

正常 妊産婦의 血清中 H.P.L. 의 免疫學的 測定에 關한 研究

서울大學校 醫科大學 産婦人科學教室

鄭 愛 理 · 申 冕 雨

=Abstracts=

H.P.L. Value in Serum of Normal Pregnancy and Postpartum State by Hemagglutination-Inhibition Reaction

Ae Rhee Chung, M.D. and Myun, Woo Shin M.D., Ph.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, S.N.U.H.

Serum levels of human placental lactogen have been measured by hemagglutination-inhibition reaction in 67 normal pregnant state and in 15 postpartum 24 hour state, HAIR is less sensitive and reliable method than radioimmunoassay, but simple, rapid, less expensive and fairly accurate, so it is more helpful in screening of large antenatal population with or without high risk complications.

- 1) Sensitivity of HPL-HAIR test kit was $0.1\mu\text{g/ml}$ of H.P.L. serum level and had no cross reaction to HCG or male serum or non-pregnant female or newborn infant,
- 2) H.P.L. value was around $2\mu\text{g/ml}$ until 24th week of pregnancy and rose to $6\sim 8\mu\text{g/ml}$ continuously until about 36th week of pregnancy and then slightly decreased or stationary.
- 3) H.P.L. value in postpartum 24 hour state was undetectable.
- 4) There was poor correlation between maternal serum H.P.L. value at term and baby weight.

I. 序 論

아직도 持續的으로 높은 周産期 死亡率을 減少시키기 위해 Feto-placental unit의 評價를 위해 두 種類의 檢査들이 研究되어 왔다. 그 하나는 Feto-placental unit가 正常的 機能을 發揮하지 못하여 胎兒가 아직 살아는 있으나, 큰 危險에 빠져있음을 알려 주는 檢査들이고 다른 하나는 子宮 밖의 環境에서 適應하여 살아 나갈 수 있는가 與否를 決定짓는 胎兒의 成熟度를 測定

하는 檢査들이다. 즉, 非正常的인 子宮內 環境에서 病든 胎兒를 推定하여 早期 分娩시키는 것이 死亡한 胎兒의 分娩 대신에 取할 수 있는 더 좋은 治療法이 될 수 있기 때문이다.

Feto-placental unit의 機能을 測定하는 여러 檢査法들 중 妊娠婦 血液 또는 小便內의 estriol 測定이 가장 흔히 쓰여 왔으나, 모든 high-risk complication에 有用하지는 않아 다른 檢査法들이 開發되고 있다.

1961년에 Ito와 Higashi가 胎盤에서 prolactin activity를 갖는 蛋白質物질을 抽出한 후¹⁾ 1962년

에 Josimovich 와 MacLaren 이²⁾ 胎盤에서 生成되는 蛋白 ฮอร์โมน을 記述하고 腦下垂體 成長 ฮอร์โมน과 部分的으로 免疫學的인 同一性を 가지며, somatotropic activity 와 lactogenic activity 가 있어 human placental lactogen(以下 H.P.L. 로 略함)이라 命名했다. Kaplan 과 Grumbach³⁾는 最初로 immunoassay 法을 報告하고 이 ฮอร์โมน을 Chorionic Growth Hormon Prolactin (C.G.P.) 이라 불렀다. Sciarra⁴⁾ 등은 immunofluorescent technique 로 이 蛋白 ฮอร์โมน이 胎盤의 syncytiotrophoblast 의 細胞質內에 貯藏되어 있음을 立證했으며, Gusdon 과 Yen 은⁵⁾ 이 細胞에 依해 아미노산 前驅物質에서 이 蛋白 ฮอร์โมน이 合成됨을 보여줬다.

最近 여러 學者들이 이 蛋白 ฮอร์โมน의 두가지 作用을 考慮하여 human chorionic somatomammotropin (H.C.S.)⁶⁾으로 부르기로 同意했다. 그러나 이 論文에서는 Josimovich 와 MacLaren 이 最初로 쓴 H.P.L.이라는 用語를 使用했다.

1967年 H.P.L.測定이 胎盤機能 測定에 도움을 준다고 알려진 이래로 많은 研究가 繼續되어 왔으며, 이 檢査를 臨床的으로 應用하려고 産前管理를 받는 많은 妊婦들을 迅速히 檢査할 수 있는 빠르고 믿을 수 있는 銳敏한 測定 方法이 必要하다. 放射免疫測定法은 正確하고 信憑도가 높으나, 많은 時間과 裝備와 經費가 必要하므로 今般 著者들은 神戶大學(日本)에서 提供받은 HPL-Kobe를 標準物質로 利用하여 操作이 簡單하고 迅速하며, 또 상당히 正確한 血球凝集阻止 反應에 依한 HPL-HAIR Test Kit 를 利用하여 半定量測定을 하였다.

II. 實驗方法

1) 測定材料

서울大學校 醫科大學附屬病院 産婦人科外來에 産前管理를 받으러 온 妊婦 및 入院한 妊婦中 血壓이 正常이고(<140/90 mmHg) 合併症이 없는 妊婦를 對象으로 血液을 採取하여 遠心分離한 후 血清을 分離하여 -20°C에서 冷凍貯藏하였다가 다시 溶解하여 使用하였다. 또 15例의

分娩後 24時間 血清도 -20°C에서 冷凍貯藏후 使用하였다.

2) 實驗方法

a) HPL-HAIR Test Kit

表 1. HPL-HAIR Test Kit의 構成

Ample A.	HPL-Kobe에 依해 作成, 稀釋된 抗 HPL 血清 (凍結乾燥粉末)
Ample B.	홀다린, 탄닌酸 처리 HPL 感作 羊赤血球 (凍結乾燥)
Ample C.	HPL 感作赤血球 溶解用 buffer 0.3 ml

i) H.P.L.: H.P.L.은 神戶大學에서 사람의 胎盤으로부터 抽出 精製한 것으로 polyacrylamide disc electrophoresis 에 單一環을 나타낸 純化된 HPL-Kobe를 使用했다.

ii) 抗 H.P.L. 血清: 純化된 HPL-Kobe를 成熟家兔에 注射하여 만들었다. 이 抗血清은 immunoelectrophoresis 및 Ouchterlony法에서 純化된 H.P.L. 과의 사이에 唯一한 沈降線을 나타내었고, 사람의 血清內 H.C.G. 와는 全然 反應이 없었다.

iii) H.P.L. 感作赤血球: Wide의 方法에 依해 formalin 과 탄닌산 處理를 한 羊赤血球를 純化 HPL-Kobe에 感作시켜 使用했다.

iv) Diluent buffer 및 HPL diluent buffer: 0.1% 소의 血清 알부민을 包含한 生理食鹽水를 使用하고 HPL free diluent는 소의 血清 알부민을 稀釋用 buffer에 20배 稀釋한 것이다.

b) 測定方法

表 2. 測定方法

- 1) Standard HPL-Kobe 혹은 適當히 稀釋된 被檢血清 0.1 ml를 ample A.에 注入하고 抗 HPL 血清과 反應시킨다.
- 2) Ample C.의 buffer 全量을 ample B.에 넣어 混合하고 感作赤血球의 浮遊液을 만든다.
- 3) Ample B.의 HPL 感作赤血球 浮遊液의 全量을 ample A.에 넣어 混合한다.
- 4) 靜置用 스탠드에 2時間 靜置한다.

Ample A에 포함된 抗血清을 至適濃度에 稀釋(×500 전후)하여 使用하였다. 실제의 測定方法은 表2와 같이 먼저 ample C의 buffer 全量을 ample B에 넣어 잘 混合하여 感作赤血球의 浮遊液을 만든 다음 standard HPL-Kobe 또는 適當히 稀釋한 被檢血清 0.1 ml를 ample A에 注入하여 抗 H.P.L. 血清과 反應을 시키고 그 후 ample B의 H.P.L. 感作 羊赤血球 浮遊液의 全量을 ample A에 넣어 混合한다.

이것으로 操作은 完了되고 靜置用 스탠드에 두시간 靜置한다.

c) 判定基準

沈降環의 有無에 따라 判定한다.

3) 實驗對象

a) HPL-HAIR Test Kit 感度 檢討群(對照群)
純化된 HPL-Kobe를 標準品으로 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 0.1, 0.05 μ g/ml (元來 血清中 10, 8, 6, 4, 2, 1 μ g/ml)되게 H.P.L. free diluent에 溶解하여 HPL-HAIR Test Kit의 順序에 의해 反應시켜 ring의 形成 有無에 따라 kit의 感度を 測定하였다.

b) 正常妊娠群

妊娠 第12週부터 第42週까지의 正常 妊娠婦의 血清을 稀釋用 buffer에 의해 20, 40, 60, 80배 稀釋하여 (各各 元來 血清中 H.P.L. 量은 2, 4, 6, 8 μ g/ml) H.P.L.值를 測定하였다.

c) 產褥期群

分娩後 24時間 經過한 產母의 血清을 역시 稀釋用 buffer에 의해 20, 40, 60, 80배로 稀釋하여 H.P.L. 值를 測定하였다.

III. 實驗成績

HPL-HAIR Test Kit 感度 檢討群에서 標準 H.P.L.의 濃度는 0.5 μ g/ml에서 0.05 μ g/ml 사이에 있었으며(表 3), 0.5 μ g/ml에서 0.1 μ g/ml 사이에는 明確한 ring의 形成을 볼 수 있었으나 H.P.L. 濃度가 0.05 μ g/ml에서는 ring의 形成이 不明하므로 H.P.L-HAIR Test Kit의 感度는 0.1 μ g/ml (原血清中 2 μ g/ml 농도)임을 알 수 있었다.

表 3. 感度 檢討

Kit의 感度는 standard HPL-Kobe를 20배 稀釋한 HPL free serum 으로 0.5 μ g/ml로부터 0.05 μ g/ml까지 段階의으로 稀釋하여 測定方法에 의거 檢討하였다.

結 果

Standard HPL (μ g/ml)	0.5	0.4	0.3	0.2	0.1	0.05	0
Ring의 形成	+	+	+	+	+	±	-

反應溫度: 室溫

判定時間: 2時間

妊娠 第12週에서 第24週사이의 23例 患者의 血清中 H.P.L. 值는 大部分 2 μ g/ml이었으며(表 4), 妊娠 第22週와 第24週, 2例에서 4 μ g/ml가 나왔다.

表 4. 正常妊娠의 HPL 值(12~24週)

Gestation wks	No. of samples	HPL conc. (μ g/ml)
12	1	20
14	1	2.0
15	1	2.0
16	2	2.0
18	4	2.0
19	3	2.0
20	4	2.0
22	3	2.0(1例 4.0)
23	2	2.0
24	2	2.0(1例 4.0)

表 5. 正常妊娠의 HPL 值(25週~37週)

Gestation wks	No. of samples	HPL conc. (μ g/ml)
25	2	2.0
28	3	4.0(例 2.0)
29	2	4.0
30	2	6.0
31	1	6.0
32	4	6.0(1例 4.0)
34	3	6.0(1例 8.0)
35	5	8.0(1例 6.0)(1例 10.0)
36	3	8.0(1例 6.0)
37	4	8.0(2例 6.0)

表 6. 母體의 HPL 値와 胎兒體重 및 分娩後 24시간 血清의 HPL 値

Gestation wks.	Maternal HPL conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Baby weight (kg)	P-P 24hr. HPL conc. ($\mu\text{g/ml}$)
38	4.0	3.2	0
38	6.0	3.0	0
38	8.0	2.9	0
39	8.0	3.0	0.1
39	8.0	2.9	0
39	6.0	3.1	0
39	6.0	3.3	0
40	6.0	3.4	0
40	6.0	3.4	0.1
40	8.0	3.3	0
41	6.0	3.8	0
41	6.0	3.6	0
41	6.0	3.8	0
42	6.0	3.5	0
42	6.0	3.6	0

妊娠의 經過에 따라 H.P.L. 値가 점점 增加하는 樣相을 보여주고, 妊娠 末期에는 大部分 6~8 $\mu\text{g/ml}$ 이었다(表 5).

胎兒 體重과 母體 血液內 H.P.L. 量과의 相關關係는 찾아볼 수 없었고 分娩後 24時間 血清內의 H.P.L. 値는 大部分이 0 $\mu\text{g/ml}$ 이었고, 2例에서 血清 原液에서 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 이었으나, 이는 HPL-HAIR Test Kit 의 感度로 보아 별 意義가 없다고 생각되었다(表 6).

考 按

Friesen⁸⁾은 H.P.L. 의 分子量이 약 3萬이고 human growth hormone (H.G.H.)은 21,500이라 하였으며, H.P.L. 의 아미노산 構成은 H.G.H. 와 類似하다고 하였고 H.P.L. 의 生物學的인 作用은 무게比當으로 成長홀몬보다 弱하다고 하였다.

Higashi 나 Josimovich 등의 pigeon crop sac 의 bioassay 에서 prolactin 類似作用을 나타냈고^{2,9)} 쥐의 脛骨 成長 檢査法에서 上昇作用을 보였으며¹⁰⁾ 쥐에서 sulfation factor 를 增加시켰

다¹¹⁾. 또 妊娠中 생기는 많은 代謝上의 變化들, 즉 空腹時 血糖의 低下, 血中 free fatty acid 와 insulin 의 增加, 또 成長홀몬値의 低下등이 部分的으로는 H.P.L. 의 生物學的인 影響에 基因하는 것으로 생각된다¹²⁻¹⁴⁾.

H.P.L. 은 妊娠婦의 血清에서 妊娠 第5週부터¹⁵⁾ 測定할 수 있으며, 그 後 妊娠의 進行에 따라 第 34~36週까지 繼續 增加한다. 그 以後는 不規則하여 plateau 를 이루거나 若干 低下하고¹⁶⁻¹⁸⁾, 出産後에는 急激히 減少하여 4시간이 經過하면 대개 測定할 수 없을 程度로 사라지며 生物學的 半減期는 매우 짧아 20~30분이다^{3,15, 19,20)}. 血清中 H.P.L. 値는 患者의 運動量이나 포도당의 攝取, 또는 insulin 의 注射나 하루중 뽑는 時刻에 依해 아무 影響을 받지 않음이 밝혀졌고^{15,21)} 男兒 또는 女兒에 따른 血中値의 變化도 없는데 이는 H.C.G. 에서의 差異와는 對照的이다²²⁾. 또 H.P.L. 은 大部分이 母體의 血液內로 分泌되고 極少量만이 胎兒에 到達되므로^{15,23-25)} 母體의 H.P.L. 値는 胎兒의 무게보다는 胎盤의 무게와 더 關連성이 크고 成長홀몬과 類似한 作用도 주로 母體에 作用하게 된다²⁶⁾.

1967年 어떤 妊娠에서 H.P.L. 値가 胎兒 死亡前에 低下됨을 最初로 發見하여 H.P.L. 値가 胎盤의 機能, 나아가서는 子宮內 環境을 反映할 수 있음을 알게 되었다⁷⁾. 以後 非正常的으로 낮은 H.P.L. 値는 妊娠 第30週 以後의 4 $\mu\text{g/ml}$ 로 定하고 H.P.L. 値가 이 範圍內에 屬할 때 Fetal Danger Zone (F-D zone)에 있다고 한다^{27,28)}. 胎兒 死亡으로 끝난 한 例에서 胎兒 死亡 1~5週前에 흔히 F-D zone에 屬하는 H.P.L. 値를 나타냈다고 한다¹¹⁾. 그후 더욱 많은 例의 研究에서 위와 同一한 結果들이 算出되었고²⁹⁾ 正常 妊娠인 境遇에는 드물게 약 1.4%에서만 나올 수 있으므로 빠르고 簡單히 非正常的 H.P.L. 値를 鑑別하기 爲한 F-D zone 의 概念은 有效하다고 볼 수 있다. 그러므로 臨床에서는 妊娠 第30週 以後에서의 H.P.L. 値가 4 $\mu\text{g/ml}$ 이하인 境遇엔 子宮內 胎兒에게 威脅이 있음을 念頭に 두어야 한다. 그러나 妊娠에 다른 疾病이 合併된 境遇엔 그 疾病의 種類에 따라 F-D zone

의 頻度가 相異해지므로 F-D zone의 H.P.L. 值의 基準을 달리 해야 한다.

다른 Feto-placental 機能 檢査와 比較한 것으로 Spellacy²⁸⁾ 등은 24時間 尿中 estriol 值測定과 同時에 測定한 血清內 H.P.L. 値는 相關關係가 잘 이루어진다고 했고, 또 胎盤에서 生成되는 isoenzyme 인 血清 Heat-stable Alkaline phosphatase (HSAP)의 測定 結果도 統計的으로 意味 있는 相關關係가 있다고 했다³¹⁾.

Keller³²⁾ 등에 依하면 H.P.L. 測定이 胎盤의 機能評價에 가장 銳敏하고 正確한 方法이라고 했으나 胎兒 死亡이 妊娠 末期에 일어난 境遇, H.P.L. 値는 一定하지 않아 胎兒 死亡 11日後에도 正常值인 境遇가 있었다³³⁾. 즉 胎兒에 關係되는 原因으로 胎兒 死亡이 일어난 境遇, 胎盤 機能이 크게 低下되지 않았기 때문에 推測된다. 그러나 이 境遇 estriol 測定등 다른 檢査成績들을 綜合하여 檢討하면 容易하게 結論을 내릴 수 있을 것이다.

一連의 H.P.L. 測定 結果가 胎盤의 機能不全으로, 즉 胎盤의 血管攣縮, 無酸症, 또는 壞死로 危險에 빠진 妊娠에서는 半減期가 긴 다른 蛋白홀몬(H.C.G. 는 24~48時間³⁴⁾) 보다 훨씬 早期에 血中值가 低下되므로 豫後的 診斷價値가 있으나 胎盤의 自律性 때문에 一次的으로 胎兒의 要因으로 인한 危險妊娠에서는 有用하지 못하다.

다른 홀몬에 比較 比較的 多量 存在하므로 測定이 더 쉽고 正確하고 홀몬의 生成은 단지 胎盤에 依해서만 左右되며, 外部影響 즉 活動이나 음식 攝取 또는 測定時刻에 影響받지 않고 또 正常值의 範圍가 比較的 좁아 한번의 測定值로도 臨床所見과 綜合하면 꽤 信憑度가 높고, 半減期가 짧아 胎盤機能의 變動을 迅速히 反影하므로 血清中 H.P.L. 値의 測定은 胎盤의 危脅이 있는 境遇, 즉 妊娠中毒症, 過成熟症, 血管合併症이 있는 糖尿病, 切迫流産, 高血壓 등이 있는 高危險 妊娠管理에 有用한 檢査法이 될 수 있다. 그러나 胎兒 自體의 狀態와 患盤의 複合機能을 反影하는 指標로서의 尿中 estriol 測定을 凌駕하지는 못한다.

H.P.L. 의 簡易 測定法으로 Gusdon³⁵⁾의 hem-

agglutination inhibition assay (HAIR), Verma³⁶⁾ 등의 microcomplement fixation method, Zuckermann³⁷⁾ 등의 complement fixation method 및 Tojo³⁸⁾ 등의 single radial immunodiffusion 法 등이 報告되었으나, 正確하고 決定的인 方法으로서는 不足한 점이 있는 것 같다.

結 論

H.P.L.-HAIR Test Kit 를 利用하여 正常 妊産婦 中 82例의 血清中 H.P.L. 値를 測定하였다.

HPL-HAIR Test Kit 의 感度는 0.1 μ g/ml 이었고 正常 男子의 血清이나 H.C.G., 非妊娠한 正常 女子나 新生兒의 血清과는 反應하지 않았다.

妊娠 第24週 以前까지는 대체로 2 μ g/ml 이었으며, 그 以後부터 점차 增加하여 36週까지 6~8 μ g/ml 에 到達후 다소 減少하거나 plateau 를 이루는 樣相을 보였다. 이는 다른 著者들의 研究成績과 거의 一致하는 것이었다.

正常 妊娠에서 第30週 以後에 4 μ g/ml 로 나타나는 境遇가 著者들의 實驗에서는 2例에서 나타났으나, 一定間隔을 두고 다시 測定한 結果는 正常 範圍內로 나타났다. 分娩 24時間 後 血清의 H.P.L. 値는 大部分 0이었고 母體의 H.P.L. 値와 胎兒 體重과의 相關關係는 찾아볼 수 없었다.

參 考 文 獻

- 1) Ito, Y. and Higashi, K.: *Studies on the prolactin-like substance in human placenta II.* *Endocrinol. Jap.* 8:279, 1961.
- 2) Josimovich, J.B., and MacLaven, J.A.: *Presence in the human placenta and term serum of a highly lactogenic substance immunologically related to pituitary growth hormone.* *Endocrinol.* 71:209, 1962.
- 3) Kaplan, S.L., and Grumbach, M.M.: *Immunoassay for human chronic "growth hormone-prolactin" in serum and urine.* *Science*, 147: 751, 1965.

- 4) Sciarra, J.J., Kaplan, S.L., and Grumbach, M.M.: *Localization of antihuman growth hormone serum within the human placenta: Evidence for a human chorionic "growth hormone-prolactin."* *Nature (London)*, 199:1005, 1963.
- 5) Gusdon, J.P., and Yen, S.S.C.: *In vitro biosynthesis of human placental lactogen by placental tissue.* *OB. Gyn.*, 30:635, 1967.
- 6) Li, C.H., Grumbach, M.M., Kaplan, S.L., Josimovich, J.B., Friesen, H., and Catt, K.J.: *Human chronic somato-mammotropin, proposed terminology for designation of a placental hormone.* *Experientia*, 24:1288, 1968.
- 7) Spellacy, W.N., Cohen, W.D., and Carlson, K.L.: *Human placental lactogen levels as a measure of placental function.* *Am. J. OB. Gyn.* 97: 560, 1967.
- 8) Friesen, H.: *Purification of placental factor with immunological and chemical similarity to human growth hormone.* *Endocrinol.* 76: 369, 1965.
- 9) Higashi, K.: *Studies on the prolactin-like substance in human placenta III.* *Endocrinol. Jap.* 8:288, 1961.
- 10) Josimovich, J.B., and Atwood, B.L.: *Human placental lactogen, a trophoblastic hormone synergizing with chorionic gonadotropin and potentiating the anabolic effects of pituitary growth hormone.* *Am. J. OB. Gyn.* 88:867, 1964.
- 11) Kaplan, S.L., and Grumbach, M.M.: *Studies of a human and simian placental hormone with growth hormone-like and prolactin like activities.* *J. Cl. Endocrinol.* 24:80, 1964.
- 12) Spellacy, W.N., and Gootz, F.C.: *Plasma insulin in normal late pregnancy.* *New England. J. Med.* 268:988, 1963.
- 13) Bleicher, S.J., O'Sullivan, J.B., and Freinkel, N.: *Carbohydrate metabolism in pregnancy.* *New Engl. J. Med.* 271:866, 1964.
- 14) Dannenburg, W.N., and Burt, R.C.: *The effect of insulin and glucose on plasma lipids during pregnancy and puerperium.* *Am. J. OB. Gyn.* 92:195, 1965.
- 15) Spellacy, W.N., Carlson, K.L., and Birk, S.T.: *Dynamics of human placental lactogen.* *Am. J. OB. Gyn.* 96:1164, 1966.
- 16) Genazzani, A.R., Cocola, F., Casoli, M., Mello, G. et al.: *Human chorionic somatomammotropin radioimmunoassay in evaluation of placental function.* *J. OB. Gyn. Brit. Comm.* 78: 577, 1971.
- 17) Saxena, B.N., Refetoff, S., Emerson, K., and Selenkow, H.A.: *A rapid radioimmunoassay for human placental lactogen.* *Am. J. OB. Gyn.* 101:874, 1968.
- 18) Teoh, E.S., Spellacy, W.N., and Buhi, W.C.: *Human chorionic somatomammotropin (HCS) : A new index of placental function* *J. OB. Gyn. Brit. Comm.* 78:673, 1971.
- 19) Beck, P., Parker, M.L., and Daughaday, W.H.: *Radioimmunologic measurement of human placental lactogen in plasma by a double antibody method during normal and diabetic pregnancies* *J. Cl. Endocrinol.* 25:1457, 1965.
- 20) Samaan, N.A., Yen, S.S.C., Friesen, H., Pearson, O.H.: *Serum placental lactogen levels during pregnancy and in trophoblastic disease.* *J. Cl. Endocrinol.* 26:1303, 1966.
- 21) Hartog, M.: *Human chorionic somatomammotropin and its clinical significance.* 1:209, 1972.
- 22) Brody, S.J., Carlstrom, G.: *Human chorionic gonadotropin pattern in serum and its relation to the sex of the fetus.* *J. Cl. Endocrinol & Metabol.* 25:792, 1965.
- 23) Kaplan, S.L., and Grumbach, M.M.: *Serum chorionic "growth-hormone prolactin" and serum pituitary growth hormone in mother and fetus at term.* *J. Cl. Endocrinol & Metab.* 25:1370, 1965.
- 24) Grumbach, M.M., Kaplan, S.L., Sciarra, J.J., Burr, I.M.: *Chorionic growth hormone-prolactin (CGP): Secretion, disposition, biologic activity in man, and postulated function as the "growth hormone" of the second half of*

- pregnancy, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 148:501, 1968.
- 25) Beck, P., and Daughaday, W.H.: *Human placental lactogen: studies of its acute metabolic effects and disposition in normal man*, *J. Cl. Invest.* 46:103, 1967.
- 26) Saxena, B.N., Emerson, K., and Selenkow, H.A.: *Serum placental lactogen levels as an index of placental function*. *New. Engl. J. Med.* 281:225, 1969.
- 27) Spellacy, W.N., Teoh, E.S., and Buhi, W.C.: *Human chorionic somatomammotropin (HCS) levels prior to fetal death in high-risk pregnancies*. *OB. Gyn.* 35:685, 1970.
- 28) Spellacy, W.N., Teoh, E.S., Buhi, W.C., Birk, S.A., and McCreary, S.A.: *Value of human chorionic somatomammotropin in managing high-risk pregnancies*. *Am. J. OB. Gyn.* 109:588, 1971.
- 29) Spellacy, W.N.: *Human placental lactogen in high-risk pregnancies*, *Cl. OB. Gyn.* 16:298, 1973.
- 30) Spellacy, W.N., Buhi, W.C., Birk, S.A., and McCreary, S.A.: *Distribution of human placental lactogen in the last half of normal and complicated pregnancies*. *Am. J. OB. Gyn.* 120:214, 1974.
- 31) Quigley, G.J., Richards, R.T., and Shier, K.J.: *Heat-stable alkaline phosphatase. A parameter of placental function* *Am. J. OB, Gyn.* 106:340, 1970.
- 32) Keller, P.J., Baertschi, U., Bader, P., Gerber, C., et al.: *Biochemical detection of fetoplacental distress in risk pregnancies*. *Lancet*, 2: 729, 1971.
- 33) Singer, W., Desjardins, P., and Friesen, H.G.: *Human placental lactogen. An index of placental function*. *OB. Gyn.* 36:222, 1970.
- 34) Selenkow, H.A., Saxena, B.N. et al.: *In Fetoplacental Unit.* (edited by A. Pecile and C. Finzi) p. 340, 1969.
- 35) Gusdon, J.P.: *Improved hemagglutination-inhibition assay: Clinical application to measurement of human placental lactogen*. *OB. Gyn.* 33:397, 1969.
- 36) Verma, S.K. et al.: *Measurement of human placental lactogen by microcomplement fixation: comparison with radioimmunoassay* *Am. J. OB. Gyn.* 107:472, 1970.
- 37) Zuckerman, J.E.: *Rapid quantitative estimation of human placental lactogen in maternal serum by complement fixation*. *J.Cl. Endocrinol.* 30:769, 1970.
- 38) Tojo, S.P. and Mochizuki, M.: *Modern Med. Jap.* 26:1148, 1971.