

## 妊娠 前半期の 正常 妊婦 血清中 HPL의 動態에 對한 放射免疫測定에 關한 研究\*

서울大學校 醫科大學 產婦人科學教室

吳 寶 勳·申 冕 雨

= Abstract =

### HPL Levels in Serum During the First Half of Normal Pregnancy by Radioimmunoassay

Bo Hoon Oh, M.D. and Myon Woo Shin, M.D., Ph.D.

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

In order to estimate the human placental lactogen levels and its value as an indicator of placental function during the first half of normal pregnancy, we determined HPL levels in normal subjects (No=40) from the 6th week to the 20th week of gestation. For the determination of human placental lactogen in serum of normal pregnant women during the first half of pregnancy, radioimmunoassay have been performed using Phadbas HPL Test kit.

The range of 25 ng to 800 ng HPL/ml. were determined by the procedures using Phadbas HPL Test kit, which correspond to levels recorded throughout the first half of normal pregnancy.

HPL was detected in the earliest pregnancy samples collected at 6 weeks but was generally present in minute amount during the first trimester of pregnancy, when the HPL level ranged from 25 ng/ml. to 0.86  $\mu$ g/ml.

The mean concentration of HPL increased gradually from only 0.03  $\mu$ g/ml, at 6 weeks to 0.25  $\mu$ g/ml, at 12 weeks of gestation. Subsequently the mean HPL value rose steeply from 0.25  $\mu$ g/ml, at 12 weeks to 1.65  $\mu$ g/ml, at 20 weeks of gestation.

### I. 緒 論

現代 產科學의 主된 目的은 높은 周産期 死亡 率과 羅患率을 減少하는데 있다. 妊娠中 或은

※ 本論文의 要旨은 1978年度 第42次 大韓產婦人科學 會學術大會에서 發表되었음.

※ 本研究論文은 1978年度 서울大學校病院 臨床研究費의 補助로 이루어진 것임.

分娩途中 胎兒胎盤系 機能을 監視하여야 할 境遇가 잘 發生한다. 特히 妊娠初期에서 有意해야 할 切迫流産妊婦, 妊娠 後半期에 有意해야 할 妊娠中毒症, 過期妊娠, 胎兒發育遲延, 胎兒切迫症(fetal distress) 등에서 胎盤機能測定法이 必要하다고 하겠다.

胎兒胎盤系의 機能 評價를 爲해 두 種類의 檢査들이 研究되어 왔다. 그 하나는 胎兒胎盤系 機能이 惡化되어 胎兒가 危險에 빠져 있음을 推

定하는 檢査들이고 다른 하나는 子宮밖의 環境에서 適應하여 살아나갈 수 있는지 與否를 決定짓는 胎兒의 成熟度를 測定하는 檢査들이다.

지금까지 妊婦 尿中 或은 血中에서 胎盤物質을 檢査함으로써 胎盤機能을 推定하는 方法이 많이 開發되었으며 이들 被檢胎盤物質은 ฮอร์โมน(estrogen, progesterone 등)과 酵素(heat stable alkaline phosphatase, oxytocinase 등)들이며 이들中 가장 널리 應用되어 온 檢査方法은 妊婦 24時間 尿中 estriol 測定法으로 이것은 胎兒胎盤 機能을 다같이 反映하는 檢査法이라 하겠다. 그러나 胎兒狀態를 威脅하는 要素들은 大部分이 胎盤機能不全에서 由來하게 되는 것이므로서 胎盤自體의 機能을 檢査하여 胎兒狀態를 推定할 수 있는 方法이 要望되어 왔다. 또한 從來 널리 利用되어 오던 妊婦 尿中 estriol 測定은 被檢尿 採取의 煩雜性, 時間의 消費, 檢査方法의 複雜性, 또한 糖尿나 腎臟炎等 母體要素의 影響等으로 그 臨床的, 實用性이 漸次 減少하고 있는 實情이다<sup>1)</sup>.

1961年 Ito와 Higashi<sup>2)</sup> 등에 의해 胎盤에서 HPL이 抽出된 以後 1967年 Spellacy<sup>3)</sup> 등은 母體血液內의 HPL 値는 胎盤機能을 그대로 反映하는 銳敏하고 實際的 指針이 된다고 하였다. 그後 여러 追試者들에 의해 HPL에 對한 研究가 持續되어 왔으며 近來 歐美各國에선 實際 臨床에 應用하여 產前管護를 받으러 來院한 모든 妊婦에 識別檢査(screening test)로서 適用하여 胎盤機能을 把握하고 胎兒의 狀態를 監視하는데 널리 使用하고<sup>4-9)</sup> 있다.

最近 開發된 Rapid Radioimmunoassay 法은 그 測定方法이 簡便하고 迅速 正確하며 同時에 많은 量의 檢體를 測定할 수 있는 利點이 있어 產科領域에서 脚光을 받고 있다.

이에 著者들은 Phadebas® HPL Test Kit (Uppsala, Sweden)를 使用하여 正常 妊娠 前半期의 血中 HPL 値의 變動을 알기 위하여 本 實驗을 試圖하였다.

## II. 實驗方法

### 1) 測定材料

서울大學校 醫科大學附屬病院 產婦人科外來에 產前診療를 받으러 來院한 妊婦中 血壓이 正常이고(<140/90 mmHg) 合併症이 없고(妊娠前半期에 該當하는) 妊婦 40名을 對象으로 隔週別 任意로 血液을 採取하고 室溫에 靜置後 遠泌하여 血清을 分離 -20°C에 冷凍貯藏하였다가 다시 溶解시켜 實驗에 使用하였다.

### 2) 實驗方法

本實驗에서 Uppsala, Sweden에서 製造된 Phadebas® HPL Test Kit을 使用하였는데 그 內容과 使用法은 다음과 같다.

a) 抗 HPL 家兔 血清: 凍結乾燥된 抗血清을 緩衝液으로 稀釋한 後(稀釋倍數 1:2520)使用하였다.

b) HPL-<sup>125</sup>I 抗原(100 ng, ~3 μCi): 凍結乾燥된 HPL-<sup>125</sup>I을 緩衝液 10 cc에 溶解하여 使用하였다.

c) HPL 標準液: 凍結乾燥된 HPL 標準液을 二次蒸溜水에 溶解하여 1 ml 당 800 ng, 400 ng, 200 ng, 100 ng, 50 ng, 25 ng의 HPL이 含有된 標準溶液을 만들어 使用하였다.

d) HPL-free diluent: 凍結乾燥된 馬血清으로 二次蒸溜水에 溶解하여 使用하였다.

e) 緩衝液: 凍結乾燥되어 있는 緩衝液粉末 1.06 gm을 二次蒸溜水에 녹여 使用하였다.

妊娠前半期 妊婦血中 HPL 測定을 施行할 때에는 標準溶液用 小試驗管에 800 ng/ml의 HPL 標準溶解 倍數稀釋配列을 만들어 各各 100 μl씩 注入하고 被檢血清用 小試驗管엔 100 μl씩의 檢體를 넣으나 妊娠 12週에서 20週사이엔 該當되는 檢體는 馬血清으로 4倍 稀釋한 後 注入하였고 blank用 小試驗管엔 馬血清 100 μl를 注入하였다. 그후 各 小試驗管에 HPL-<sup>125</sup>I와 稀釋된 抗 HPL 血清을 各各 200 μl씩 注入한 후 잘 混合하여 室溫에 2時間 放置하고 그후 ethanol 1.0 ml을 各 小試驗管에 加하고 充分히 混合한 후 2分

間 2,000×g 로 遠心分離하여 上清液을 除去한 후 沈渣를 automatic gamma counter 에 넣어 放射能을 計測하였다.

### Ⅲ. 實驗成績

#### 1. 標準沮止曲線

妊娠 前半期에서의 標準沮止曲線은 25ng~800 ng HPL/ml의 銳敏度를 보여 주어 妊娠 前半期 HPL 測定에 合當하였다(圖 1).

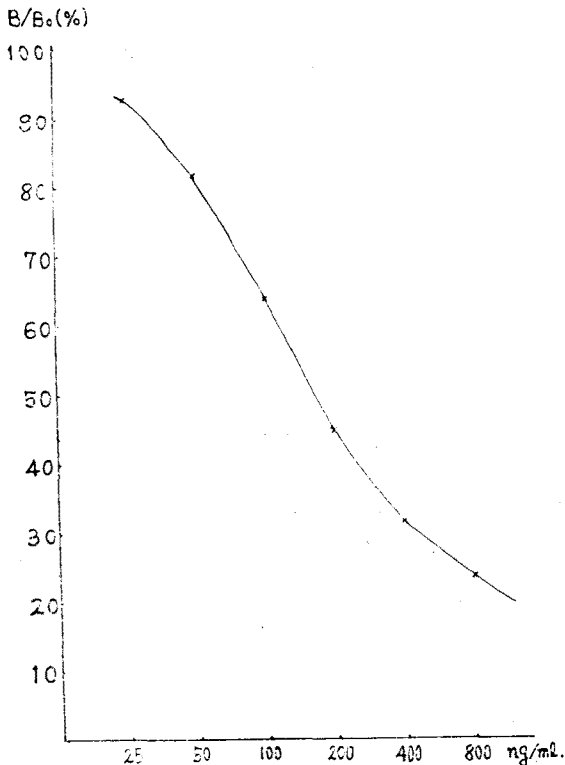


Fig. 1. The HPL Dose-Response Curve in First Half of Pregnancy.

#### 2. 妊娠 前半期の 正常 妊娠 血清中 HPL 值

放射免疫測定法에 依한 正常 妊娠 前半期の 血清中 HPL 值는 表 1과 圖 2에서 보는바와 같다. 即 正常 妊娠 第 6週에서 HPL 이 檢出되기 始作하였으며 妊娠初期엔 대체로 微量이 檢出되었고 이 時期의 HPL 平均値는 6週에 0.03  $\mu$ g/ml, 10週에 0.12  $\mu$ g/ml, 12週에 0.25  $\mu$ g/ml 이

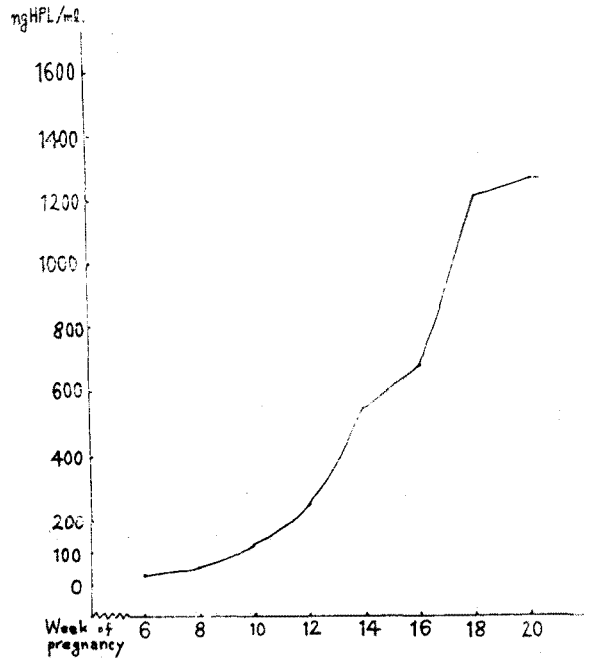


Fig. 2. Mean HPL levels during first half of normal pregnancy

었다.

妊娠初期의 HPL 正常範圍는 25 ng/ml~860ng/ml 이었고 漸次增加하여 妊娠 12週 以後 急激한 增加趨勢를 나타내어 12週의 HPL 平均値 250 ng/ml 에서 20週의 1650 ng/ml 로 直線增加樣相을 보이고 있다.

### Ⅳ. 考 察

現代 産科學의 主된 課題中の 하나가 周産期 胎兒 死亡率과 罹患率을 減少시키는 것이라 하겠다. 따라서 妊娠中 胎兒狀態를 監視하기 위하여 實際臨床에 쉽게 應用할 수 있는 胎盤機能檢査法이 要望되어 왔다.

1961年 Ito 와 Higashi<sup>2)</sup>가 胎盤에서 pigeon crop sac assay 로 prolactin 의 作用을 갖는 蛋白質을 發見하였고, 1962年 Josimovich 와 Mac Laren<sup>10)</sup>은 免疫擴散法으로 이 胎盤蛋白質은 lactogenic activity 를 지니며 腦下垂體 成長ホルモン과 部分的으로 同一한 免疫化學的 反應을 가

Table 1. Serum HPL levels during the first half of normal pregnancy

Gestation weeks	No. of samples	Mean( $\mu\text{g/ml}$ )	S.D.	Range( $\mu\text{g/ml}$ )
6	4	0.030	0.0105	0.025~0.046
8	4	0.050	0.0183	0.030~0.070
10	4	0.120	0.0163	0.100~0.140
12	6	0.250	0.1434	0.100~0.460
14	4	0.550	0.2224	0.340~0.860
16	6	0.680	0.3591	0.380~1.340
18	6	1.220	0.3631	0.800~1.700
20	6	1.650	0.5186	1.020~2.300

졌다고 하였고 human placental lactogen 이라命名하였다. Kaplan 과 Grumbach<sup>11)</sup>는 이蛋白質을 immunoassay 法으로測定하였고 chorionic growth hormone prolactin (CGP)라命名하였다. Sciarra<sup>12)</sup>등은 免疫螢光法으로 이蛋白質은胎盤의 syncytiotrophoblast 細胞의 原形質에 있다고 하였고 Gusdon 과 Yen<sup>13)</sup>은 이蛋白質은아미노酸 前驅物質이 이細胞에 依하여 合成된다고 하였다. Florini<sup>14)</sup>등은 이 ฮอร์โมน을 purified placental protein 이라 불렀고, Friesen<sup>15)</sup>은 placental protein, Li<sup>16)</sup>등은 human chorionic somatomammotropin 이라命名한 바 있다. 그러나 著者들은 이 論文에서는 最初로 命名된 HPL 이라는 用語를 使用하였다.

HPL 에 對한 研究는 이 ฮอร์โมน의 動力學的(dynamics) 및 生産學的 活性度에 關한 面이었다.

취의 脛骨成長 檢査法에서 上昇作用을 보였으며<sup>17)</sup>, 취에서 sulfation factor 를 增加시켰다<sup>18)</sup>. 또 妊娠中 生기는 많은 代謝上의 變化들, 즉 空腹後 血糖의 增加, 血中 遊離脂肪酸과 insulin 의 增加, 또 成長 ฮอร์โมน值의 低下등이 部分的으로 HPL 의 生産學的인 影響에 起因하는 것으로 생각된다<sup>19~21)</sup>.

HPL 은 妊娠婦의 血清에서 妊娠 第5週부터測定할 수 있으며<sup>22)</sup> 妊娠初期末부터 急激히 增加하여 36~38週에 最高值에 達하고 그 후 若干 下降하는 傾向을 나타낸다고 하였다<sup>23,24)</sup>.

1967年 spellacy 는 胎兒死亡前에 血中 HPL 值가 低下됨을 發見하여 HPL 值가 胎盤의 機能, 나아가서는 子宮內 環境을 反映할 수 있는 指針이

된다고 하였다.

HPL 의 生物學的 半減期는 매우 짧아 20~30 분<sup>11,22)</sup>이고 血清中 HPL 值는 患者의 運動量이나 採取時刻에 無關하며<sup>22,25)</sup> 胎兒의 性別에 따른 血中值의 變動이 없고 大部分이 母體 血液內로 分泌되고 極少量이 胎兒에 到達<sup>29,22,26~28)</sup> 되므로 母體血中 HPL 值가 胎盤機能을 反映하는 것으로 判明되고 있다.

妊娠 初期에서 切迫流産症勢를 보이는 妊娠婦의 豫後判定에 血中 HPL 值가 많은 도움을 준다. Genazzani<sup>23)</sup>등은 切迫流産症勢를 보이는 妊娠婦에서 血中 HPL 濃도가 낮은 群에서 流産率이 높았으며 正常妊娠이 持續된 群에선 血中 HPL 濃도가 正常이라 하였고 이러한 事實은 Nieven<sup>30)</sup> 등에 依해 立證되었다.

Spellacy<sup>4,5)</sup>등은 妊娠 後半期 第30週以後 血中 HPL 值가 4  $\mu\text{g/ml}$  以下인 境遇를 Fetal Danger Zone 이라 說定하고 HPL 值가 이 範圍內에 屬할 때 胎兒의 危險率이 높아져 면밀한 胎兒監視와 適切한 産科의 處置가 必要하다고 하였다.

또한 妊娠婦尿中 24時間 estriol 測定值와, heat stable alkaline phosphatase, oxytocinase 등 從來胎兒胎盤系 機能檢査法으로 널리 應用되어 온 檢査成績과 血中 HPL 值를 比較한 바 統計적으로 有意한 相關關係가 있다고 하였다<sup>31)</sup>.

HPL 은 다른 ฮอร์โมน에 비해 比較的 多量 存在하므로 測定이 더 쉽고 正確하고 ฮอร์โมน의 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을 받지 않고 또 妊娠 前半期 測定值는 正常值의 範圍가

좁아 한번의 測定值로도 臨床所見과 綜合하면 그 信憑度가 높다고 하겠다.

이에 著者들은 正常妊娠 前半期の 血中 HPL 値를 測定함이 妊娠 前半期 妊婦의 産前管護에 有用한 資料를 提示할 것으로 思料되어 그 臨床의 意義가 크다고 생각한다. 아울러 妊娠後半期の HPL 正常値를 測定하여 正常 範圍 및 所謂胎兒危險帶(Fetal Danger Zone)를 說定함이 産前胎兒狀態를 監視함에 있어서 切實히 要望된다고 하겠다.

## V. 結 論

Phadebas®-HPL Test Kit 를 利用한 放射免疫 測定法으로 妊娠 前半期에 該當하는 正常 妊婦 40名을 對象으로 血中 HPL 値를 測定하였다.

Phadebas HPL Test Kit 를 利用한 放射免疫 測定에서 妊娠 前半期の 檢體를 測定하기 爲한 標準沮止曲線上 HPL 의 銳敏度는  $0.25 \mu\text{g/ml} \sim 0.800 \mu\text{g/ml}$  로서 妊娠 前半期 HPL 測定에 合當하였다.

血中 HPL 은 妊娠 6週에 처음 檢出되었으며 妊娠 初期엔 比較的 微量 存在하였고 이 期間中 分布 範圍는  $0.025 \mu\text{g} \sim 0.860 \mu\text{g/ml}$  이었다.

HPL 平均値는 妊娠 初期엔 徐徐히 增加하여 妊娠 6週에  $0.030 \mu\text{g/ml}$  에서 妊娠 12週엔  $0.250 \mu\text{g/ml}$  로 若干씩 上昇하였으나 妊娠 初期 以後 血中 HPL 平均値는 急激히 上昇하여 妊娠 12週의  $0.25 \mu\text{g/ml}$  에서 妊娠 20週에는  $1.65 \mu\text{g/ml}$  로 增加하는 樣相을 나타내었다.

## 參考文獻

- 1) Keller, P.J., Baertschi, U., Bader, P., et al.: *Biochemical detection of fetoplacental distress in risk pregnancies. Lancet*, 2: 279, 1971.
- 2) Ito, Y. and Higashi, K.: *Studies on the prolactinlike substance in human placenta II. Endocrinol. Jap.* 8:279, 1991.
- 3) Spellacy, W.N., Cohen, W.D. and Carlson,

K.L.: *Human placental lactogen levels as a measure of placental function. Am. J. Obstet. Gynecol.* 97:560, 1967.

- 4) Spellacy, W.N. and Buhi, W.C.: *Pituitary growth hormone and placental lactogen levels measured in normal term pregnancy and the early and late postpartum periods. Am. J. Obstet. Gynecol.* 105:588, 1969.
- 5) 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. Obstet. Gynecol.* 109:588, 1971.
- 6) Josimowich, J.B., Korsor, B.S., Bocella, B.A., Minitz, D.H. and Hutchinson, D.L.: *Placental lactogen in maternal serum as an index of fetal health. Obstet. Gynecol.* 36:244, 1970.
- 7) Spona, J. and Janish, H.: *Serum placental lactogen as index of placental function. Acta. Endocrinol.* 68:401, 1971.
- 8) Lindberg, B.S. and Nilsson, B.A.: *Human placental lactogen levels in abnormal pregnancies. J. Obstet. Gynecol. Brit. Comm.* 80:1046, 1973.
- 9) Letchworth, A.T., and Chard, T.: *Variations in maternal plasma levels of human placental lactogen in normal pregnancy and labour. J. Obstet. Gynecol. Brit. Comm.*, 80:619, 1973.
- 10) Josimovich, J.B. and MacLaren, 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.
- 11) Kaplan, S.L. and Grumbach, M.M.: *Immunoassay for human chorionic "growth hormone-prolactin" in serum and urine. Science*, 147:751, 1951.

- 12) 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*. 199:1005, 1963.
- 13) Gusdon, J.P. and Yen, S.S.C.: *In vitro biosynthesis of human placental lactogen by placental tissue.* *Obstet. Gynecol.*, 30: 635, 1967.
- 14) Florini, J.R., Tonelli, G., Brewer, C.B., Coppola, J., et al.: *Characterization and biologic effects of purified placental protein.* *Endocrinol.* 79:692, 1966.
- 15) Friesen, M.G.: *Lactation induced by human placental lactogen and cortisone acetate in rabbits.* *Endocrinol.* 79:212, 1966.
- 16) Li, C.H., Grumbach, M.M., Kaplan, S.L., et al.: *HCS proposed terminology for designation of a placental hormone.* *Experientia*, 24:1288, 1968.
- 17) Josimovich, J.B. and Afwood, B.L.: *Human placental lactogen, a trophoblastic hormone synergizing with chorionic gonadotropin and potentiating the anabolic effects of pituitary growth hormone* *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 88:867, 1964.
- 18) Kaplan, S.L. and Grumbach, M.M.: *Studies of a human and simian placental hormone with growth hormonelike and prolactin like activities.* *J. Cl. Endocrinol.* 24:80, 1964.
- 19) Spellacy, W.N. and Gootz, F.C.: *Plasma insulin in normal late pregnancy.* *New Engl. J. Med.*, 268:988, 1963.
- 20) Bleicher, S.J. O'Sullivan, J.B. and Frienkel, N.: *Carbohydrate metabolism in pregnancy.* *New. Engl. J. Med.*, 217: 866, 1964.
- 21) Dannenburg, W.N. and Burt, R.C.: *The effect of insulin and glucose on plasma lipids during pregnancy and puerperium.* *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 92:195, 1965.
- 22) Spellacy, W.N., Carlson, K.L. and Birk, S.T.: *Dynamics of human placental lactogen.* *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 96: 1164, 1966.
- 23) Genazzani, A.R., Cocola, F., Casoli, M., et al.: *HCS radioimmunoassay in evaluation of placental function.* *J. Oq. Gyn. Brit. Comm.* 78:577, 1971.
- 24) Saxena, B.N., Refetoff, S., Emerson, K. and Selenkow, H.A.: *A rapid radioimmunoassay for human placental lactogen.* *Am. J. Obstet. Gynecol.* 101:874, 1968.
- 25) Harotg, M.: *Human chorionic somatomotropin and its clinical significance.* 1:209, 1972.
- 26) 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.
- 27) Grumbach, M.M., Kaplan, S.L., Sciarra, J.J. and 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.
- 28) Bock, P. and Deughaday, W.H.: *Human placental lactogen: studies of its acute metabolic effects and disposition in normal man.* *J. Cl. Invest.* 45:103, 1967.
- 29) Brody, S.J. and Carlstrom, G.: *Human chorionic gonadotropin pattern in serum and its relation to the sex of the fetus.* *J. Cl. Endocrinol. Metab.* 25: 792, 1965.
- 30) Nieven, P.A.R., Landon, J. and Chard,

- T.: *Placental lactogen levels as guide to outcome of threatened abortion. Brit Med. J.*, 30:799, 1972.
- 31) Spellacy, W.N., Usategui-Gomez, M. and Fernandez-Castro, A.: *Plasma human placental lactogen, oxytocanase, and placental phosphatase id normal and toxemic pregnancies. Am. J. Obstet. Gynecol.*, 127:10, 1977.
- 32) Kim, D.J. and Shin, M.W.: *HPL value in abnormal pregnancy by hemagglutination-inhibition reaction. Kor. J. Fertil, steril.*, 4:27, 1977.
- 33) Chung, A.R. and Shim, M.W.: *HPL value in serum of normal pregnancy and postpartum state by hemagglutination-inhibition reaction. Kor. J. Fertil, Steril.*, 3:13, 1976.
-