

淺談不明原因不孕症及反覆性流產 之免疫因素與治療

台中榮總過敏免疫風濕科主治醫師 陳信華

不孕症及反覆性流產許多女性之夢魘！常見的原因包括：1. 染色體異常，2. 子宮或子宮頸結構異常，3. 賀爾蒙失調，4. 感染，5. 環境及藥物因素。但是有些女性即使無上述情形，仍然不明原因地經歷多次的試管嬰兒療程的失敗或反覆性流產。

雖然人工生殖技術越來越進步 但是根據國外的統計，即使在最好的生殖醫學中心，試管嬰兒的平均成功率卻只能達到20-25%左右而已。其中有一群女性即使做了許多檢查也無法解釋失敗的原因，常常只能歸咎於機率問題或是年齡太大。根據國外的統計，可能有高達40%的不明原因不孕症及80%的不明原因反覆性流產是免疫因素造成的。正常的懷孕本身就牽涉到非常複雜的”免疫耐受”機轉！若是這套系統出了問題，或者體內有不正常的抗體，有可能導致懷孕失敗。

有關免疫和不孕症或反覆性流產相關的研究國外已經進行二、三十年了，而國內相關的研究則仍然不多。目前最確定有相關，最沒有爭議的是抗磷脂抗體症候群引起之懷孕病症。

抗磷脂抗體症候群

間隔十二周以上兩次於血中驗出狼瘡抗凝血因子(lupus anticoagulant)或IgG 及/或 IgM抗心脂抗體(anticardiolipid antibody)超過40GPL or MPL或大於正常參考區間百分之99分位以上，或者IgG 及/或 IgMAnti- β 2 Glycoprotein - I 抗體大於正常參考區間百分之99分位以上，加上以下相關的臨床項目中任何一項即可診斷：

1.懷孕病症，包括：

a.連續三次或三次以上於懷孕十週以前發生不明原因的流產，而非因解剖，染色體(母親或父親)或荷爾蒙異常所引起。

b.一次或一次以上正常型態的胎兒於懷孕十週以後不明原因地死亡，胎兒之外觀體檢或超音波檢查正常。

c.一次或一次以上正常型態的胎兒於懷孕三十四週以前因為嚴重的子癱前症或胎盤功能不良造成早產。

2.血管栓塞

一次以上任何組織或器官發生動脈或靜脈或小血管栓塞且無血管壁發炎現象。

以往認為抗磷脂抗體是藉由造成血栓的機轉使胎盤功能不良而造成流產、死產或子癱前症，但是後來發現在十週以前的流產常沒有發現胎盤有血栓現象，目前推測可能是因為抗磷脂質抗體干擾了胎盤形成或引發過度的發炎反應導致著床失敗或不良造成的。目前也有研究發現抗磷脂抗體可能跟不孕也有關係。臨床上若出現偏頭痛、暫時性黑矇(突然眼前發黑幾秒鐘後即恢復)，或網狀青斑(像破掉網子一樣暗紫色的斑紋，常於遇冷時出現在手背或大腿前側，如附圖)，則要懷疑此病。

其他目前仍在研究中，可能相關的免疫異常及檢驗項目：

1.夫妻雙方的人類白血球抗原DQ- α (HLA-DQ- α)：

早期許多研究發現在不孕或反覆性流產的病人和先生的人類白血球抗原DQ- α 有較高的比例有相同的表現型，可能造成母體無法將胎兒辨識為胎兒，而誤以為是自己的組織發生突變成為腫瘤細胞，因而被自己的免疫系統清除掉。但是此理論目前仍未被證實。

2.抗先生之淋巴球抗體：

在母體身上常可以驗到抗先生之淋巴球抗體，目前認為是一種好的”保護性抗體”，可保護

胎兒免於”不好的抗體”的攻擊。

3. 自然殺手細胞的數量及活性：

正常的子宮內最多的白血球是自然殺手細胞，但是子宮內的自然殺手細胞和週邊血液的自然殺手細胞不同，除了有避免感染的作用外對於著床也有很大的幫忙，但是若是子宮內出現過量或功能過強的週邊血類型的自然殺手細胞時，可能就會造成不孕或流產。目前可以使用流式細胞儀偵測週邊血液的自然殺手細胞的數量，但是偵測自然殺手細胞的活性則較困難，目前國內只有少數研究機構可以做。

4. 自體抗體 (如抗核抗體及抗甲狀腺抗體)

5. 第一型及第二型T細胞比值，第十七型及調節性T細胞比值

6. 蛋白質C及蛋白質S

然而必須再三強調的是，並非一旦發現上述異常就一定是造成不孕或流產的原因。另外若病患確定是血栓引起之流產時，可至血液科檢查是否有凝血方面的異常。

免疫相關治療

1. 阿斯匹靈和肝素：前者有抗血小板及擴張血管的功能 後者則是一種抗凝血劑，主要用於抗磷脂抗體症候群造成的反覆性流產或其他由於先天凝血機能異常造成胎盤血栓的病人身上。最近發現肝素除了有抗凝血的效果外，也可以減少抗磷脂抗體引起的發炎反應。但是肝素必須每天皮下施打，易造成局部淤血疼痛。且健保局只給付在曾經確定有因為血栓問題引起流產的病患身上。若病人有消化性潰瘍或身體上其他部位有出血情形時不可以使用。
2. 淋巴球免疫療法：把先生的淋巴球分離出來後再打入皮下以誘發”保護性抗體”的產生，最近也有研究顯示也可以調節過高的Th1/Th2。但若先生有慢性感染的問題，如B或C型肝炎則不適合，且可能會有過敏反應。此方法目前仍有爭議，不建議常規使用。
3. 免疫球蛋白：是極為昂貴的血液製劑，好處是具有多種調節免疫的效果，且不會降低免疫力，缺點是極昂貴，一瓶約六千元左右，少

數人特別是免疫球蛋白A缺乏的病人可能會過敏，且因為是一種血液製劑，雖然經過處理，還是不能排除病毒感染的可能性。另外則是無法大量生產，常有全球性缺貨的問題，盡量還是保留給一些嚴重的自體免疫疾病患者救命用。目前認為較可能有效的情況是：

- a. 次發性反覆性流產(即曾經有生過小孩)，
 - b. 反覆性流產病患於懷孕前使用
 - c. 多次試管嬰兒失敗且在周邊血驗出有過高的自然殺手細胞及/或抗甲狀腺抗體時，於下一次試管嬰兒療程時，於受精前使用。
4. 類固醇：雖然類固醇被許多人拿來使用 但是目前仍無法證明對不孕症或反覆性流產的有療效 且可能帶來的副作用較大，不建議常規性使用。
 5. 腫瘤壞死因子拮抗劑(如enbrel,humira)：目前仍在研究階段，去年曾在國外醫學會議報導少數個案使用的療效，但因為此類藥物可能會降低免疫力，增加結核菌感染的機會，不宜貿然使用。

結語

雖然免疫問題的發現及相關的治療為以往不明原因之不孕症及反覆性流產帶來一線曙光，但是吾人認為病患應先接受婦

產科醫師完整的檢查後，仍然發生無法解釋的試管嬰兒療程失敗三次以上或反覆性流產三次以上時，再轉診至免疫風濕科檢查。而除非在嚴謹的臨床研究設計下，病患也不宜要求醫師做許多仍在研究階段的免疫檢查及治療。而筆者也不建議病患一窩蜂地透過網路將血液寄至國外作動輒四、五萬的昂貴檢查，因為運送過程的品質好壞及時間長短可能會影響結果，且國人和外國人的正常值可能也不盡相同，會造成判讀上的誤差。然而對國內婦產科醫師及免疫科醫師而言，當務之急應是彼此合作，做更多相關的本土臨床研究，以造福國人。+

