

原因不明習慣流産患者に対する免疫療法の安全性に関する検討

名古屋市立大学医学部産科婦人科学教室

青木 耕治 松本 祐人 辻 朝子 尾崎 康彦
梶浦 詳二 金原 敏弘 八神 喜昭

The Evidence of Safety of Immunotherapy for
Unexplained Habitual Aborters

Koji AOKI, Yujin MATSUMOTO, Asako TSUJI,
Yasuhiko OZAKI, Shoji KAJIURA, Toshihiro KIMBARA
and Yoshiaki YAGAMI

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City University Medical School, Nagoya

概要 1982年8月より1990年9月までの間に、自己免疫異常のない原因不明習慣流産患者200組に対し、X線照射した夫単核球などによる免疫療法を施行した。これにより157名の生児を獲得し、最年長児は7歳4カ月(1991年8月現在)となった。そこで今回、免疫療法による母体への影響、妊娠・分娩経過及び分娩時の状況、出生児の長期追跡などの調査により、本治療法の安全性について検討を行った。

1990年9月までに妊娠届結した190例のうち152例(80.0%)が生児を獲得した。そのうち、いわゆる原発性習慣流産、すなわち妊娠24週以後の分娩歴がなく自然流産連続3回以上の妊娠歴を有する症例178例のうち141例(79.2%)が生児を獲得した。免疫療法を受けた母体において、妊娠例200例中、全例に特記すべき副作用は認められなかった。出産児においては、総数158例のうち2例(1.3%)のみにSFDが認められ、1例(0.6%)に妊娠後期子宮内胎児死亡が認められたが、免疫療法との直接の因果関係は認められなかった。出生児の3歳時以降も含めた長期追跡調査については、津守・稲毛の乳幼児精神発達質問紙による発達指数において、全例異常を認めなかった。また、3歳時点で身長と体重とが2標準偏差以下の児1例を認めたが、全体として特に異常は認められなかった。

以上の結果、自己免疫異常のない原因不明習慣流産患者に対する、X線照射施行夫単核球などによる免疫療法の安全性については、今回の長期追跡調査において母児ともに特記すべき副作用は認められず、本治療法の安全性が確認された。

Synopsis Immunotherapy (immunization twice at 5 and 7 weeks of gestation with X-irradiated 200ml total blood or $1\sim 200\times 10^6$ mononuclear cells from the husband) was performed on 200 women without autoimmune abnormalities but experiencing habitual abortions of unknown causes between August, 1982 and September, 1990. One hundred fifty-seven babies were eventually born alive. The oldest offspring was 7 yrs 4 mos in August, 1991. We investigated the safety of the immunotherapy in terms of its effects on the women, conditions during pregnancy/labor and conducted long-term follow-up on offspring.

Among 190 women whose pregnancy terminated by September, 1990, 152 cases gave birth, including 5 sets of twins. The successful rate was 80.0%. There were no complications among the 200 cases, only 2 small-for-dates babies (1.3%) among 157 babies born alive, and 1 baby born dead in the 3rd trimester, but that was not directly related with immunotherapy. Tsumori-Inage Infant Mental Development Test found no abnormalities (3 yrs and over). At 3 yrs, and only 1 child scored under the mean-2 standard deviation in height and weight.

Thus, the safety of the immunotherapy was confirmed by long-term follow-up of both mother and child in which no notable complications resulting from immunotherapy with the husband's X-irradiated cells could be found.

Key words: Habitual abortion • Immunotherapy

緒 言

従来の諸調査ではその多くが原因不明であつた

習慣流産の中に、母児間の免疫学的誘因によると考えられる習慣流産の存在が明らかにされつつあ

り¹²⁾, その免疫学的メカニズムの解明と臨床応用としての夫単核球などによる免疫療法の開発が, 現在世界的に進められている。習慣流産に対する免疫療法は, 1981年, 英国の Taylor et al.²²⁾と, 米国の Beer et al.¹⁵⁾により最初に報告された。以来, 本邦においても免疫療法の開発とその有効性及び安全性に関する検討が, 比較的多数の症例により施行されており, 本治療法の有効性と安全性が支持されている¹¹⁾¹³⁾。

しかし, 免疫療法の真のメカニズムが完全に解明されていない現在, 本治療法の有効性について厳重な解析が必要であり, 特に出生児に対しては長期 follow による厳密な観察により, その安全性の確認が重要である。

当科では, すべての習慣流産患者に対して免疫学的特殊検査を含む諸検査を施行しており, その中で自己免疫異常のない原因不明習慣流産患者200組に対し, 夫単核球などによる免疫療法を行っており, 157名の生児を獲得するに至った。現在, 最年長児は7歳4カ月(1991年8月現在)になっており, 出生児のその後の経過を検討することは, 本治療法の安全性に関する裏付けとして意義深いものと考えられる。

研究対象と方法

I. 対象(免疫療法の対象者)

1982年8月より1990年9月までの間に当科において免疫療法を施行した習慣流産患者200組を対象とし, まず調査表を作成し, それに基づき詳細な検討を行うこととした。

既往妊娠歴については, 主に妊娠24週以後の分娩歴のない自然流産連続3回以上の者を対象とし, 従来の一般的諸検査(子宮器質的検査, 内分泌学的検査, 感染症検査, 夫婦の染色体検査, 不規則抗体検査, 自己免疫異常検査)では原因不明であり, さらに免疫学的特殊検査としてブロッキング抗体の一つとしてのHLA-クラスII抗体とcold B-cell抗体が共に認められない者を主な対象者とした。

II. 方法

1) 免疫療法の方法

免疫使用細胞の種類は, 主に, ①夫単核球, あ

るいは, ②夫全血(夫婦間で赤血球抗原系が適合している場合)を使用した。投与方法は, ①夫単核球の場合は上腕部へ20カ所の皮内接種, ②夫全血の場合は静脈内輸血であり, 母体への免疫学的副作用や感染などの副作用を予防するため, 投与前に, ①夫単核球へは50Gy X線, ②夫全血へは20Gy X線を照射した。1回に使用する細胞数又は血液量については, ①夫単核球の場合は1~200×10⁶個で, 症例により多少異なり, また, ②夫全血の場合は200mlであった。免疫時期と免疫回数については, 大多数の患者が妊娠5週前後と妊娠7週前後とに2回施行された。その具体的方法については, 患者に基礎体温を記録させ, その高温相が16日以上持続した時点で, できるだけ早期に来院していただき, 妊娠の診断確定後, ただちに免疫療法施行し, その2週間後に追加免疫を1回施行した。

2) 妊娠婦結時の調査

免疫療法施行後の患者の妊孕状態について, 分娩例, 流産例, 妊娠継続中の三つに分類して調査した。すなわち, 分娩例の場合には, 妊娠経過中の特記すべき異常の有無, 分娩様式, 在胎週数, 出生時体重, 性別, Apgar score, 胎盤重量及び胎児付属物の異常所見などを調査した。流産例の場合には, 流産の確定した時期, 胎児心拍確認の有無, 妊娠経過中の特記すべき異常の有無などを調査した。

3) 母児への安全性に関する調査

免疫療法による母児への副作用については, 免疫療法によると考えられる特記すべき患者の臨床所見を調査し, 免疫療法により出産した児の特記すべき臨床所見を調査した。また出生児の精神機能と精神身体機能の発達に関する追跡調査を, 生後6カ月時, 1歳時, 2歳時及び3歳時において施行した。

成 績

I. 免疫療法による生児獲得率(表1)

表1の①は自然流産連続2回の妊娠歴を有する症例であり, ②は自然流産連続3回以上の妊娠歴を有する症例であり, それぞれについて妊娠24週以後の分娩歴の有無により分類し, その4種類の

表1 免疫療法施行例における既往妊娠歴別の生児獲得率

① 妊娠歴：自然流産連続2回	
妊娠24週以後の 分娩歴なし	妊娠24週以後の 分娩歴あり
8/ 8(100%)	—
② 妊娠歴：自然流産連続3回以上	
妊娠24週以後の 分娩歴なし	妊娠24週以後の 分娩歴あり
141/178(79.2%)	3/4(75.0%)

$$\text{生児獲得率} = \frac{(\text{生児出産例})}{(\text{妊娠帰結例})} \times 100 (\%)$$

表2 娩出の様式と時期

出産例数	153
経膈分娩	130
帝王切開	23 (15.0%)
正期産	131
過期産	2
早産	20 (13.1%)
	(うち5例は双胎)

既往妊娠歴別の生児獲得率を、欄外に示した計算式により算出した。妊娠24週以後の分娩歴がなく自然流産連続3回以上の妊娠歴を有する症例178例中141例が生児を出産し、生児獲得率は79.2%であった。なお、妊娠24週以後の分娩歴があり自然流産連続3回以上の妊娠歴を有する症例については、前夫との間において妊娠24週以後の分娩歴を有していた症例であり、現夫との間では妊娠24週以後の分娩歴がなく自然流産連続3回以上の妊娠歴を有していた。また、全体では妊娠帰結した190例中152例が生児を出産し、生児獲得率は80.0%であった。

II. 娩出の様式と時期 (表2)

患者153例(子宮内胎児死亡1例を含む)中、帝王切開が23例(15.0%)に施行された。また、早産は20例(13.1%)であり、うち5例は双胎であった。

III. 母体の特記すべき事項

免疫療法を受けた母体については、妊娠中及び分娩後において、全例に特記すべき異常臨床所見は認められなかった。

IV. 出産児の特記すべき事項(表3, 図1, 2)

総数158例のうち、免疫療法による直接の影響と

表3 出産児の特記すべき事項

出産児数	158	消化管穿孔	1
SFD	2(1.3%)	(低出生体重児)	1
双胎児	10	妊娠後期	
多嚢胞腎	1	子宮内胎児死亡	1(0.6%)
		VSD	1
		Down症	1

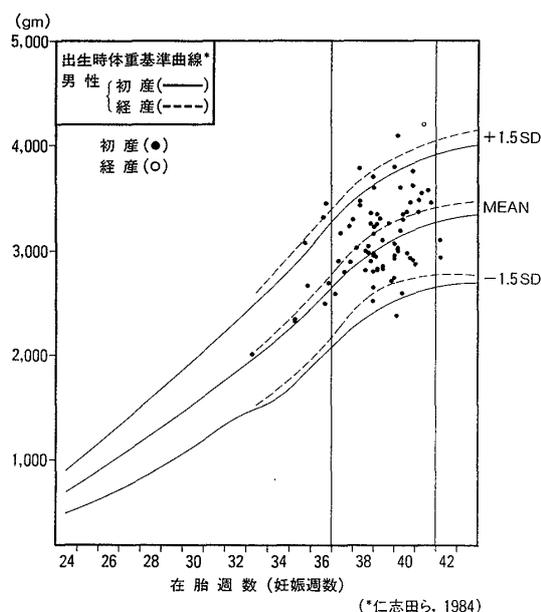


図1 免疫療法による出生児の出生時体重(男性)

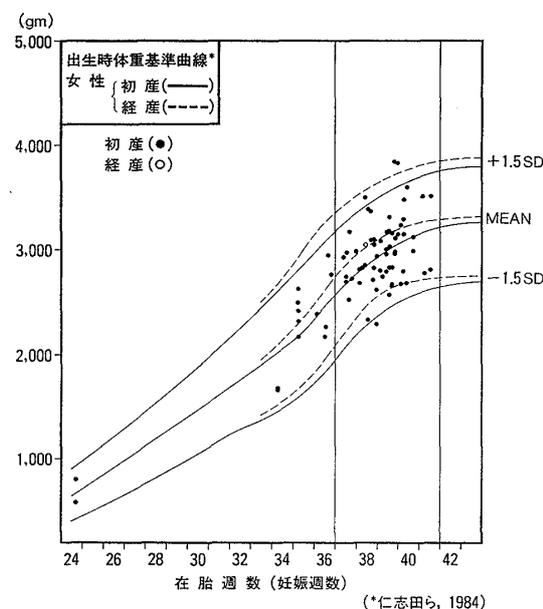


図2 免疫療法による出生児の出生時体重(女性)

思われる異常は認められなかった(表3). SFDに関しては、厚生省心身障害研究ハイリスク母児管

理班において、仁志田らが作成した1984年の出生児体重基準曲線⁶⁾(図1, 2)により検討したところ、出産児総数158例のうち2例(1.3%)にSFDが認められた。また1例(0.6%)に妊娠後期子宮内胎児死亡が認められたが、免疫療法との直接の因果関係は認められなかつた。双胎児は10例であり、やや多い傾向が認められた。

V. 出生児の長期追跡調査結果(表4, 5, 図3, 4)

精神機能と精神身体機能の発達に関して、生後6カ月時、1歳時、2歳時及び3歳時において追跡調査を施行した。表4に示す出生児の精神機能発達についての調査では、津守・稲毛の乳幼児精神発達質問紙⁹⁾による発達指数において、全例異常を認めなかつた。表5に示すいろいろな精神身体機能の達成時期については、生後1年半で一人歩きができない児を1例認めたが、この症例は在胎24週の双胎児の1例であつた(表4, 5)。身体

表4 免疫療法による出生児の追跡調査結果(1)
— 精神機能と精神身体機能の発達について —

(1) 津守・稲毛の乳幼児精神発達質問紙による発達指数		
	例数	発達指数
1歳未満	57	112.49±12.46 (SD)
1歳～2歳未満	84	106.65±14.20 (SD)
2歳～3歳未満	52	118.06±13.14 (SD)
(2) 異常のスクリーニング		
1. 津守・稲毛の発達指数が2標準偏差以下		0例
2. 生後4カ月になつても目で物を追わない		0例
3. 生後5カ月で首が坐らない		0例
4. 生後1年でお坐りができない		0例
5. 生後1年半で一人歩きができない		1例**
6. 身長が2標準偏差以下	6カ月	4例*
	1歳	5例*
	2歳	5例*
	3歳	1例*
7. 体重が2標準偏差以下	6カ月	4例*
	1歳	3例*
	2歳	2例*
	3歳	1例*

** : 在胎24週の出生児

* : 重複あり。早産児を含み、うち1例は在胎24週の出生児

表5 免疫療法による出生児の追跡調査結果(2)
— 精神身体機能の達成時期について —

月・年齢	例数	目で物を追う			首坐り			一人坐り			初 歯			食事に対しマンマという			初 歩			
		全	男	女	全	男	女	全	男	女	全	男	女	全	男	女	全	男	女	
1～2月	29	13	16																	
2～3月	59	31	28	22	10	12														
3～4月	19	11	8	80	43	37	1		1											
4～5月	7	3	4	20	7	13	2	1	1	10	3	7								
5～6月				3	2	1	14	9	5	16	13	3	1		1					
6～7月							44	20	24	22	8	14	1		1					
7～8月							46	23	23	34	20	14	3	1	2					
8～9月							11	4	7	18	9	9	12	5	7					
9～10月							1		1	8	2	6	13	8	5	2	1	1		
10～11月										6	2	4	20	3	17	18	10	8		
11～12月										1		1	19	14	5	23	12	11		
1歳0～1月										2		2	15	9	6	33	13	20		
1～2月													3	3		19	9	10		
2～3月													6	3	3	9	6	3		
3～4月													5	1	4	3	2	1		
4～5月													2	2		3	1	2		
5～6月													1	1						
6～7月													2	2						
7～8月																				
8～9月																				
9～10月																	1			1
11～12月																				

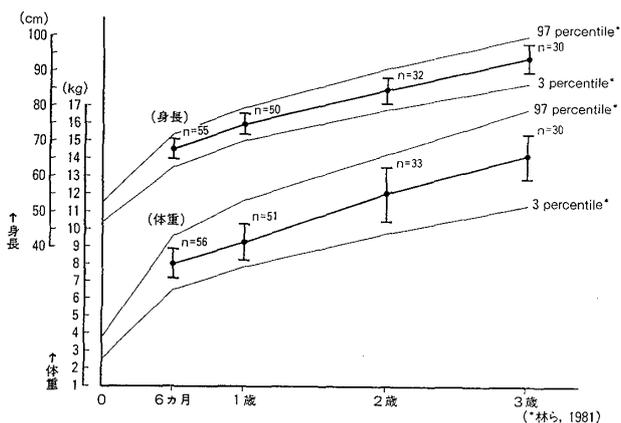


図3 免疫療法による出生児の身体発育調査結果 (男性)

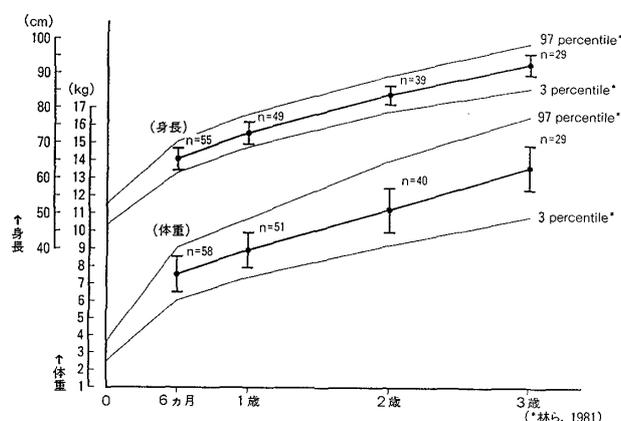


図4 免疫療法による出生児の身体発育調査結果 (女性)

発育の調査結果については、1980年の厚生省の乳幼児身体発育調査結果³⁾と比較検討したところ、異常はなく(図3, 4)、個別評価においても、生後6カ月時、1歳時及び2歳時のいずれかの時点で、身長が2標準偏差以下の児を5例と、体重が2標準偏差以下の児を4例認めるのみであり、3歳時では身長と体重とが2標準偏差以下の児を1例認めるのみであった。また、この症例は在胎24週の子の1例であった(表4)。

考 案

従来、いわゆる原因不明習慣流産に対しては、適切な治療法を選択できず放置しておかざるを得なかつたが、近年、免疫学的妊娠維持機構が少しずつ解明され、原因不明習慣流産の多くがその機構の病的な破綻現象として実証されつつある。すなわち、母体が胎児抗原に対して免疫応答不全の

状態にあると、母体は胎児に対する拒絶反応を抑制する因子を産生することができず¹²⁾¹⁹⁾、結果として胎児が母体より拒絶されるとする説である。この説を支持する多くの研究結果に基づき、現在まで多種多様な免疫療法が施行されてきている⁹⁾。

たとえば免疫療法の免疫原については、夫単核球、複数第三者白血球、絨毛細胞膜分画、第三者精漿、大量 γ -グロブリンなどが報告されているが、多くの施設では夫単核球の皮内接種療法が用いられている。免疫療法の時期については、大多数の施設が、妊娠前に施行しているが、著者らは、以下の三つの理由より妊娠ごく初期、つまり妊娠5週間後と、その2週間後に計2回施行した。理由の一つ目は、既往流産時点ですでに夫由来抗原に感作される機会を持つ習慣流産患者は、著者らの夫由来免疫原投与により、夫リンパ球に対する抗体を投与後1週間以内に産生することが認められたことである(未発表)。二つ目は、妊娠初期の母体子宮脱落膜と直接に接している胎児由来cytotrophoblastic shellにHLAクラスI抗原が確認されたのは妊娠6週以降である²⁰⁾ということである。三つ目は、chemical abortionを除いて、一般臨床の場で遭遇する流産は、免疫学的因子として、Lala et al.¹⁷⁾がというような、secondary or back-up mechanismsの破綻、つまりブロッキング抗体などの産生不全によるものと考えられるということである。以上の理由により、著者らは妊娠ごく初期の免疫療法は理論的に有効であると考えて施行したわけであるが、本治療法においては、chemical abortionは治療対象外となる。よって着床直後の流産に対しては、当然、妊娠前の免疫療法が理論的であり、その有効性については今後の問題である。

今回、著者らは、まず習慣流産に対する免疫療法の安全性を長期的に検討することを主な目的としてこの調査を実施した。

既往妊娠歴別の免疫療法による生児獲得率では、妊娠24週以後の分娩歴がなく自然流産連続2回の妊娠歴を有する症例8例のうち全例が生児を獲得した。また、いわゆる原発性習慣流産、すな

わち妊娠24週以後の分娩歴がなく自然流産連続3回以上の妊娠歴を有する症例178例のうち141例(79.2%)が生児を獲得した。

免疫療法の有効性を判断するためには、適切なコントロールが必要不可欠である。その判断基準の一つとして、最近の我々の後方観察的調査によると¹⁰⁾、生産がなく自然流産連続3回の妊娠歴を有する患者65例の次回妊娠における無治療での生児獲得率は、55.4%であり、4回では38.1%、5回では27.3%であった。桑原ら⁴⁾も臨床例を基本とした理論式より、3回自然流産を反復すると次回妊娠の生児獲得率は約50%、4回以上反復すると約40%になると報告している。次に、Beer¹⁴⁾は、原因不明習慣流産患者で免疫療法の適応がありながら何らかの都合により免疫療法未施行のまま妊娠した患者51例における生児獲得率は25%であったと報告している。同様に牧野ら⁵⁾は、免疫療法による生児獲得率は約77%で、対照群(免疫療法の適応があつても次回妊娠を無治療で試みた群)の生児獲得率36%よりも有意に高かつたと報告している。また、Mowbray et al.¹⁸⁾は二重盲検法により夫リンパ球で免疫した群と患者自身のリンパ球で免疫した群の生児獲得率を比較したところ、前者で77%、後方で37%と、夫リンパ球で免疫した群に有意に生児獲得率が高かつたことを報告している。それに対して、Ho et al.¹⁶⁾は①患者自身のリンパ球で免疫した群、②夫リンパ球で免疫した群、③第三者のリンパ球で免疫した群の生児獲得率は、①で65%、②で79%、③で73%と3群間に有意差はなかつたと報告している。以上のように、免疫療法の有効性を支持する多くの報告以外に、最近ではその有効性を疑問視する報告も認められている。よつて、免疫療法の有効性の確認には、今後、多施設からの治療対象を厳選した **controlled clinical trial** が必要不可欠であると考えられた。

免疫療法の安全性に関しては、Beer¹⁴⁾は免疫療法による100例の出産児中、15例(15.0%)にIUGRを認めたと報告し、注意を喚起しているが、今回の我々の調査では、まず母体において、妊娠例200例中、全例に妊娠中及び分娩後において特記すべ

き副作用は認められなかつた。出産児においては、総数158例のうち2例(1.3%)のみにSFDが認められ、1例(0.6%)に妊娠後期子宮内胎児死亡が認められたが、免疫療法との直接の因果関係は認められなかつた。排卵誘発などのホルモン療法の対象外である免疫療法施行153例の出産例の中で、やや高頻度に5例(3.3%)の双胎が認められたが、その原因については不明である。ただし、一つには、この免疫療法による十分な妊娠維持因子の影響による可能性も考えられる。出生児の長期追跡調査については、津守・稲毛の乳幼児精神発達質問紙による発達指数において、全例異常を認めなかつた。また、2歳時点で身長が2標準偏差以下の児5例と、体重が2標準偏差以下の児2例を認めたが、3歳時点では身長と体重とが2標準偏差以下の児を1例認めたのみであり、全体として特に異常は認められなかつた。

ところで、母体における安全性に関しては、Unander et al.²³⁾は、免疫療法を施行した患者49例中、流産に終わった5例に、自己抗体が出現していたと報告している。また我々も、1980年代前半、免疫療法施行にもかかわらず流産した数例において、治療前の血清中にすでに抗核抗体と抗リン脂質抗体などの自己抗体を認めており、その中で、その後SLEを発症した患者1例も経験している。このことから、免疫療法の対象者については、抗リン脂質抗体陽性などの自己免疫異常をもつ習慣流産患者は必ず除外されなければならないと考えられた。また、Takakuwa et al.²¹⁾は、免疫使用細胞に対する放射線照射などの処置は施行していないが、特記すべき副作用は認められなかつたと報告している。しかし、免疫療法がまだ確立されていない現在、より確かな安全性のためには、免疫使用細胞による母体へのGVH反応(対宿主移植片反応)という免疫学的副作用や感染などの副作用を予防するため、X線照射が望ましいと思われた。佐治ら⁷⁾も、免疫療法に使用する夫リンパ球への放射線照射は必要な処置と思われると報告している。

結 論

自己免疫異常のない原因不明習慣流産患者に対

する, X線照射施行夫単核球などによる免疫療法は, 有効的な治療法であると考えられた. その安全性については, 今回の比較的多数例による長期追跡調査において, 母児ともに特記すべき副作用は認められず, 本治療法の安全性が確認された.

文 献

1. 青木耕治, 八神喜昭: 不育と免疫. Unexplained Infertility—診断へのアプローチ (蜂屋祥一ら編), 119, 医学教育出版社, 東京, 1985.
2. 青木耕治, 八神喜昭: 着床と免疫反応. 今日の移植, 2: 332, 1989.
3. 林 路彰, 高石昌弘, 高野 陽, 神岡英機, 福渡靖, 加瀬正敏: 昭和55年乳幼児身体発育パーセントイル曲線および満年月齢値を含む身体発育値—体重および身長について—. 小児保健研, 40: 396, 1981.
4. 桑原慶紀, 藤井知行, 五味淵秀人, 藤井恭一, 水野正彦: 不育症—特に習慣性流産の診断をめぐって. 産婦の世界, 39: 509, 1987.
5. 牧野恒久, 小林淳一, 田淵土志夫, 中田浩一, 杉俊隆, 飯塚理八: 習慣流産に対する夫のリンパ球による免疫療法. 周産期医学, 19: 5, 1989.
6. 仁志田博司, 坂上正道, 倉智敬一, 浅田昌宏, 久保惣平, 船川幡夫: 日本人の胎児発育曲線 (出生時体格基準曲線). 日新生児誌, 20: 1, 1984.
7. 佐治文隆, 鮫島義弘: 習慣流産に対する免疫療法の問題点. 産婦の進歩, 42: 213, 1990.
8. 津守 真, 稲毛教子: 乳幼児精神発達診断法, 0才~3才まで. 大日本図書株式会社, 東京, 1961.
9. 八神喜昭, 青木耕治: 原因不明習慣流産の免疫学的背景と免疫療法. 日産婦誌, 39: 702, 1987.
10. 八神喜昭, 花田征治: 流産の予後調査. 周産期医学, 19: 5, 1989.
11. 八神喜昭, 竹内正七, 牧野恒久, 桑原慶紀: 反復流産の治療に関する研究. 厚生省心身障害研究班班長, 水野正彦: 産科管理における環境因子に関する研究. 55, 昭和63年度研究報告書, 1989.
12. Aoki, K.: HLA-DR compatibility in couples with recurrent spontaneous abortions. Acta Obst. Gynaec. Jpn., 34: 1773, 1982.
13. Aoki, K., Tanaka, H., Katahira, T. and Yagami, Y.: Specific immunotherapy for habitual abortion of unknown etiology. Am. J. Reprod. Immunol. Microbiol., 7: 137, 1985.
14. Beer, A.E.: Pregnancy outcome in couples with recurrent abortions following immunological evaluation and therapy. In Early Pregnancy Loss—Mechanisms and Treatment (eds. R.W. Beard and F. Sharp), 337. Springer-Verlag, London, 1988.
15. Beer, A.E., Quebbeman, J.F., Ayers, J.W.T. and Haines, R.F.: Major histocompatibility complex antigens, maternal and paternal immune responses, and chronic habitual abortions in humans. Am. J. Obstet. Gynecol., 141: 987, 1981.
16. Ho, H.-N., Gill, T.J. III, Hsieh, H.-J., Jiang, J.-J., Lee, T.-Y. and Hsieh, C.-Y.: Immunotherapy for recurrent spontaneous abortions in a Chinese population. Am. J. Reprod. Immunol., 25: 10, 1991.
17. Lala, P.K., Chatterjee-Hasrouni, S., Kearns, M., Montgomery, B. and Colavincenzo, V.: Immunobiology of the feto-maternal interface. Immunol. Rev., 75: 87, 1983.
18. Mowbray, J.F., Gibbings, C., Liddel, H., Reginald, P.W., Underwood, J.L. and Beard, R.W.: Controlled trial of treatment of recurrent spontaneous abortion by immunisation with paternal cells. Lancet, 1: 941, 1985.
19. Rocklin, R.E., Kitzmiller, J.L., Carpenter, C.B., Garovoy, M.R. and David, J.R.: Maternal-fetal relation: Absence of an immunologic blocking factor from the serum of women with chronic abortions. New Engl. J. Med., 295: 1209, 1976.
20. Sunderland, C.A., Redman, C.W.G. and Stirrat, G.M.: HLA A,B,C antigens are expressed on nonvillous trophoblast of the early human placenta. J. Immunol., 127: 2614, 1981.
21. Takakuwa, K., Goto, S., Hasegawa, I., Ueda, H., Maruhashi, T., Kajino, T., Yoshizawa, H., Kanazawa, K. and Takeuchi, S.: Is immunotherapy for habitual aborters an immunologically hazardous procedure for infants? Am. J. Reprod. Immunol. Microbiol., 19: 53, 1989.
22. Taylor, C. and Faulk, W.P.: Prevention of recurrent abortion with leucocyte of recurrent abortion with leucocyte transfusions. Lancet, 2: 68, 1981.
23. Unander, A.M. and Lindholm, A.: Transfusions of leukocyte-rich erythrocyte concentrates: A successful treatment in selected cases of habitual abortion. Am. J. Obstet. Gynecol., 154: 516, 1986.

(No. 7124 平3・11・5受付)