

各種妊娠の中絶後にみられるトロホブラストの viability の消長について

新潟大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 竹内正七教授)

研究生 神 田 敬 子

Studies on the Viability of Trophoblast after Termination of Various Kinds of Pregnancies

Keiko KANDA

Department of Obstetrics and Gynecology, Niigata University School of Medicine, Niigata

(Director: Prof. Shoshichi Takeuchi)

概要 胎盤トロホブラストの消滅を、それが分泌する hCG 値から判定し、妊娠終了後に続発する絨毛癌の予防の可能性について検討した。尿中 hCG 値の LH レベルへの下降は、必ずしもトロホブラストの完全消滅を意味するものではないが、臨床的に充分役立つ指標として観察した。

人工流産2,433例, 自然流産695例, 満期産1,724例, 胎状奇胎43例について、妊娠終了後経時的に尿中 hCG 値を測定した。その LH レベルへの下降率から、次の諸点を指摘できた。

(1) 奇胎は、流産や満期分娩に比し、妊娠中絶後尿中 hCG 値の LH レベルへの低下が最も遅く、5カ月の時点でなお症例の0.7%が異常値を示した。

(2) 非奇胎妊娠では、人工流産、自然流産、満期分娩の順に LH レベルへの下降が遅延した。人工流産では、流産術後1カ月の時点で96.3%、4カ月99.96%の下降率であった。このように、1カ月を過ぎても少数例ながら hCG 高値を示すものがみられた。

(3) 自然流産では、掻爬術後2カ月目に0.7% (5例/695例)、3カ月目になお1例が LH レベルを越す値を示した。

(4) 満期分娩では、1カ月で95.7% (1,653例/1,724例)、4カ月で99.7% (1,718例/1,724例) が LH レベルを示したが、この時点でもなお LH レベルに下降しない症例のあることが判明した。

(5) 妊娠週数別にみると人工流産、自然流産とも、妊娠週数の少ないものは進んだものより、LH レベルへの下降が遅延した。

(6) 一度 LH レベルに低下した流産、奇胎の何れの症例からも、破壊奇胎の続発はみられなかつた。

(7) 今回観察した総ての症例は、最短3年、最長8年の観察期間に、1例の絨毛癌も続発しなかつた。また、絨毛の形態学的所見は、尿中 hCG 値の多少を反映した。

Synopsis Although normal value of hCG (LH level) does not necessarily indicate eradication of viable trophoblast, its confirmation has been demonstrated as a clinically useful guide for the probable prevention of choriocarcinoma after hydatidiform mole by Takeuchi et al. Choriocarcinoma preceded by other pregnancies than hydatidiform mole which has the highest risk for choriocarcinoma has drawn more attention than before in connection with the decrease of postmolar choriocarcinoma.

So that I have studied the regression rate of urinary gonadotropin (hCG) after the termination of various kinds of pregnancies. In 2,433 cases of induced abortion, 695 cases of spontaneous abortion, 1,724 cases of term delivery and 43 cases of hydatidiform mole, their urinary hCG were determined to the level of physiological range of LH.

The rate of hCG regression was in the order of term delivery, spontaneous abortion, induced abortion and hydatidiform mole. The younger was the gestational age of trophoblast, the slower was the regression of hCG. At one month after the termination of pregnancy, 80.1%, 11%, 0.3%, 8% and 4.1%, and at two month 55.8%, 1.6%, 0.5%, 4% and 0.5% for hydatidiform mole, induced abortion of less than 12 week of gestation, spontaneous abortion of less than 12 week of gestation, spontaneous abortion of between 13 and 20 week of gestation respectively still showed abnormal hCG value. One percent of induced abortion

at 5 month, 4% of spontaneous abortion at 3 month, 0.3% of term delivery at 4 month still maintained abnormal titer.

No malignant sequelae in patients under the investigation have ever been observed in the follow up period between 3 and 8 years.

Key words: Cancer prevention • Choriocarcinoma • Gonadotropin • Non-molar pregnancies

緒 言

絨毛細胞の悪性腫瘍である絨毛癌は、あらゆる種類の妊娠に由来するトロホプラストから生ずる一種の移植腫瘍と見做される。トロホプラストが悪性変化を受ける前に、トロホプラストが消滅することを確認できれば、続発性絨毛癌の発生を予防し得る可能性が生まれる⁹⁾。

従来、絨毛癌続発の risk が高い胎状奇胎については、そのトロホプラストの消長について多くの研究がなされ、絨毛癌減少に役立つてきた。しかし逆に流産や、分娩後の絨毛癌が相対的に増加し、これらの妊娠が中絶されたあとのトロホプラストの遺残と、viability に関心が高まつてきた。

トロホプラストは、多くのステロイドホルモンや、蛋白ホルモンを分泌することが知られている。それらのうち gonadotropin (hCG) は、近年における蛋白化学の進歩と相俟つて、簡便、迅速で信頼性の高い測定法が開発されたばかりでなく、その測定値が体内の viable trophoblast 量とよく一致することが知られている^{5) 6) 8)}。そこで、トロホプラストの分泌する hCG の尿中値を指標に、各種妊娠の中絶後におけるトロホプラストの消長を、絨毛癌発生の予防という見地から考察したので報告する。

対象と方法

昭和48年1月より昭和52年12月までの5年間に、神田産婦人科医院を受診した妊娠初期自然流産患者652例、同中期以降自然流産患者43例、人工流産早期2,381例、同中期26例、早産26例、および満期にて正常分娩した1,724例を対象とした。

尿中 hCG 値の測定は、原則として午前11時前後の一部尿を採取し、流産進行中の症例は子宮内容除去術直前に、カテーテル導尿を行つた。またこれらの患者は、妊娠中絶後数日おきに尿中 hCG 値を測定し、LH レベル (<20iu/l) に下降

する迄追跡した。

また胎状奇胎患者は、新潟大学産科婦人科に奇胎掻爬前から入院し、奇胎掻爬術ならびにその後の経過観察を尿中 hCG 値が LH レベルに入るまで、入院のまま管理した43例を対象とした。

尿中 hCG 測定は、持田製薬の Hi-gonavis (測定感度5iu/l) ならびに、2,000iu/l 以上の濃度では UCG titration kit を用いた。

また自然流産、人工流産例については、検体の一部を10%ホルマリン液に固定し、病理組織標本作製後、竜宮 (1961)⁴⁾ の5段階による絨毛分類により観察し、術前の尿中 hCG 値と対比検討した。

実験成績

1. 妊娠初期 (<12週) 人工妊娠中絶後の尿中 hCG の排泄パターン (表1)

中絶術後3週までに LH レベルを示したものは、30%に満たなかつたが、4週以降その割合は急速に増加し、中絶後1カ月で89% (211/2,381例)、2カ月で98.4%が LH レベルを示した。しかし中絶後5カ月を経た時点でなお1.0% (24例/2,381例) の症例は、LH レベルを確認し得なかつた。この24例の中19例は、1カ月の時点で LH レベルを上回る尿中 hCG 値を認めたが、その後再検査のために来院しなかつたため、また他の5例は中絶後3カ月の時点でなお LH レベルを越す値を示したにもかかわらず、その後検査に来院しなかつたため、最終的に LH レベルの確認ができなかつたものである。しかしながら、1カ月の時点で LH レベルを上回つた患者の尿中 hCG 値は、40~160iu/l の比較的低い範囲に分布していたにもかかわらず、2カ月目になお10名 (全体の0.4%)、3カ月目に5名 (全体の0.2%)、4カ月目に1名 (全体の0.04%) が LH レベルを越す数値を示したことは、興味深い。

表1 妊娠中絶後の尿中 hCG 値の LH レベルへの経時的下降頻度

1) 人工流産 (初期 <12週)

中絶後期間	1週	2週	3週	4週	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	4ヵ月	5ヵ月
被検者数	83	60	66	138	2,200	235	13	5	1
初回受検者	83	5	16	92	2,185	0	0	0	0
反復受検者	0	55	50	46	15	235	13	5	1
LH レベルを示したもの	1	4	24	128	1,962	225	8	4	1
<u>LH 下降者累計</u>	<u>1</u>	<u>5</u>	<u>29</u>	<u>157</u>	<u>2,119</u>	<u>2,344</u>	<u>2,352</u>	<u>2,356</u>	<u>2,357</u>
<u>初回受検者累計</u>	<u>83</u>	<u>88</u>	<u>104</u>	<u>196</u>	<u>2,381</u>	<u>2,381</u>	<u>2,381</u>	<u>2,381</u>	<u>2,381</u>
	1.2%	5.8%	27.9%	80.1%	89.0%	98.4%	98.8%	99.0%	99.0%

表2 妊娠中絶後の尿中 hCG 値の LH レベルへの経時的下降頻度

2) 人工流産 (中期 13~20週)

中絶後期間	1週	2週	3週	4週
被検者数	22	22	13	1
初回受診者	22	2	2	0
反復受検者	0	20	11	1
LH レベルを示したもの	2	11	12	1
<u>LH 下降者累計</u>	<u>2</u>	<u>13</u>	<u>25</u>	<u>26</u>
<u>初回受検者累計</u>	<u>22</u>	<u>24</u>	<u>26</u>	<u>26</u>
	9.1%	54.2%	96.2%	100%

表3 妊娠中絶後の尿中 hCG 値の LH レベルへの経時的下降頻度

3) 人工早産 (後期 妊娠21~24週)

中絶後週数	1週	2週	3週
被検者数	17	17	8
初回受検者	17	4	5
反復受検者	0	13	3
LH レベルを示したもの	4	14	8
<u>LH 下降者累計</u>	<u>4</u>	<u>18</u>	<u>26</u>
<u>初回受検者累計</u>	<u>17</u>	<u>21</u>	<u>26</u>
	23.5%	85.7%	100%

表4 妊娠中絶後の尿中 hCG 値の LH レベルへの経時的下降頻度

4) 自然流産 (早期 <12週)

中絶後期間	1週	2週	3週	4週	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
被検者数	13	29	33	30	603	15	3
初回受検者	13	16	10	15	598	0	0
反復受検者	0	13	23	15	5	15	3
LH レベルを示したもの	0	6	18	25	588	12	3
<u>LH 下降者累計</u>	<u>0</u>	<u>6</u>	<u>24</u>	<u>49</u>	<u>637</u>	<u>649</u>	<u>652</u>
<u>初回受検者累計</u>	<u>13</u>	<u>29</u>	<u>39</u>	<u>54</u>	<u>652</u>	<u>652</u>	<u>652</u>
	0%	20.7%	61.5%	90.7%	97.7%	99.5%	100%

2. 中期 (13~20週) 人工妊娠中絶術後の尿中 hCG 値排泄パターン (表2)

妊娠中期を仮に13~20週とした時、26例中中絶術後4週の時点で尿中 hCG 値は、全例とも LH レベルに下降した。ただし、中絶術後2週での LH レベルへの下降率は約半数にしか過ぎなかつた。

3. 後期 (21~24週) 人工妊娠中絶術後の尿中 hCG 排泄パターン (表3)

26例中、中絶術後すでに2週で85.7%、3週で全例が LH レベルに下降した。

4. 自然流産後の尿中 hCG 排泄パターン (表4, 5, 6)

妊娠12週以前の早期例652例、同13~20週の中期例25例、21~24週の後期例18例について、中絶術後の尿中 hCG 値の LH レベルへの下降の様子を、表4, 5, 6に示した。

早期例では、中絶後4週までに、その90.7%は LH レベルに下降するが、0.5% (3/652例) の症例は、2ヵ月以上を要して LH レベルに下降した。

表5 妊娠中絶後の尿中 hCG 値の LH レベルへの経時的下降頻度

5) 自然流産 (中期 13週~20週)

中絶後期間	1週	2週	3週	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	4ヵ月	5ヵ月
被検者数	11	16	4	13	2	1	1	1
初回受検者	11	5	0	9	0	0	0	0
反復受検者	0	11	4	4	2	1	1	1
LH レベルを示したもの	0	11	1	11	1	0	0	1
LH 下降者累計	0	11	12	23	24	24	24	25
初回受検者累計	11	16	16	25	25	25	25	25
	0%	68.8%	75%	92%	96%	96%	96%	100%

表6 妊娠中絶後の尿中 hCG 値の LH レベルへの経時的下降頻度

6) 自然流産 (後期 21週~24週)

中絶後期間	1週	2週	3週	4週	1ヵ月
被検者数	8	5	3	1	11
初回受検者	8	0	0	0	10
反復受検者	0	5	3	1	1
LH レベルを示したもの	3	2	2	0	11
LH 下降者累計	3	5	7	7	18
初回受検者累計	8	8	8	8	18
	37.5%	62.5%	87.5%	87.5%	100%

中期自然流産例では、1ヵ月目までに92% (23/25例) の症例は、LH レベルを示したが、1例は3ヵ月を過ぎてもお80iu/l を示した。

後期自然流産例の尿中 hCG 値は、1ヵ月目までに18例全例が LH レベルを示した。

一般に自然流産の場合の方が、人工妊娠中絶症例よりも、LH レベルへの下降率が早く、かつ高率である。

5. 満期正常分娩後の尿中 hCG 排泄パターン (表7)

表7 妊娠中絶後の尿中 hCG 値の LH レベルへの経時的下降頻度

7) 満期産

中絶後期間	1週	2週	3週	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	4ヵ月
被検者数	37	12	30	1,670	74	2	1
初回受検者	37	0	26	1,661	0	0	0
反復受検者	0	12	4	9	74	2	1
LH レベルを示したもの	15	9	28	1,601	63	1	1
LH 下降者累計	15	24	52	1,653	1,716	1,717	1,718
初回受検者累計	37	37	63	1,724	1,724	1,724	1,724
	48.6%	64.9%	82.5%	95.9%	99.5%	99.6%	99.7%

妊娠37~41週までの満期産後の LH レベルへの経時的下降率を調べると、表7の如くである。産後1ヵ月で95.9% (1,653例/1,724例) は LH レベルに入るが、少数例は産後3ないし4ヵ月になつて、ようやく LH レベルに入ることが判つた。

産後4ヵ月の時点で、なお6例 (0.3%) の異常値を示す症例を認めたが、これらはその後追跡検査をなし得なかつた。

6. 胎状奇胎娩出後の尿中 hCG 排泄パターン (表8)

43例の胎状奇胎症例について、流産や分娩後と同様の経過を追つて尿中 hCG 値をみると、表8の如くなる。奇胎掻爬術後1ヵ月で20.9%、3ヵ月65.1%、5ヵ月95.3%の症例が LH レベルを示した。

これら43例は、いずれも新潟大式奇胎管理法により、必ず2回以上子宮内容除去術が行われており、かつそのうち2例は破壊奇胎 (奇胎掻爬後それぞれ13, 14週で子宮病巣部分摘除術施行、術後4, 5週で LH レベルに下降) と、3例は骨盤

表8 妊娠中絶後の尿中 hCG 値の LH レベルへの経時的下降頻度

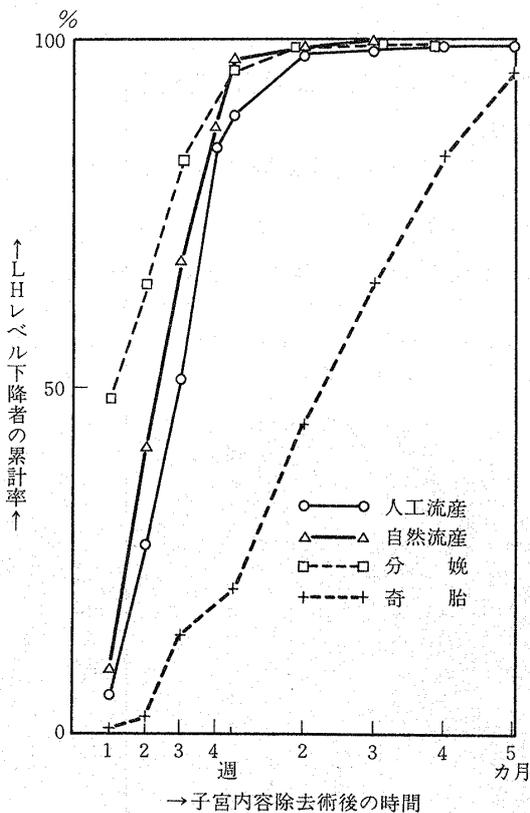
8) 胎状奇胎

中絶後期間	1週	2週	3週	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	4ヵ月	5ヵ月
被 検 者 数	43	43	42	37	34	24	15	7
初回受検者	43	0	0	0	0	0	0	0
反復受検者	0	43	42	37	34	24	15	7
LH レベルを示したもの	0	1	5	3	10	9	8	5
<u>LH 下降者累計</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>6</u>	<u>9</u>	<u>19</u>	<u>28</u>	<u>36</u>	<u>41</u>
初回受検者累計	43	43	43	43	43	43	43	43
	0%	2.3%	14.0%	20.9%	44.2%	65.1%	83.7%	95.3%

動脈撮影(PAG)と尿中hCG値から診断された破壊奇胎疑い症例で、この3例には化学療法剤の投与が行われている。また残りの38例中9例にも2～8コースの methotrexate, あるいは actinomycin D の投与が行われており、尿中 hCG 排泄パターンを奇胎以外の妊娠群と同一に比較することはできない。

7. 妊娠の種類による尿中 hCG 下降度
人工妊娠中絶, 自然流産, 満期産, 胎状奇胎妊

図1 各種妊娠終了後尿中 hCG 値の LH レベルへの累計下降率



娠の終了後、尿中 hCG 値の LH レベルへの下降率を相互に比較すると、満期産, 自然流産, 人工妊娠中絶, 胎状奇胎の順に高率であつた (図1).

8. 妊娠週数による LH レベルへの下降度 (図2)

すでに表1, 2, 3からわかるように、同じ正常妊娠の中絶術後であつても、人工妊娠中絶後は、週数の進んだものの方が、週数の少ない妊娠より LH レベルに下降する度合いが早い。

図2 人工流産, 自然流産の妊娠週数による LH レベルへの下降度

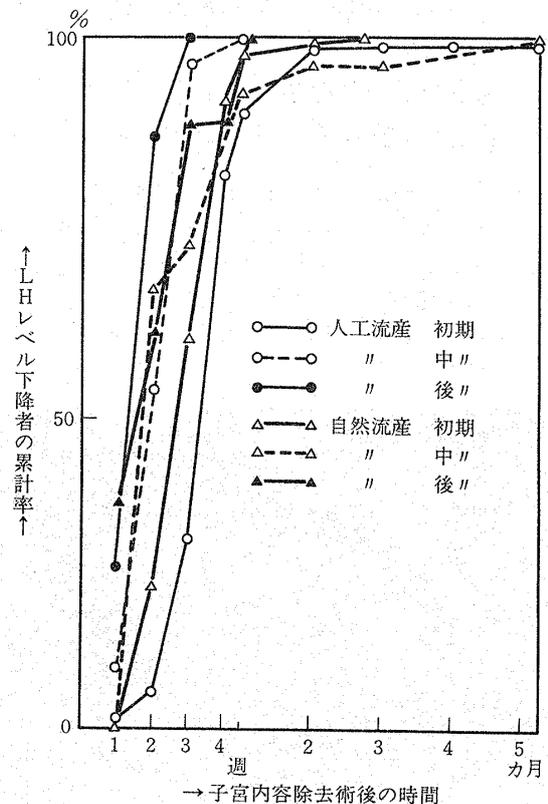
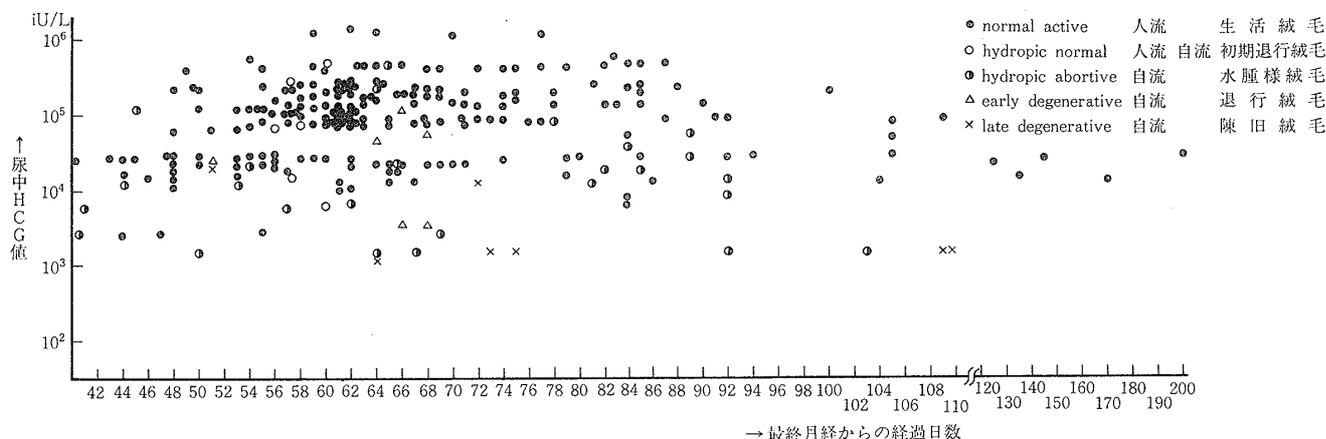


図3 流産絨毛の形態と尿中 hCG 値の関係

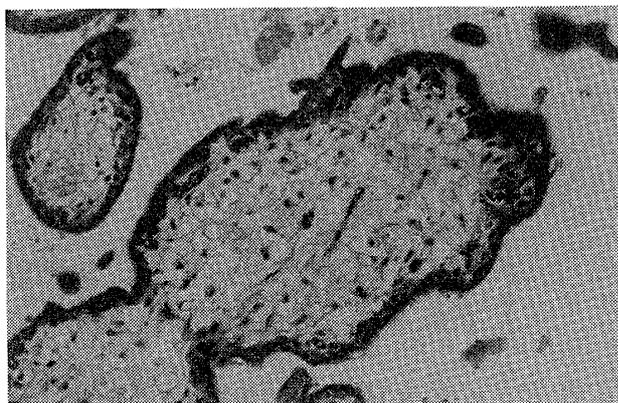


自然流産についても、表4, 5, 6からわかるように、同様の傾向をうかがい知ることができると。

ただし胞状奇胎については、症例数が不十分のためか、はつきりした傾向をつかめなかつた。これは化学療法を施行したもの、手術的に子宮病巣を摘除したものなどが含まれるためと考えられる。それらのことを考慮しなければ、全体として妊娠中期群(13~16週)が最も早くLHレベルに入り、次いで初期群(≤12週)、後期群(17~20週)の順であつた。

9. 流産絨毛の形態学と尿中 hCG 値 (図3) 流産絨毛を産宮の分類によつて分け、かつそれ

写真1 生活絨毛, 妊娠11週, 人工流産. ×330
絨毛の基質ならびに上皮とも、ほぼ正常の形態を示す。上皮はシンシチウム, ラングハンス両細胞層の2層構造を保ち、絨毛外縁に微絨毛構造を認める。間質には、上皮直下の胎児血管と、その内部に有核球を認める。



らの妊娠週数と子宮内容除去術前の尿中 hCG 値とを対比させたものが、図3である。

生活絨毛(写真1)では、終経から数えて59日から77日までの間に尿中 hCG 値が最高値を示し、この値は102,400iu/lであつた。また最低値は同44~55日に分布し、4,000iu/lであつた。

初期退行絨毛は、妊娠8週近辺に集中し、かつ正常の生活絨毛とほぼ同じ hCG 値の範囲に分布した。ところが、水腫様絨毛(写真2)はより広い妊娠週数に分布し、その hCG 値も生活絨毛の下限值、ないしはそれ以下に分布した。

退行絨毛(写真3)、陳旧性絨毛は何れも低い hCG 値を示した。

10. LH レベル確認後の破壊奇胎および続発

写真2 水腫様絨毛, 妊娠9週, 自然流産. ×330
絨毛間質は水腫状で、細胞はやゝ粗。絨毛上皮もシンシチウム, ラングハンスの細胞層境界がやゝ不明瞭で、シンシチウム細胞の変性がみられる。胎児血管と辺縁の微絨毛を欠如する。

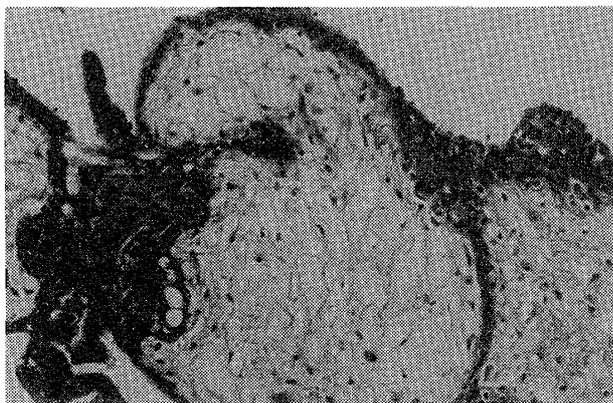


写真3 退行絨毛, 妊娠10週, 自然流産. $\times 330$
絨毛基質はやゝ無構造化し, 結合織細胞は減少, 線維成分も不明瞭となる. 絨毛上皮細胞核は濃縮し, 染色性が低下する. 陳旧性絨毛では, さらに均一無構造化が進む.



絨毛癌の発生について

今回研究対象とした分娩1,724例, 人工流産2,433, 自然流産695, 奇胎43例の総てについて, 最短3年, 最長8年の観察期間において, 続発絨毛癌の発生は1例もない. また奇胎掻爬術後の破壊奇胎は, 組織学的確認2例, 尿中 hCG, PAG 所見による破奇疑い3例は, 何れも hCG 値が, LH レベルに入る以前に発見されたもので, 一度 LH レベルに入ってから発見されたものは, 1例もない.

考 案

胎盤絨毛の悪性病変である絨毛癌は, 他の多くの癌が自己組織から生ずる腫瘍であるのに対して, 移植腫瘍という際立った特徴を有している. しかも腫瘍を構成するトロホプラストは, 多くの蛋白ホルモンやステロイドホルモンを産生, 分泌するので, とりわけ前者に属する hCG の値を測定することにより, その消長を追跡し易い. すでに Braunstein et al.⁶⁾, Pattillo et al.⁸⁾, Bagshawe⁹⁾らの研究により, トロホプラスト量と分泌される hCG 値とは, おおむね平行関係にあることが判っている. トロホプラストの消滅を確認できれば, それを起源とする続発性絨毛癌を予防できるはずである. この原理にもとづいて, Takeuchi et al.⁹⁾は絨毛癌に対する risk の最も大きい奇胎妊娠の終

了後, hCG 値の正常値への下降, すなわち LH レベルを確認することが, 絨毛癌の発生予防に役立つことを提唱し, その成績の一部を報告している.

ところで絨毛癌の先行妊娠は, その約半数を占める奇胎妊娠のみならず, 人工流産, 自然流産, 満期分娩など, 何れの種類の妊娠もその原因となり得る. 竹内らの field work study は, 奇胎を先行妊娠とする絨毛癌の発生を減少させることには役立つが, 放置されている非奇胎妊娠後の絨毛癌は, 逆に相対的に増加し, これらに対策を講ずることの必要性が増してきた.

尿中 hCG 値の LH レベルへの低下という観点からみる時, 奇胎妊娠は非奇胎妊娠に比し, 低下率に格段の相違を示すが, 人工流産は自然流産や分娩より LH レベルへの下降が遅延する傾向をうかがえた. また妊娠週数の違いからみると, 週数の進んだものはより早く LH レベルに下降することが判った. それらの原因は, (1) 子宮腔内の胎盤トロホプラストの遺残の量と活性の程度, (2) 循環血中へのトロホプラストの流入 (移送と転移)⁷⁾, (3) 妊娠終了に伴なう宿主-トロホプラスト相関の破綻とその程度⁸⁾, などが関与すると考えられる. 本研究においても絨毛の活性程度を示すと考えられる形態表現と hCG 消長とはある程度相関することが判明している. すなわち, 絨毛の形態学をみると, その所見と尿中 hCG 値との間に, ある程度の相関を見出せることがわかった. 水腫絨毛は, 妊娠週数の広い範囲に分布しているが, これは水腫性変化の開始が妊娠のいろいろの時点で生じ得ることと, 一度水腫化を開始した絨毛が比較的長い間子宮内に留まり得ることを示唆している. 退行絨毛, 陳旧性絨毛では hCG 値は低く, 変性所見をよく反映している. これらの条件は, 妊娠の中絶方法, 胎盤トロホプラストの aging, トロホプラストを取巻く環境など, 多くの要因が関与する.

体内に遺残したトロホプラスト量の多寡, その viability と viable にとどまる期間は, 悪性変化を受ける機会の大小を決定する重要な因子であ

る。またトロホプラストの種類は、発癌要因に対する受傷性に影響を及ぼすであろう。これらのことが総合的に絨毛癌発生の risk を決めると考えられる。半藤ら¹⁾は、絨毛癌発生の risk を、登録管理の行われている新潟県の資料の検討により、分娩を1とした時、人工流産は2.5、自然流産は2~6、奇胎は330、破奇は1,350と計算した。

尿中 hCG 値の LH レベルへの下降度からみる限り、奇胎に次いで人工流産、とくに妊娠初期のそれは最も長く viable にとどまることが判つた。この間に発癌要因が作用しなければ、トロホプラストは悪性化することなくやがて消滅してしまうのであろう。ただし、尿中 hCG 値の LH レベルへの下降は、トロホプラストの完全消滅を見届ける基準とは必ずしも言えない。トロホプラスト細胞数にして約 $10^5 \sim 10^6$ 個のレベルまでの減少を見れば、LH レベルとなりうるということが知られているからである。しかし臨床的にはこのレベルまでみることが、続発絨毛癌の発生予防上有益であることが判つており、今回の成績でも LH レベルに下降した症例からは、1例の絨毛癌も生じなかつた。

稿を終るにあたり、ご指導ご校閲を賜わった竹内正七教授に深謝いたします。また直接ご指導ご鞭撻をいただいた半藤保助教授、ご助言をいただいた広井正彦山形大学教授、大竹四郎新潟大講師、佐藤芳昭新潟大講師に心より感謝します。

文 献

1. 半藤 保, 新井 繁, 広神俊彦, 竹内正七: 絨毛上皮腫発生の risk 比. 日産婦誌, 29: 1701, 1977.
2. 竹内正七, 半藤 保, 岡田圭三, 石黒義隆, 新井 繁: 絨毛上皮腫発生予防可能性の提唱とそのアプローチ. 癌の臨床, 21: 305, 1975.
3. 竹内正七, 半藤 保: 絨毛性腫瘍の発生と予後. 日産婦誌, 26: 749, 1974.
4. 竜宮辰雄: 正常並に異常絨毛組織における基質の病理組織学的観察. 産婦の世界, 13: 285, 1961.
5. Bagshawe, K.D.: Choriocarcinoma, 153, Edward Arnold, 1969.
6. Braunstein, G.D., Grodin, J.M., Vaitukaitis, J.L. and Ross, G.T.: Secretory rates of hCG by normal trophoblast. Amer. J. Obstet. Gynec., 115: 447, 1973.
7. Marrs, R.P., Kletzky, O.A., Howard, W.F. and Mishell, D.R.: Disappearance of human chorionic gonadotropin and resumption of ovulation following abortion. Amer. J. Obstet. Gynec., 135: 731, 1979.
8. Pattillo, R.A. and Gey, G.O.: The establishment of a cell line of human hormone synthesizing trophoblast cells in vitro. Cancer Research, 28: 1231, 1968.
9. Takeuchi, S., Hando, T., Takahashi, T., Kanazawa, K., Hirogami, T. and Arai, S.: Fight against choriocarcinoma by prevention of its occurrence through a rational management of hydatidiform mole. Film presentation. IXth World Congress of Gynecology and Obstetrics, Tokyo, 1979.

(特別掲載 No. 4721 昭55・6・6 受付)