

# 習慣流産の新しい治療法

— 免疫療法で生児を得た1例 —

田川 博之<sup>1</sup> 立石由紀子<sup>2</sup> 出口 博隆<sup>2</sup>

**要 旨** 習慣流産の原因は子宮の形態異常や内分泌異常などが多いが、検査上異常の見当たらないいわゆる原因不明習慣流産が大半を占める。しかし近年、生殖免疫学の進歩により、夫婦間の免疫的不一致により流産に至る例があることが解り、免疫療法が試みられるようになった。本症例は結婚後初回妊娠から連続4回妊娠初期に流産しており、原因検索の結果、特に異常を認めなかったが、夫婦間でHLA抗原が3つ(A 24, DR 2, DR 4)一致していたので免疫療法の適応と考えられた。そこで夫リンパ球を用い妊娠前に4回皮内に免疫し、妊娠初期に1回追加免疫をした。妊娠経過は順調で、妊娠40週で3000gの男児を出生した。

長大医短紀要2: 151-155, 1988

**Key words** : 習慣流産, 免疫療法, HLA 抗原, blocking antibody

## はじめに

妊娠の約10%は流産に終わる。これはたまたま受精卵に異常があったというのが主な原因で、自然淘汰の意味もありさほど深刻ではない。しかし3回以上流産を繰り返した場合、習慣流産と定義され、何等かの原因があると予想される。長崎大学医学部附属病院の不妊外来で取り扱った習慣流産患者は表1のとおりで、子宮の異常や内分泌異常が多いが、通常の検査では原因の解からない、いわゆる原因不明習慣流産が一番多い。

1980年代に入り生殖免疫学が発達し、原因不明習慣流産の中に母児間の免疫的不適合による流産が存在することが指摘され、免疫療法が行われるようになった。私共も4回続

表1 習慣流産の原因別頻度  
(長崎大学 不妊外来 S51~S63)

1. 子宮の異常	奇形	5 (1)
	子宮腔癒着	2
	子宮筋腫	1
	頸管無力症	2 (1)
2. 内分泌の異常	黄体機能不全	2 (2)
	高PRL血症	3 (2)
	甲状腺機能低下症	1
3. 自己免疫疾患	SLE	1
4. 染色体異常	夫47 XYY	1
5. 血液型不適合	抗P1抗体	1
6. 感染症		0
7. 原因不明		23 (5)

( )は挙児成功率

けて流産した患者に、夫リンパ球を用いて免疫し生児を得ることが出来たので報告する。

1 長崎大学医療技術短期大学部看護学科

2 長崎大学医学部産科婦人科学教室

症 例

N. U. 27歳 4妊0産  
 主訴 拳児希望（昭和62年4月10日初診）  
 既往歴，月経歴に特記すべきことはない。  
 結婚 25歳

〔妊娠歴〕

1. 昭和61年1月 妊娠6～7週，自然流産
2. 昭和61年3月 妊娠6～7週，自然流産
3. 昭和61年8月 妊娠6～7週，自然流産
4. 昭和62年4月 妊娠 9週，自然流産

〔検査所見〕

子宮因子：内診，子宮卵管造影異常なし。内分泌因子：基礎体温，子宮内膜日付診，血中ホルモン（estradiol, progesterone, prolactin, androstenedione, dehydroepiandrosterone, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>）すべて異常なし。自己免疫疾患：抗核抗体，LE抗体陰性。感染症：月経血培養，RA，ASLO，CRP陰性。血液型：O，CCDee，抗体スクリーニング陰性。染色体検査は夫婦共正常。HLA typing（表2）は夫婦間でA24，DR2，DR4の3つの抗原が一致した。

表2 N. U. 氏夫妻の HLA typing

	本人	夫
A 座	—, A24	A2, A24
B 座	Bw52, Bw54	Bw62, —
C 座	Cw1, —	Cw7, —
D/DR座	DR2, DR4	DR2, DR4

〔診 断〕

1. 初回から妊娠初期に流産を繰り返す。
  2. 原因不明である。
  3. HLA 抗原が夫婦間で3つ一致している。
- 以上のことから免疫の関与した習慣流産と考えられ，免疫療法の適応と判断された。

〔治 療〕

図1に示す方法で夫リンパ球の浮遊液を作成し，妻の前腕内側4カ所に分注した。昭和62年7月28日リンパ球数 $4.2 \times 10^7$ 個，8月19

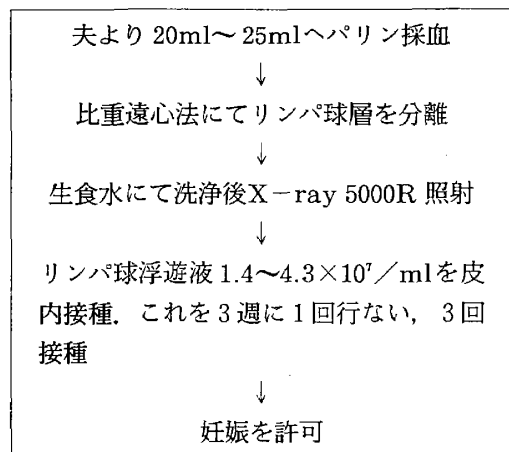


図1 私共の行っている免疫療法

日同 $4.3 \times 10^7$ 個，9月8日同 $2.2 \times 10^7$ 個と予定の治療を終わり妊娠を許可しようとしたが，ちょうど風疹ワクチンを打っていたので，10月20日同 $1.4 \times 10^7$ 個で追加免疫し妊娠を許可した。

〔妊娠経過〕

昭和62年11月26日を最終月経として妊娠（分娩予定日；昭和62年8月27日）。昭和63年1月6日リンパ球 $1.8 \times 10^7$ 個で追加免疫した。1月18日妊娠8週の時，超音波断層法にて胎児心拍動を確認した。以後経過順調で，9月2日3000g男児を出生した。アプガースコア8点，外表奇形などの異常はなかった。児の血液型がA型で，血液型不適合による高ビリルビン血症を起こしたが，光線療法にて治癒し生後7日目に母と共に退院した。

考 案

原因不明の習慣流産患者が再婚すると，即ち結婚相手が変わると流産しなくなる，ということが昔から言われており，習慣流産の一因として何か夫婦間の不一致があることが予想されていた。Komlosは習慣流産患者夫婦のHLA抗原を検索したが，予想に反して正常夫婦よりHLA-B座の共通抗原を持つ率が高いことを見いだした。1980年にHLA-DR抗原10種が公認され，習慣流産夫婦のHLA抗原検索に関する報告が相次いでな

れた。Thomas<sup>1)</sup>が種々の報告を集計したところ、HLA-B 座に共通抗原を有する夫婦の頻度は、習慣流産夫婦の場合 31.4%，正常夫婦の場合 24.3%と有意の差を認めた ( $p < 0.02$ )。又 HLA-DR 座では習慣流産夫婦 50.4%，正常夫婦 21.9%でこれも有意の差を認めた ( $p < 0.001$ )。HLA-A, B 座の 4 つの抗原の内 2 つ以上共通抗原を持っている夫婦は、習慣流産では 23.0%，正常では 7.2% ( $p < 0.005$ )。A, B, DR 座の 6 つの抗原の内 2 つ以上共通抗原を有している夫婦は、習慣流産で 50.5%，正常では 22.0%で有意の差を認めている ( $p < 0.001$ )。

Ober<sup>2)</sup>は HLA 抗原に共通性のある夫婦を prospective に観察したところ、DR 座に共通抗原を持つ夫婦では、結婚から出産までの期間が長く、その理由として流産の頻度が高かったと述べている。

一方、母体にとって免疫的には異物である胎児が 10 カ月の間拒絶されないのは何故だろうという疑問が、生殖免疫学の進歩により解明されつつある。妊娠維持機構の 1 つとして、胎児を排除しようとする免疫機構を遮断する抗体、blocking antibody が何種類か発見された。LIF (Lymphocyte migration inhibitory) blocking antibody (Rocklin<sup>3)</sup>)、MLR (mixed lymphocyte reactivity) blocking antibody (Jonker<sup>4)</sup>)、TLX (trophoblast/lymphocyte cross-reactive) blocking antibody (Taylor<sup>5)</sup>)、antiidiotypic antibody (Suciu-Foca<sup>6)</sup>)、Fc-receptor blocking antibody (Power<sup>7)</sup>)、cytotoxic reaction inhibiting factor (Fizet<sup>8)</sup>)、cold-B cell antibody (Koenig<sup>9)</sup>)、HLA-D/DR 抗体 (梅林<sup>10)</sup>) などが報告され、しかも原因不明習慣流産患者の血清にはこれらを欠如している事が解った。以上より夫婦間で HLA 抗原が共通している場合、妊娠しても blocking antibody の産生が障害され、流産に至るといった病態が浮かび上がってきた。

そこで各研究者により理論的根拠にやや違いが認められるが、原因不明習慣流産に種々の免疫療法が行われるようになった。1981 年 Taylor<sup>5)</sup>は、夫婦間に HLA 抗原の共有を認める 4 人の患者に対し、血液型適合者から採血して得た白血球を含んだ血漿を、3 週おきに 4~5 回輸血したところ総てうまくいったと報告した。同年 Beer<sup>11)</sup>は夫白血球を分離し妻の皮内に免疫したところ 2 例共経過良好と報告した。Govallo<sup>12)</sup>は妊娠 5~9 週に夫リンパ球を皮内に注射し 14 例中 12 例に成功した。Despodova<sup>13)</sup>は妊娠中に夫皮膚を移植し、32 人全員に満期出産せしめた。Mowbray<sup>14)</sup>は夫リンパ球で免疫したが、妻本人のリンパ球での免疫とを double blind で比較し、夫リンパ球では 77% (妻 37%) の効果を認めた。Unander<sup>15)</sup>は血液型の適合した他人の血液を 3 回輸血した。その結果 blocking antibody の出現した婦人では 96% が成功した。我が国でも青木<sup>16)</sup>、高桑<sup>17)</sup>、牧野<sup>18)</sup>の報告があるが、いずれも 70~80% の成功率をおさめている。私共は夫リンパ球を分離し GVH 反応を抑えるため X-ray 照射を行い、皮内に 3 回接種後妊娠許可を原則とし、原因不明習慣流産の治療を開始した。本症例は妊娠前に 4 回、妊娠後に 1 回免疫して生児を得たが、その後の症例はプロトコルにのっとり治療を行い、現在 3 名妊娠中であるが全員元気な胎児を確認している。報告者により免疫の方法、回数、時期がまちまちであるが、成功率はほぼ同様である。今後成功率が高く、負担の少ない治療法の確立が待たれる。

## おわりに

これまで治療法のなかった原因不明習慣流産患者に夫リンパ球を用いて免疫療法を行い出産に至った 1 例を報告し、習慣流産に免疫療法が行われるようになった経過を紹介した。

## 文 献

1. Thomas ML, Harger JH, Wagener DK, Rabin BS, Gill TJ 3D : HLA sharing and spontaneous abortion in humans. *Am J Obstet Gynecol* 151 : 1053-1058, 1985.
2. Ober CL, Hauck WW, Kostyu DD, O'Brien E, Elias S, Simpson JL, Martin AO : Adverse effects of human leukocyte antigen DR sharing on fertility ; A cohort study in human isolate. *Fertil Steril* 44 : 227-232, 1985.
3. Rocklin RE, Kitzmiller JL, Carpenter CB, Garovoy MR, David JR : Maternal fetal relation, Absence of an immunologic blocking factor from the serum of women with chronic abortion. *N Engl J Med* 295 : 1209-1213, 1976.
4. Jonker M, van Leeuwen A, van Reed J J : Inhibition of the mixed leukocyte reaction by alloantisera in man, II Incidence and characteristics of MLC-inhibiting antisera from multiparous women. *Tissue Antigen* 9 : 246, 1977.
5. Taylor C, Faulk WP : Prevention of recurrent abortion with leukocyte transfusion. *Lancet* 2 : 68-69, 1981.
6. Suci-Foca N, Reed E, Rohousky C, Kung P, King DW : Anti-idiotypic antibodies to anti-HLA receptors induced by pregnancy. *Proc Natl Acad Sci (US A)* 80 : 830-834, 1983.
7. Power DA, Catto GR, Mason RJ, Maclead AM, Stewart GM, Stewart KN, Shewan WG : The fetus as an allograft ; evidence for protective antibodies to HLA-linked paternal antigens. *Lancet* 2 : 701-704, 1983.
8. Fizet D, Bousquet Y, Cabautous F : Identification of a factor blocking a cellular Cytotoxicity reaction in pregnant serum. *Clin exp immunol* 52 : 648-654, 1983.
9. Koenig UD, Mueller N : Occurrence and characterization of different types of cytotoxic antibodies in pregnant women in relation to parity and gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 147 : 671-675, 1983.
10. 梅林康久, 青木耕治, 藤沢知, 八神喜昭 : 妊娠維持機構における blocking antibodies について. 第 28 回日本不妊学会抄録集 249, 1984.
11. Beer AE, Quebbeman JF, Ayes JWT, Hains RF : Major histocompatibility complex antigens, maternal and paternal immune responses and chronic habitual abortion in humans. *Am J Obstet Gynecol* 141 : 987-999, 1981.
12. Govallo VI, Sidelnikova VM : Immunization of pregnant women with husband's allogenic lymphocytes to prevent spontaneous abortion. *Akush Gynecol* 12 : 25-28, 1983.
13. Despodova Tz, Rousser R, Minev F, Martinova F : Skin grafting in women with habitual abortion and HLA system. *Am J Reprod Immunol Proc* 7 : 80, 1985.
14. Mowbray JF, Gibbings C, Liddell H : Controlled trial of treatment of recurrent spontaneous abortion by immunization with paternal cells. *Lancet* 1 : 941-943, 1985.
15. Unander AM, Lindholm A : Transfusions of leukocyte-rich erythrocyte concentrations ; A successful treatment in

- selected cases of habitual abortion. *Am J Obstet Gynec* 154 : 516-520, 1986.
16. Aoki K, Tanaka H, Katahira T, Yagami Y : Specific immunotherapy for habitual abortion of unknown etiology. *Am J Reprod Immunol Proc* 7 : 137, 1985.
17. Takakuwa K, Kanazawa K, Takeuchi S : Production of blocking antibodies by vaccination with husband's lymphocytes in unexplained recurrent aborters : The role in successful pregnancy. *Am J Re-prod Immunol Microbiol* 10 : 1-9, 1986.
18. 牧野恒久, 小林淳一, 和泉玲子, 飯塚理八 : 習慣流産の総合的検索と治療—とくに免疫学的治療法—. *産婦実際* 34 : 2139-2144, 1985.

(1988年12月28日受理)