased Risk of Ectopic Pregnancy With Maternal Cigarette Smoking, *AJPH* 1991; **81**:199-201.
9. Polly A. Marchbanks, et al.: Risk Factors for Ectopic pregnancy. *JAMA*, 1988; **259**:1823-27.
10. Joel Coste et al.: Risk Factors for Ectopic Pregnancy: A Case-Control Study in France, with Special Focus on Infectious Factor. *American Journal of Epidemiology*, 1991; **133**:839-849.
11. Andy Stergachis et al.: Maternal Cigarette Smoking and the Risk of Tubal Pregnancy, *American Journal of Epidemiology*, 1991; **133**: 332-337.
12. Noel S. Weiss, et al.: Control Definition in Case-Control studies of Ectopic Pregnancy. *AJPH*, 1985; **75**: 67-68.
13. Victoria L. Holt, et al.: Induced Abortion and the Risk of Subsequent Ectopic Pregnancy *AJPH*, 1989; **79**: 1234-1238.
14. Anna Kalandidi, et al.: Induced Abortions, Contraceptive Practices, and Tobacco Smoking as Risk Factors for Ectopic Pregnancy in Athens, Greece. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1991; **98**:207-213.
15. Arden Handler, et al.: The Relationship of Smoking and Ectopic Pregnancy. *AJPH*. 1989; **79**:1239-1242.
16. Delia Scholes, et al.: Current Cigarette Smoking and Risk of Acute Pelvic Inflammatory disease. *AJPH*. 1992; **82**:1352 -1355.
17. 吳香達. 臨床婦產科學，台北，茂昌圖書有限公司，1990:411-3。
18. 林稻生. 子宮外孕-40例子宮外孕病人臨床的回顧，台灣醫界，1988；**32**:1005-6。

RISK FACTORS FOR ECTOPIC PREGNANCY :A HOSPITAL-BASED CASE-CONTROL STUDY

CHI-SEN YEH¹, PING-HENG LIN²

To evaluate the association between ectopic pregnancy and potential risk factors, we conducted a hospital-based case-control study. The investigation including 85 cases was diagnosed from January to December, 1992, by laparotomy, and 95 matched controls selected from live-birth deliveries. Risk factors information was obtained via the abstract of medical records. The ratio of ectopic pregnancy to deliveries was 1 to 44. The ratios by age of 20-29, 30-39, 40-44, are 1 to 67, 1 to 23, and 1

to 6 respectively. Univariate matched analyses reveal 11 variables associated with a significantly elevated relative risk of ectopic pregnancy. According to following multiple logistic regression, there are two variables remained as strong independent risk factors for ectopic pregnancy, which are a history of pelvic inflammatory disease (relative risk 28.84) and intrauterine device use (relative risk 5.10). (*Chin J Public Health (Taipei)*: 1996; 15(2): 145-152)

Key words: *ectopic pregnancy, case-control study, risk factors*

¹ Department of Hospital and Health Care Administration, Chungtai Junior College, TaiChung, Taiwan R.O.C.

² Department of Obstetrics and Gynecology, Jen-Ai General Hospital, TaiChung, Taiwan R.O.C.

