

CQ30 妊娠中にトキソプラズマ抗体陽性が判明した場合は？*Answer*

1. 特異的 IgG, IgM 抗体検査を行い感染時期の推定を行う. (B)
2. IgM 抗体が長期間持続すること (persistent IgM) があるので, IgM 抗体陽性は必ずしも過去数カ月以内の感染を意味しない. したがって, IgM 陽性妊婦への対応は慎重に行う. (B)
3. 妊娠成立後の感染と考えられる場合には, アセチルスピラマイシンの投与を行う. (B)
4. 胎児感染が強く疑われる場合は妊娠 16~27 週の間, pyrimethamine-sulfadiazine 療法を考慮する. (C)

▷解説

トキソプラズマに感染後, 血清特異的 IgG, IgM 抗体は 2 週間以内に上昇する. IgG 抗体が陽性の場合, 感染を意味するが, 感染時期の推定はできない. IgG 抗体価が 4 倍以上上昇する場合には, 初感染を疑う. IgG 抗体陽性で IgM 抗体陰性の場合, 少なくとも 4 カ月以上前の感染と考える. しかし, IgM 抗体は, 感染後 2 年以上陽性であることがあるため¹⁾, IgM 抗体が低力価で陽性の場合には, IgG 抗体・IgM 抗体とも陽性であっても感染時期の特定が難しい. そのような場合, IgG avidity の測定で感染時期の推定が可能と報告されている²⁾. IgG avidity は, 抗体の抗原との親和性が感染から時間が経つとともに高まることを利用したもので, avidity が高値の場合, 感染後 4 カ月以上経過していると推定できる³⁾. 小島らは, IgM 抗体陽性妊婦の 74% が avidity の測定の結果, 妊娠前の感染と考えられたと報告している³⁾. したがって, IgM 抗体陽性が必ずしも最近の感染を意味しているわけではないので, IgM 陽性妊婦への対応は慎重に行う. IgG Avidity の測定は, SRL で可能であるが, 研究用検査という位置づけで行われている (自費検査).

これらの検査で, 感染が妊娠前からと考えられた場合には, 先天性トキソプラズマ症は発症しない. 表 1 に示すように母体の初感染により胎児感染の起こる確率は, 妊娠時期に大きく影響を受ける. 胎児感染率は妊娠 8 週では 2% 程度であるが妊娠後期には 81% にまで上昇する. しかし, 先天性トキソプラズマ症の臨床症状の出現は妊娠初期の感染ほどリスクが高い⁴⁾. 妊娠後に母体が初感染した場合, アセチルスピラマイシン (1.2g 分 4/day, 21 日間投与, 2 週間休薬を分娩まで繰り返す) を投与し, 胎児への感染を予防する (保険適用外). スピラマイシン投与は, 60% の垂直感染を予防する効果があるとされている⁵⁾.

トキソプラズマに特異的な遺伝子を PCR 法で羊水中に同定した場合, 胎児感染と診断できる. しかし, 診断の感度 64%, 陰性的中感度 87.8% と検査結果が陰性であっても胎児感染を否定できないため⁶⁾, その診断法は一般化していない. 胎児感染が確認できた場合には, 薬剤を pyrimethamine (50mg/day)-sulfadiazine (4g/day) に変更する⁷⁾. Pyrimethamine には催奇形性があるため第 1 三半期には投与しない. また, 妊娠 28 週以降はビリルビンと競合してアルブミンと結合するため, 新生児に核黄疸を起こすことがあり, 妊娠 16~27 週の薬剤使用が推奨されている. 本邦では, ファンシダール® (1 錠/日: pyrimethamine 25mg, sulfadoxine 500mg) を連続投与する (保険適用外). 妊娠中の薬

(表 1) 感染時期による胎児感染率, 先天性トキソプラズマ症発症率の変化*

| 抗体陽性化の時期 (weeks) | 経胎盤感染率 (%)** | 臨床症状出現リスク (%)*** |
|---------------------|-----------------|---------------------|
| 12 | 6 | 75 |
| 16 | 15 | 55 |
| 20 | 18 | 40 |
| 24 | 30 | 33 |
| 28 | 45 | 21 |
| 32 | 60 | 18 |
| 36 | 70 | 15 |
| 40 | 80 | 12 |

*文献⁴⁾より改定.

**羊水穿刺を行い評価.

***胎児感染し, 生後3歳以内にトキソプラズマ症の臨床症状が出現するリスク.

剤投与は, 胎児感染を予防できないが, 児の臨床症状の重症化を予防するとともに, より早期からの治療が重症化の予防に繋がるとされる⁹⁾. しかし, 近年ヨーロッパで行われた 1,208 例を対象とした研究では, 薬剤 (spiramycin or pyrimethamine-sulfadiazine) の有用性は確認されていない⁹⁾. ただ, この研究では, コントロール群 (非治療群) に妊娠後半期の感染例が多く存在する問題点が指摘されており, 妊娠中のトキソプラズマ初感染に対して薬物治療を中止する根拠にはなっていない¹⁰⁾.

胎児感染が起こった場合, 超音波検査で, 異常所見がみられることは少ないが, 脳内石灰化, 脳室拡大, 肝腫大, 腹水, 胎盤肥厚などがみられることがある¹¹⁾. 米国では, 胎児超音波検査で水頭症, 中枢神経系の奇形, 対称性胎児発育不全, 非免疫性胎児水腫がみられた場合, トキソプラズマ感染を疑うよう推奨されている¹²⁾. 新生児の先天性トキソプラズマ症の症状は, 水頭症, 小頭症, 脳内石灰化, 網脈絡膜炎, 失明, てんかん, 精神運動発達遅延, 血小板減少に伴う点状出血, 貧血などある. 先天性トキソプラズマ症の3主徴は, 網脈絡膜炎, 脳内石灰化, 水頭症とされているが, 臨床的に揃うことはまれである¹³⁾. 妊娠中に母体が感染した症例で, 出生時に4%の児しか症状を示さないが, 髄液検査・CT検査・脳超音波検査・眼科的検査を行うことで, 40%の症例に異常所見を認めたとの報告もある¹⁴⁾. また, 出生時何の症状もみられなかった児の85%に3.5~11.2歳の間に繰り返す網脈絡膜炎, IQ低下, 適応不全がみられたという報告もある¹⁵⁾.

先天性感染の診断は, 臍帯血中のIgM抗体が陽性であること, あるいはIgG抗体の臍帯血/母体血比4以上であることで行い, 児が1歳になった時点でIgG抗体が陽性であることで診断確定する. 新生児にIgM抗体が陽性の場合には1年間 pyrimethamine-sulfadiazine による治療を行う. より早期から治療を行うことで重症の神経学的および眼科的な合併症の発症率を下げるのが可能である¹⁴⁾.

文 献

- 1) Gras L, Gilbert RE, Wallon M, et al.: Duration of the IgM response in women acquiring *Toxoplasma gondii* during pregnancy: implications for clinical practice and cross-sectional incidence studies. *Epidemiol Infect* 2004; 132: 541—548 (II)

- 2) 小島俊行, 野田俊一, 佐藤俊則, 他: トキソプラズマの母子感染の診断・予防に関する研究. 周産期シンポジウム 1999; 18: 9—19 (II)
 - 3) Pelloux H, Brun E, Vernet G, et al.: Determination of anti-Toxoplasma gondii immunoglobulin G avidity: adaptation to the Vidas system (bioMerieux). *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 32: 69—73 (II)
 - 4) Dunn D, Wallon M, Peyron F, et al.: Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 1999; 353: 1829—1833 (II)
 - 5) Remington JS, McLeod R, Thulliez P, et al.: Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein J (eds), *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, Vol. 5th ed, Philadelphia, WB Saunders, 2001, 205—346 (III)
 - 6) Romand S, Wallon M, Franck J, et al.: Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 296—300 (II)
 - 7) Daffos F, Forestier F, Capella-Pavlovsky M, et al.: Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1988; 318: 271—275 (II)
 - 8) Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, et al.: Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 410—415 (II)
 - 9) Gilbert R, Gras L: Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *Br J Obstet Gynaecol* 2003; 110: 112—120 (II)
 - 10) Montoya JG, Liesenfeld O: Toxoplasmosis. *Lancet* 2004; 363: 1965—1976 (III)
 - 11) Gay-Andrieu F, Marty P, Pialat J, et al.: Fetal toxoplasmosis and negative amniocentesis: necessity of an ultrasound follow-up. *Prenat Diagn* 2003; 23: 558—560 (III)
 - 12) ACOG Practice Bulletin. Number 20, September 2000 (replaces educational bulletin number 177, February 1993). Perinatal viral and parasitic infections. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 76: 95—107. 43 [Committee Report]
 - 13) Swisher CN, Boyer K, McLeod R: Congenital toxoplasmosis. The Toxoplasmosis Study Group. *Semin Pediatr Neurol* 1994; 1: 4—25 (III)
 - 14) Guerina NG, Hsu HW, Meissner HC, et al.: Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. The New England Regional Toxoplasma Working Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 1858—1863 (II)
 - 15) Wilson CB, Remington JS, Stagno S, et al.: Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital *Toxoplasma* infection. *Pediatrics* 1980; 66: 767—774 (III)
-