

習慣性流產

HABITUAL ABORTION

趙宗冠 中山附設醫院婦產科

雖然會懷孕，但連續流產三次以上，無法獲得活嬰者，稱為習慣性流產。

一般自然流產率佔全懷孕數的 10 ~ 15 %，自然流產可以說是 reproduction 的 selective mechanism⁽⁶⁾而一次流產後，下次的流產率為 13 ~ 24 %，連續流產二次後，下次懷孕流產率為 26 ~ 38 %，連續流產三次，下次流產率為 32 ~ 84 %。若看到胎兒心跳之後再發生流產者為 3 ~ 3.7 %。

習慣性流產原因很多，因此檢查及治療方法也隨之複雜起來，茲分別敘述如下：

原 因

習慣性流產原因很複雜，而原因不明的也很多，可大別為染色體異常，母體側因子，母兒間免疫學不均衡等（如表 1）

1. 染色體異常

懷孕初期自然流產的染色體異常佔 40 ~ 60 %，習慣性流產夫婦的染色體異常為普通人的 5 ~ 6 倍，不過比起雙親來，胎兒染色體異常率高多了。由大浜之統計 5957 自然流產例中染色體異常者為 2760 達 46.3 %，（如表 2）

引起減數分裂、有絲分裂異常之原因可能為雙親高齡，懷孕期感染，曝露於放射綫，受精遲延及甲狀腺抗體等。原因發生於受精之後，則推定受精卵約 50% 染色體異常

Tho Th 等統計 100 例習慣性流產中 25 例有遺傳病，習慣性流產夫婦中有 10.6 % 有一方染色體異常，流產及生產畸形兒的夫婦有 23% 染色體異常。

2. 母體側因子

(1) 性器異常

a. 先天性畸形：müllerian ducts 畸形與懷孕中期流產有關，主要以單角單頸子宮或重複子宮者，至於中隔子宮或雙角子宮者多數在懷孕初期流產。

b. 子宮肌腫瘤：子宮肌腫瘤患者有 18% 習慣性流產，原因是腫瘤使血流低下及壓迫內膜所致。

c. 子宮內膜異位症：一般較注意於這是不孕症的原因，至於成為習慣性流產的原因是從子宮內膜症的組織會分泌 prostaglandin F_{2α}, E₂, IL-1，而影響受精卵的運動，促進子宮收縮。Faklin 指出 IL-1 直接對胎芽有毒性。又子宮內膜症會使 anticoagulant 上昇，使胎盤血管形成血栓而導致胎兒死亡。

d. 子宮腔內癒着：這種患者不易懷孕，若懷孕了，也容易流產，可能是因為子宮內膜少，子宮內腔狹小，營養血管網缺損等所引起。

e. 頸管無力症，除舊性頸管裂傷：由於內子宮頸口開大鬆弛，胎兒長到某程度（約 4 ~ 5 ~ 6 個月）而流早產

(2) 內分泌異常

a. 黃體機能不全：不妊症的 3.7 ~ 10.7 % 為黃體機能不全，習慣性流產的 35% 為黃體機能不全。懷孕初期的胎兒靠適度的 progesterone 維持，另在懷孕 6 週以前除去黃體，就無法繼續懷孕了。

b. 甲狀腺疾病：甲狀腺機能低下為不孕症之原因，也是胎兒死亡增加之要因。

c. 糖尿病：糖尿病控制不好，引起代謝性酸中毒而導致胎兒死亡。

d. 高泌乳素血症：會抑制排卵致無排卵或黃體機能不全。

(3) 母體的合併症

a. 心臟病：心臟病不但對母體有危險，且可能由於供

應胎兒氧氣不足導致高流產率。

b. SLE: SLE 患者的流產率較高，可能由於免疫複合體附着於絨毛基底膜或胎兒心臟畸形所致。由自體免疫疾病之觀點而言，因抗體產生能的異常致阻止抗體之產生不良， anticoagulant 上昇，而胎盤內形成血栓，引起胎兒死亡。

表一·表二

(1)(2)

表 1. 流產的原因

(1) 染色體異常	
① 妊卵的染色體異常	
② 夫婦的染色體異常	
(2) 母體側因子	
① 性器異常	子宮畸形，發育不全·腫瘍·慢性炎症·位置異常·子宮腔癒着·內膜症·頸管無力症·陳舊性頸管裂傷
② 內分泌異常	下垂體·卵巢·甲狀腺·副腎等機能異常
③ 母體的合併症	心臟病·腎臟病·膠原病 (SLE)·糖尿病等
④ 感染症	風疹·梅毒·mycoplasma·chlamydia·Herpes·cytomegalovirus·Toxoplasma
(3) 母兒間之免疫學的不均衡	
① 人類主要組織抗原 (HLA) 之移植免疫的異常	
② 紅血球型不適合妊娠 (D, E, Lewis, P 等)	
(4) 其他	

表 2 自然流產胎兒染色體異常之頻度⁽²⁾

(依大浜總說⁽¹⁾)

檢查對象總數	5957
染色體異常總數	2760(46.3%)*
內訊	
Monosomy X	517(18.7%)**
Monosomy G	8(0.3%)**
Trisomy	1404(50.9%)**
Double trisomies	46(1.7%)**
Triploidy	464(16.8%)**
Tetraploidy	137(5.0%)**
Mosaicism	73(2.6%)**
其他	111(4.0%)**

* 對檢查對象總數之%

** 對染色體異常總數之%

c. 腎臟病：合併高血壓時流產率昇高，否則沒什麼影響。

(4) 感染症

懷孕時感染，直接涉及子宮內胎兒及胎兒附屬物，則胎兒分化受障礙。一般懷孕時在免疫以前的感染防禦能力強，但免疫後的感染防禦能力低下，所以一感染就容易惡化。子宮內膜慢性感染則子宮內膜淋巴球浸潤，吞噬細胞活性化，危及胎芽致成習慣性流產。

a. mycoplasma: mycoplasma 尤其 ureaplasma 與懷孕中感染更有關，在流產、子宮內胎兒死亡、卵膜炎、低出生體重兒的胎盤中多數可發現有 ureaplasma⁽⁷⁾。又多數習慣性流產患者可以看到有 mycoplasma 的感染，知道此種 mycoplasma 的感染會誘導產生抗體細胞的非特異的活性化，使維持懷孕的機構發生變化，此破綻成爲流產的原因。

表三

表 3 習慣性流產患者之一般的檢查

1. 遺傳學的檢查	夫婦之染色體檢查 流產物之染色體檢查
2. 內科的疾患檢查	一般檢血，生化學檢查 甲狀腺機能 (T3, T4) 血糖檢查 抗核抗體，其他
3. 感染症檢查	TORCH (Toxoplasma, 風疹 Virus, Cytomegalovirus, Herpes virus) 各抗體價血清梅毒反應, HBsAg, sAb, 其他
4. 生殖內分泌學的檢查	BBT 測定 FSH, LH, Testosterone 尿中 17O HCS, 17KS 黃體機能檢查 子宮內膜日付診 prolactin, estradiol, progesterone 測定, 其他
5. 子宮畸形檢查	子宮卵管造影術 超音波斷層法, 其他
6. 免疫學的檢查	Rh typing HLA typing) 夫婦

b. *Toxoplasma* : *Toxoplasma* 在初感染時侵入胎盤而引起流產，約佔 0.2%。*Toxoplasma* 可由血清檢查來診斷，確實診斷要做子宮內膜的切片，但做起來有困難。

c. 梅毒：由於抗生素等種種原因，梅毒已減少，且若發生也容易治療，不致成爲反覆流產的重要因素。

d. 其他：chlamydia, 德國麻疹、疱疹等等，也是習慣性流產原因之一。

(5) 血液型不適合⁽³⁾⁽⁴⁾

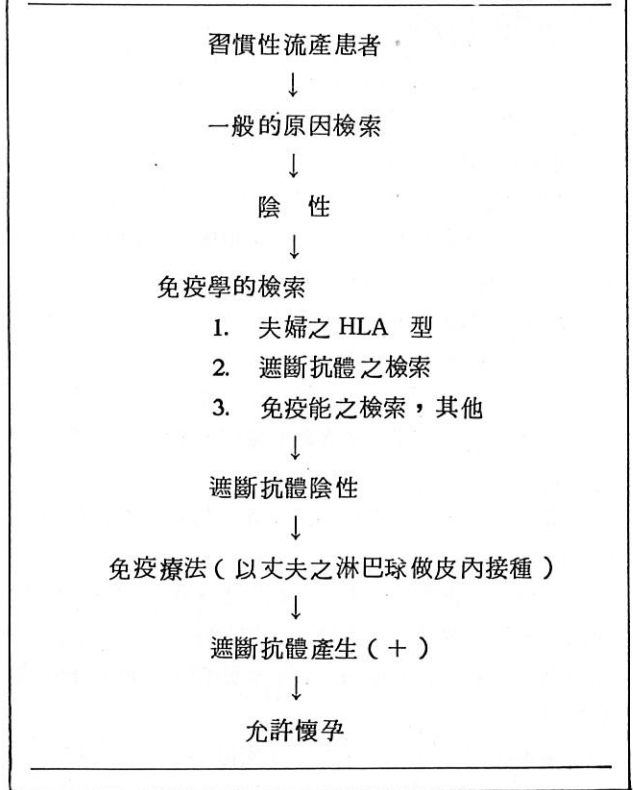
對於紅血球不適合妊娠引起流產，知道已久，尤其是 Rh 式的 D 抗原，已成爲懷孕時的一般檢查，縱使有不適合妊娠，也由於抗 D 人類免疫球蛋白的發明使用之後，對習慣性流產的意義已不大。但 Rh 的 E 抗原對 D 抗原的抗原性很強，東方人 D 抗原的不適合妊娠頻度較高，母體中抗 E 抗體的產生成爲流早產的原因之可能性較高。

(6) HLA 適合⁽³⁾⁽⁴⁾

最近對於很多原因不明之習慣性流產，考慮到可能屬於免疫學的原因。也就是母體對胎兒的排斥反應的抑制因子 (blocking factor) 是父親對抗原的抗體，有人報告認爲習慣性流產患者乃由於此 blocking factor 缺乏所致。HLA-D/DR 抗體對主要組織抗原也同樣性質，另一方面從證明習慣性流產夫婦抗原系的適合性頻率很高以來，習慣性流產夫婦 HLA-D/DR 系的適合性爲原因已備受注目。

表四

表 4 習慣性流產患者做免疫療法之流程
(新瀉大學產婦人科)



表五

表 5 有關習慣性流產免疫療法之報告⁽⁵⁾

	Randomization	Indication	Immunogen	Route	Amount of Immunogen	Frequency and Period	No. of Cases	Outcome
Beer, et al. (1981, 1986)	No	Abortion ≥ 3 lack of MLR-BA	Husband's lys	Subcutaneous	5×10 ⁷ of cells	twice, prior to pregnancy	119	Success ; 79% Abortion ; 21%
Taylor, et al. (1981)	No	Abortion ≥ 3	Third party's pooled leukocytes rich plasma	Intravenous	250ml of plasma	prior to pregnancy and during pregnancy several times	4	all success
Mowbray, et al. (1985)	Yes	Abortion ≥ 3 lack of Abs to paternal lys	Husband's lys	Intravenous and subcutaneous	from 200ml of blood	prior to pregnancy once	22	Success ; 77% Abortion ; 23% (Control Success ; 37% Abortion ; 63%)
Unander, et al. (1986)	No	Abortion ≥ 3	third party's pooled lys	Intravenous		prior to pregnancy, 3 times	49	Success ; 73% Abortion ; 27%
Aoki, et al. (1986)	No	Abortion ≥ 3 Absence of cold and warm B cell Ab Incompatible HLAD/DR ≤ 2	1. Husband's whole blood 2. Husband's lys 3. Third party's whole blood	Intravenous Subcutaneous Intravenous	200ml of blood 1×10 ⁸ of cells 200ml of blood	early pregnancy (4wks-8wks of gestation) twice	35	Success ; 83% Abortion ; 17%
Makino, et al. (1987)	No	Abortion ≥ 2 SharedHLA ≥ 5	Husband's lys	Subcutaneous	from 30ml of blood	prior to pregnancy several times	150	Success ; 72% Abortion ; 28%
Takakuwa, et al. (1986)	No	Abortion ≥ 3 lack of MLR-BA	Husband's lys	Subcutaneous	5-10 ⁷ × 10 of cells	prior to pregnancy twice	19	Success ; 74% Abortion ; 26%

也就是說存在夫婦間HLA-D/DR抗原系的類似性太高的時候，維持妊娠所必要的 blocking factor 之一的 HLA-D/DR 抗體，母體血中無法產生，因而流產。

診斷與治療

為找出原因需做系統的檢查，(如表3)

1. 子宮異常

子宮的形態異常為用內診(雙手合診)，子宮卵管攝影及超音波掃描等。要是子宮畸形時，予以子宮整形術，則流早產會顯著的減少，診斷後要積極做手術，手術方式以中隔部切除法之 Jones - Jones 手術為基本。

有子宮肌腫痛時要做肌腫核出術為佳，若在懷孕中做核出術，則效果不佳，所以在平時做才好。

頸管無力症的診斷需參考既往流產歷(均於懷孕五、六個月時流產為多)及子宮卵管攝影術看到頸管擴大，而懷孕時有頸管之開大更妥切。若再加上超音波斷層法以觀察頸管之情形，更為客觀有力的診斷。

懷孕後頸管要是開大 2 cm 以上，在子宮沒有發生規律的收縮時，做子宮頸管縫合術比較好。要是子宮已經開始收縮時，要安靜，使用子宮肌鬆弛劑，一直到子宮沒有收縮之後才做縫合術。

手術式用 Shirodkar 法，手術後要非常注意感染問題

2. 內分泌異常⁽³⁾⁽⁴⁾

內分泌異常之中最重要的是黃體機能不全，目前其診斷基準仍有些問題在。

以往都以基礎體溫為基準，高溫相在12天以內就疑為黃體機能不全。又以習慣性流產患者的檢查法而言，高溫相第 6~7 天要做子宮內膜組織診，高溫相第 3, 6, 9 天做 Steroid Hormone 的測定，progesterone 值，3 次都在 7 ng/ml (報告 5 ng/ml ~ 10 ng/ml 也有) 以下就診斷為黃體機能不全。

血中 prolactin 值也可以做參考。高泌乳素血症的人，可懷疑為黃體機能不全。

這種 Hormone 值異常者和子宮內膜診一樣，不能以一周期來做決定，最少也要有 2 週期以上的觀察，若繼續有同樣的異常時診斷為黃體機能不全。

本症之治療有各種報告，一般用 HCG 療法，方法是排卵後第 3、5、7 日給予注射 HCG 5000IU。有時也使用 Clomid 積極誘發排卵，然後追加 HCG。

至於 Hyperprolactinemia 的患者，給予 Bromocriptine 治療有效。

甲狀腺機能異常，會導致流產，預以檢查 T₃，T₄，必要時預以補充甲狀腺製劑。

3. 感染症

Toxoplasma 之血中抗體價之測定，作為篩選是有用的，可選有效的治療方法治療。

4. 自己免疫疾患

抗 DNA 抗體、抗核抗體是習慣性患者的 routine 檢查。r-globulin 及補體都做 Lupus anticoagulant 檢查。此檢查通常用 APTT 及凝固時間，為了和凝固因子異常鑑別做 Ham test。

又最近以 ELISA 法可以檢出抗磷脂質抗體。

若有 Lupus anticoagulant 的存在時，可用 prednisolone 及 Aspirin 併用療法。

5. 染色體異常

如前述習慣性患者夫婦之中有 4~8% 染色體異常，其異常值比預想的高，所以習慣性流產患者夫婦一定要做染色體分析，若有異常，就給解釋流產的可能性。

6. 血液型不適合⁽⁵⁾

習慣性流產患者需 routine 檢索不規則抗體，不規則抗體陽性時，需檢索不適合血液型。

懷孕中母體血有抗體產生及增加的時候，要做血漿交換法，目的是抗體吸收除去法，效果不錯。

7. HLA 適合⁽⁵⁾

檢查流程如表 4，其結果 HLA 共通性高或 blocking factor 缺乏的時候，可以做為免疫療法的對象。

免疫療法通常使用丈夫的淋巴球接種於太太的皮下，其成功率很高，各家所使用的方法及成功率各異。(如表 5)。

結 論

如上所述，習慣性流產的原因極為繁雜，所以在檢查上需仔細下一番功夫，找出真正原因之後，給予原因治療，則可收事半功倍之效。最近發展出來的 HLA typing，免疫療法，需多加利用。

參考文獻

- 濱田政雄等，不育症とその原因，產婦人科治療，Vol.56, No.3, (1988:3)
- 佐藤孝道等，染色體異常と不育症，產婦人科治療，Vol.56, No.3, (1988:3)
- 和田裕一等，不育症の内分泌背景，產婦人科治療，Vol.56, No.3, (1988:3)
- 八神喜昭等，習慣性流產の診斷と治療，產婦人科治療，Vol.56, No.3, (1988:3)
- 竹內正七等，習慣性流產に對する免疫療法，產婦人科治療，Vol.56, No.3, (1988:3)
- 飯塚理八等，わか教室における不育症の療法，產婦人科治療，Vol.56, No.3, (1988:3)
- Horne, H. W. et al: Fertil Steril, 25: 380, 1974.