

**症例報告****臍帯血トキソプラズマ PCR 検査陽性の新生児例**

橋本 悠<sup>1</sup>, 小國裕和<sup>2</sup>, 酒井祐貴<sup>2</sup>, 辻田由喜<sup>2</sup>, 加藤 環<sup>2</sup>, 釜江智佳子<sup>2</sup>, 中川紀子<sup>2</sup>,  
佐藤賢吾<sup>2</sup>, 黒木康富<sup>2</sup>

防医大誌 (2022) 47 (2) : 108 – 113

**要旨**：先天性トキソプラズマ症は、妊婦がトキソプラズマ原虫に主として初感染することで重篤な後遺症を生じうる寄生虫感染症である。我が国での発症数は極めて稀とされていたが、近年では年間10例程度の報告があり、実際には1300例程度が発症していると推定されている。一方で、妊婦トキソプラズマ抗体検査は全例には行われておらず、検査項目や方法も統一されていない。このため、検査結果の解釈が複雑となり、適切な診断が行えないことも多いと考えられる。今回我々は、臍帯血PCR検査陽性により先天性トキソプラズマ症と診断したが、経過観察中のトキソプラズマIgG抗体の推移から母体感染の可能性はあったが児は非感染だった症例を経験した。このことから、診断基準の改変と臍帯血PCR検査が陽性時の対応を提唱する。

**索引用語**： 先天性トキソプラズマ症 / 妊婦トキソプラズマ抗体検査 / 臍帯血PCR検査

**緒 言**

先天性トキソプラズマ症は、妊婦がトキソプラズマ原虫に主として初感染することで児に生じうる寄生虫感染症である。その病型は、(1) 流産・死産型、(2) 顕性型、(3) 不顕性型の3つに分類される。このうち、出生時には明らかな症状を認めないが、成人に至るまでに脈絡網膜炎や精神神経症状等を呈する「不顕性型」が85%ほどであり、先天性トキソプラズマ症の多くを占める<sup>1)</sup>といわれている。水頭症や脳内石灰化、脈絡網膜炎などの症状がある顕性感染型であれば診断には難渋しないと考えられるが、先天性トキソプラズマ症の大部分を占める不顕性型と非感染例を出生直後に確実に鑑別し診断を確定する方法は現時点では存在しない<sup>2)</sup>ため、先天性トキソプラズマ症と診断した時点で治療を開始することが現実的な対応である。

日本における妊婦のトキソプラズマ抗体の保有率は6.1%と言われており、わが国の妊婦の90%以上に初感染のリスクがある<sup>3)</sup>といえる。しかし、妊婦トキソプラズマ抗体検査を行っている医療機関は全体の半数弱<sup>4)</sup>にとどまっている。

また、不顕性型の先天性トキソプラズマ症の報告例が増加<sup>5)</sup>しており、早期診断と治療介入は重要性を増している。さらに、妊婦トキソプラズマ抗体検査で初感染が少しでも疑われる場合は、出生した児に対してもトキソプラズマ抗体検査等を行うことが求められている<sup>3)</sup>。

今回我々は、臍帯血トキソプラズマPCR検査が陽性で先天性トキソプラズマ症と診断し、アセチルスピラマイシン投与を行ったが、出生後6か月の時点でトキソプラズマIgG抗体が陰転化し、母体感染の可能性はあったと考えられる

<sup>1</sup>自衛隊中央病院小児科  
(現所属：防衛医科大学校病院小児科学講座)  
Department of Pediatrics, Japan Self Defense Force Central Hospital, Setagaya, Tokyo, 154-8532, Japan  
(Current affiliation: Department of pediatrics, National Defense Medical College, Tokorozawa, Saitama 359-8513, Japan)

<sup>2</sup>自衛隊中央病院小児科  
Department of Pediatrics, Japan Self Defense Forces Central Hospital Setagaya, Tokyo, 154-8532, Japan

令和3年8月21日受付  
令和3年10月27日受理

が児は非感染だった症例を経験したので文献的考察を交えて報告する。

## 症 例

(母) 30歳, 初産。猫の飼育歴あり。母の妊娠中のトキソプラズマ抗体の推移を図1に示す。トキソプラズマIgG, IgM抗体ともに数値の変動に乏しく, 前医では妊婦前例にトキソプラズマ抗体検査を行っており, Persistent IgMとして経過観察されていた。なお, 妊娠11週5日の時点でのトキソプラズマIgG抗体は測定されていなかった。

(児) 児は在胎34週頃から-1.6SD程度の胎児発育遅延 (fetal growth restriction: FGR) を指摘されていたが, 在胎38週5日に頭位経膈分娩で出生し, 身長46.2cm (-1.10SD), 体重2550g (-1.21SD), 頭囲35.0cm (+1.41SD) で在胎週数相当児 (appropriate for gestational age) であった。妊娠経過中にFGRを指摘されていたことやトキソプラズマIgG avidity index等が測定されておらず妊娠中の初感染が否定できないと判断し, 先天性トキソプラズマ症の精査目的で当科入院とした。日齢1に行った血液検査では, 特記すべき異常を認めなかった (表1)。また, 頭部エコーと眼科的診察でも脳内石灰化, 水頭症, 脈絡網膜炎などの顕性型先天性トキソプラズマ症に特徴的とされる所見を認めず, 出生後の児の状態は良好で日齢5で母児同

時退院とした。出生後の児のトキソプラズマIgG抗体とPCR検査結果の推移を図2に示す。日齢9で臍帯血のトキソプラズマPCR検査が陽性と判明したため, 先天性トキソプラズマ症と診断し, 日齢10からアセチルスピラマイシンの内服を開始した。日齢16に行った頭部CT検査では有意な所見を認めなかった。日齢23に児血のトキソプラズマPCR検査を提出し, 日齢28に陰性を確認したため, 日齢29でアセチルスピラマイシンの内服を終了した。また, 内服終了後2, 4週後の児血のトキソプラズマPCR検査も陰性であることを確認した。なお, PCR検査およびアセチルスピラマイシンによる治療につい

表1. 日齢1の児の血液検査結果

【血算】		【生化学】	
WBC	19140 / $\mu$ L	TP	5.6 g/dL
RBC	$406 \times 10^4$ / $\mu$ L	Alb	3.6 g/dL
Hb	14.5 g/dL	T-bil	5.17 mg/dL
Hct	40.3 %	AST	68 U/L
Plt	$29.2 \times 10^4$ / $\mu$ L	ALT	7 U/L
		LDH	626 U/L
		CK	623 U/L
【免疫】			
IgG	1156 mg/dL	BUN	9 mg/dL
IgA	<3 mg/dL	Cre	0.97 mg/dL
IgM	12 mg/dL	CRP	0.78 mg/dL
		Na	142 mEq/L
		K	4.6 mEq/L
		Cl	107 mEq/L
		Ca	8.6 mg/dL
		P	4.9 mg/dL

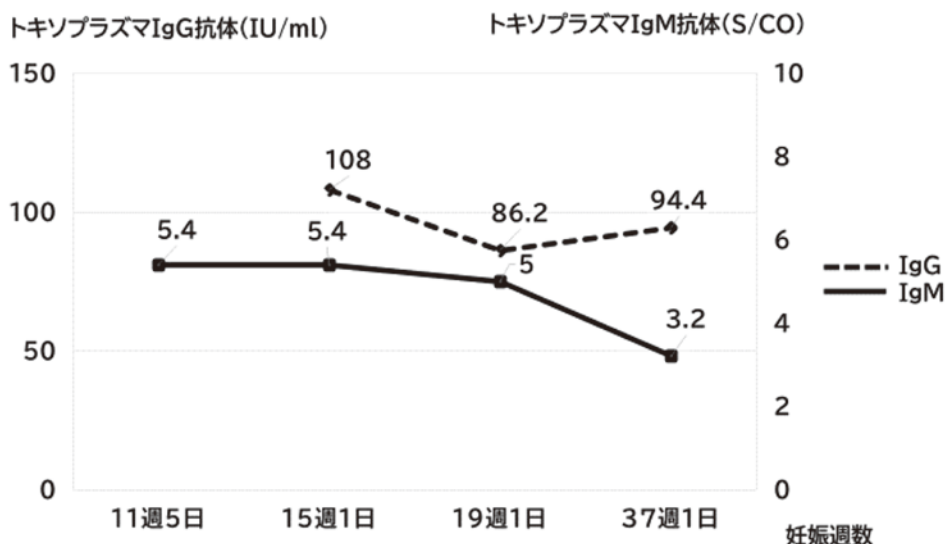


図1. 妊娠中の母のトキソプラズマ抗体の推移

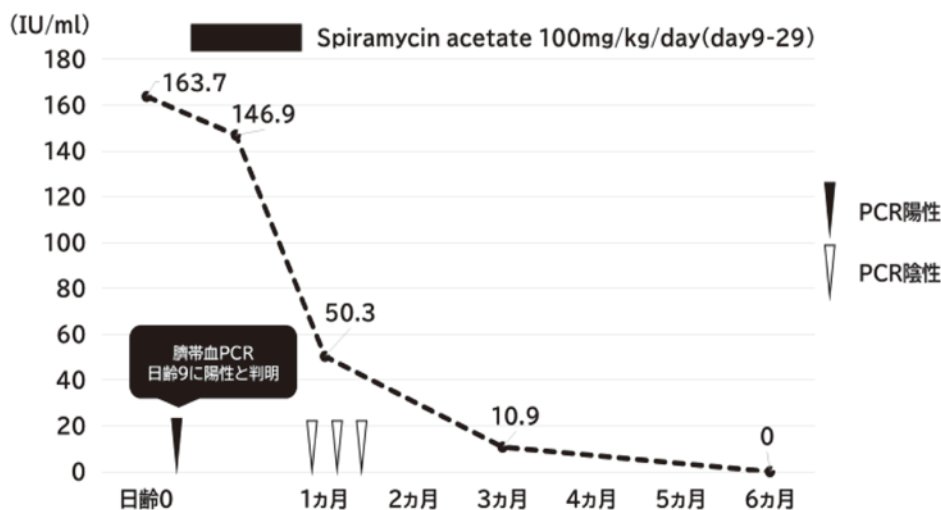


図2. 児のトキソプラズマIgG抗体とPCR検査結果の推移

ては、保険適応外であることを保護者に説明し同意書を取得して検査・治療を行った。

1か月健診以降も当科で定期的に経過観察したが、神経学的所見を含めて明らかな異常は認めなかった。経過観察中、生後6か月の時点でトキソプラズマIgG抗体が陰転化したため、母体感染の可能性はあったが児は非感染だった<sup>6)</sup>と考えられた。

## 考 察

本症例では、臍帯血で提出したトキソプラズマPCR検査が陽性となったことで、先天性トキソプラズマ症と診断し、アセチルスピラマイシン投与を行ったが、出生後6か月時点でトキソプラズマIgG抗体が陰転化し、母体感染の可能性はあったが児は非感染だったと判断した。

わが国では、妊婦のトキソプラズマ症のスクリーニングをルーチンで行うことは推奨されていない<sup>7)</sup>。わが国の妊婦の90%以上はトキソプラズマ抗体を持たないため、妊娠中に初感染となる可能性があるが、実際に初感染となるのは全妊婦の0.2%程度であり、このうち胎児感染に至るのは30%程度である。さらに、水頭症、脳内石灰化、脈絡網膜炎などの顕性型トキソプラズマ症は胎児感染例の15%程度であり、大多数は不顕性型<sup>3)</sup>である。妊娠中に先天性トキソプラズマ症と診断し治療が行われた場合、児への感染は防ぎえないにしても、顕性型の割合

を低下させる<sup>8)</sup>とされており、早期診断・治療のためには妊婦のトキソプラズマ抗体検査が非常に重要である。一方で、トキソプラズマ妊娠管理マニュアル<sup>3)</sup>にのっとってわが国の妊婦スクリーニングで行われている検査項目は、トキソプラズマIgM、IgGの測定のみである。トキソプラズマIgM抗体は、トキソプラズマ感染から1週間程度で上昇し、数か月で減少するため、急性期感染の診断に有用であるが、陽性となった症例の7割程度が偽陽性やPersistent IgMであり、信頼できるスクリーニングの指標とはならない可能性がある。それを補完する目的で、IgG avidity indexが測定され、IgG avidity indexが基準未満の低値であれば、妊娠中を含む直近1年以内の初感染の可能性が高いとされる。しかし、IgG avidity index検査は標準化された検査方法ではなく、検査機関や測定方法によって基準値が異なる。また、IgG avidity indexが高値であった症例からも顕性感染の報告<sup>9)</sup>がなされており、検査結果の解釈には注意が必要である。このため、トキソプラズマIgG、IgM、IgG avidity index測定を行って、妊娠中の初感染の可能性が低いと考えられる場合でも、新生児に対する精査としてPCR検査を行うことを考慮してよいと考える。

しかし、トキソプラズマPCR検査は標準化された検査方法ではなく、測定機関により測定方法も異なり、感度・特異度にもバラつきがあ

表2. 出生後の先天性トキソプラズマ症の診断基準と本症例の結果

項目	結果
臍帯血トキソプラズマIgM抗体の検出	検出せず
トキソプラズマIgG抗体の臍帯血/分娩時母体比 > 4	163.7/94.4=1.73 < 4
臍帯血や胎盤からのトキソプラズマ遺伝子の検出 (PCR)	臍帯血PCR陽性
臍帯血や胎盤からのトキソプラズマ原虫の分離・培養	実施せず

4項目のうち1つ以上を満たした場合に先天性トキソプラズマ症と診断する

表3. 我々の提唱する出生後の先天性トキソプラズマ症の診断基準

項目
臍帯血トキソプラズマIgM抗体の検出
トキソプラズマIgG抗体の臍帯血/分娩時母体比 > 4
臍帯血や胎盤かつ児血や児尿のトキソプラズマ遺伝子の検出 (PCR)
臍帯血や胎盤からのトキソプラズマ原虫の分離・培養

4つの項目のうち1つ以上を満たした場合に先天性トキソプラズマ症と診断する

る。なお、羊水のトキソプラズマPCRの感度は83%、特異度は98.3%とする報告<sup>10)</sup>があるが、血液や髄液検査におけるPCR検査の感度・特異度は報告がなく、偽陽性・偽陰性が一定数存在することが予測される。なお、本症例におけるPCR検査は、プライマーはS1/AS1とS2/AS2の配列<sup>11)</sup>で、94度2.5分、その後94度1分、52度1分、72度2分を38サイクル繰り返し、最後のサイクルを72度5分で行った。

出生後の先天性トキソプラズマ症の診断基準と本症例の結果を表2に示す。本症例は、臍帯血トキソプラズマPCR陽性であったことから先天性トキソプラズマ症と診断した。しかし、6か月後にトキソプラズマIgG抗体が陰転化したことより、児はトキソプラズマに感染していないことが判明した。トキソプラズマ原虫が胎盤に存在しても、児が必ずしも先天性トキソプラズマ症を発症するわけではない<sup>12)</sup>。臍帯組織のPCRによる検討では、ヒトにおける母児感染率は19.8%と推定されている<sup>13)</sup>。一方で、先天性トキソプラズマ症の発症頻度は1000から10000出生当たり1とされる<sup>14, 15)</sup>。母児感染率と発症率の乖離については、胎盤がもつ感染防御機構<sup>16)</sup>のほか、トキソプラズマ自身ももつ毒性与宿主Th1細胞の間のバランス関与している可能性が示されている<sup>17)</sup>。また、PCR検査が標準化されたものでないことや一定の偽陰性・偽陽性が生じることを考慮して、臍帯血トキソプラ

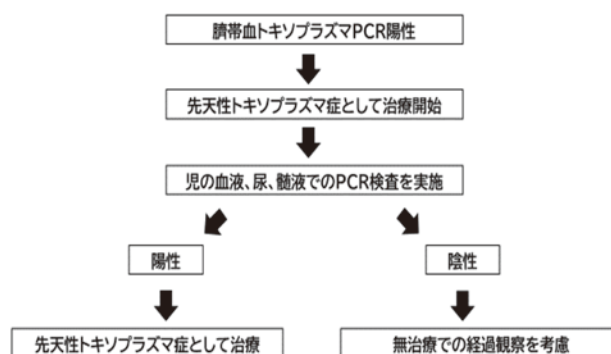


図3. 臍帯血トキソプラズマ PCR 陽性時の対応

ズマPCR陽性の場合、臍帯血や胎盤だけではなく、児血や児尿などの提出を行い複数の検体によるPCR検査を行うようにすべきである。したがって、表2の「臍帯血や胎盤からのトキソプラズマ遺伝子の検出 (PCR)」を「臍帯血や胎盤かつ児血や児尿のトキソプラズマ遺伝子の検出 (PCR)」と表3のように診断基準の改変することを提唱する。そして、臍帯血PCR検査が陽性になった場合は図3のようなフローチャートを提案する。

さらに、トキソプラズマ妊娠管理マニュアル<sup>3)</sup>やup to date<sup>18)</sup>を見る限り、先天性トキソプラズマ症には確立された治療法は存在しないのが現状である。我が国では、先天性トキソプラズマ症の発症抑制を目的としてスピラマイシンが2018年7月に製造販売が承認されたが、適応は妊婦のみであり、感染が確認された児への投与

の効果は不明である。(なお、本症例を経験したのはスピラマイシン承認前であった。)一方で、出生後の児に対する治療に用いられる薬剤はすべて適応外使用である。トキソプラズマ妊娠管理マニュアル<sup>3)</sup>には、顕性感染に対してはピリメタミン+スルファジアジン+ロイコボリン+プレドニンの4剤併用による治療が例として示されているが、ピリメタミンとスルファジアジンは国内では製造販売されていない。また、不顕性感染に対しては症状固定化後に治療を行っても治療効果が期待できないことから、治療することが推奨されているものの、具体的な治療内容については記載がない。新生児診療マニュアル<sup>19)</sup>では、不顕性感染例に対してはアセチルスピラマイシンで治療を行うとの記載がある。妊娠中にトキソプラズマ初感染が疑われた母体に対して、ピリメタミン+スルファジアジンとスピラマイシンで児の感染予防率を比較したランダム化比較試験は存在するものの<sup>8)</sup>、出生後の児に対する治療に対するエビデンスレベルの高いランダム化比較試験は検索しえなかった。顕性感染例に対しては、4剤併用の強力な化学治療を1年間程度の長期間にわたって行うことは妥当と考えられるが、スルファジアジンにより核黄疸のリスクが上昇することには注意が必要である。一方で、不顕性感染例に対する治療としては、強力な化学療法による副作用の影響も考慮すると、家族への説明は行ったうえでスピラマイシン単剤での治療も試みられてよいと考えられる。

先天性トキソプラズマ症に対しては、早期診断・治療が有効である。しかし、現時点では出生後早期に感染例と非感染例を判別する検査は存在しない。今後の研究により検査方法の統一、検査精度の向上が望まれる。また、先天性トキソプラズマ症に対する確立された治療法も存在しない。顕性感染例に対して推奨されている4剤併用療法があるが、そのうち2剤は国内での製造販売がなされておらず、増加傾向にある先天性トキソプラズマ症の治療を早期から十分に行うという観点からは、こうした薬剤を入手しやすくする体制を整える必要もあると考えられる。

## 結 語

臍帯血トキソプラズマPCR検査陽性により先天性トキソプラズマ症と診断し治療を行ったが、母体感染の可能性はあったが児は非感染だった症例を経験した。このことから、診断基準の改変を提唱する。

先天性トキソプラズマ症検査のさらなる充実が望まれるが、PCR検査を用いる場合は、臍帯血や胎盤のみで診断を行うのではなく、児血や児尿も含めた複数の検体での検査を行ったうえで診断を行うべきで、臍帯血PCR検査が陽性になった場合のフローチャートを提唱する。

増加しつつある先天性トキソプラズマ症の大部分を占める不顕性感染に対する有効な治療法の確立が望まれる。

## 付 記

本症例報告に関して、掲載に関する同意を保護者から口頭で得た。

本症例報告に関して、審査の結果、倫理委員会での承認は必要ないと判断された。

## 利益相反

本症例報告に関して、利益相反に関する開示事項はありません。

## 謝 辞

トキソプラズマPCR検査の測定にあたりご協力いただきました、千葉大学医学部 感染生体防御学教室 野呂瀬一美先生に心よりお礼を申し上げます。

## 文 献

- 1) 矢野明彦：非感染性先天性トキソプラズマ症. 小児科 45: 336-343, 2004.
- 2) 丸山有子：妊婦のトキソプラズマ感染. 周産期医学 40: 264-267, 2010.
- 3) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 成育疾患克服等総合研究事業. “サイトメガロウイルス、トキソプラズマ等の母子感染の実態把握及び検査・治療に関する研究 (平成25~27年度)、母子感染に対する母子保健体制構築と医療技術開発のための研究 (平成28~30年度)”. [http://cmvtoxou.umin.jp/doc/toxoplasma\\_manual\\_20200116.pdf](http://cmvtoxou.umin.jp/doc/toxoplasma_manual_20200116.pdf), (参照2020-03-18)
- 4) Yamada H, Tairaku S, Morioka I, et al.: Nationwide survey of maternal screening for mother-to-child infections in Japan. *Congenit Anom (Kyoto)*. 54: 100-103, 2014.

- 5) 森内優子, 森岡一朗: 先天性トキソプラズマ感染. 小児内科 52: 71-74, 2020.
- 6) 小島俊行, 土屋文子, 菅野素子, 他.: 周産期感染対策マニュアル 母子感染Toxoplasma. 産婦人科の実際 60: 371-381, 2011.
- 7) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会編. 産婦人科診療ガイドライン 産科編2020: 日本産科婦人科学会, 東京, 2020, pp 300-303.
- 8) Foulon W, Williena 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.* 180: 410-415, 1999.
- 9) 瑞慶覧美穂, 諏訪裕人, 京谷琢治, 他.: 母体トキソプラズマIgG Avidity Index高値にも関わらず先天性トキソプラズマ症を発症した一例. 関東連合産科婦人科学会誌 49: 447-447, 2012.
- 10) de Oliveira Azavedo CT, do Brasil PE, Guida L, et al.: "Performance of polymerase chain reaction analysis of amniotic fluid of pregnant women for diagnosis of congenital toxoplasmosis: A systematic review and meta-analysis". *PLoS One.* <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0149938>, (参照2020-03-18)
- 11) Michael E. Grigg, John C. Boothroyd.: Rapid Identification of Virulent Type I Strains of the Protozoan Pathogen *Toxoplasma gondii* by PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis at the B1 Gene. *J CLIN MICROBIOL.* 39: 398-400, 2001.
- 12) Khosro Sardarian, Amir Hossein Maghsood, Marzieh Farimani, et al.: Detection of *Toxoplasma gondii* B1 gene in placenta does not prove congenital toxoplasmosis. *Hum Antibodies.* 27: 31-35, 2019.
- 13) G Hide, O Gerwash, E K Morley, et al.: Does vertical transmission contribute to the prevalence of toxoplasmosis? *Parassitologia.* 49: 223-226, 2007.
- 14) J P Dubey, J L Jones.: *Toxoplasma gondii* infection in humans and animals in the United States. *Int J Parasitol.* 38: 1257-1278, 2008.
- 15) A M Tenter, A R Heckeroth, L M Weiss.: *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. *Int J Parasitol.* 30: 1217-1258, 2000.
- 16) Nitin Arora, Yoel Sadovsky, Terence S. Dermody, et al.: Microbial vertical transmission during human pregnancy. *Cell Host Microbe.* 21: 561-567, 2017.
- 17) L B Ortiz-Alegria, H Caballero-Ortega, I Cañedo-Solares, et al.: Congenital toxoplasmosis: candidate host immune genes relevant for vertical transmission and pathogenesis. *Genes Immun.* 11: 363-373, 2010.
- 18) Nicholas G Guerina, Lucila Marquez. : "Congenital toxoplasmosis: Treatment, outcome, and prevention". UpToDate [https://www.uptodate.com/contents/congenital-toxoplasmosis-treatment-outcome-and-prevention?source=bookmarks\\_widget](https://www.uptodate.com/contents/congenital-toxoplasmosis-treatment-outcome-and-prevention?source=bookmarks_widget) (参照2020-10-22)
- 19) 大山牧子, 齋藤純一, 星野陸夫, 他.: 先天性トキソプラズマ症. 猪谷泰史監修. 新生児診療マニュアル第6版: 東京医学社, 東京, 2014, pp286-289.

## A case of neonate with positive cord blood toxoplasma PCR test

Yu HASHIMOTO<sup>1</sup>, Hirokazu OGUNI<sup>2</sup>, Yuki SAKAI<sup>2</sup>, Yuki TSUJITA<sup>2</sup>, Tamaki KATO<sup>2</sup>,  
Chikako KAMAE<sup>2</sup>, Noriko NAKAGAWA<sup>2</sup>, Kengo SATO<sup>2</sup> and Yasutomi KUROKI<sup>2</sup>

*J. Natl. Def. Med. Coll.* (2022) 47 (2) : 108 – 113

**Abstract:** Congenital toxoplasmosis is a parasitic infection that can cause serious sequelae in pregnant women mainly due to initial infection with the protozoan known as toxoplasma. This infection was considered rare in Japan in the past; however, in recent years, approximately 10 cases per year have been reported, and it is estimated that approximately 1300 cases actually occur. However, the maternal toxoplasma antibody test is not performed in all cases, and the test items and methods are not standardized. Therefore, the interpretation of the test results is complicated, and an appropriate diagnosis is not always possible. In this study, we report a case of congenital toxoplasmosis diagnosed by a positive cord blood PCR test although the child was not infected. There was a possibility of maternal infection based on the change in toxoplasma IgG antibody during follow-up. Based on this experience, we propose a modification of the diagnostic criteria and a response when the umbilical cord blood PCR test is positive.

**Key words:** congenital toxoplasmosis / maternal toxoplasma antibody test  
/ umbilical cord blood PCR test