

当院における母体血中 α -フェトプロテイン (MSAFP) 532例の検討

—中央値, 妊娠経過と臨床的評価—

聖路加国際病院産婦人科

林 明 澄 神 津 弘

Clinical Studies on Maternal Serum Alpha-fetoprotein (MSAFP) of 532 Cases —The Median Value, Pregnancy Outcomes and Clinical Evaluation—

Meicho HAYASHI and Hiromu KOHZU

Department of Obstetrics and Gynecology, St. Luke's International Hospital, Tokyo

概要 母体血中 α -フェトプロテイン (MSAFP) のスクリーニングはだんだん知られるようになり, それを用いた胎児異常の出生前診断が産科管理の一部となりつつある. 今回, 1990年6月より1991年1月の間に外来を受診した妊娠12週から19週の516人を対象に再検例を含めて MSAFP を総計532例調べた.

1. MSAFP 高値 (2.5MOM 以上) は5例 (0.9%), 内訳は胎児死亡1例, 双胎1例, Breus' mole 1例, 2例は正常化した. MSAFP 低値 (0.5MOM 以下) は33例 (6.2%) あり, 羊水検査施行した26例中, 染色体異常 (46, XY, 16p+) を示したのが1例 (3.8%) みられた.

2. MSAFP 正常値は494例 (92.8%) あり, 異常妊娠経過をとつたのは33例 (6.7%), 早産8例, SFD 8例, LFD 6例, PIH 6例, IUFD 2例, Klinefelter's syndrome 1例, Cystic hygroma 1例, 気管食道瘻1例であった.

3. MSAFP が著しく上昇した例で超音波検査と羊水検査が正常の場合は high-risk pregnancy とみなして胎盤異常の有無に注意し, 厳重な経過観察が必要である.

4. 妊娠12週から19週の MSAFP の中央値と検出された範囲 (以後カッコ内に数値を示す) はそれぞれ 15 (12.0~47.2), 26 (13.8~51.7), 33 (10.2~187.7), 42 (15.6~96.4), 46 (24.5~396.5), 54 (20.4~362.2), 56 (30.6~240.6), 64 (34.7~131.2) ng/ml である. 今回, 最近の文献も参考にして, MSAFP の中央値, MSAFP の異常値例の妊娠経過を検討し, さらにそのスクリーニングの意義, 臨床的評価についても考察した.

Synopsis MSAFP screening program has gradually become widespread. Prenatal diagnosis of fetal anomalies by means of the MSAFP level has become increasingly intergrated into the routine components of obstetric management. During the period from June, 1990 through January, 1991, 516 pregnant women between 12 and 19 weeks' gestation participated in MSAFP screening and there were 532 MSAFP cases including repeat 16 cases for which follow-up data have been completed.

1. Of this population, 5 cases (0.9%) had increased MSAFP (≥ 2.5 MOM). One case was IUFD, one case was twin, one case was Breus' mole, two cases had normal repeat MSAFP levels. Thirty-three cases (6.2%) had low MSAFP ($0.5 \leq$ MOM). One abnormal karyotype (46,XY,16p+) was discovered among twenty-six cases by undergoing amniocentesis (3.8%).

2. Of the four hundred ninety-four cases (92.8%) with a normal MSAFP level, thirty-three (6.9%) had an adverse pregnant outcome. Eight cases were prematurity, eight cases were low birth weight infants, six cases were large-for-date infants, two cases were IUFD, one case was Klinefelter's syndrome, one case had cystic hygroma and one case was had a tracheo-esophageal fistula.

3. A woman with an extremely high MSAFP level, with normal ultrasonography and with normal amniocentesis results should be regarded as a high-risk pregnancy and need further close follow-up to detect placental abnormalities.

4. At 12 week' gestation, the MSAFP values varied from 12.0 to 47.2 (median(M): 15) ng/ml at 13 weeks from 13.8 to 51.7 (M: 26) ng/ml, at 14 weeks from 10.2 to 187.7 (M: 33) ng/ml, at 15 weeks from 15.6 to

96.4 (M: 44) ng/ml, at 16 weeks from 24.5 to 396.5 (M: 46) ng/ml at 17 weeks from 20.4 to 362.2 (M: 54) ng/ml, at 18 weeks from 30.6 to 240.6 (M: 56) ng/ml and at 19 weeks from 34.7 to 131.2 (M: 64) ng/ml.

The purpose of this article is to present the median MSAFP value between 12 and 19 gestational weeks, pregnancy outcome and information on clinical evaluation and counselling in a group of patients with an abnormal MSAFP value with reference to recent literature.

Key words: Maternal serum alpha-fetoprotein (MSAFP) • Median value • Pregnancy outcome • Chromosomal abnormality • Breus' mole

緒 言

近年、胎児異常に関する出生前診断の重要性が増してきた。我々はそのスクリーニングの一つとして母体血中 α -フェトプロテイン (MSAFP) に注目した。MSAFP が低値をとる場合は、Down' syndrome (DS) を主とする常染色体トリソミー¹⁾、Turner syndrome¹⁾²⁾ が知られ、高値をとる場合は中枢神経管欠損 (Neural Tube Defects: NTD) をはじめ、先天奇形、多胎、胎盤異常³⁾、子宮内感染症⁴⁾⁵⁾、低体重児 (Small-For-Date: SFD)⁶⁾、早産⁷⁾、妊娠中毒症 (Pregnancy-Induced Hypertension: PIH)¹⁾、子宮内胎児死亡 (Intrauterine Fetal Death: IUFD)⁸⁾、染色体異常としては DS 以外の trisomy⁹⁾ や三倍体 (Triploidy)¹⁰⁾、母体肝細胞癌合併妊娠¹¹⁾ が知られている。今回、最近の文献も参考にして当院の MSAFP の中央値 (The Median Value)、MSAFP 異常値例の妊娠経過、スクリーニングの意義と臨床的評価について報告する。

研究対象と方法

1990年6月より8カ月間、外来を受診した516人について再検16例を含めて MSAFP を総計532例測定した。検査時の妊娠週数 (表1) は、最終月経、超音波検査補正、基礎体温によつて算出した。

表1 各週数別の例数と MSAFP の値

週数	例数	中央値 (ng/ml)	範囲 (ng/ml)
12	7	15	12.0~47.2
13	42	26	13.8~51.7
14	85	33	10.2~187.7
15	126	42	15.6~96.4
16	122	46	24.5~396.5
17	101	54	20.4~362.2
18	41	56	30.6~240.6
19	8	64	34.7~131.2

年齢は16歳から42歳に分布した (表2)。MSAFP はダイナボット社のキットを用い EIA 法によつて測定した。MSAFP 異常値の判定に用いた中央値は12週から14週は Brumfield et al.¹²⁾、15週から17週は新宅ら¹³⁾、18週は Pritchard¹⁴⁾、19週は丸

表2 年齢と例数

年齢 (歳)	例数
16	1
17	0
18	2
19	0
20	2
21	2
22	3
23	11
24	10
25	26
26	43
27	52
28	59
29	60
30	46
31	38
32	36
33	32
34	29
35	23
36	16
37	12
38	12
39	8
40	3
41	3
42	3

表3 MSAFP異常値の判定に用いた各週数別の例数と中央値

週数	例数	中央値 (ng/ml)	文献
12	25	15.9	
13	38	20.9	12
14	85	28.6	
15	45	43.4	
16	84	62.6	13
17	76	72.5	
18	不明	76.0	14
19	不明	80.0	15

ら¹⁵⁾の報告(表3)を参考にして2.5Multiple of the Median Value(MOM)以上を高値, 0.5MOM以下を低値と判定して行つた prospective studyである。MSAFP 高値例と低値例は羊水穿刺して羊水染色体と AFP を検査した。

研究結果

MSAFP 高値は5例(0.9%), 低値は33例(6.2%)となり, 正常値は494例(92.9%), 再検したのは16例であつた(図1)。12週から19週の中央値と範囲は表1のごとくになつた。MSAFP が高値を示した5例の内訳は超音波検査にて胎児死

亡1例, 双胎1例, 正常3例であつた。正常3例のMSAFPを再検したところ2例は正常化した。高値が持続した1例は, 35歳の妊婦で2回経妊, 2回経産, 羊水検査は正常であつたが, 経過を追つたところ, 超音波検査にて胎盤腫瘍の増大がみられ, 36週5日で Intrauterine Growth Retartation (IUGR), 羊水過少, 胎盤機能低下, 胎児仮死などのため, 緊急帝王切開となつて1,928gの生児を得ている。胎盤の病理所見は広範囲絨毛膜下血腫 (Massive subchorionic hematoma, いわゆる Breus' mole) を示した(表4)。MSAFP が低値を示した33例中, 26例は羊水検査を行つたところ, Brock et al.¹⁶⁾の報告で妊娠週数別羊水 AFP の平均値より-2SD以下を低値とすると, 羊水中 AFP 低値は4例にみられたが染色体異常はなかつた。羊水 AFP 値が正常の22例中, 染色体異常を示したのは33歳の経産婦の1例(3.8%)のみで, 46, XY, 16p+であつた(表5)。MSAFP が正常値を示した494例中, 異常妊娠経過を示したのは33例(6.7%), 内訳は早産8例, SFD 8例, LFD 6例, 妊娠中毒症6例, IUFD 2例, 染色体異常1例(42歳の Klinefelter's syndrome), 嚢胞性リンパ管腫 (Cystic hygroma) 1例, 気管食道瘻1例な

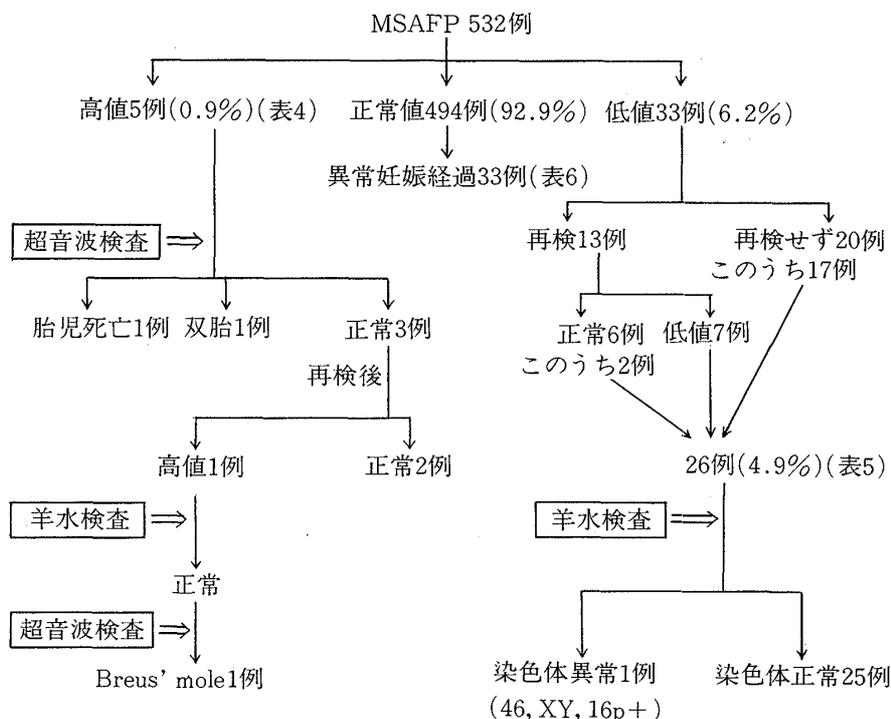


図1 スクリーニングの結果

表4 MSAFP 高値5例と妊娠結果

症例	年齢	週数	MSAFP 値 (ng/ml)	MOM	検査所見		妊娠結果
					超音波	羊水染色体と AFP	
1	38	17	293.6	4.0	胎児死亡	未検査	胎児死亡
2	32	18	240.6	3.2	双胎	未検査	38週1日にて正常分娩 2,450g と 3,012g
3	35	16	396.5	6.3 再検後 5.0	胎盤腫瘍	正常	36週5日で IUGR, 羊 水過少, 胎盤低下, 胎 児仮死のため緊急帝王 切開となる。 1,928g, Apgar 7点。 胎盤の病理診断は Breus' mole.
4	35	14	187.7	6.6 再検後 1.0		未検査	正常
5	32	12	47.2	3.0 再検後 1.0		未検査	正常

どがみられた (表6)。

考 察

MSAFP は欧米では主に中枢神経管欠損 (NTD) のスクリーニングに使われているが, 日本では普及度がまだ広くない。一般には MSAFP が高値を示す割合は 1.7% で, 再検後もなお高値は 1.2% といわれ⁹⁾, 低値は 2.5% といわれているが⁹⁾ (表7), 今回の成績では高値は 0.9%, 低値は 6.2% あつた。これは判定に用いた中央値が 16 週以後高かつたためと思われる。今後, 12 週から 19 週の当院における中央値をそれぞれ 15, 26, 33, 42, 46, 54, 56, 64 ng/ml としたい (表1)。

Hook によれば¹⁷⁾ 母体年齢と染色体異常の関係は出生 1,000 人に対して染色体異常児は 30 歳以下では約 2 人, 30 歳では 2.6 人, 35 歳では 5.6 人, 40 歳では 15.8 人, 45 歳では 53.7 人という。また, 今回スクリーニング中にみられた 46, XY, 16p+ は 33 歳であり, この出生危険率は 1,000 人に対して 0.2 人と全年齢を通じて大差はないが, 42 歳で Klinefelter's syndrome を出生する危険率は 1,000 人に対して 2.7 人であり, 35 歳以下と比較すると 5 倍高くなると報告している。

一般的には, MSAFP が高値 (2.5MOM 以上) を示すとき, 大部分 (82.5%) は 2.5 から 5.0 MOM に分布し, MSAFP 高値のとき 23% に異常妊娠経過がみられ, 26 週以後の IUFD が 9.1%, 先天奇形

が 11.6% (NTD 7.6%, 腹壁破裂 1.9%, 腎奇形 1%, 心奇形 0.3%), 羊水過少が 1.4%⁹⁾ (表8), 染色体異常が 0.87% (性染色体異常 34%, DS 以外の trisomy 21%, 均衡型転座 21%, 三倍体 7%) であつた⁹⁾ (表7)。超音波検査で胎児の外見上が正常なら, 染色体異常は 0.61% となる (表8)。これは 35 歳の妊婦が染色体異常を有する危険率と同じである¹⁸⁾ ことから考えて, MSAFP 高値例でも羊水検査を行つた方がよいと思われる。また, 超音波検査と羊水検査の両方が正常である割合は 77% であり, このとき 27% に異常妊娠経過がみられ, 低体重と早産が 11.3%, 26 週以後の IUFD が 7.2%, 先天奇形が 3.4%, 羊水過少が 2.0%, PIH が 1.8%, 胎盤早期剝離が 1.1% である⁹⁾。逆に超音波検査で胎児に異常があれば, 染色体異常は 15% みられる¹⁹⁾ (表8)。今回, 高値を示した Breus' mole の成因は不明だが, 約 2,000 例の分娩に 1 例の頻度といわれ, 児の予後は不良である²⁰⁾。高値になる機序としては, 胎盤血腫のため, 欠損が生じて絨毛間の毛細血管の破綻をきたし, 経胎盤的に胎児母体間輸血が起こるためであろう²¹⁾。この例のように MSAFP が高値, 羊水 AFP と染色体検査が正常の場合には high-risk pregnancy とみなし厳重に経過観察し, 超音波検査で胎盤腫瘍の有無について調べるべきであり, IUGR と胎児仮死を早めに発見するように対処すべきである。また,

表5 MSAFP 低値26例の羊水検査の結果

例数	年齢	週数	MSAFP	MOM	再検の結果	羊水染色体	羊水 AFP
1	26	15	18.5	0.42	L	N	9,610
2	26	19	34.7	0.43	U	N	5,450
3	32	16	27.3	0.59	U	N	11,400
4	28	17	36.0	0.49	U	N	8,490
5	28	15	20.0	0.46	L	N	7,276
6	29	16	24.5	0.39	U	N	7,200
7	27	17	33.8	0.46	U	N	10,944
8	32	14	20.1	0.46	N	N	6,940
9	32	14	10.2	0.35	L	N	<u>4,250</u>
10	28	16	30.1	0.48	L	N	5,490
11	34	17	31.4	0.43	N	N	6,860
12	28	17	20.4	0.28	U	N	<u>4,050</u>
13	33	17	35.1	0.48	U	N	9,969
14	42	15	20.4	0.47	U	N	6,093
15	31	14	18.0	0.47	U	N	7,938
16	28	17	31.9	0.44	U	N	7,343
17	30	18	35.9	0.47	U	N	<u>4,840</u>
18	26	15	28.9	0.39	U	N	9,010
19	33	15	20.4	0.47	U	N	7,716
20	25	16	28.5	0.45	U	N	6,680
21	28	17	25.7	0.35	L	N	<u>4,413</u>
22	26	15	20.0	0.46	L	N	7,722
23	33	15	20.9	0.48	U	AN	12,204
24	33	17	31.3	0.43	U	N	7,676
25	30	16	30.0	0.47	U	N	13,300
26	30	14	13.0	0.45	L	N	12,820

U: 未検査, L: 低値, N: 正常 AN: 異常 (46, XY, 16p+)

二重下線: 低値を示す

表6 MSAFP 正常値中の異常妊娠結果

妊娠結果	例数	MOM
早産	8	0.69~1.81
SFD	8	0.52~1.35
LFD	6	0.67~1.14
妊娠中毒症 (H)	6	0.86~1.2
IUFD	2	1.09, 2.25
Klinefelter's syndrome (47XXY)	1	0.8
Cystic hygroma	1	0.67
気管食道瘻 (C型)	1	1.65
合計	33	

MSAFP が8MOM 以上の著しい高値は MSAFP スクリーニング中の0.1%を占め、高値群の4.1%の頻度にみられる²²⁾。この場合85%が異常妊娠経過をとり、先天奇形43% (NTD 28%, 腹壁破裂14%, 三倍体1.5%), 20週以前の IUFD29%²³⁾, 胎盤異常15.9% (塞栓が9.0%, 部分胎状奇胎2.3%, 胎盤後血腫2.3%, 胎盤血管腫2.3%) がみられ奇形2.4%, 生児が得られるのは35%のみと報告されている²²⁾ (表8)。

今回、532例中、双胎が1例 (0.2%) あり、一般的に双胎は MSAFP スクリーニングの約0.3%にみられ⁹⁾, 高値を示した中の15.3%といわれている²⁴⁾。双胎の MSAFP の中央値は単胎の2から

表7 MSAFP 異常値の頻度と染色体異常

MSAFP	高値 (2.5MOM 以上)	低値 (0.5MOM 以下)
A. 頻度		
1. スクリーニング検査	1.7%	2.5%
2. 再検後	1.2%	
B. 染色体異常		
1. DS	0%	46%
2. DS 以外の trisomy	21%	7.6%
3. 均衡型転座	21%	0%
4. 非均衡型転座	0%	15%
5. 性染色体異常	34%	23%
6. 三倍体	7%	7%
文献	9	1

表8 MSAFP 高値と異常妊娠経過とその臨床的評価

検査	MSAFP 高値	MSAFP の著しい高値 (8MOM 以上)	超音波検査正常	超音波検査及び羊水検査正常	超音波検査異常
A. 頻度	1.7%	0.1%		77%	
B. 染色体異常	0.87%		0.61%		15%
C. 異常妊娠経過	23%	85%		27%	
1. 20週以前の IUFD		29%			
2. 26週以後の IUFD	9.1%			7.2%	
3. 先天奇形	11.6%	43%		3.4%	
a. NTD	7.6%	28%			
b. 腹壁破裂	1.9%	14%			
c. 腎奇形	1.0%	2.4%			
d. 心奇形	0.3%				
4. 三倍体		1.5%			
5. 胎盤異常		15.9%			
a. 塞栓		9.0%			
b. 部分胎状奇胎		2.3%			
c. 後血腫		2.3%			
d. 血管腫		2.3%			
e. 胎盤早期剝離				1.1%	
6. 羊水過少	1.4%			2.0%	
7. PIH				1.8%	
D. 低体重と早産				11.3%	
E. 双胎	15.3%				
文献	9	22	18	9	19

2.5倍といわれている²⁵⁾ので双胎の高値は5から6.25MOM以上となる。

Redford and Whitfield²⁶⁾の報告によると双胎の場合 MSAFP が2MOM 以下を示したのは31%を占め、このときは児の予後はよい(長期周産期死亡率32/1,000)。一方、双胎の MSAFP が4MOM 以上を示したのは6.7%しか占めないが、長期周産期死亡率(384/1,000)の著しい上昇がみられ、平均出生体重はそれぞれ1,963gと1,523g、平均出生週数は32週4日であると報告している。我々の双胎の症例では MSAFP は3.2MOM であり、38週

1日に正常分娩となり2,450gと3,012gの生児を得ている(表4)。今回の報告でみられた低値を示した33例中、26例に羊水検査を施行したところ、染色体異常が1例(3.8%)みられた。Drugan et al.によれば¹⁾MSAFP 低値では、染色体異常は1.1%といわれ、内訳はDS 46%、性染色体異常23%、非均衡型転座15%、三倍体7%、18-trisomy 3.8%、13-trisomy 3.8%と報告している(表7)。MSAFP 高値と大きく違い、染色体異常はDSと非均衡型転座が主であることに注目したい。DSにみられる MSAFP 低値の原因は児の肝臓にお

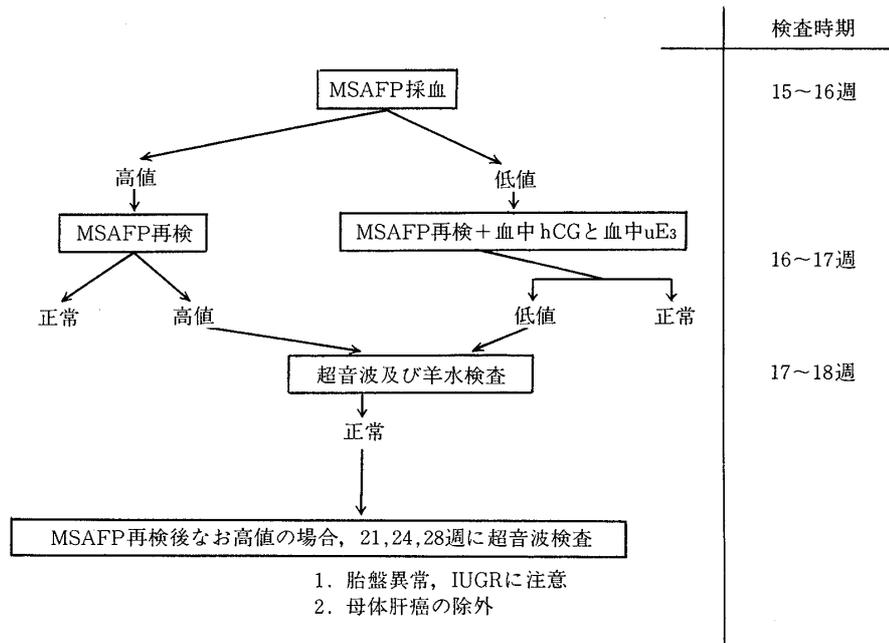


図2 MSAFP異常値のFOLLOW-UP

けるAFP生成の低下によると思われる²⁷⁾。また, Knight et al.²⁸⁾によればMSAFP低値のみのスクリーニングではDSの20%のみしか検出できず, しかも偽陽性が多く, 患者に必要な以上の不安を与える危険があるという。したがって今後より効率のよいスクリーニングを行うために, Hershey et al.²⁹⁾による提案にみられるように一律に低値を0.5MOM以下とするのではなく, 年齢に応じたcut-off値を考慮に入れることが必要であると思う。さらに, 検出率を上げるため血中のhCGや血中Unconjugated Estriol (uE₃)を加えた三者test (Triple test)³⁰⁾³¹⁾を検討してゆくべきであり (図2), この三者testを用いることによつてDSの60%が検出できる報告もある³²⁾。その他, 注目すべき簡便法として母体血中hCGを反映するといわれる尿中hCG beta-core fragment (beta-CF)³³⁾は今後, 胎児異常の出生前スクリーニングに有望と思われる。

文 献

1. Drugan A, Dvorin E, Koppitch FC III. Counseling for low maternal serum alpha-fetoprotein should emphasize all chromosome anomalies, not just Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 271-274
2. Winston YE, Horger III EO, Dorsten JPV.

Low serum alpha-fetoprotein level and sex chromosome monosomy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 186-187

3. Burton BK. Elevated maternal serum alpha-fetoprotein (MSAFP), interpretation and follow-up. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 31: 293-305
4. Carrington D, Gilmore D, Whittle MJ. Maternal serum alpha-fetoprotein-A marker of fetal aplastic crisis during intrauterine human parvovirus infection. *Lancet* 1987; 1: 433-435
5. Katz VL, Cefalo RC, McCune BKM. Elevated second trimester maternal serum alpha-fetoprotein and cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 1986; 65: 580-581
6. Brock DJH, Barron L, Raab GM. The potential of midtrimester maternal plasma alpha-fetoprotein measurement in predicting infants of low birth weight. *Br J Obstet Gynecol* 1980; 87: 8585
7. Hamilton MPR, Abdalla HI, Whitfield CR. Significance of raised maternal serum alpha-fetoprotein in singleton pregnancies with normally formed fetuses. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 465-470
8. Mwambingu FT. Association between unaccountably high maternal serum alpha-fetoprotein and increased fetal risk. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64: 275-276
9. Crandall BF, Robinson L, Grau P. Risks associated with an elevated maternal serum alpha-fetoprotein level. *Am J Obstet Gynecol*

- 1991; 165: 581—586
10. *O'Brien WF, Knuppel RA, Kousseff B.* Elevated maternal serum alpha-fetoprotein in triploidy. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 994—995
 11. *Goldberg I, Hod M, Katz I.* A case of hepatocellular carcinoma in pregnancy detected by routine screening of maternal alpha-fetoprotein. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991; 70: 241—242
 12. *Brumfield CG, Cloud GA, Davis RO.* The relationship between maternal serum and amniotic fluid alpha-fetoprotein in women undergoing early amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 63: 903—906
 13. 新宅裕子, 高林俊文, 佐々木祐之. 母体血中 alpha-fetoprotein による胎児染色体異常 screening. *日産婦誌* 1989; 41: 185—190
 14. *Pritchard JA.* *Williams Obstetrics*, 16th ed., Norwalk Connecticut USA; Appleton Century Crofts 1980; 343
 15. 丸 宏昭, 島由美子, 沼口正英. 妊婦人血中, 羊水中 alpha-fetoprotein (AFP) 値の推移に関する検討. *日産婦関東連合* 第 50 号, 9 月, 1988
 16. *Brock DJH, Scrimgeour JB, Nelson MM.* Amniotic fluid alpha-fetoprotein measurements in the early prenatal diagnosis of central nervous system disorders. *Clin Genet* 1975; 7: 163—169
 17. *Hook EB.* Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 282—285
 18. *Watson WJ, Chescheir NC, Katz VL.* The role of ultrasound in evaluation of patients with elevated maternal serum alpha-fetoprotein: A review. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 123—128
 19. *Eydoux P, Choiset A, Le Porreir N.* Chromosomal prenatal diagnosis: Study of 936 cases of intrauterine abnormalities after ultrasound assessment. *Prenat Diagn* 1989; 9: 255—268
 20. 栗下昌弘, 林 明澄, 神津 弘. 母体血中 alpha-fetoprotein 高値を示した Breus' mole の 1 例. *日産婦東京会誌* 1991; 40: 351—354
 21. *Thomas RL, Blakemore KJ.* Evaluation of elevations in maternal serum alpha-fetoprotein: A review. *Obstet Gynecol Surv* 1990; 45: 269—283
 22. *Killam WMP, Miller RC, Seeds JW.* Extremely high maternal serum alpha-fetoprotein levels at second-trimester screening. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 257—261
 23. *Nelson LH, Bensen J, Burton BK.* Outcomes in patients with high maternal serum alpha-fetoprotein levels. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 572—575
 24. *Milunsky A, Alpert E.* Results and benefits of a maternal serum alpha-fetoprotein screening program. *JAMA* 1984; 252: 1438—1442
 25. *Ghosh A, Woo JSK.* Prognostic significance of raised serum alpha-fetoprotein levels in twin pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1982; 88: 817—820
 26. *Redford DHA, Whitfield CR.* Maternal serum alpha-fetoprotein in twin pregnancies uncomplicated by neural tube defect. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 550—553
 27. *Kronquist KE, Dreazen E, Keener SL.* Reduced fetal hepatic alpha-fetoprotein levels in Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1990; 10: 739—751
 28. *Knight GJ, Palomaki GE, Haddow JE.* Use of maternal serum alpha-fetoprotein measurements to screen for Down's syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 31: 306—327
 29. *Hershey DW, Crandall BF, Purdue S.* Combining maternal age and serum alpha-fetoprotein to predict the risk of Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 177—181
 30. *Mancini G, Perona M, Dall'amico D.* Screening for fetal Down's syndrome with maternal serum markers—An experience in Italy. *Prenat Diagn* 1991; 11: 245—252
 31. *Sheldon TA, Simpson J.* Appraisal of a new scheme for prenatal screening for Down's syndrome. *BMJ* 1991; 302: 1133—1136
 32. *MacDonald ML, Wagner RM, Slotnick RN.* Sensitivity and specificity of screening for Down syndrome with alpha-fetoprotein, hCG, unconjugated estriol, and maternal age. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 63—68
 33. *Norman RJ, Buck RH, Medeiros SFD.* Measurement of human chorionic gonadotrophin (hCG) indications and techniques for the chemical laboratory. *Ann Clin Biochem* 1990; 27: 183—194

(No. 7230 平 4・6・12 受付)