信州医誌，24(2)：83～90，1976

# 綜　説

# 産婦人科領域における α-fetoprotein の研究

福田　透　上田典胤
信州大学医学部産科婦人科学教室（主任：岩井正二教授）

# STUDIES ON α-FETOPROTEIN IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Toru FUKUTA and Noritane UEDA
Department of Obst. and Gynec., Fuculty of Medicine,
Shinshu university
(Director : Prof. S. Iwai)

Key words：α-フェトプロテイン（α-fetoprotein）
ラジオインムノアッセイ（Radioimmunoassay）
HPL（Human Placental Lactogen）
ヒト絨毛性ゴナドトロピン（Human Chorionic Gonadotropin）

## Ⅰ．はじめに

近年 α-Fetoprotein が各方面で注目を集めつつあるが，産婦人科領域でも興味ある検討成績が報告されている。我々も現在 α-fetoprotein の2～3の臨床応用につき検索中であるが，今日迄の産婦人科領域における研究概要などにつき，少しく展望したいと思う。

## Ⅱ．α-Fetoprotein の研究経過

α-Fetoprotein（以下 AFP と略）は1944年 Pederson[1]の仔牛血清中における発見に始まり，1956年には Bergstrand[2]が人胎児血清中でアルブミンと $\alpha_1$ グロブリン間に易動度をもつ蛋白（Substance X）として証明するに至った。更に1963年には Abelev[3]によりマウスの移植肝癌との関連性が推測され，ついで翌年 Tatarinov[4]がヒト原発性肝癌患者の血清中での証明を発表するに及び，俄然衆目を集めるようになった。以来多くの研究が行われてきたが，測定法などの面から実際臨床へのフィードバックについては，暫時著しい進展はみられなかった。名称も，$\alpha_1$-fetoglobulin, embryospecific α-globurin, $\alpha_1$-fetoprotein などと，夫々研究者による呼称が使用されていたが，1969年に至り，UICC で初めて今日の如く α-fetospecific serum protein 通常名 α-fetoprotein と呼ぶことが申し合わされ，近年では測定法の急速な進歩（特に RIA 法の開発）に伴って，検査意義が各方面で確認されつつある。

## Ⅲ．AFP の物理化学的性格

1972年西ら[5]により詳細な検討が行われ，分子量64,400，沈降定数4.55，等電点4.7，窒素含量14.4%，糖2～3%，硫黄含量1.7%などの点が明かにされ，又アミノ酸配列なども確認された。又興味深いのは，成熟動物を同種の AFP で免疫しても，抗体産生がみられない所謂免疫学寛容の成立がみられることであるが，その生物学的意義については今日も尚未解明の点が多い。

全体的に血清アルブミンに近似しており，動物実験などの成績から，恰も Hb（F）が出生後 Hb（A）に切り換わるように，アルブミンの胎生型として考えられるのではとの見解が出されている。

## Ⅳ．AFP の産生部位

主として胎児臓器や胎児附属物，妊産婦，肝癌，卵巣癌症例などについて検討が行われてきたが，現在迄確認或いは推測されている部位としては，胎児肝，

Yolk sac[6]，胎児の胃腸粘膜，胸腺[7]，肝癌細胞[8]の他，胎盤絨毛基質[9]，胎児性成分を有する卵巣癌細胞などがある。妊産婦血清や羊水中（妊産婦血清よりも高値）の AFP は共に胎児由来との考え方が現在では強い。

## Ⅴ．AFP の測定法

測定法の改善，特に RIA 法の汎用に伴って AFP の臨床的価値は著しく増大するに至った。主要な測定法の比較は表1の如くであり，感度の面よりは RIA 法と HAR 法が，時間の面では免疫電気浸透泳動法が勝れていると思われる。

特に RIA 法は，①定量性のあること　②90%以上の信頼性があること　③感度が 10ng/ml と最も良好などの長所があるが，①所要時間が長いこと　②操作が複雑であること　③計測装置などの特殊装置が必要なこと　などの欠点がある。これに対し HAR 法は，①所要時間が2時間と適当である　②操作が簡便である　などで優れているが，①感度が 200ng/ml 程度と RIA 法の $^1/_{10}$ であること　②定量性がないこと　などの欠点があり，免疫電気浸透泳動法も感度が 3μg/ml という点に問題がある。従って現時点では研究的な追求には RIA 法を，又スクリーニング的な意味で HAR 法を症例により適宜応用すべきであると考えられる。

尚各種疾患の AFP の最高値などは表2[11]のようであるから，この成績を念頭におき，更に各測定法の長短をよく知って実際に実施していくことが肝心である。

## Ⅵ．産婦人科領域における AFP の研究

AFP が今日のように臨床面で重視されるようになったのは，いうまでもなく原発性肝癌患者における研究成果の結果である。即ち RIA 法によれば80%以上〔最高値 1,000mg/dl〕に AFP は陽性で，0.2mg/dl 以上の場合には原発性肝癌と診断してもまず誤診例は少いとされ，又病状の消長を良く反映するとされている。その陽性化の理由としては，肝細胞に〝先祖帰りの現象〟がみられる為 AFP 産生能が出現するなどの説が出されている。

胎児肝が最も重要な産生部位であるとの確認がされてからは，産婦人科領域でも注目を集め，微量定量法の確立と相待って近年興味ある研究成績が続出しつつある情況である。

### A．母体血清中の AFP

正常妊産婦の血中での AFP 陽性が確認されたのは比較的最近であり[12]，それ迄はW氏反応と同様に肝癌診断時の偽陽性例という面で注目されていたにすぎない。もっとも当初の Alpert[13]や永森[14]らの証明報告については，当時の測定法の正確性の面より，真の AFP であったのか疑問が持たれている。Foy[15](1970)は免疫拡散法で20例中7例の妊婦で（+）と報告し，この時には妊婦自身の産生との見解を出している。

その後 Seppälä[12](1972)，佐藤[16](1973)，水谷[17](1073)，Ishiguro[18](1973)，友田[19](1975) などの検討が相次いで出され，次第に妊産婦における AFP 動態が明らかにされつつある。

我々が信大分娩部に来院した妊産婦を対象に測定した週数別のパターンは，図1のようである。即ち，妊娠3カ月末より出現し，8ケ月でピークに達し，分娩前に低下の傾向がみられている。

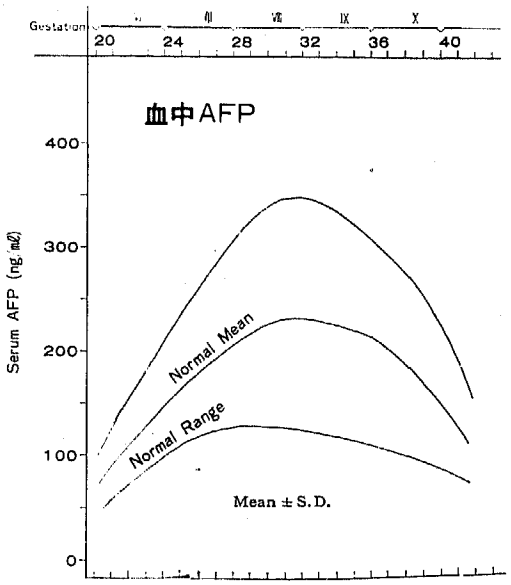


図1　妊婦血中 α-fetoprotein の標準曲線

このパターンは後述の胎児，羊水のパターンとの間に明らかに〝ズレ〟があり，胎児の産生力や胎盤透過性など多くの複雑な諸因子が関与していることが推測される。

云う迄もなく，胎児自体の AFP の計測が最も正確と考えられるが，現実には検査材料の採取が妊娠中は不可能であり，結局母体血か羊水に頼らざるを得ないことからも，前述の〝スレ〟の真の原因については，

表 1　α-fetoproten 測定法の比較

| 測定法 | 感度 | 定量性 | 所要時間 | 手技 |
|---|---|---|---|---|
| 二重拡散法 | 10μg/ml | 無 | 24時間 | 易 |
| 電気免疫拡散法 | 10μg/ml | 有 | 2時間 | 難 |
| 免疫電気浸透泳動法 | 3μg/ml | 無 | 20分 | やや難 |
| 一元平板免疫拡散法 | 3μg/ml | 有 | 24時間 | 易 |
| 赤血球凝集反応 | 200ng/ml | 無 | 2時間 | 易 |
| ラジオイムノアッセイ法 | 10～20ng/ml | 有 | 2～3日 | やや難 |

表 2　各種疾患の血清 α-fetoprotein

| 診断名 | $\alpha_f$ 陽性率(%) MO法 SRID法 | $\alpha_f$ 陽性率(%) RIA法 | 血清 $\alpha_f$ 最高値 | 血清 $\alpha_f$ 値動態，その他の備考 |
|---|---|---|---|---|
| 正常成人 | 0 | 0 | (−) | |
| 原発性肝癌 | | | | 血清 $\alpha_f$ 0.3mg/dl 以上の場合原発性肝細胞癌と診断しても誤診例はきわめて少ない。 |
| 肝細胞癌 | 70−85 | 85−95 | 1,000mg/dl | 病状の悪化にともない血清 $\alpha_f$ 値は急増する。制癌剤効果と血清 $\alpha_f$ 値の変動に相関がある。 |
| 胆管細胞癌 | 0.0 | ? | ? | 血清 $\alpha_f$ は治療効果の指標となる。 |
| 肝硬変症 | 0.0 | 20−50 | 500ng/ml | 血清トランスアミナーゼまたはＴＴＴ異常値の時 $\alpha_f$ 陽性のこと多い。長期持続 $\alpha_f$ 陽性症例がある。 |
| 肝炎 | 0.0 | 20−50 | 0.3mg/dl | 血清 $\alpha_f$ はトランスアミナーゼ増加期に出現，減少期の初期に最高となり肝炎の回復にともない減少する。(急性肝炎) |
| 劇症，亜急性肝炎 | 0.0 | 70−85 | 0.3mg/dl | 血清 $\alpha_f$ 値 0.1mg/dl 以上を示す時予後良好。(劇症，亜急性肝炎) |
| 急性肝炎 | 0.0 | 20−50 | 1,000ng/ml | 小児肝炎は血清 $\alpha_f$ 値 0.3mg/dl 以上で $\alpha_f$ 陽性例がしばしばある。 |
| 慢性肝炎 | 0.0 | 10−40 | 1,000ng/ml | 血清 $\alpha_f$ 値の動態は急性肝炎と同様の経過をとる。活動型で $\alpha_f$ 陽性例は血清 $\alpha_f$ が 50ng/ml 以上，非活動型はそれ以下。(慢性肝炎) |
| 活動型 | 0.0 | 50−60 | 1,000ng/ml | |
| 非活動型 | 0.0 | 20−50 | 50ng/ml | |
| 転移性肝癌 | 0.0 | 25−40 | 1,000ng/ml (10mg/dl) | 特に消化器が原発巣の時高率に $\alpha_f$ 陽性，血清 $\alpha_f$ の存在は一過性のこと多い。胃癌で高値を示す。 |
| 胎児性癌 | 25−50 | ? | 20mg/dl | 睾丸，卵巣，後腹膜，骨盤腔の悪性奇形腫の約50%に $\alpha_f$ 陽性。 |
| 非肝転移悪性疾患 | 0.0 | 5−10 | 500ng/ml | 消化器癌特に胃，膵癌に $\alpha_f$ 陽性率が高い。血清 $\alpha_f$ 陽性は一過性のことが多い。 |
| 良性疾患 | 0.0 | 0−2 | 100ng/ml | $\alpha_f$ 陽性はきわめて稀，先天性胆道閉塞症に陽性例を見る。 |
| 妊婦 | 0.0 | | 500ng/ml | 妊娠3～4カ月以降微量 $\alpha_f$ が存在。8カ月で最高。分娩前やや減少。産後急減3週後陰性化。 |

MO 法：ミクロウクタロニー法
SRID 法：一元平板免疫拡散法
ＲＩＡ法：ラジオイムノアッセイ法

$\alpha_f$：0.1mg/dl＝1,000ng/ml
(　)：胃癌で高値を呈する場合

今後更に検討が進められるべきである。

現在迄の成績では，母体自体の産生ではなく，胎児産生の AFP が経胎盤又は経羊水的に移行したものとの考えをとる人が多い。その理由としては，

1. 母体血と臍帯血との間に相関のあること
2. 胎児不在の胞状奇胎や破奇などでは陰性であること
3. 分娩直後（分娩より2時間以内）は1次的に上昇するが，その後急速に減少すること
4. 福島等[9]の絨毛基質で（+）との報告もあるが，佐藤等[16]は胎盤における AFP の産生には否定的であること

などがあげられる。

尚産褥での生理的半減期は3～5日（佐藤[16]2.96日，Seppälä[12] 5日など）で，血中蛋白としては比較的早いことが注目される。

母体血中の AFP 動態についての成績では，fetal distress[20][21]，流産[16][22][23][24]，絨毛性腫瘍[16][25]に関連するものが多い。即ち絨毛性腫瘍，特に胞状奇胎の細別面における応用の他，流産例では予後不良例では高値，良好例では正常値を示し，更に子宮内胎児死亡例では死亡前に高値（一応 820ng/ml 以上では危険，1075ng/ml 以上では全例死亡など）を示す例が多く[20]，死亡と共に減少することが認められており，我々の経験した症例の推移パターンは，図2のようである。佐藤[16]は死亡による胎児肝や胎児組織の autolysis による AFP の放出と，母体への移行量の増加を推測しているが，後述のように胎児成長代謝過程に AFP が何等かの役割を果たしている可能性ありと考えると，危機に頻した胎児救急状態改善のための産生増大も考えられるのではなかろうか。

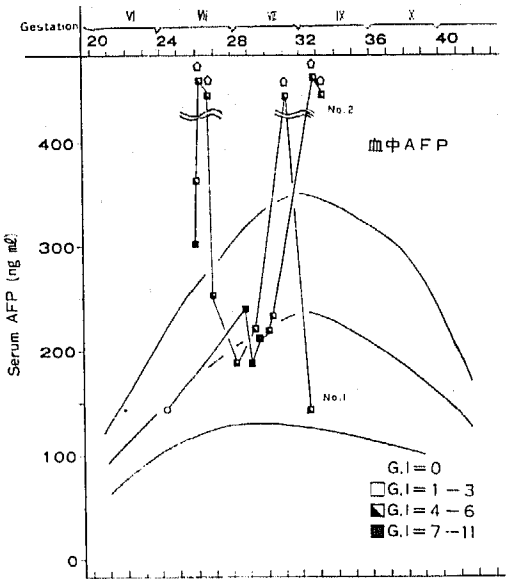


図 2　妊婦血中 α-fetoprotein（胎児死亡例）

その他 Rh 不適合妊娠では高値を示し，その著明な上昇は胎児の重篤な影響を予測されるとの Seppälä[26]の報告や，水谷[16](1973) の高血圧症例における AFP 動態（高値を示す）の観察も参考となる点が多い。

Seppälä[20](1973)，八木[27](1974)，友田[19](1975) 等は中毒症例ではやや高値或いは低値を示す傾向ありと述べているが，我々の現在迄の成績では，重症中毒症例では比較的早期より低値を示す傾向を認めた。後述の HPL との関連性でもみられるように，中毒症における胎内発育に対する影響解明の，一つのアプローチとし得る可能性のあることは真に興味深い。

婦人科領域では，germ-cell に由来する Teratoma（悪性例）で，肝癌例よりも低値ではあるが陽性例のみられることは，絨毛性腫瘍が陰性であることと共に重要な事実である。

更に末梢血のみでなく Seppälä 等 (1972) は直接採取した流産例の子宮出血中からも AFP を測定し，予後不良例では有意に高値であったと報告している[24]。

B．胎児血中の AFP

Tatarinov[28] (1965)，Gitlin[29] (1966) 等の成績では，図3[29]のようであり，即ち胎生の6.6週頃から陽性となり，13週頃には 280mg/dl とピークに達した

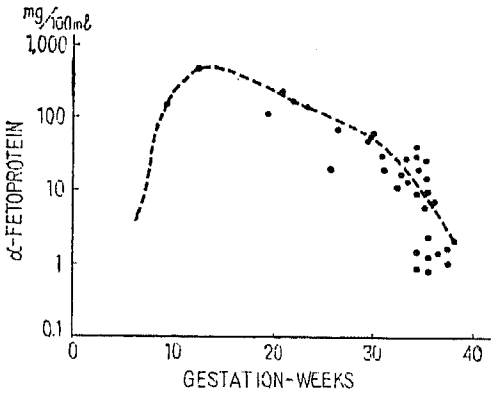


図 3　胎児血中の α-fetoprotein の動態

後19週まではプラトーの状況を続け，21週前後より減少，40週では極めて低値となる。

胎児の有無や生死などと密接な平衡関係がある上に，週数による興味あるパターンを示す事は，胎児成長代謝過程との間に，何等かの関連性のあることを充分に推測させるものがある。かかる面では，出生前の胎児自体の AFP の動きを如何に促えるかが今後の一つの課題といえるが，羊水のパターンが胎児パターンと近似していることから，現状では羊水の面よりのアプローチがなされている。

出生後は，臍帯血の採取が可能となることから，AFP のみならず，各種の蛋白や肝機能などの精査も可能であり，従って retrospective ではあるが成熟度や胎令の評価などへの応用に興味がある。即ち Hyvarinen[30](1973) は満期産の場合には，未熟産 (premature) に比して AFP の値は低く，IgG とアルブミンについては高値を示す傾向があり，特に IgG/AFP の対数比は，極めて胎令と密接な相関ありと報告している。

Bergstrand[31]等も男児の方が女児よりも高値を示すことと共に，AFP については premature の AFD, SFD と term の AFD, SFD との間には，明らかな有意差があり，アルブミンや総蛋白についても同様の傾向を認めている。

本邦では増田[32]が臍帯血 AFP と生下時体重（負の相関あり），在胎週数，生後のビリルビン値などと相関ありと述べているが，これに対し尾辻[33](1973)，友田[18](1975) は生下時体重との間には正の相関ありとの結論を出している。

尚出生後は約7カ月頃迄 AFP は陽性と報告されている。

C．羊水中の AFP

Gitlin[29](1966) が羊水中で初めて AFP を確認したが，その起源については妊娠初期では胎児尿，妊娠末期では母体循環からの由来（末期羊水では胎児尿中よりも羊水の方が高値）と推測されている。

その週数別の動態は図4[34]のようで，漸減傾向を示し（中期 2800～2600ng/ml，末期 15～535ng/ml）母体動態とは著明な差があり，どちらかと云えば胎児のパターンに似ている。

羊水は中期以降は採取が可能となることから，母体血と共に絶好の材料となり，母体血よりは胎児動態を一段とよく反影するのではと考えられる。

Seppälä[34](1972) は羊水中の AFP が 185ng/ml 以下の時には胎令が37週に達していると述べているが，切迫仮死や子宮内胎児死亡時の変動については明らかにしていない。

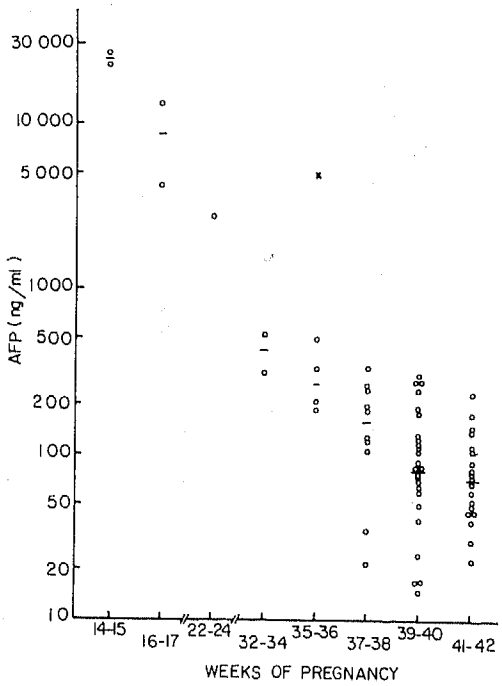


図 4　羊水中の α-fetoprotein 動態

Milunsky[35], Randle[36]などは，無脳児や開放性の Spina bifida では高値を示し，死亡すると更に上昇傾向をみるとしており，先天奇形の診断に有用としているが，高値を示す理由については尚不明である。

又生下時体重との間に，Seppälä[34]は負の相関ありと述べている。

D．胎盤中の AFP

佐藤[16]は10カ月分娩直後の胎盤組織の incubation medium 中に，15ng/gr と少量ではあるが陽性であるのに対し，cell culture mediun 中では陰性であることから，胎盤の AFP は所謂"持ち込み"と解すべきで，胎盤自体での産生はないと解釈している。

福島[9]は絨毛上皮細胞中では陰性であるが，基質部分では活性（＋）と報告している。

E．他の検査所見との関連

1．HPL 値との関連

HPL は胎盤機能の一指標として今日注目されているが，①乳腺発育促進　②代謝調節ホルモン　の2つの生物学的作用のあることが確認或いは推測されてい

る。特に②の作用は重要で，母体への作用に基き関接的に胎児の発育に対して極めて有意義な同化資料を提供すると考えられる。従って HPL の検査は胎監機能不全に基く胎児発育不全の予防や，分娩時ストレスに対する為の多量の糖質と脂質の胎児への蓄積作用の促進，などへの応用が期待されている（図 5[37]）。

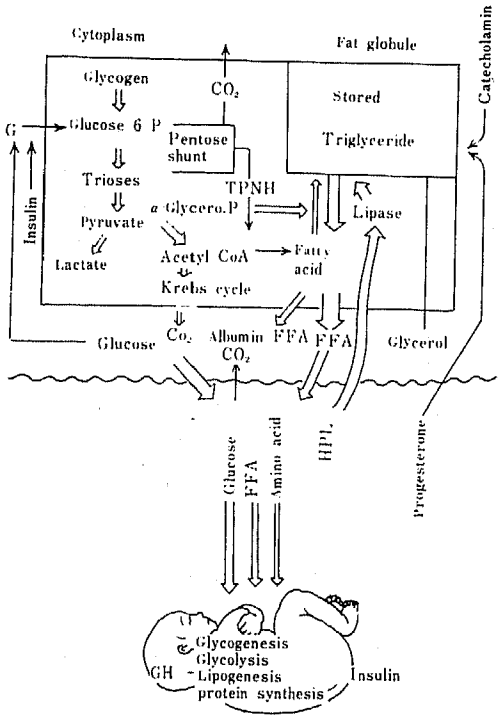


図 5　ヒト胎盤ラクトーゲンの胎児胎盤体系における意義

このような面で HPL については以前より生下時体重や胎盤重量との関係について検討が進められて来たが，更に AFP 値との関連についても近年興味ある追求が行われている。

即ち佐藤[16](1973) は両者間に正の相関がみられ，AFP/HPL 比から feto-placental function の推察可能としているが，友田[19](1975) は相関なしと報告している。

特に中毒症例では AFP は高値或いは低値をとるのに対し，HPL は低値をとる傾向がありとされ，友田は HPL 値よりも AFP 値にその影響が表われ易いと述べている。低値をとる理由としては，友田は中毒症例では胎児胎盤循環が不良の為，Hypoxia や Anoxia が起こり易く，その為胎児体内代謝系に変化を著起し，AFP 産生に影響を及ぼすのではと想定しており，切迫仮死時の AFP 高値も胎児の胎内環境変化によるものと推測している。

2. HCG との関連

直接的な関連性はないが，臨床応用の面で HCG 値の同時測定は，必然的に極めて重要な意義が生じてくる。

即ち絨毛性腫瘍の診断〔HCG↑，AFP（－）など〕や，流産例の予後（HCG↑，AFP↓ など），子宮内胎児死亡（特にドップラーが使用できない初期例）の診断などでは両者の同時測定，或いは HPL を加えた 3 者の測定が有用と思われる。

3. その他

その他のホルモンや CEA（carcinoembryonic antigen）又，胎盤の免疫の問題などとの関連についての検討もすすめられている。

## Ⅶ. おわりに

以上，産婦人科領域における AFP の研究情況の一端につき綜説した。現在迄の産婦人科領域での臨床応用としては下記の如き事項があげられている。

A. 婦人科における臨床応用
1. 卵巣癌その他の性器癌症例
2. 肝癌合併例
3. その他

B. 産科における臨床応用
1. 異常妊娠の診断（絨毛性腫瘍，双胎，外妊等）
2. 流産の予後推測（切迫流早産，流早産進行）
3. 胎盤機能不全の診断（中毒症，切迫仮死，DM合併例，Rh 不適合例，奇形）
4. 胎令の推測
5. 新生児の発育情況や胎内発育情況の retrospective な判定
6. 先天奇形の診断
7. その他

これらの点につき，我々もさらに検討を進めたいと考える次第である。

（岩井教授の御校閲を深謝する。）

## 文　献

1) Pederson, K. O.：Fetuin, a new Globulin isolated from serum. Nature., 154：575, 1944

2) Bergstrand, C. G. : Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 8 : 174, 1956

3) Abelev, G. I., Perovd. S. D., Khramkova, N. I., Postnikova, Z. A. and Irlin, I. S. : Production of embryonal α-globulin by transplantable mouse hepatomas. Transplantation., 1 : 174－180, 1963

4) Tatarinov, Y. S. Vopr. Med. Khim., 10 : 90－91, 1964

5) 西　信三，平井秀松：α-Fetoprotein の化学的免疫学的特性．日本臨牀，30：1169－1173, 1972

6) Gitlin, D. and Perricelli, A. : Synthesis of serum alubimin, prealubmin, $\alpha_1$-fetoprotein. $\alpha_1$-antitrypsin and transferin by the human yolk sac. Nature., 228 : 995－997, 1970

7) 和田武雄，安斎哲郎，谷内　昭，高橋　陽，坂本真一，池辺満夫，小原田信：癌の免疫学的診断法に関する研究（続報）．第30回日本癌学会記事：200, 1971

8) Engelhardt, N. V., Goussev, A. I., Shipova, L. J. and Abelev, G. I. : Immunofluorescent study of alpha-fetoprotein (αfp) in liver and liver tumors. 1 Technique of αfp localization in tissue sections. Int. J. Cancer, 7 : 198－206, 1971

9) 福島　務，笠間光太郎，鉄地川原正顕，油井徳雄，根元公夫，佐藤次子，斉藤　勝，浅野喜代子：胎児胎盤の α-fetoprotein 値について．第26回日本産婦人科学会総会学術講演会講演集，157, 1974

10) 田中　忍：α-Fetoprotin．日産婦東京会報，24：18－20, 1975

11) 石井　勝，戸沢辰雄，井上英士，池原英夫：α-fetoprotein．日本臨牀，31：651－659, 1973

12) Seppälä, M. and Ruoslahti. E. : Radioimmunoassay of maternal serum alpha fetoprotein during pregnancy and delivery. Am. J. Obst. & Gynec., 112 : 208－212, 1972

13) Alpert, E. and Zuckerman, J. : Absense of α-fetoprotein antigen or antibody in maternal sera. Lancet, 2 : 465, 1970

14) 永森静志，信太隆夫，島野毅八郎：妊婦血清の α-Fetoprotein 検査．医学のあゆみ，79：533－534, 1971

15) Foy, H., Kondi, A., Pearker, A. M., Stanley, R. and Venning, C. D. : The α-fetoprotein test in pregnant women, women on oral contraceptives, newbornbabies, and pyrodoxinedeprived baboons. Lancet, 1 : 1336－1337, 1970

16) 佐藤芳昭，広井正彦，竹内正七：産婦人科領域における α-Fetoprotein 測定の意義について．産と婦，40：1333－1340, 1973

17) 水谷栄彦，足立昌彦，近藤泰三，鈴置洋三，今泉静夫：産科領域における α-フェトプロテイン測定の意義．ホと臨床，21：1293－1299, 1973

18) Ishiguro, T. and Nishimura, T. : Radioimmunoassay of maternal serum α-fetoprotein assosiated with pregnancy. : Am. J. Obst. & Gynec., 116 : 27－33, 1973

19) 友田　明，杉浦幸一，桑原惣隆：Radioimmunoassay による α-Fetoprotein および HCS の臨床的意義．産婦治療，31：96－100, 1975

20) Seppälä, M. and Ruoslahti, E. : Alpha fetoprotein in maternal serum (A new marker for detection of fetal distress and intrauterin death). Am. J. Obst. & Gynec., 115 : 48－52, 1973

21) Cahill, J., Cohen, H. and Starkovsky, N. : A rapid screening test for detection of alpha-1 fetoprotein as an indicator of fetal distress. Am. J. Obst. & Gynec., 119 : 1095－1100, 1974

22) 佐藤芳昭，八向　勉，広井正彦，竹内正七：α-fetoprotein 測定による流産の予後診断　－子宮出血中の測定を中心として－．臨婦産，28：53－56, 1974

23) Garoff, L. : Prediction of fetal outcome in threatened abortion by maternal serum placental lactogen and alpha fetoprotein. Am. J. Obst. & Gynec., 121 : 257－261, 1975

24) Seppälä, M., Widholm, O. and Ruoslahti, E. : alpha fetoprotein in uterin hemorrhage during pregnancy and delivery. Am. J. Obst. & Gynec., 113 : 323－328, 1972

25) 佐藤芳昭，竹内正七：産婦人科と α-Fetoprotein．医事新報，2613：28－32, 1974

27) Seppälä, M. and Ruoslahti, E. : Alpha-feto-

protein in Rh-immunized pregnancies. Obst. & Gynec., 42：706, 1973

27) 八木剛志：妊婦血，臍帯血，新生児血および羊水中 α-Fetoprotein に関する研究．日産婦誌，26：191－200，1974

28) Tatarinov, Y. S.：Vopr. Med. Khim., 11：20－24, 1965

29) Gitlin, D. and Bosesman, M.：Serum α-fetoprotein, albumin, and γG-globulin the human conceptus. J. Clin. Invest., 45：1826－1838, 1966

30) Hyvarinen, M., Zeltzer, P., Oh, W. and Stiehm, R.：Influence of gestational age on serum levels of alpha-1 fetoprotein. IgG globulin, and albumin in new born infants. J. Pediat., 82：430－437, 1973

31) Bergstrand, C. G.：α-fetoprotein, albumin and total protein in serum from preterm and term infants and small for gestational age infants. Acta. Paediat. Scand., 61：128－132, 1972

32) 増田歳久，松家五郎，加藤秀之，高橋久寿，吉本忠弘：新生児黄疸と肝機能　－肝の未熟性の一指標としての α-Fetoprotein－．産と婦，40：1601－1604，1973

33) 尾述省吾，小園時夫，池ノ上克，川辺幹生，外西寿彦：胎児新生児および母体を中心とした α-Fetoprotein に関する研究．周産期医学，3：553 558，1973

34) Seppälä, M. and Ruoslahti, E.：Alpha fetoprotein in amniotic fluid：An index of gestational age. Am. J. Obst. & Gynec., 114：595－598, 1972

35) Milunsky, A., Alpert, E. and Charles, D.：Amniotic fluid alpha-fetoprotein in anencephaly. J. Obsf. & Gynec., 43：592－594, 1974

36) Randle, G. and Cumberbatch, K.：Alpha-fetoprotein in levels in amniotic fluid in normal pregnancy and in pregnancy complicated by anencephaly. J. Obst. & Gynec. Brit. Common., 80：1054－1058, 1973

36) 東條伸平，望月真人：ヒト胎盤ラクトーゲン．あすへの産婦人科展望 '72～'73，P. 271，金原出版，東京，1973

(51. 7. 10 受稿)