

トキソプラズマ妊娠管理マニュアル

2020年1月10日（第4版）

トキソプラズマ初感染が疑われる妊婦へのカウンセリングと対応指針

諸外国の妊婦抗体スクリーニングの現状

妊婦のトキソプラズマ抗体保有率が高いフランス（44%、2003年）¹⁾では、全妊婦に対する抗体スクリーニングや、抗体陰性者に対して抗体検査を月1回行う感染予防プログラムが実施されている。全妊婦を対象としたユニバーサルスクリーニングは、主に欧州諸国で実施されている。

一方、トキソプラズマ抗体保有率が低いとされる英国や米国（生殖年齢層女性の抗体保有率15%、2011年）²⁾では、ユニバーサルスクリーニングまでは推奨されていない^{3) 4)}。HIV感染者を含む免疫不全患者、水頭症や脳内石灰化等トキソプラズマ感染を疑う胎児超音波異常を認める症例に対して、妊婦の抗体検査が推奨されている。

日本の妊婦抗体スクリーニングの現状

日本の妊婦のトキソプラズマ抗体保有率は、2～10%である⁵⁾。地域差があり、札幌 3.6%（2004～2005年）⁶⁾、埼玉 3.3%（2003～2014年）、千葉 4.0%（1992～1999年）、東京 6.0%（1992～1999年）⁷⁾、神戸3.5%（2013～2016年）、山口 5.3%（2000年～2004年）⁸⁾、長崎 2.1%（2014年～2015年）⁹⁾、宮崎 10.3%（1997～2004年）¹⁰⁾と報告されている。厚生科学研究による全国多施設調査の結果、2013年～2015年の妊婦のトキソプラズマ抗体保有率は6.1%であった。

2007年の報告では、日本の妊婦の初感染率（約0.13%）と出生数から計算して、年間1,000～10,000人の女性が妊娠中に初感染し、遅発型の発症例を含め年間130～1,300人の先天性トキソプラズマ症児が出生すると推計されている¹¹⁾。2011年の報告では、妊婦抗体スクリーニングと治療を行った状況下として、先天性トキソプラズマ感染児の発生は、10,000分娩あたり1.26人と推計されている¹²⁾。2019年の報告でも、妊娠第1三半期の初感染率は0.13%で、感染児の発生は10,000分娩あたり0.9人（北海道）～2.6人（宮崎県）と推計されている¹³⁾。

妊婦の抗体スクリーニングについて、産婦人科診療ガイドライン（2017 年）では「妊娠初期の血液検査項目は？」において推奨レベルCとされている。しかしながら、胎児トキソプラズマ感染を予防し治療する母体治療法も認知されており、実際には妊婦取扱施設の半数程度でスクリーニングが実施されている。2011 年を対象期間とした全国アンケート調査では、48.5%の施設が妊婦抗体スクリーニングを実施していた¹⁴⁾ ¹⁵⁾。抗体スクリーニング実施施設では抗体陰性者に、スクリーニングを実施していない施設では全妊婦に対して妊娠中のトキソプラズマ感染予防法を教育・啓発する。

トキソプラズマ初感染疑いの妊婦への対応

妊娠中の感染率について日本の報告では0.13%～0.25%¹⁰⁾、¹¹⁾、¹³⁾、抗体陽性率10%のノルウェーでは0.17%と報告されている¹⁶⁾。

トキソプラズマ抗体検査を行い、IgM 陽性等によって妊娠中のトキソプラズマ感染が疑われた妊婦へのカウンセリングと対応指針を記す。

1) 日本でのトキソプラズマ IgG, IgM陽性頻度

- ① 妊婦の2%～10%がIgG陽性、陽性者の13%～26% がIgMも陽性であり、

初感染が疑われる：全妊婦の0.3～2.6%

その14～30% が IgG avidity 低値となり、

初感染が強く疑われる：全妊婦の0.1～0.8%

- ② 妊婦の90%～98%がIgG陰性、その中の0.2% が妊娠後期にIgGが陽性化し、

初感染が確定：全妊婦の約0.2%

①と②により、妊娠中のトキソプラズマの

初感染が確定ないし強く疑われるのは：全妊婦の0.2～1.0%

2) トキソプラズマ IgM 陽性で初感染が疑われる妊婦への対応

トキソプラズマ IgG 陽性、IgM 陽性が判明し、妊娠中の初感染が疑われる妊婦に対しては、加熱不十分な肉・肉製品の摂取、飲料水以外の水の摂取、洗浄不十分な野菜や果物の摂取、猫の排泄物との接触、土いじり、砂場遊び、海外旅行（中南米、中央ヨーロッパ、アフリカ、中東アジア、東南アジア、豪州）などの感染リスク行動がなかったか、リンパ節腫脹や発熱などの症状がなかったかを問診する。

次に、以下のように説明し対応する。

妊娠中のトキソプラズマ初感染の可能性がある。超音波断層法を行い、胎児・胎盤異常がないか調べる。母体感染が疑われたら、スピラマイシン（先天性トキソプラズマ症の発症抑制：2018年8月29日から保険適用）を速やかに開始する。原則、保険適用薬を使用する。

① 超音波断層法で異常が認められた場合、高次施設に紹介する。高次施設では、IgG avidity 測定や羊水出生前診断について説明を行う。超音波断層法では、脳室拡大、水頭症、頭蓋内石灰化、小頭症、腹水、肝腫大などの所見に注意をする。

② 超音波断層法で異常が認められない場合：IgM 陽性者の約 3 割が妊娠中の初感染であり、残り 7 割は本当の初感染ではなく、persistent IgM やキット感度などによる偽陽性であることを説明する。

患者と相談の上、保険収載されていない IgG avidity 測定をする場合もある。IgG avidity 低値であれば今回の妊娠中を含む 1 年以内の初感染の可能性が高いため、高次施設に紹介する。

ただし、トキソプラズマ IgG avidity は、標準化された検査法ではなく、検査機関毎に基準値が異なるため、その臨床的な正確性は明らかではない。この検査結果のみに基づいて保険適応の治療薬の使用の可否を決めることは困難であり、誤って判断する危険性もある。

3) トキソプラズマ IgM 陽性、IgG avidity 低値で初感染が強く疑われる妊婦への対応

トキソプラズマ IgG 陽性、IgM 陽性、IgG avidity 低値が判明し、1 年以内の初感染が強く疑われる妊婦に対しては、以下のように説明し対応する。

本当の初感染であっても 7 割（本文中表 1 参照、感染時期による。）は、胎児に感染しない。3 割は先天性感染児となるが、何らかの障害を発症するのはそのうち 15%（感染時期による）であり、残りの 85%は小児期に脈絡網膜炎を発症することがあるものの、ほぼ正常に発達する。

スピラマイシンによる治療を継続する。スピラマイシン投与により最大 60%～86%の胎児感染が予防される¹⁷⁾。

心配であれば、羊水穿刺による羊水トキソプラズマ DNA PCR 検査で羊水中のトキソプラズマ DNA の存在を調べることができる。しかし、羊水トキソプラズマ DNA PCR 検査は標準化されておらず、先天性感染に対して偽陽性および偽陰性があることに留意

する。2016 年のメタアナリシスでは、羊水トキソプラズマ DNA PCR 検査の感度は 83%、特異度は 98.3%とされる¹⁸⁾。

出生前羊水検査の意義は以下である。

- ① トキソプラズマ DNA 陰性で、現状より安心して妊娠を継続できる。
- ② トキソプラズマ DNA 陽性で胎児感染が疑われる場合、妊娠 16 週～27 週の間はピリメタミン+スルファジアジン+ロイコボリン (P/S) の治療を行う。

ピリメタミンは動物実験で催奇形性が確認されているため、妊娠 16 週以降に治療を開始する。スルファジアジンは分娩直前まで内服すると新生児核黄疸の原因となるため、妊娠 28 週以降は投与しない。

- 4) 妊娠初期 IgG 陰性が妊娠後期に陽性化し初感染が確定した妊婦への対応
3) に準じる。

<治療薬剤と投与方法>

1. スピラマイシン (2018 年 8 月 29 日から保険適用)

900 万国単位/日・分 3 を分娩ないし胎児感染が確認されるまで継続する。

注) 添付文書の使用上の注意には、以下の記載がある。

- 1) 最新の国内診療ガイドライン等を参考に、本剤の投与の適否を検討すること。
- 2) トキソプラズマ抗体検査、問診等により妊娠成立後のトキソプラズマ初感染が疑われる妊婦に対して使用すること。
- 3) 本剤は母体から胎児への感染の抑制を目的として使用する薬剤であるため、投与開始前に、胎児へのトキソプラズマ感染が疑われる場合には、本剤の投与の適否について慎重に検討すること。

2. ピリメタミン+スルファジアジン+ロイコボリン (P/S)

ピリメタミン 50mg を初め 2 日間は 1 日 2 回、3 日目以降は 1 日 1 回投与、およびスルファジアジンを初め 2 日間は 75mg/kg/日 (最大 4g)・分 2、3 日目以降は 100mg/kg/日 (最大 4g)・分 2 を妊娠 27 週末まで投与する。

ロイコボリン 10～20mg 1 日 1 回を併用投与し、ピリメタミン中止後 1 週間まで投与する。

注) ピリメタミンとスルファジアジンは、日本では製造販売されていない。熱帯病治療薬研究班に参加する薬剤使用機関 (<http://trop-parasit.jp/HTML/page4.html>) において、ピリメタミンとスルファジアジンの有効性と安全性を評価する臨床研究に参加し治療を受けることができる。

ピリメタミンは催奇形性が報告されており、ピリメタミンとスルファジアジンによる治療は妊娠 16 週以降とする。妊娠 28 週以降のスルファジアジンの投与については新生児核黄疸のリスクがあるため、ピリメタミン、スピラマイシンないしアセチルスピラマイシンに変更する。一方、欧米では胎児感染例に対しては、ピリメタミンとスルファジアジンが分娩まで使用される。胎児感染が確定的な症例などで、妊娠 28 週以降もピリメタミンとスルファジアジンで治療する場合は、核黄疸リスクに留意しながら同意を得て行う。核黄疸リスクを回避するため、胎児感染が確定的な症例では妊娠 28 週以降分娩までピリメタミン+ロイコボリンで治療する場合もある。

<トキソプラズマ IgG avidity 検査機関>

1. (株)第一岸本臨床検査センター (TEL:011-764-5402)

Enzygnost Toxoplasmosis IgG plate と蛋白変性剤に 8M 尿素試薬を使用。

低値 <30%、ボーダーライン 30%~35%^{(12), (13), (19)}

2. (株)エスアールエル

欧州で認可された Bio-Rad のキット Platelia Toxo IgG Avidity を使用。

低値 <0.4、ボーダーライン 0.4~0.5

(キット添付文書によると 0.5 以上で 20 週以上前の感染を示唆する)

3. (株)ビーエムエル (測定は北里大塚バイオメディカルアッセイ研究所)

Platelia Toxo IgG plate と自家調整の蛋白変性剤を使用。

基準値については記載がない。

4. (医)青山会 ミューズレディスクリニック (TEL:049-256-8656)

Platelia Toxo IgG plate と蛋白変性剤に 8M 尿素試薬を使用。

低値 <10%、ボーダーライン 10%~20%

注) トキソプラズマ IgG avidity 検査は、体外診断薬としての認可はなく保険収載はされていない。この IgG avidity 検査は標準化されておらず、検査機関や測定方法によって基準値は異なる。いずれの機関も、研究目的の測定として受検している。

<トキソプラズマ DNA PCR 検査機関>

1. (株) ジェネティックラボ (TEL:011-644-7333)

Multiplex nested PCR 法¹²⁾

2. 千葉大学医学研究院・感染生体防御学 (TEL:043-226-2073)

Nested PCR 法

3. 大阪大学微生物病研究所・感染病態分野 (TEL: 06-6879-8333)

Nested PCR 法

4. ラボコープ・ジャパン合同会社 (TEL:03-6226-0880)

Real-time PCR 法 (米 LabCorp 社での検査)

注) トキソプラズマ DNA PCR 検査は、国内で体外診断薬としての認可はなく保険収載はされていない。トキソプラズマ DNA PCR 検査は標準化されておらず、検査機関や測定方法によって基準値は異なる。いずれの機関も、研究目的の測定として受検している。

[附記]

1) トキソプラズマ IgM 陽性等によって妊娠中のトキソプラズマ初感染が疑われた妊婦へのカウンセリングと対応を行う、または主治医から相談を受けることが可能な産婦人科施設および連絡先(平成 30 年 10 月現在)。

施設名	電話番号(内線)	担当者
東京大学医学部附属病院・女性診療科・産科	03-5800-8657(直通)	永松 健
(医)青山会 ミューズレディースクリニック	049-256-8656(直通)	小島俊行
(医)成和会 山口病院産婦人科	047-335-1072(内 2000)	山口 暁, 都甲明子
日本大学医学部附属板橋病院産婦人科	03-3972-8111	川名 敬
◎富山大学附属病院産婦人科	076-434-7357(直通)	齋藤 滋, 伊藤実香
浜松医科大学医学部附属病院産婦人科	053-435-2662(直通)	金山尚裕, 伊東宏晃
三重大学医学部附属病院産科婦人科	059-232-1111(直通)	池田智明, 鳥谷部邦明
◎神戸大学医学部附属病院産科婦人科	078-382-6000(直通)	出口雅士, 山田秀人
◎宮崎大学医学部附属病院産婦人科	0985-85-0988(直通)	川越靖之, 金子政時
◎長崎大学病院産婦人科	095-819-7363(直通)	三浦清徳

2) 先天性トキソプラズマ感染疑いの出生児の精査, 診断と治療を行う、または主治医から相談を受けることが可能な小児科施設および連絡先。

施設名	電話番号(内線)	担当者
東京大学医学部附属病院小児科	03-5800-8659(直通)	岡 明, 土田普也
日本大学医学部附属板橋病院小児科	03-3972-8111(2440)	森岡一朗
◎富山大学附属病院小児科(周産母子センター)	076-434-7313(直通)	吉田丈俊
浜松医科大学医学部附属病院小児科	053-435-2638(直通)	飯嶋重雄
名古屋大学医学部附属病院小児科	052-744-2294(直通)	伊藤嘉規
藤田保健衛生大学医学部小児科学	0562-93-9251(直通)	吉川哲史
◎神戸大学医学部附属病院小児科	078-382-6091(直通)	藤岡一路
◎宮崎大学医学部附属病院小児科	0985-85-0989(直通)	盛武 浩
◎長崎大学病院小児科	095-819-7298(直通)	森内浩幸

◎は熱帯病治療薬研究班に参加する薬剤使用機関を示す(臨床研究の窓口は感染症科等が担当)

[解説]

トキソプラズマとは

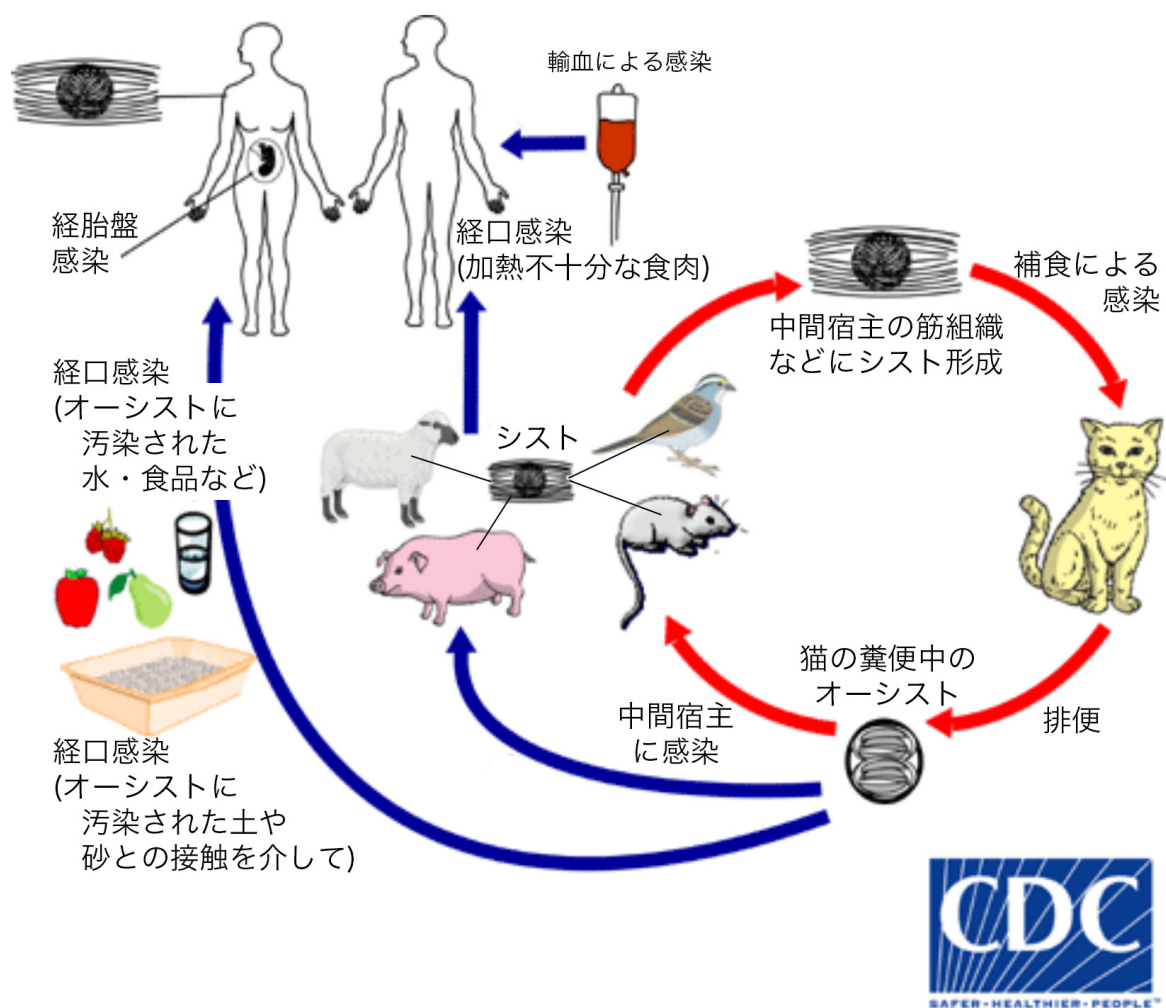
トキソプラズマ (*Toxoplasma gondii*)はアピコンプレックス門に属する単細胞生物でネコ科の動物を終宿主とする細胞内寄生原虫である。中間宿主としてヒトの他、豚、ヤギ、ネズミ、ニワトリなど、200 種類以上の哺乳類や鳥類などの恒温動物に感染する。ヒトの感染症としては世界中で見られるが、地域でその有病率に大きな差がある。

病原体としては栄養型、シスト、オーシストの3型が知られている。眼、鼻の粘膜や外傷から感染する可能性はあるが、その頻度は低いと考えられる。栄養型は急増虫体と呼ばれており、細胞内に寄生して急激に増殖するが、消毒液や胃酸で容易に不活化されるため、経口摂取による感染は希である。ヒトへの感染は主に、シストやオーシストの経口感染によって起こる(図1)。

シストは中間宿主の脳や筋肉の組織中に形成され、厚く丈夫な壁の内部に数千におよぶ緩増虫体を含んでいる(図2)。シストは室温で数日、4℃なら数ヶ月生存する。オーシストは終宿主であるネコ科の動物の腸管内で有性生殖により形成され、糞便中に排出される。排出されたオーシストは、環境中で数日間かけて成熟し数ヶ月以上生存する。シストは、加熱処理(56℃、15分以上)ないし冷凍処理(-20℃、24時間以上)によって不活化され、オーシストは、70℃、10分以上の加熱処理で不活化される。

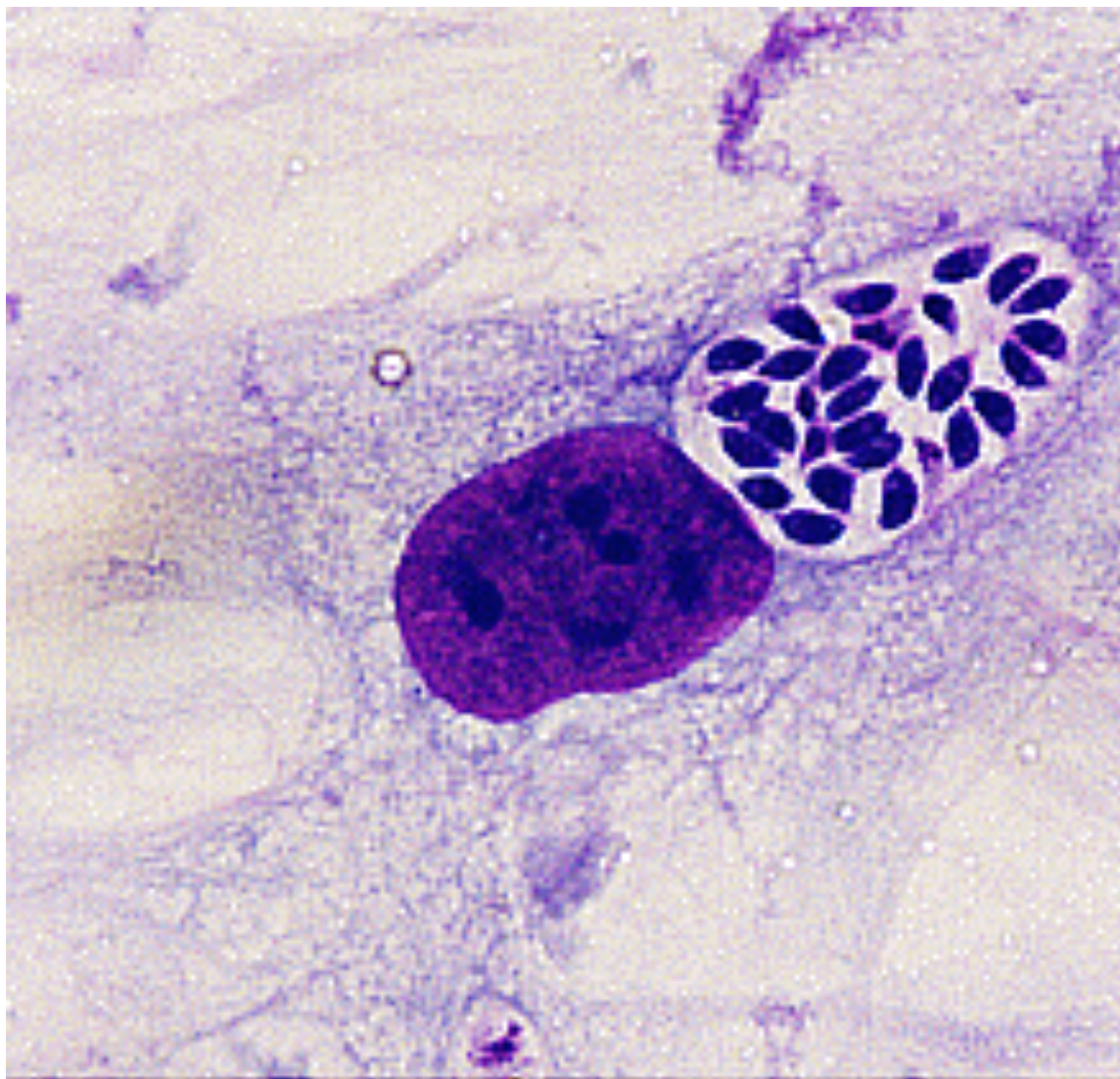
加熱不十分な食肉中のシスト、飼い猫のトイレ掃除、園芸、砂場遊びなどによって手に付いたオーシスト、または洗浄不十分な野菜や果物に付着していたオーシストが、口から体内に入り感染が成立することが多い。

【図1】 トキソプラズマのライフサイクル



CDC ホームページより引用改変

【図 2】 トキソプラズマのシスト（左）と急増虫体（右）



<https://microbewiki.kenyon.edu> より引用

ヒトが感染したら

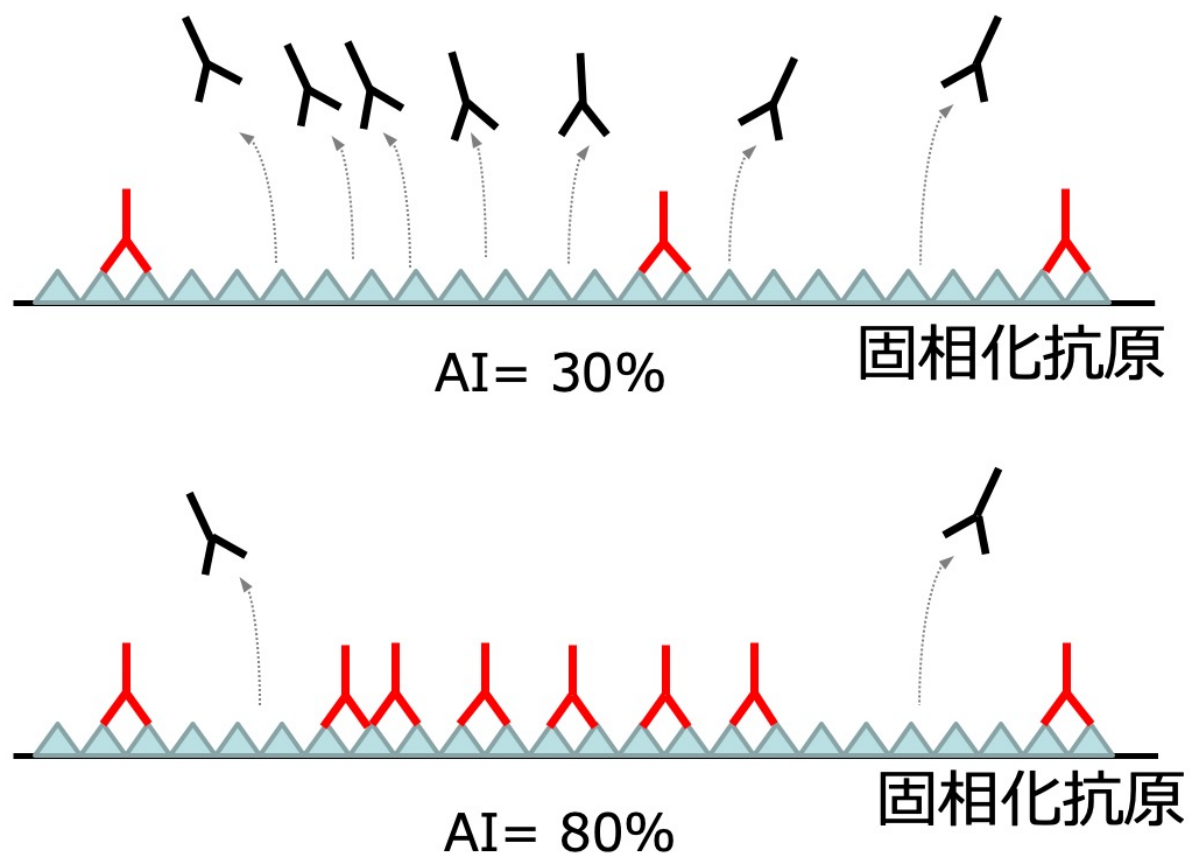
通常、成人がトキソプラズマに感染してもおよそ 8 割は症状がなく、2 割でリンパ節腫脹や発熱、筋肉痛、疲労感など亜急性症状が出現し、数週間で回復する。その後、シストが組織中に形成され慢性感染に移行する。慢性感染では症状がないため臨床的に問題になることは少ない。臨床的にシストを検出することは困難であり、またシストを除去する治療法はない。一般的に、免疫能が正常であれば、シスト中緩増虫体の再活性化による虫血症は起こらない。しかし、胎児、HIV 患者や臓器移植患者など免疫抑制状態にある場合は、初感染ないしシスト中緩増虫体の再活性化による虫血症が長期間続き、脈絡網膜炎、中枢神経系障害、肺炎や心筋炎など重篤な日和見感染症を引き起こす。感染予防のワクチンはない。

IgG Avidity とは

Avidity とは抗原と抗体の結合力の総和のことである。感染初期において抗原と低親和性の抗体がまず産生され、感染の経過に従って高親和性の抗体が産生される。Avidity が弱ければ感染してから間もない時期で、母体は初感染である可能性が高い。Avidity を測定することで、母体のトキソプラズマ感染時期を推定することができる。

例えば、ELISA 系で尿素処理を用いて IgG avidity を測定することができる。蛋白変性剤（尿素など）を添加した洗浄液を用いて測定した吸光度を非添加の洗浄液を用いて測定した吸光度で除算し、avidity index (AI) % として表記する。AI が低値であれば、最近（1 年以内）の感染であるとされる（図 3）。

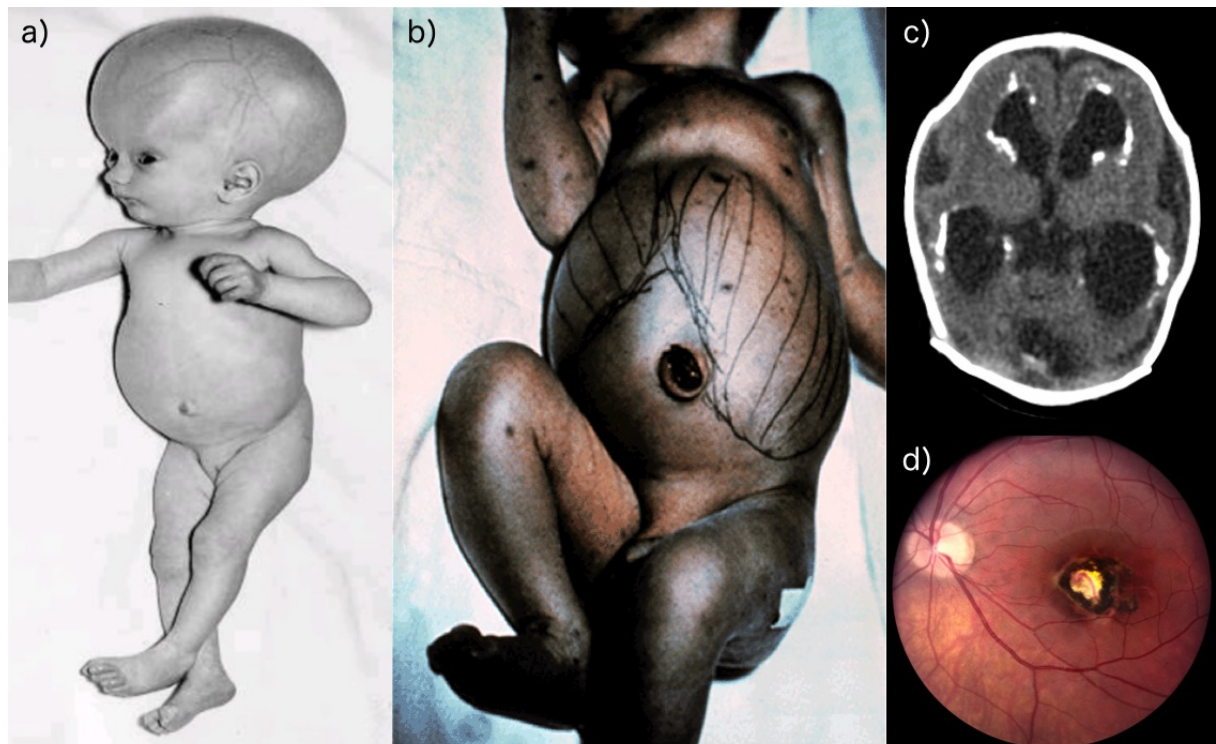
【図 3】 Avidity index の測定原理



トキソプラズマ母子感染と出生児障害リスク

トキソプラズマは TORCH 症候群の一つで、胎児感染（先天性感染）を起こすと、胎児・新生児期より水頭症、脳内石灰化、小頭症、網脈絡膜炎、小眼球症、精神神経・運動障害、肝脾腫などを起こす（図 4）。遅発型として、成人までに痙攣、網脈絡膜炎、精神神経・運動障害などを起こすことがある。

【図 4】先天性トキソプラズマ症児に見られる症状



a) 水頭症、 b) 肝脾腫と腹水、 c) 頭蓋内石灰化 (頭部CT)、 d) 脈絡網膜炎

- a) Jensen Laboratory, University of California, Merced のホームページ (<http://faculty.ucmerced.edu/kjensen5/index.php/research/toxoplasma/>) より引用
- b) Atlas of Infectious Diseases of the Female Genital Tract; Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005 より引用
- c) MRI of the Neonatal Brain Part 4, Chapter 10, Neonatal brain infection (<http://www.mrineonatalbrain.com/>) より引用
- d) American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus の Toxoplasmosis のページ (<https://aapos.org/terms/conditions/106>) より引用

小腸粘膜などから母体内に侵入したトキソプラズマ原虫は、マクロファージを含む白血球に侵入し血流に乗って全身へ広がる。妊婦では、まず胎盤に感染して、その後胎児脳や肝臓などの実質臓器に感染する。胎盤はトキソプラズマ感染が生じやすい組織でシストを形成し持続感染する。しかし、胎盤の感染防御機構によって、胎児感染はある程度阻止される。トキソプラズマ胎盤感染と胎盤機能低下から胎児発育不全を起こしたケースも報告されている¹¹⁾。母体感染から胎児感染の成立まで、数ヶ月かかると思われる。

胎児感染のリスクは母体が感染した時期によって異なり、妊娠初期の感染では胎児感染率は低いが症状は重度である。妊娠経過とともに胎児感染率は増加し、妊娠末期では60～70%に達するが^{20), 21)}、症状は軽度や不顕性が多くなる（表1）。トキソプラズマの母子感染と出生児障害リスクを図5に示す。生後数年して眼病変が確認され、先天性トキソプラズマ症と診断されるケースもある。

【表1】感染時期による胎児感染率と症状

感染時期	胎児感染率	症状
妊娠の6ヵ月以上前	－	－
妊娠14週以前	10%以下	流早産，死産，重症度が高い
妊娠15～30週	約20%	不顕性や軽度症状
妊娠31週以降	60～70%	不顕性が多い，顕性でも軽度

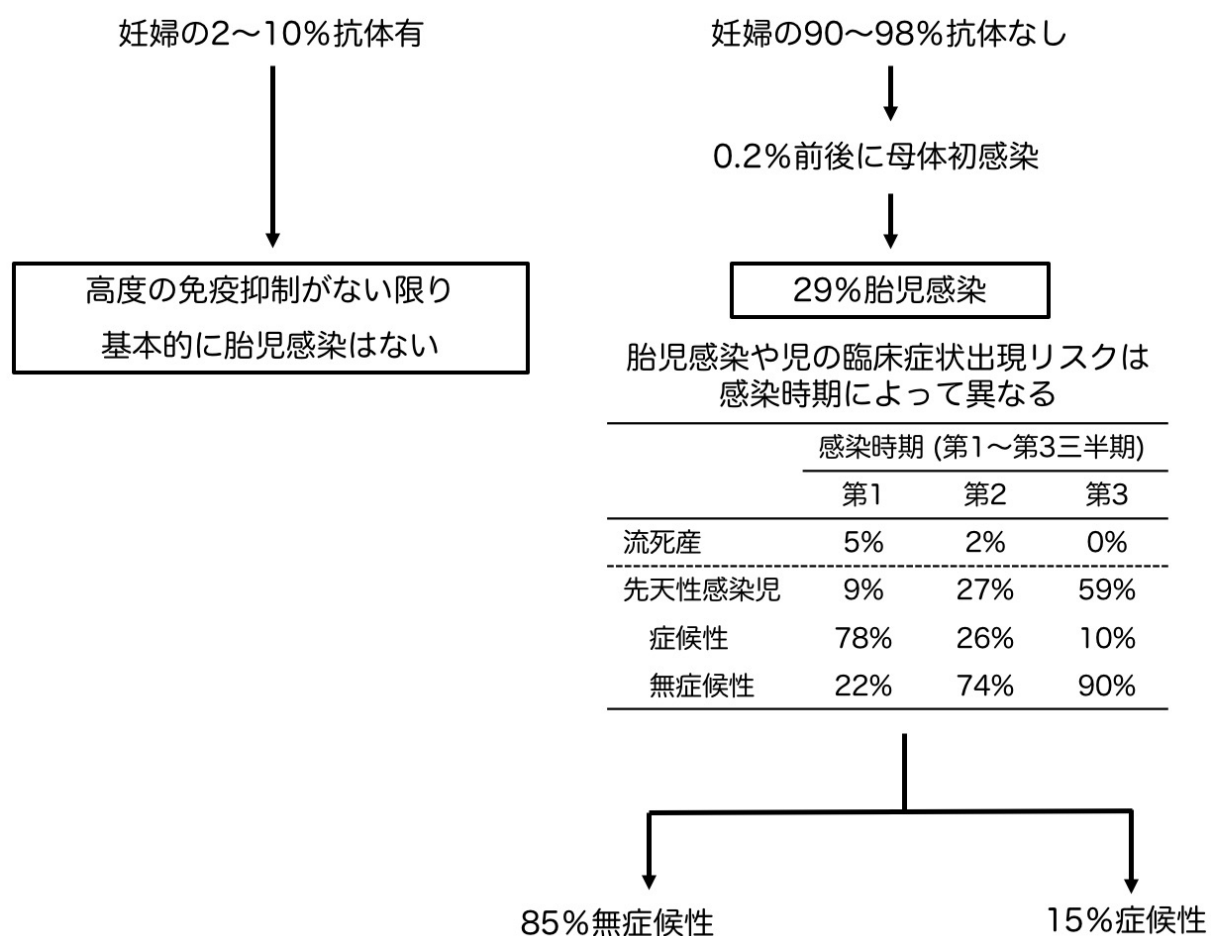
[Hohlfeld 1994²⁰⁾, Berrebi 1994²¹⁾]

日本の妊婦のトキソプラズマ抗体保有率は2～10%である⁵⁾。地域差があり、札幌3.6%（2004～2005年）⁶⁾、埼玉3.3%（2003～2014年）、千葉4.0%（1992～1999年）⁷⁾、東京6.0%（1992～1999年）⁷⁾、神戸3.5%（2013～2016年）、山口5.3%（2000年～2004年）⁸⁾、長崎2.1%（2014年～2015年）⁹⁾、宮崎10.3%（1997～2004年）¹⁰⁾と報告されている。

日本の妊婦の初感染率（約0.13%）と出生数から、年間1,000～10,000人の女性が妊娠中に初感染し、遅発型の発症例を含め年間130～1,300人の先天性トキソプラズマ症児が出生すると推計されていた¹¹⁾。2011年の報告では、妊婦抗体スクリーニングと治療を行った状況下として、先天性トキソプラズマ感染児の発生は、10,000分娩

あたり 1.26 人と推計されている¹²⁾。2019 年の報告でも、妊娠第 1 三半期の初感染率は 0.13%で、感染児の発生は 10,000 分娩あたり 0.9 人(北海道)～2.6 人(宮崎県)と推計されている¹³⁾。

【図5】 トキソプラズマの母子感染と出生児障害リスク



トキソプラズマ初感染予防のための妊婦カウンセリング

多くの妊婦はトキソプラズマについて、また妊娠中の初感染により胎児に影響がでることについて認識が乏しい²²⁾。妊娠前ないし妊娠が診断されたら早期に感染予防について説明する（表2）。最近、よく「ジビエ」料理に用いられるエゾシカの約半数がトキソプラズマに感染していることが判明した²³⁾。

【表2】 トキソプラズマ感染予防のための妊婦教育・啓発の内容

① 食事からの感染予防

- ・ 肉類は十分に加熱し食べる（調理前に数日間冷凍するとより効果が高い）
牛トロ、レバ刺し、馬刺し、鳥刺し、ユッケ、タルタルステーキなど生肉だけではなく、加熱不十分な肉、生ハムや生サلاميからも感染する。特に野生動物の肉を用いた「ジビエ」料理は、しっかりと加熱し調理する。
- ・ 野菜や果物はよく洗うかきちんと皮をむいて食べる
- ・ 生肉や洗っていない野菜や果物を扱った調理・食事用具、手指は十分な洗剤と温水で洗浄する。
- ・ 猫をキッチン、食卓に近づけない

② 環境からの感染予防

- ・ 飲料水以外は飲まない
- ・ ガーデニングなどで土を触る際は手袋を着用し、土を触った後は手指を石鹸と温水で洗浄する。
- ・ 子供にも手指洗浄の重要性を教育する。
- ・ 砂場にはカバーを掛ける
- ・ 妊娠中に新しい猫を飼わない
- ・ 飼い猫はできるだけ部屋飼いにし、食餌はキャットフードを与える。
- ・ 猫のトイレの砂は妊婦以外のものが毎日交換する

妊婦のトキソプラズマ抗体スクリーニング

妊婦の抗体スクリーニングについて、産婦人科診療ガイドライン（2017 年）では「妊娠初期に必要な応じて行う検査」（推奨レベル C）とされている。しかしながら、胎児トキソプラズマ感染を予防し治療する母体治療法も認知されており、実際には妊婦取扱施設の半数程度でスクリーニングが実施されている。2011 年を対象期間とした全国アンケート調査では、48.5%の施設が妊婦抗体スクリーニングを実施していた^{14) 15)}。

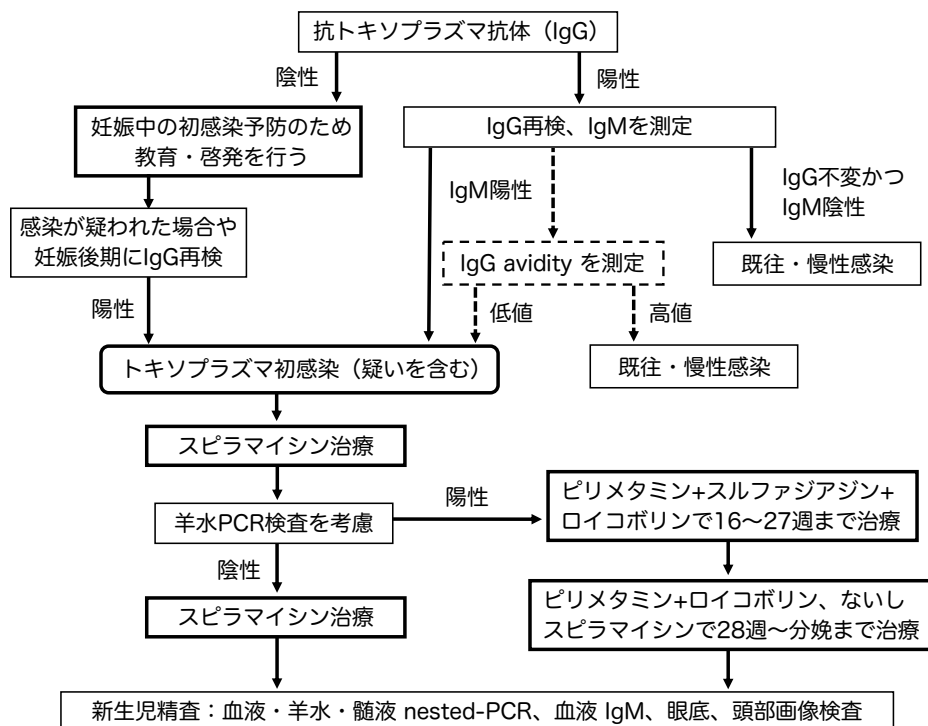
2018 年 7 月に「先天性トキソプラズマ症の発症抑制」を効能・効果として、スピラマイシンの製造販売が承認された。同年 8 月からは、トキソプラズマ初感染が疑われる妊婦に保険適用として、スピラマイシンが投与できるようになった。従来から用いられてきたアセチルスピラマイシンは、トキソプラズマ感染に対する効能・効果や保険適用はないため、現在は保険適用のあるスピラマイシンの投与が推奨される。また、保険適用の治療薬が使用できるようになったため、「トキソプラズマ初感染が疑われる妊婦」とは、トキソプラズマ IgG 陽性で問診等で症状があった、ないし IgM 陽性の妊婦であると判断し、これら初感染疑いの妊婦にスピラマイシン投与が推奨される。

現在の IgG avidity の測定は検査機関によって基準値は異なり、その臨床的な正確性は明らかではないため、この結果のみに基づいて保険適用薬の使用の可否を決めることは困難であり、誤って判断する危険性もある。したがって、今回の改定では、まだ標準化されていない保険収載のない IgG avidity 検査を、妊婦スクリーニングに必須な検査として組み込むことを避けた。保険適用に向けて、IgG avidity 検査を用いた妊婦のトキソプラズマ抗体スクリーニングは臨床研究として行われ、その有用性が証明されることが期待されている。

以前、妊婦スクリーニング検査として IgG、IgM 分画を一緒に測定する抗トキソプラズマ抗体（PHA 法）が広く用いられていたが、2014 年 3 月に試薬が製造中止となった以降は、一般的にトキソプラズマ IgG と IgM 測定が実施されている。免疫機能正常のヒトにおいては、再感染や再活性化により寄生虫血症は生じないとされる。

トキソプラズマ IgG 測定による妊婦スクリーニング法を図 6 に示す。

図6 トキソプラズマの妊婦スクリーニング法



妊婦抗体スクリーニングの目的は、以下の2つである。

- 1) トキソプラズマ IgG 陰性妊婦に対して感染予防の教育・啓発を行う。
- 2) 初感染の可能性が高い妊婦を抽出し、妊娠中の治療、新生児の精査・診断、フォローアップを行う

1) のみ目的の場合、スクリーニング法①だけで可能である。2) の目的の場合、スクリーニング法②を実施する。

①妊婦抗体スクリーニング法：妊娠初期にトキソプラズマ IgG のみ測定

②妊婦抗体スクリーニング法：トキソプラズマ IgG と IgM を測定

それぞれの方法について解説する。

①トキソプラズマ IgG 単独でのスクリーニング

妊娠初期にトキソプラズマ IgG を測定し、抗体陰性者に妊娠中の初感染予防のための教育・啓発を行う。抗体陰性者に対して感染が疑われた場合、ないしルーチンに妊娠後期に IgG を再測定し、妊娠中に IgG が陽性化した初感染妊婦を同定する。IgG 陽

転化からの先天性感染は 29%と推計されている²⁴⁾。IgG 陽転化妊婦からの出生児は、精査・診断、フォローアップおよび治療を行う。

②トキソプラズマ IgG、IgM を用いたスクリーニング

妊娠初期にトキソプラズマ IgG を測定し、IgG 陰性者に妊娠中の初感染予防のための教育・啓発を行う。妊娠後期に IgG を再測定し、妊娠中に IgG が陽性化した初感染妊婦を同定する。IgG 陽転化妊婦からの出生児は、精査・診断、フォローアップおよび治療を行う。

IgG 陽性者は IgM を測定する、または IgG と IgM を同時に測定する。IgG、IgM ともに陽性の場合は初感染疑いとして胎児超音波断層検査などの精査と治療を行う。臨床症状や IgM 陽性で妊娠中のトキソプラズマ初感染が疑われる妊婦には、スピラマイシン（先天性トキソプラズマ症の発症抑制：2018 年 8 月 29 日から保険適用）を速やかに開始する。

トキソプラズマ IgM 陽性妊婦のうち、およそ 7 割は persistent IgM ないし偽陽性で本当の妊娠中初感染ではない¹²⁾。臨床研究として、同意を得て IgG avidity 測定を行う選択肢がある。妊婦血清中の IgG avidity が低値であれば、妊娠中を含む 1 年以内の初感染がより強く疑われ、高値であれば 4 ヶ月～1 年以上前（妊娠前）の既往感染が示唆される。前向きコホート研究で、先天性トキソプラズマ感染を起こした妊婦 7 人全員が IgG avidity<30%であった¹³⁾。また、PCR 法で羊水中にトキソプラズマ DNA 陽性であった 9 症例全員が、IgG avidity<30%であったとの報告がある¹⁸⁾。しかし、トキソプラズマ IgG avidity は、標準化された検査法ではなく、検査機関毎に基準値が異なるため、その臨床的な正確性は明らかではない。この検査結果のみに基づいて保険適用薬の使用の可否を決めることは困難であり、誤って判断する危険性もある。

スピラマイシンによる治療の開始は、IgM 値、IgG 値の変化、生肉や飲料水以外の水の摂取、洗浄不十分な野菜や果物の摂取、猫の排泄物との接触、土いじり、砂場遊び、海外旅行（中南米・中欧・アフリカ・中東・東南アジア）など感染リスク行動の有無、リンパ節腫脹や発熱など症状の有無、および胎児の超音波所見を総合的に評価して決める。スピラマイシンは感染後早期の内服で有効とされているため、IgG avidity を測定した場合は、その結果を待たずに投与を開始する。

不安が強い場合など、羊水中トキソプラズマ DNA を PCR 検査する選択肢がある。しかし、羊水トキソプラズマ DNA PCR 検査は標準化されておらず、先天性感染に対して偽陽性および偽陰性があることに留意する。トキソプラズマは細胞内寄生感染を起こすため、羊水 PCR 陰性でも胎児感染を完全には否定できない。診断感度は妊娠 17～21 週にかけて上昇する²⁵⁾。2016 年のメタアナリシスでは、羊水トキソプラズマ DNA PCR 検査の感度は 83%、特異度は 98.3%とされる¹⁸⁾。羊水 PCR 検査が陰性であっても、初感染疑いの妊婦はスピラマイシンによる治療の継続が望ましい。

羊水 PCR 陽性例などで、胎児感染と診断したケースの胎児治療では、スピラマイシンは効果がない。胎児治療として、妊娠 16 週～27 週の間はピリメタミン+スルファジアジン+ロイコボリン(P/S)による治療を行う。ピリメタミンとスルファジアジンは、日本では製造販売されていない。原則として移送が困難な場合を除いて、熱帯病治療薬研究班が指定する薬剤使用機関 (<http://trop-parasit.jp/HTML/page4.html>) で治療を受けることになる。治療が長引く場合は、個人輸入が必要となることもある。

ピリメタミンは催奇形性が報告されており、ピリメタミンとスルファジアジンによる治療は妊娠 16 週以降とする。妊娠 28 週以降のスルファジアジンの投与については新生児核黄疸のリスクがあるため、ピリメタミン、スピラマイシンに変更する。一方、欧米では胎児感染例に対しては、ピリメタミンとスルファジアジンが分娩まで使用される。胎児感染が確定的な症例などで、妊娠 28 週以降もピリメタミンとスルファジアジンで治療する場合は、核黄疸リスクに留意しながら同意を得て行う。核黄疸リスクを回避するため、胎児感染が確定的な症例では妊娠 28 週以降分娩までピリメタミン+ロイコボリンで治療する場合もある。

出生児の検査と対応

先天性感染児の臨床症状

先天性トキソプラズマ症の 3 主徴は網膜脈絡膜炎、脳内石灰化、水頭症であるが、臨床的にそろふことは稀である。そのほかに、小頭症、血小板減少による点状出血、貧血などがある²⁶⁾。これらはサイトメガロウイルスやジカウイルスによる先天性感染症でも同様の症状を呈することがあるため、出生時の臨床症状だけで診断することは困難である。精神運動発達遅延、てんかん、視力障害などの神経学的・眼科的後遺症につながることもある。先天性トキソプラズマ症の 4～27%に網膜脈絡膜炎を引き起こし、永続的な片側視力障害を残すことがヨーロッパから報告されている²⁷⁾。

診断方法と問題点

A または B が確認されれば、先天性感染があると診断する²⁸⁾。

- A. 生後 12 か月以上まで持続するトキソプラズマ IgG 陽性（母体からの移行抗体は、通常生後 6～12 か月で陰性化）
- B. 生後 12 か月未満の場合、以下の項目のうち 1 つ以上満たす。
- ① 児血のトキソプラズマ IgG が母親の抗体価と比べて高値で持続する、または上昇する時
 - ② 児血のトキソプラズマ IgM が陽性
 - ③ 児血、尿、または髄液からトキソプラズマ DNA が PCR 検査で検出
 - ④ トキソプラズマ初感染の母親から出生した児で、児血のトキソプラズマ IgG が陽性でかつ、先天性トキソプラズマ症の臨床症状を有する時

日本では、これらの他に診断根拠として、トキソプラズマ IgG 値（EIA 法）の臍帯血/分娩時母体血比が 4 以上も用いられることがある²⁹⁾。

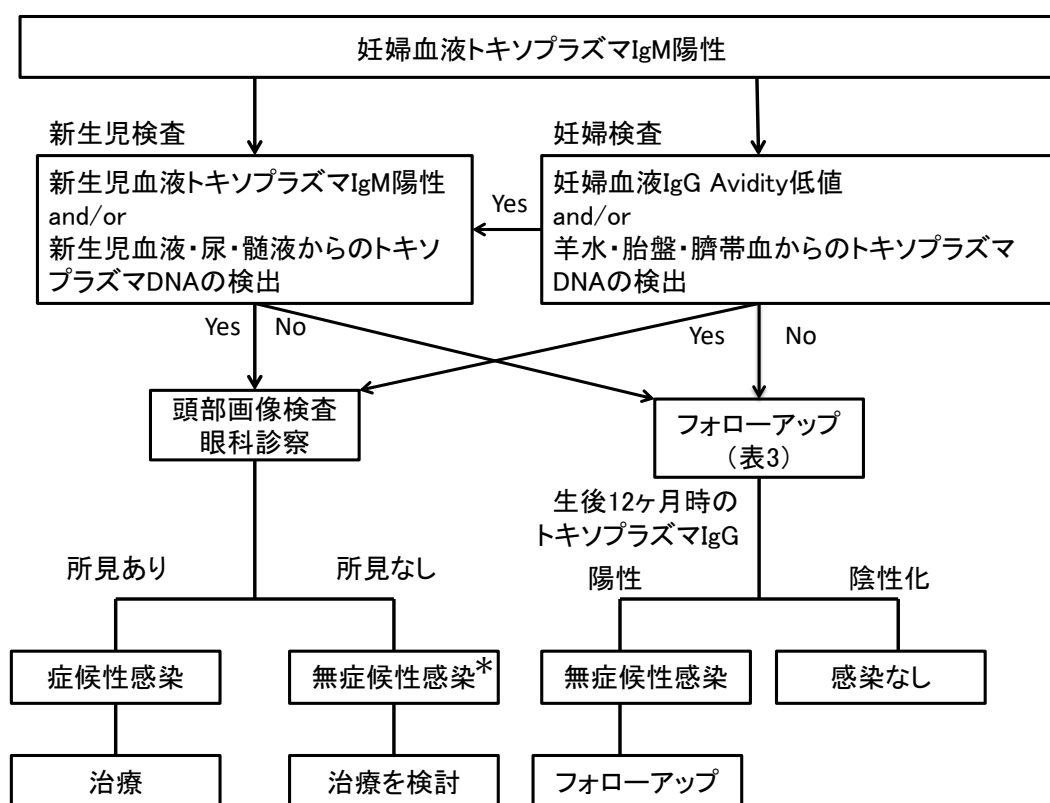
新生児血のトキソプラズマ IgM 陽性は先天性感染児の 1/4 程度であること、新生児血でトキソプラズマ IgM が陰性であってもトキソプラズマ DNA が陽性の症例や、新生児血でトキソプラズマ IgM とトキソプラズマ DNA がともに陰性だが、羊水で DNA 陽性で、かつ出生時に頭蓋内石灰化が見つかり先天性トキソプラズマ症と診断された日本の症例の報告^{12) 30)}があるので留意する。

トキソプラズマ DNA PCR 検査は、国内で体外診断薬としての認可はなく保険収載はされていない。トキソプラズマ DNA PCR 検査は標準化されておらず、検査機関や測定方法によって感度は異なる。したがって、検査機関によってトキソプラズマ DNA PCR 検査の結果が異なることが最近報告されているため、出生児の PCR 検査結果の判断には慎重を要する。出生児血液および羊水中で DNA PCR 陽性で先天性感染と診断された後、1 歳時に血液でトキソプラズマ IgG 陰性の症例も報告されている¹³⁾。

検査と診断手順

出生児の検査と診断手順を図 7 に示す。

【図 7】 出生児の検査と診断手順のフローチャート



* 羊水や新生児検体の PCR 検査で偽陽性となる症例があることから、生後 12 か月時にトキソプラズマ IgG 検査を行い陽性であることを確認する。

【表 3】 フォローアップの手順

月 齢	出生時	1 か月	3 か月	6 か月	12 か月
診察	○	○	○*	○	○
CBC/一般生化学検査	○	—	—	—	—
トキソプラズマ IgG	○	—	○*	○	○
トキソプラズマ IgM	○	—	○*	○	○
眼底検査	○**		○*	—	○*
頭部画像検査	○	—	—	—	○*

*児の状態や母体検査でローリスクと判断される場合（例えば Avidity 高値）などで省略が可能。 **生後 1 ヶ月までに眼科に紹介し実施する。

出生時に異状がなくても、1 歳までは神経学的所見、血清学的検査（トキソプラズマ IgG・IgM）、頭部画像検査、眼底検査のフォローが必要である（表 3）。トキソプラズマ IgG は陰性化を確認できた時点で、「感染なし」と判断しフォローアップを終了することができる。母体からの移行抗体の半減期は約 30 日である。

1 歳以降の管理指針については確立されていないが、感染児は眼底検査を含めて長期的なフォローアップが成長期まで必要である。

感染児の治療方針

治療の目的は、重度の神経学的・眼科的合併症の発症の抑制にある。出生時に先天性トキソプラズマ症の症状を有する場合は治療を行う。慢性期になって治療を開始してもすでに症状が固定化し、治療効果が期待できないため、無症候性感染疑いの場合でも治療を行うことが推奨される。

先天性トキソプラズマ感染の治療法はまだ確立されておらず、いずれの薬剤もトキソプラズマ感染に対する保険適用はない。したがって、治療は同意を取得して行う。下に治療法の例を記す。

保険適用はないが、ホリナート（ロイコボリン）、プレドニゾロンは国内で入手は可能である。しかし、ピリメタミン（ダラプリム）とスルファジアジンは、日本では

製造販売されていない。熱帯病治療薬研究班に参加する薬剤使用機関 (<http://trop-parasit.jp/HTML/page4.html>) において、ピリメタミンとスルファジアジンの有効性と安全性を評価する臨床研究に参加し治療を受けることができる。

スルファジアジンを新生児期に投与する場合、核黄疸の発症のリスクが上がるため、血中ビリルビン/アルブミン比やアンバウンドビリルビンをモニタリングしながら、投与することが望ましい。

薬剤を確保でき投与する場合、錠剤なので粉砕して投与する。

症候性感染

下記の薬剤を症状に応じて適宜使用する。

- 1) ダラプリム錠 (25mg) 1回 1 mg/kg 1日2回 最初の2日間、以後1回 1 mg/kg 1日1回 (連日) 6か月間、1回 1 mg/kg 1日1回 (週3回) 6か月間
- 2) スルファジアジン錠 (500mg) 1回 50 mg/kg 1日2回 12か月間
- 3) ロイコボリン錠 (5mg) 1回 5mg 1日2回 (週3回) ダラプリム錠中止後1週まで続ける
- 4) プレドニン錠 (5mg) 1回 0.5mg/kg 1日2回 髄液蛋白上昇 (>1g/dL) または脈絡網膜炎の活動性が高く視力予後が危惧される場合、これらの所見が改善されるまで

海外における感染児の治療方針

米國小児科学会²⁸⁾

症状のあるなしに関わらず、ピリメタミンとスルファジアジンを使用することが初期治療として推奨される。スルファジアジンの使用の際は、活性型葉酸製剤（ホリナートカルシウム）の補給が必要である。治療期間はしばしば1年になる。しかしながら、最適な投与量や投与期間は最終的には確立しておらず、専門家に相談し決定すべきである。ある専門家は、軽症例ではピリメタミン・スルファジアジン・葉酸とスピラマイシンを1か月毎に交互に7～12か月、重症例ではピリメタミンとスルファジアジンを12か月間投与するとしている。

引用文献

- 1) Villena I, Ancelle T, Delmas C, et al.; Toxosurv network and National Reference Centre for Toxoplasmosis. Congenital toxoplasmosis in France in 2007: first results from a national surveillance system. *Euro Surveill.* 15: 19600, 2010.
- 2) Jones JL, Kruszon-Moran D, Wilson M, M, et al. *Toxoplasma gondii* infection in the United States: seroprevalence and risk factors. *Am J Epidemiol.* 154: 357-65, 2001.
- 3) American Academy of Pediatrics & The American College of Obstetrics and Gynecologists: Guidelines for perinatal care, 7th ed. American Academy of Pediatrics & The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012(米国の Guideline)
- 4) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health: Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman. London, Royal College of Obstetricians and Gynecologists Press, 2008(英国の Guideline)
- 5) 野田俊一, 池田智明, 池ノ上克. 妊娠とトキソプラズマ症. 産婦人科治療. 88: 161-6, 2004.
- 6) 西川 鑑, 両町美和, 北島義盛ほか. 北海道における 妊婦のトキソプラズマ抗体保有率. 北海道産科婦人科学会会誌. 51: 20-2, 2007.
- 7) 布施養善, 多田裕, 間崎和夫, 他. 妊婦における抗トキソプラズマ抗体保有率. 日本新生児学会雑誌 37 : 479-85, 2001.
- 8) 讃井 裕美, 佐世 正勝, 田村 功ほか. 当院でのトキソプラズマ感染の動向. 日本産科婦人科学会中国四国合同地方部会雑誌. 55: 24-7, 2006.
- 9) 藤井知行 (研究代表者). 母子感染の実態把握及び検査・治療に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 (成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業) 平成 25～27 年度総括研究報告書, pp11, 2016.
(http://cmvtox.umin.jp/doc/h26_summary.pdf よりダウンロード可能)
- 10) Sakikawa M, Noda S, Hanaoka M, et al. Anti-Toxoplasma Antibody Prevalence, Primary Infection Rate, and Risk Factors in a Study of

- Toxoplasmosis in 4,466 Pregnant Women. *Clin Vaccine Immunol.* 19: 365-7, 2012.
- 11) 矢野明彦. 日本におけるトキソプラズマ症. 矢野明彦編. 九州大学出版会, 福岡: 25-67, 2007.
 - 12) Yamada H, Nishikawa A, Yamamoto T, et al. Prospective study of congenital toxoplasmosis screening with use of IgG avidity and multiplex nested PCR methods. *J Clin Microbiol* 49: 2552-6, 2011.
 - 13) Yamada H, Tanimura K, Deguchi M, et al. A cohort study of maternal screening for congenital *Toxoplasma gondii* infection: 12 years' experience. *J Infect Chemother* 25: 427-30, 2019.
 - 14) 山田秀人 (研究代表者). 先天性サイトメガロウイルス感染症対策のための妊婦教育の効果の検討, 妊婦・新生児スクリーニング体制の構築及び感染新生児の発症リスク同定に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 (成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業) 平成 23~24 年度総合研究報告書, pp1-201, 2013.
(<http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIST00.do> よりダウンロード可能)
 - 15) Yamada H, Tairaku S, Morioka I, et al. Nationwide survey of maternal screening for mother-to-child infections in Japan. *Congenit Anom (Kyoto)*. 54: 100-3, 2014.
 - 16) Jenum PA, Stray-Pedersen B, Melby KK, et al. Incidence of *Toxoplasma gondii* infection in 35,940 pregnant women in Norway and pregnancy outcome for infected women. *J Clin Microbiol.* 36: 2900-6, 1998.
 - 17) Couvreur J, Desmonts G, Thulliez P. Prophylaxis of congenital toxoplasmosis: effects of spiramycin on placental infection. *J Antimicrob Chemother* 22: 193-200, 1988.
 - 18) de Oliveira Azevedo CT, do Brasil PE, Guida L, et al. Performance of polymerase chain reaction analysis of the amniotic fluid of pregnant women for diagnosis of congenital toxoplasmosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 11: doi: 10.1371/journal.pone.0149938. eCollection, 2016.

- 19) Tanimura K, Nishikawa A, Tairaku S, et al. The IgG avidity value for the prediction of *Toxoplasma gondii* infection in the amniotic fluid. J Infect Chemother. 21: 668-71, 2015.
- 20) Hohlfeld P, Daffos F, Costa JM, et al. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerase-chain-reaction test on amniotic fluid. N Engl J Med. 331: 695-9, 1994.
- 21) Berrebi A, Kobuch WE, Bessieres MH, et al. Termination of pregnancy for maternal toxoplasmosis. Lancet. 344: 36-9, 1994.
- 22) Morioka I, Sonoyama A, Tairaku S et al. Awareness of and knowledge about mother-to-child infections in Japanese pregnant women. Congenit Anom. 54: 35-40, 2014.
- 23) Hoshina T, Fukumoto S, Aonuma H, et al. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in wild sika deer in Japan. Parasitol Int. 71: 76-9, 2019.
- 24) Dunn D , Wallon M, Peyron F et al. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. Lancet. 353: 1829-33, 1999.
- 25) Romand S, Wallon M, Franck J et al. Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. Obstet Gynecol. 97: 296-300, 2001.
- 26) Swisher CN, Boyer K, McLeod R. Congenital toxoplasmosis. The Toxoplasmosis Study Group. Semin Pediatr Neurol 1: 4-25, 1994.
- 27) Cook AJC, Gilbert RE, Buffolano W, et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. BMJ. 321: 142-7, 2000.
- 28) American Academy of Pediatrics : *Toxoplasma gondii* Infection, RED BOOK 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases 30th Edition. p.787-96, 2014.
- 29) 小島俊行, 丹羽直也, 菅野素子ほか. 最新版-新生児の感染症 トキソプラズマ. 小児科診療. 72: 1673-9, 2009.

- 30) Nishikawa A, Yamada H, Yamamoto T, et al. A case of congenital toxoplasmosis whose mother demonstrated serum low IgG avidity and positive tests for multiplex-nested PCR in the amniotic fluid. J Obstet Gynaecol Res. 35: 372-8, 2009.