

トキソプラズマ妊娠管理マニュアル（第7版）

2025年3月3日 改訂

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業
「母子感染のリスク評価と先天性感染の新たな診断・予防法の開発研究」
(2022～24年度)

トキソプラズマ妊娠管理マニュアル（第7版）

目次

1. 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

- 【1】 諸外国の妊婦抗体スクリーニングの現状
- 【2】 日本の妊婦抗体スクリーニングの現状
- 【3】 トキソプラズマ初感染疑いの妊婦への対応
- 【4】 治療薬剤と投与方法
- 【5】 検査機関について
- 【6】 専門的な診療・相談を受け付けている医療機関

(参考)

- 1) トキソプラズマとは
- 2) ヒトが感染したら
- 3) IgG Avidity とは
- 4) トキソプラズマ母子感染と出生児障害リスク

2. 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

3. 妊婦のトキソプラズマ抗体スクリーニング

4. 出生児の検査と対応

- 【1】 先天性感染症児の臨床症状
- 【2】 診断方法と問題点
- 【3】 検査と診断手順
- 【4】 感染児の治療方針
- 【5】 海外における感染児の治療方針
- 【6】 我が国の先天性トキソプラズマ感染症に関する最近の知見先天性トキソプラズマ感染症の我が国の実態解明

トキソプラズマ妊娠管理マニュアル（第7版）

2025年3月3日 改訂

1. 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

【1】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4週間に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。

【2】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。厚労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）。一方で、国内の周産期施設を対象とした母子感染の実態調査アンケート（14）では2011年の先天性トキソプラズマ感染の症例は1例のみの報告であり推計よりも大幅に少ない。このことは臨床現場で多くの先天感染が見逃されている可能性があることを示している。

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ン（2023年版）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、胎児のトキソプラズマ感染を予防するために初感染妊婦に投与するスピラマイシンに現在は保険適用があるため、実際には多くの妊婦取扱施設で抗体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（15，16）。また、2024年10月からトキソプラズマIgG avidity検査（Toxo-IgG Avidity・アボット，アボットジャパン合同会社）が体外診断用医薬品の承認を受けて臨床検査として実施できるようになったため、全妊婦に対するトキ

ソプラズマ抗体スクリーニングの推奨度が高まった。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ければ全妊婦に対して、妊娠初期に妊娠中のトキソプラズマ感染予防法について教育し啓発する。

【3】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(17)。

トキソプラズマ抗体スクリーニングを行い、有症状、IgM 陽性、IgG avidity低値(グレイゾーンを含む)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 (ELISA法) 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%

注) トキソプラズマIgM±や判定保留の結果の場合は、臨床所見や他の検査結果と合わせて初感染のリスクを判断して、陰性または陽性のいずれかに準じた対応を行う。

2) トキソプラズマ IgM 陽性やIgG avidity低値(グレイゾーンを含む)で初感染が疑われる妊婦への対応

トキソプラズマ IgG 陽性でさらに、IgM 陽性やIgG avidity低値(グレイゾーンを含む)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、生の貝類(牡蠣、アサリ、ハマグリなど)の摂取(18, 19)、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。

トキソプラズマ IgM 陽性やIgG avidity低値(グレイゾーンを含む)が判明したら、妊娠中のトキソプラズマ初感染である可能性があるため、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)の投与を速やかに開始する。超音波断層法を行い、胎児・胎盤異常の有無を調べる。従来、主にトキソプラズマIgM検査に基づいて初感染の可能性の判断が行われてきた。前述のようにトキソプラズマIgM検査が陽性を示す妊婦の中で14～30%がIgG avidity低値(ELISA法)

であり感染時期が妊娠のかなり前であってもIgM陽性が継続する状態(persistent IgM)の場合が多く存在する。そのため、そうした中で、トキソプラズマ IgG avidity (アボットジャパン社Toxo-IgG Avidity・アボット試薬、CLIA法)は、2024年10月に体外診断薬として承認を受けて臨床検査として実施可能となった。妊娠初期にトキソプラズマIgG陽性確認後は、IgM抗体検査を実施する。IgM陰性では初感染の可能性が低く、IgG avidity 検査が高値であった場合には、採血時点から4か月(16週)以上前の感染の可能性が高いと判断する。一方で、低値であった場合には、必ずしも4か月(16週)未満の初感染であるとは断定できないが、初感染の可能性が否定できないことを念頭においた対応が必要となる。

次に、以下のように説明し対応する。

- 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、羊水出生前診断や胎児治療薬(ピリメタミン+スルファジアジン+ロイコボリン)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、胎児発育不全などの所見に注意する。
- ② 超音波断層法で異常が認められない場合：IgM陽性の場合には、約3割が妊娠中の初感染であり、その他の7割は妊娠中の初感染ではなく、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。その上で、妊娠中の初感染であるか否かについての判断を目的として追加してIgG avidity検査を実施する。IgG avidity 検査(CLIA法)が高値であった場合には4ヶ月(16週)以上前の感染の可能性が高く、IgG avidity 低値ないしグレイゾーンの場合には、今回の妊娠を含む 4か月(16週)未満の初感染の可能性が否定できない(初感染であると断定できない)。

3) 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(CLIA法)が判明し、4か月(16週)未満の初感染が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。適切な時期からの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(20)。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(21)。出生前羊水検査を行う意義は以下である。

- ① 羊水トキソプラズマ DNA 陰性で、現状より安心して妊娠を継続できる。
- ② 羊水トキソプラズマ 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。

【4】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）

通常、妊婦には1回2錠（スピラマイシンとして300万国単位）を1日3回経口投与する。妊娠成立後のトキソプラズマ初感染が疑われる場合、速やかに投与を開始し、胎児感染が確認されない場合には、分娩まで投与を継続すること。本剤投与中に、胎児へのトキソプラズマ感染が疑われる場合には、本剤の投与継続の適否について検討する等、適切に対応する。

注) 添付文書の効能又は効果に関連する注意には、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) プリメタミン+スルファジアジン+ロイコボリン(P/S)

プリメタミン 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、プリメタミン中止後1週間まで投与する。

プ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、プ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。

プリメタミンは催奇形性が報告されており、プ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、プリメタミン、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、プ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週以降もプ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週以降分娩までプリメタミン+ロイコボリンで治療する場合もある。

【5】検査機関について

トキソプラズマIgG avidity検査は、2024年10月にアボットジャパン社のToxo-IgG Avidity・アボット試薬を用いた化学発光免疫測定法（CLIA法）を測定原理とする検査法が体外診断用医薬品として承認を受けた。この検査を受注している検査機関で実施可能である。

＜体外診断用医薬品であるトキソプラズマ IgG avidity 検査機関＞

1. (株)ビーエムエル

Toxo-IgG Avidity・アボット（アボットジャパン合同会社）を使用。

低値 <50.0%Avi、グレイゾーン 50.0～59.9%Avi、高値 ≥60%Avi

グレイゾーンの結果の取り扱いについては、Toxo-IgG Avidity・アボットの添付文書の以下の記載がある。「グレイゾーンの結果から臨床的な判断をすることはできない。適切な期間（例：2週間）内に再度サンプルを採取し、再検査すべきである。」

以下は、研究的な目的として検査を実施している施設とその結果の判断目安（第5版のマニュアルに掲載されていたもの）を参考として示している。

＜従来の研究的なトキソプラズマ IgG avidity 検査機関＞

1. (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）

2. (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%。IgM抗体陽性妊婦3000例の検討から、当施設Avidity値により平均感染後月数を推定し、重症胎内感染の出生頻度を算出する。AI診断を行っている。

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基準値は異なる。研究目的の測定として受検している機関を参考として掲載する。

＜トキソプラズマ DNA PCR 検査機関＞

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

Nested PCR 法

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

Semi-nested PCR 法

3. 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)

4. 信州大学医学部寄生虫感染症学・感染病態解析学

連絡先: 野呂瀬 一美 e-mail: knorose@shinshu-u.ac.jp 依頼の連絡はメールを優先

Nested PCR 法

(TEL: 0263-37-2625)

【6】専門的な診療・相談を受け付けている医療機関（令和 7年 3月現在）

1) トキソプラズマIgG avidity低値、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。

施設名	電話番号（内線）	担当者
(医) 溪仁会 手稲溪仁会病院産婦人科	011-681-8111 (7297)	山田秀人
東京大学医学部附属病院・女性診療科・産科	03-5800-8657 (直通)	市瀬菜里
国際医療福祉大学成田病院 産科婦人科	0476-35-5600 (病院代表)	永松 健
(医) 青山会 ミューズレディスクリニック	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)	中島彰俊
浜松医科大学医学部附属病院産婦人科	053-435-2662 (直通)	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)	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
◎宮崎大学医学部附属病院産婦人科	0985-85-0988 (直通)	金子政時
◎長崎大学病院産婦人科	095-819-7363 (直通)	三浦清徳

◎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）

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
札幌医科大学附属病院小児科	011-611-2111 (34130)	平川賢史、坂井拓朗
東京大学医学部附属病院小児科	03-5800-8659 (直通)	石黒秋生
日本大学医学部附属板橋病院小児科	03-3972-8111 (2440)	森岡一朗、岡橋 彩
◎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)	鳥居ゆか、鈴木高子
藤田医科大学医学部小児科学	0562-93-9251 (直通)	吉川哲史
◎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]

1) 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)。

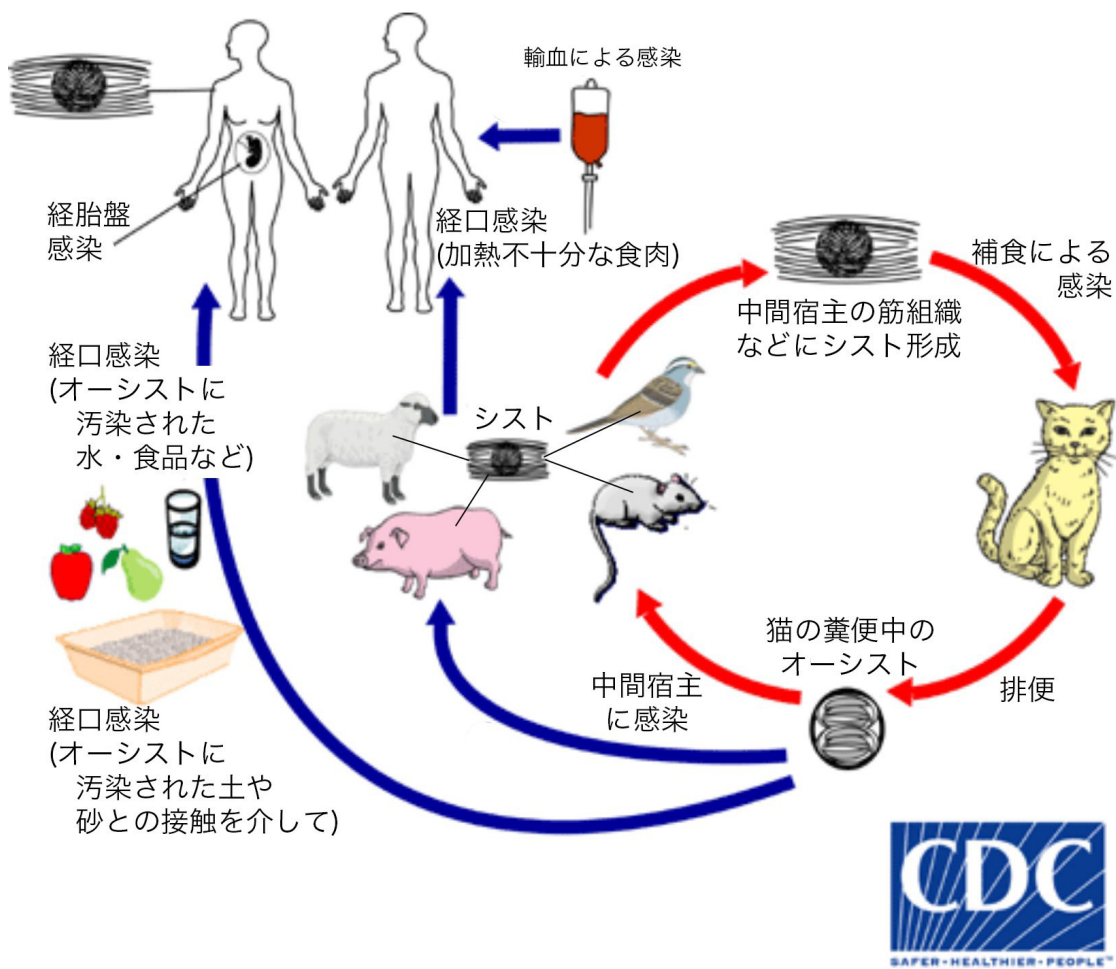
シストは中間宿主の脳や筋肉の組織中に形成され、厚く丈夫な壁の内部に数千におよぶ緩増虫体を含んでいる(図2)。シストは室温で数日、4℃なら数ヶ月生存する。オーシストは終宿主であるネコ科の動物の腸管内で有性生殖により形成され、糞便中に排出される。排出されたオーシストは、環境中で数日間かけて成熟し数ヶ月以上生存する。シストは、加熱処理(56℃、15分以上)ないし冷凍処理(-20℃、24時間以上)によって不活化され、オーシストは、土中で1年以上感染性を有し、塩素消毒では死滅しないが、70℃、10分以上の加熱処理で不活化される。

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。

2) ヒトが感染したら

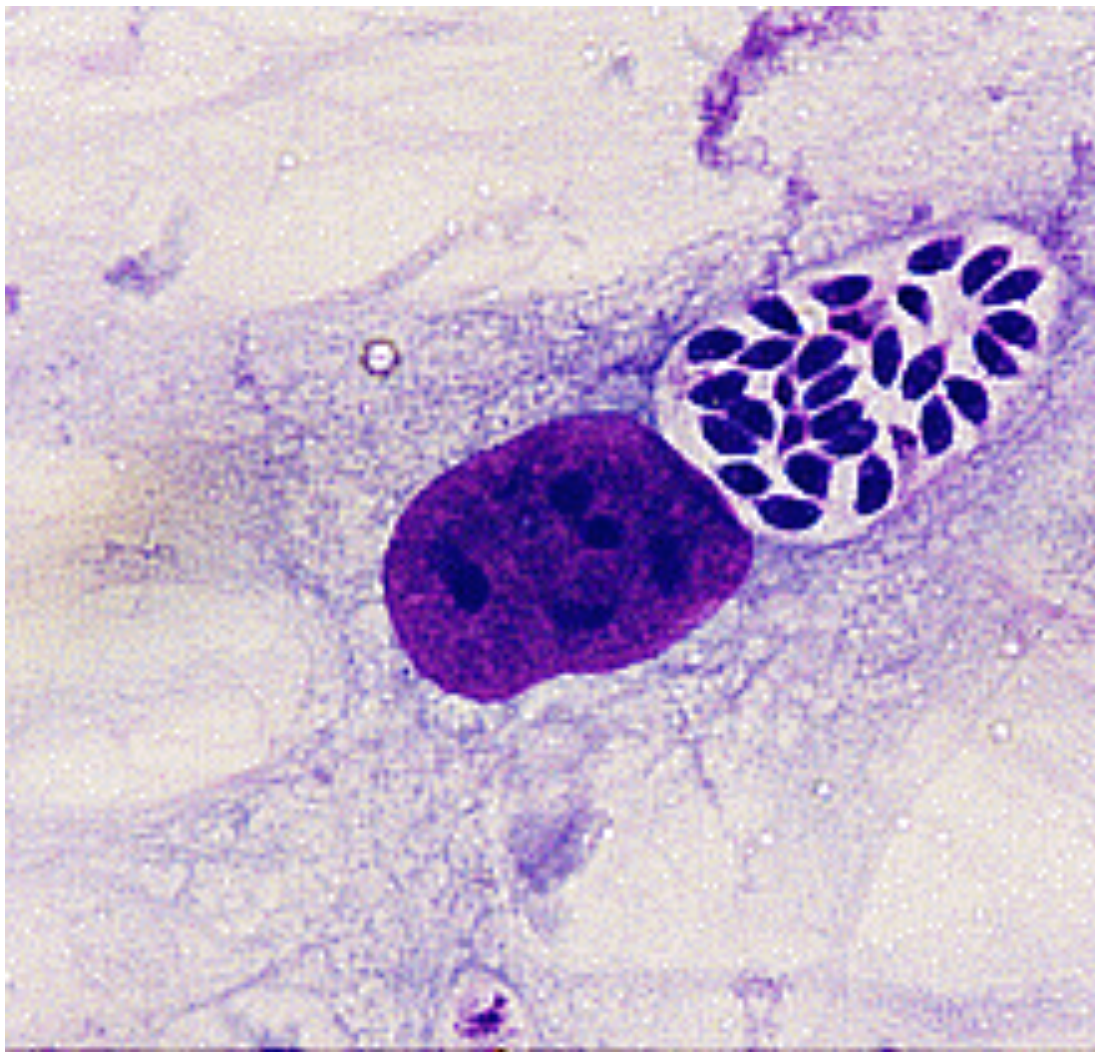
通常、成人がトキソプラズマに感染してもおよそ8割は症状がなく、2割でリンパ節腫脹や発熱、筋肉痛、疲労感など亜急性症状が出現し、数週間で回復する。その後、シストが組織中に形成され慢性感染に移行する。慢性感染では症状がないため臨床的に問題になることは少ない。臨床的にシストを検出することは困難であり、またシストを除去する治療法はない。一般的に、免疫能が正常であれば、シスト中緩増虫体の再活性化による虫血症は起こらない。しかし、胎児、HIV患者や臓器移植患者など免疫抑制状態にある場合は、初感染ないしシスト中緩増虫体の再活性化による虫血症が長期間続き、脈絡網膜炎、中枢神経系障害、肺炎や心筋炎など重篤な日和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

【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

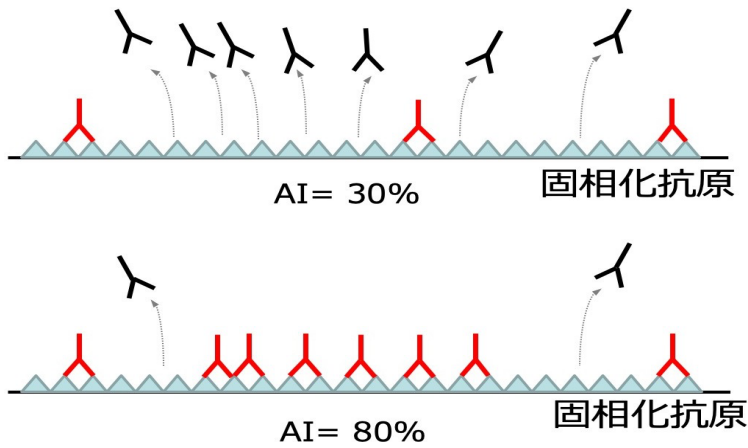
3) IgG Avidity とは

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。測定法について代表的なものを以下に示す。

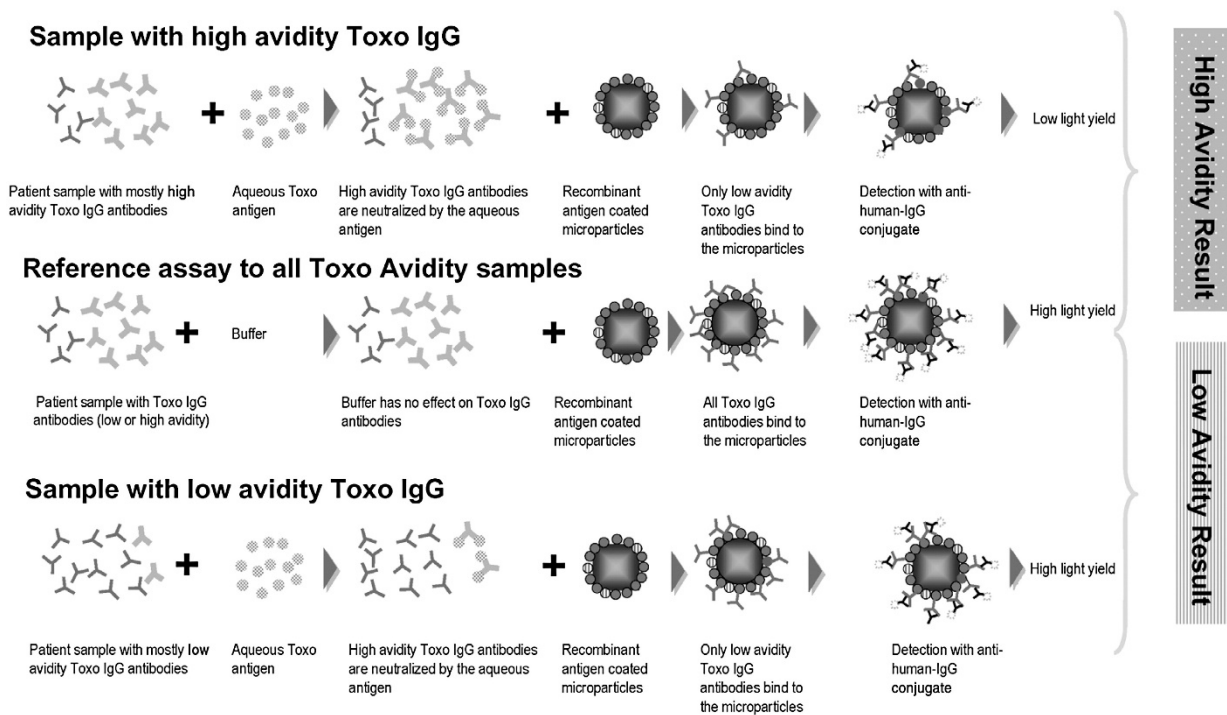
ELISA 法を用いた方法では、尿素処理を用いて IgG avidity を測定することができる。蛋白変性剤（尿素など）を添加した洗浄液を用いて測定した吸光度を非添加の洗浄液を用いて測定した吸光度で除算し、avidity index (AI) % として表記する。AI が低値であれば、最近（1 年以内）の感染であるとされる（図 3）。

薬事承認が取得された CLIA 法 (Toxo-IgG Avidity・アボット, アボットジャパン合同会社) では、トキソプラズマ抗原処理を用いて IgG avidity が測定される。トキソプラズマリコンビナント抗原を含む前処理液を用いて測定した発光強度 (Blocked Assay) を非添加の前処理液を用いて測定した発光強度 (Unblocked Assay) で除算し、その値を 1 から引いて百分率で表したものを Avidity (%) [$\%Avi=100 \times (1-\text{Blocked Assay}/\text{Unblocked Assay})$] として装置が自動的に算出する（図 4）(23, 24)。IgG avidity が高値 (High Avidity) の場合、4 ヶ月 (16 週) 以上前に感染したことを強く示すが、低値 (Low Avidity) の判定は、必ずしもトキソプラズマの急性感染を示すものではない(24)。

【図3】 ELISA法によるAvidity index の測定原理



【図4】 CLIA法によるAvidity index の測定原理

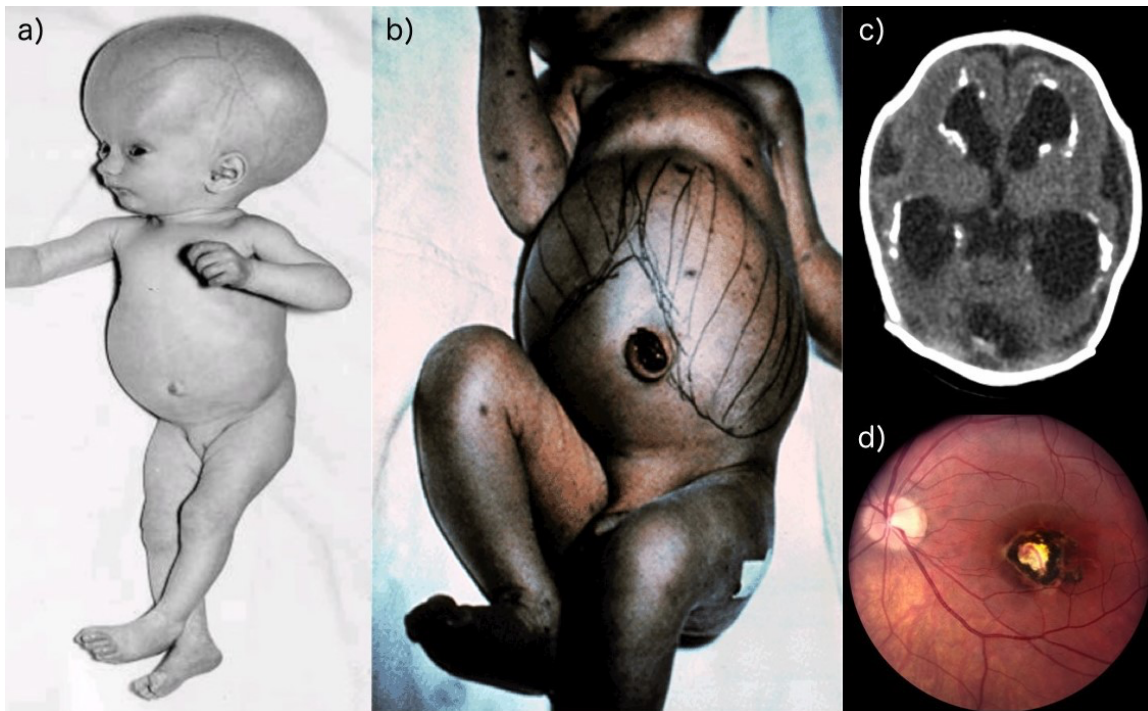


文献(24)の図を引用

4) 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 5）。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 5】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、数ヶ月かかるとされる。

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(25)(26)、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6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

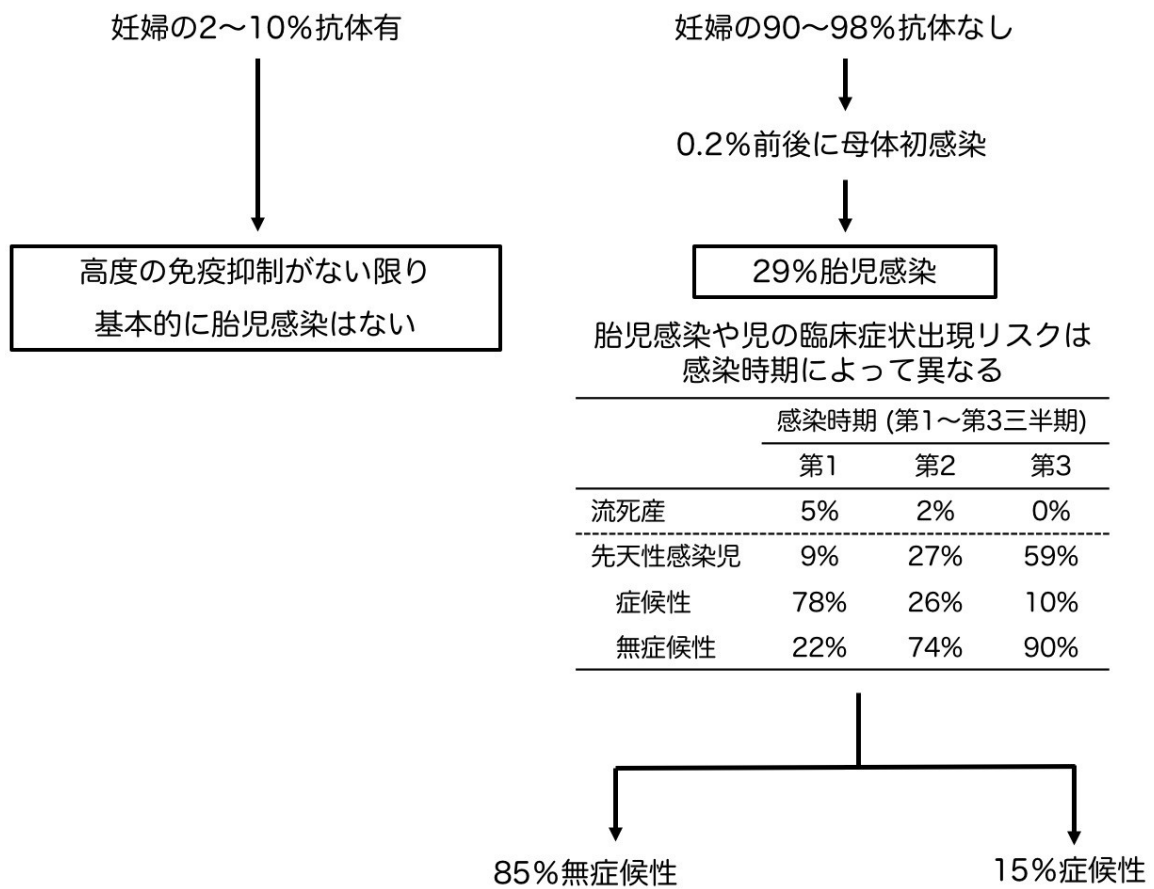
感染時期	胎児感染率	症状
妊娠の6ヵ月以上前	—	—
妊娠14週以前	10%以下	流産、死産、重症度が高い
妊娠15～30週	約20%	不顕性や軽度症状
妊娠31週以降	60～70%	不顕性が多い、顕性でも軽度

[Hohlfeld 1994 (25), Berrebi 1994 (26)]

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6】 トキソプラズマの母子感染と出生児障害リスク



2. 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出ることについて認識が乏しい(27)。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(28)。

【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、生ハムや生サラミからも感染する。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。
- ・生の貝(牡蠣、アサリ、ハマグリなど)も海外では感染源と報告されているので、加熱する。
- ・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鹼と温水で洗浄する。
- ・土や砂を持ち込まないように手洗いの大切さを子供に教える。
- ・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

3. 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、2023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、実際には多くの妊婦取扱施設で抗体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(15, 16)。これまでトキソプラズマ IgG と IgM、ELISA法を用いたIgG avidity検査の結果に基づいて初感染の診断がなされてきた。2024年10月には、IgG avidity（CLIA法）の測定が体外診断薬（Toxo-IgG Avidity・アボット、アボットジャパン合同会社）として承認されたため、トキソプラズマIgG陽性の妊婦には従来行われてきたトキソプラズマIgMに基づく初感染の判定に加えて、体外診断薬を用いたIgG avidity測定を行うことが可能となった。トキソプラズマIgGが陽性の妊婦において、妊娠初期の時点でIgG avidity（CLIA法）が高値であった場合には感染時期は4か月（16週）以上前であった可能性が極めて高いと判断されるため、4か月（16週）未満の初感染の可能性は否定的である。

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 陽性の妊婦で、1) 問診等で感染を強く疑う症状があったか、あるいは2) 血清検査でIgM 陽性やIgG avidityが低値ないしグレイゾーンであることが確認された場合、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。

一般的に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。そのため、IgG avidity高値の妊婦に対してのスピラマイシン内服の必要性は乏しい。ただし、IgG avidityの測定が妊娠中期、末期に行われて高値であった場合には、妊娠初期の初感染は否定できないことに留意が必要である。

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と啓発を行う。
- 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

トキソプラズマ IgGとトキソプラズマIgMやIgG avidityを用いたスクリーニング法（図7参照）

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と啓発を行う。抗体陰性妊婦で感染が疑われた時、ないし陰性妊婦全例で妊娠後期に 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率は 29%と推計されている(29)。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 陽性者は速やかに抗トキソプラズマIgG陽性の場合に、抗トキソプラズマIgMと抗トキソプラズマIgG avidity検査のいずれかもしくは両方を行う。IgG陽性を確認後、IgM陽性もしくはIgG avidity 低値ないしグレイゾーンの場合は、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。妊娠中に1)感染を疑う臨床症状がある場合、あるいは2) IgM陽性もしくはIgG avidity低値ないしグレイゾーンで妊娠中のトキソプラズマ初感染が疑われる妊婦には、スピラマイシンを速やかに開始する。ただし、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)。IgM陽性妊婦に対してさらにIgG avidity検査を行いavidity高値であれば妊娠中の初感染リスクは低いという判断を行うことが可能である。Toxo-IgG Avidity・アボットの検査系（以下ではこの検査系で測定されたIgG avidityを%Aviと示す）を用いた国内臨床試験では初感染から4か月(16週)以上経過しているかどうかを判定しており（%Avi低値<50%を陽性、%Avi高値 \geq 60%を陰性）、検査精度について判定保留(グレイゾーン： $50\% \leq \%Avi < 60\%$)の例を除外した場合の結果は感度100%(6/6)、特異度79.6%(86/108)、陽性的中率21.4%(6/28)、陰性的中率100%(86/86)であった。ただし、判定保留(グレイゾーン： $50\% \leq \%Avi < 60\%$)を%Avi低値とともに陽性に含めて扱った場合には、感度100%(6/6)、特異度65.2%(86/132)、陽性的中率11.5%(6/52)、陰性的中率100%(86/86)となる。また、海外における同検査系を用いた研究(30)においては感染後の4か月未満の血清では86検体中84例が%Avi低値で2例が判定保留、感染後4か月以上の血清では137例が%Avi高値、31例が判定保留、21例が%Avi低値という結果であり、判定保留を除外せず解析した場合、感度100%(84/84)、特異度72.5%(137/185)で国内試験と同等の結果が示されている。つまり、%Avi高値(60%以上)であれば、4か月(16週)未満の初感染の可能性はほとんど否定できる。一方で低値(%Avi 50%未満)である場合には、感染時期は4か月(16週)未満である可能性が否定できない。また、4か月(16週)未満の初感染の妊婦の一部にはグレイゾーン(%Avi 50%以上60%未満)の判定を示す場合もあることが報告されており(30)、そのためグレイゾーンの結果に対しては低値と同等の対応で臨むことが適切である。

感染時期を推定する基準となるcut off値はIgG avidityの測定方法によって異なることを理解しておく必要がある。ELISA法による検査系を用いた前向きコホート研究では、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%であり(13)、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(21)。

スピラマイシンによる治療の開始は、IgM値、IgG 値の変化、IgG avidity値、生肉や飲料水以

外の水の摂取、生の貝の摂取、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陽性確認後はできるだけ速やかにIgMやIgG avidityを測定してIgMが陽性あるいはIgG avidity低値（Toxo-IgG Avidity・アボットの判定によるグレイゾーンは低値と同等に扱う）が確認されればただちに投与を開始する。

血清検査の結果から妊婦の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(31)。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(21)。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。

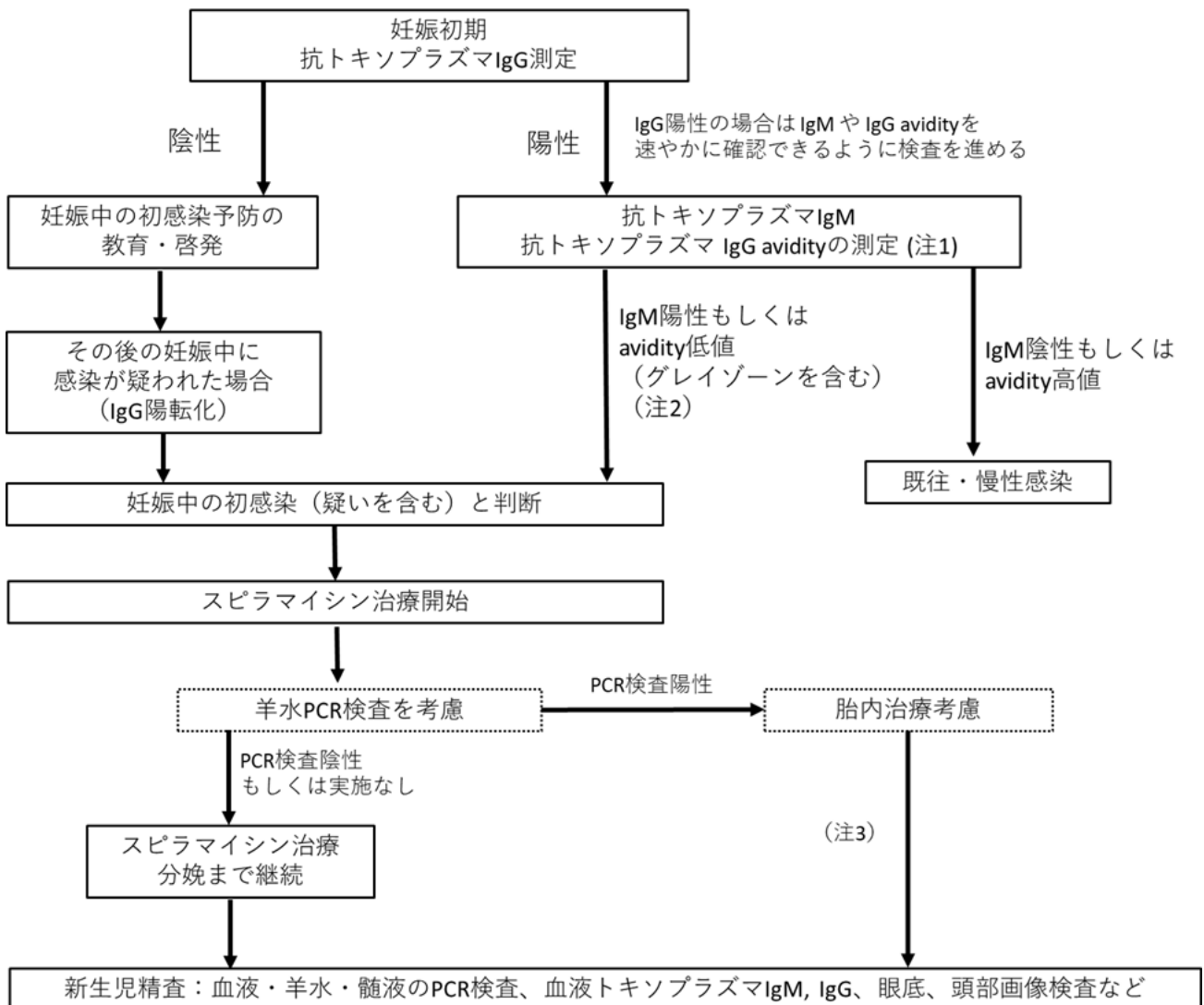
胎内治療について

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

(<https://www.nettai.org>) 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。

【図7】 妊娠初期抗体スクリーニングプロトコールの参考例



注1：抗トキソプラズマIgG陽性の場合に、抗トキソプラズマIgMと抗トキソプラズマIgG avidity検査の片方もしくは両方を行う。現時点(2025年3月)で、Toxo-IgG Avidity・アポットは自費診療検査、トキソプラズマIgMは保険適用である。両者を同日に測定することは避ける必要がある。

注2：IgM陽性もしくはIgG avidity低値ないしグレイゾンの結果が判明したら、妊娠中のトキソプラズマ初感染が疑われる妊婦として速やかにスピラマイシンを開始する。

注3：前項「胎内治療について」の記載を参照

参考：Toxo-IgG Avidity・アポットの検査結果の判断について
%Avi \geq 60%を高値、%Avi $<$ 50%を低値、60% $>$ %Avi \geq 50%をグレイゾーンとしている。グレイゾーンは低値と同等とみなして妊娠中の初感染の可能性が否定できないと判断する。
IgG avidity 検査が高値であった場合には採血時点から4ヶ月(16週)以上前の感染の可能性が高く、低値であった場合には4ヶ月(16週)未満の初感染の可能性があると判断する。

4. 出生児の検査と対応

【1】 先天性感染症児の臨床症状

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(32)。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(33)。

【2】 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(34)。

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

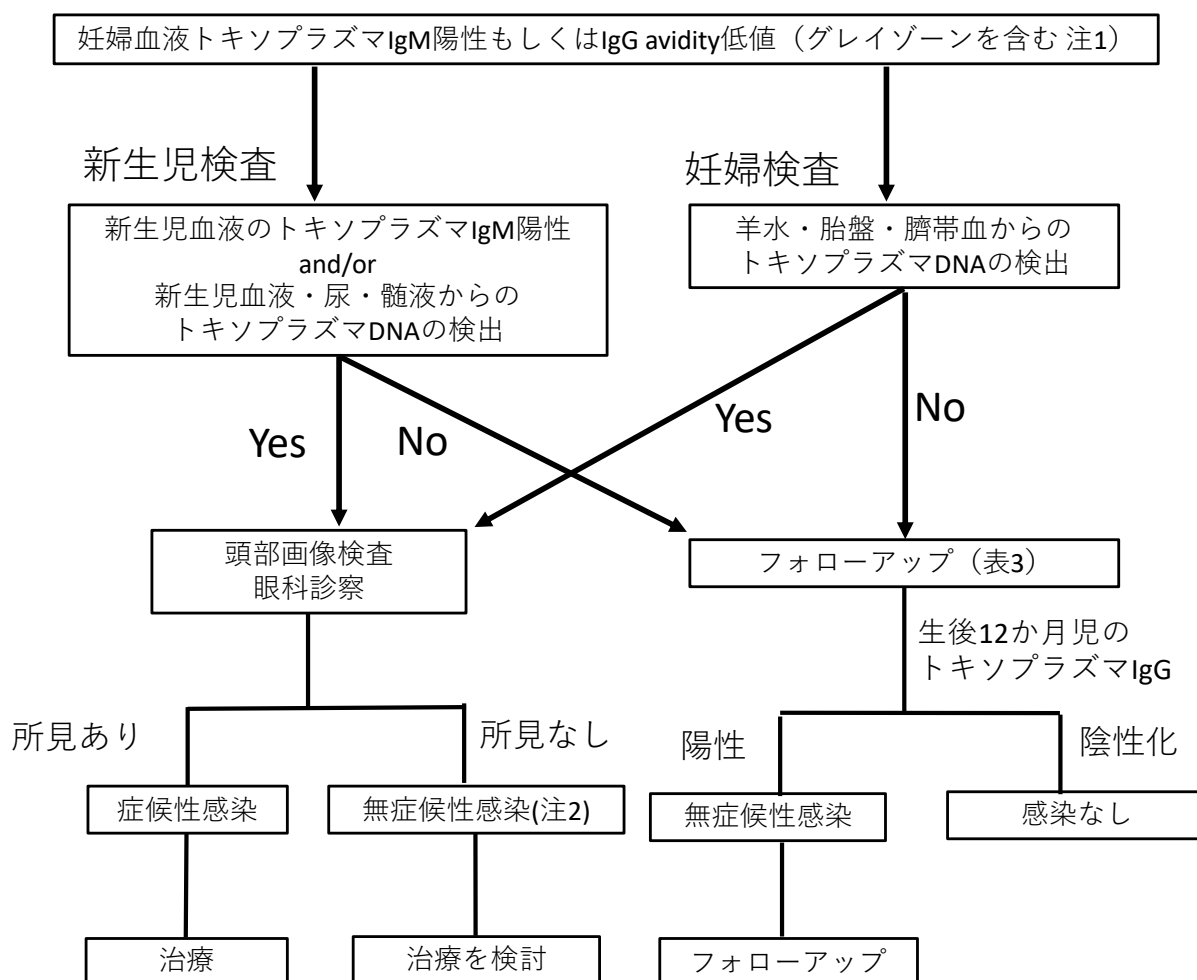
日本では、これらの他に診断根拠として、トキソプラズマ IgG 値 (EIA 法) の臍帯血/分娩時母体血比が 4 以上も用いられることがある(35)。新生児血のトキソプラズマ IgM 陽性は先天性感染症児の 1/4 程度であること、新生児血でトキソプラズマ IgM が陰性であってもトキソプラズマ DNA が陽性の症例や、新生児血でトキソプラズマ IgM とトキソプラズマ DNA がともに陰性だが、羊水で DNA 陽性で、かつ出生時に頭蓋内石灰化が見つかり先天性トキソプラズマ症と診断された日本の症例の報告(12, 36)があるので留意する。

トキソプラズマ DNA 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 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 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 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)。

【3】 検査と診断手順

出生児の検査と診断手順を図8に示す。

【図8】 出生児の検査と診断手順のフローチャート



注1： Toxo-IgG Avidity・アボットでは、%Avi \geq 60%を高値、%Avi < 50%を低値、60% > %Avi \geq 50%をグレイゾーンとしている。グレイゾーンは低値と同等とみなして妊娠中の初感染の可能性が否定できないと判断する。

注2： 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。

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	○	—	—	—	○*

【表 3】 フォローアップの手順

*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。

【4】 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（<https://www.nettai.org>）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、血中ピ

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、錠剤なので粉碎して投与する。

症候性感染症

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) または網脈絡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

【5】海外における感染児の治療方針

米国小児科学会(34)

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。

【6】我が国の先天性トキソプラズマ感染症に関する最近の知見先天性トキソプラズマ感染症の我が国の実態解明

2017年に日本新生児成育医学会内にレジストリ制度を構築した。その収集した臨床情報をもとに解析を行った。死亡・後遺症例の臨床的特徴として、新生児期に全身症状(哺乳力低下、活気低下、ショック等)を呈する症例は生命予後不良、脳室拡大、脳内石灰化、網脈絡膜炎の3主徴を全て有する症例は神経学的後遺症、3主徴のうち1つまたは2つを有する症例は眼科的后遺症を生じやすい。すなわち、予後は、新生児期の臨床症状に依存性があることを明らかにした。これら後遺症を残した症例の多くは胎児診断・治療はなされていなかった(37)。

トキソプラズマ IgM 陽性のハイリスク妊婦から出生した新生児の前向きコホート臨床研究トキソプラズマ初感染が疑われるトキソプラズマ IgM 陽性妊婦から出生した新生児を対象に、先天性トキソプラズマ感染の発症を前向きに調査した。トキソプラズマ IgM 陽性妊婦 71人のうち 52人 (73%) でアセチルスピラマイシンまたはスピラマイシンによる発症抑制療法

が行われた。品胎を含む 73 人の新生児のうち、出生時の血液トキソプラズマ IgM 陽性は 1 人(1.4%)であった。血液 PCR 検査 (Semi-nested PCR 法、大阪大学微生物病研究所・感染症態分野) は 32 人に行い、陽性は 2 人(6.3%)であった。しかし、全例、生後12 か月までにトキソプラズマ IgG とIgM が陰性化した。すなわち、妊娠中のトキソプラズマ検査および発症抑制療法で管理すると先天性トキソプラズマ感染症の発生を抑制できる可能性がある。早期の胎児診断・治療につながる妊婦スクリーニング体制の構築必要である。出生後に治療が必要な児を判別するための新たな診断法の開発が必要である(38)。

引用文献

1. Villena I, Ancelle T, Delmas C, Garcia P, Brezin AP, Thulliez P, et al. Congenital toxoplasmosis in France in 2007: first results from a national surveillance system. *Euro Surveill.* 2010;15(25).
2. Jones JL, Kruszon-Moran D, Wilson M, McQuillan G, Navin T, McAuley JB. *Toxoplasma gondii* infection in the United States: seroprevalence and risk factors. *Am J Epidemiol.* 2001;154(4):357-65.
3. Gynecologists AAOPTACo0a. Guidelines for perinatal care, 7th ed. American Academy of Pediatrics & The American College of Obstetricians and Gynecologists. 2012;(米国の Guideline).
4. Health NCCfWsaCs. 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.
10. Sakikawa M, Noda S, Hanaoka M, Nakayama H, Hojo S, Kakinoki S, et al. Anti-Toxoplasma antibody prevalence, primary infection rate, and risk factors in a study of toxoplasmosis in 4,466 pregnant women in Japan. *Clin Vaccine Immunol.* 2012;19(3):365-7.
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, Mizue Y, Yamada T, Morizane M, et al. Prospective study of congenital toxoplasmosis screening with use of IgG avidity and multiplex nested PCR methods. *J Clin Microbiol.* 2011;49(7):2552-6.
13. Yamada H, Tanimura K, Deguchi M, Tairaku S, Morizane M, Uchida A, et al. A cohort study of maternal screening for congenital *Toxoplasma gondii* infection: 12 years' experience. *J Infect Chemother.* 2019;25(6):427-30.
14. Yamada H, Tairaku S, Morioka I, Sonoyama A, Tanimura K, Deguchi M, et al. Nationwide survey of mother-to-child infections in Japan. *J Infect Chemother.*

2015;21(3):161-4.

15. 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.
16. Yamada H, Tairaku S, Morioka I, Ebina Y, Sonoyama A, Tanimura K, et al. Nationwide survey of maternal screening for mother-to-child infections in Japan. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2014;54(2):100-3.
17. Jenum PA, Stray-Pedersen B, Melby KK, Kapperud G, Whitelaw A, Eskild A, et al. Incidence of *Toxoplasma gondii* infection in 35,940 pregnant women in Norway and pregnancy outcome for infected women. *J Clin Microbiol*. 1998;36(10):2900-6.
18. Jones JL, Dargelas V, Roberts J, Press C, Remington JS, Montoya JG. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in the United States. *Clin Infect Dis*. 2009;49(6):878-84.
19. Morozińska-Gogol J. The presence of *Toxoplasma gondii* in the terrestrial and marine environments and its importance for public health. *Ann Parasitol*. 2021;67(2):137-49.
20. Couvreur J, Desmonts G, Thulliez P. Prophylaxis of congenital toxoplasmosis. Effects of spiramycin on placental infection. *J Antimicrob Chemother*. 1988;22 Suppl B:193-200.
21. de Oliveira Azevedo CT, do Brasil PE, Guida L, Lopes Moreira ME. 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*. 2016;11(4):e0149938.
22. Tanimura K, Nishikawa A, Tairaku S, Shinozaki N, Deguchi M, Morizane M, et al. The IgG avidity value for the prediction of *Toxoplasma gondii* infection in the amniotic fluid. *J Infect Chemother*. 2015;21(9):668-71.
23. Curdt I, Praast G, Sickinger E, Schultess J, Herold I, Braun HB, et al. Development of fully automated determination of marker-specific immunoglobulin G (IgG) avidity based on the avidity competition assay format: application for Abbott Architect cytomegalovirus and Toxo IgG Avidity assays. *J Clin Microbiol*. 2009;47(3):603-13.
24. Sickinger E, Gay-Andrieu F, Jonas G, Schultess J, Stieler M, Smith D, et al. Performance characteristics of the new ARCHITECT Toxo IgG and Toxo IgG Avidity assays. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;62(3):235-44.
25. Hohlfeld P, Daffos F, Costa JM, Thulliez P, Forestier F, Vidaud M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerase-chain-reaction test on amniotic fluid. *N Engl J Med*. 1994;331(11):695-9.

26. Berrebi A, Kobuch WE, Bessieres MH, Bloom MC, Rolland M, Sarramon MF, et al. Termination of pregnancy for maternal toxoplasmosis. *Lancet*. 1994;344(8914):36-9.
27. Morioka I, Sonoyama A, Tairaku S, Ebina Y, Nagamata S, Morizane M, et al. Awareness of and knowledge about mother-to-child infections in Japanese pregnant women. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2014;54(1):35-40.
28. Hoshina T, Fukumoto S, Aonuma H, Saiki E, Hori S, Kanuka H. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in wild sika deer in Japan. *Parasitol Int*. 2019;71:76-9.
29. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet*. 1999;353(9167):1829-33.
30. Gay-Andrieu F, Fricker-Hidalgo H, Sickinger E, Espern A, Brenier-Pinchart MP, Braun HB, et al. Comparative evaluation of the ARCHITECT Toxo IgG, IgM, and IgG Avidity assays for anti-*Toxoplasma* antibodies detection in pregnant women sera. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;65(3):279-87.
31. Romand S, Wallon M, Franck J, Thulliez P, Peyron F, Dumon H. Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. *Obstet Gynecol*. 2001;97(2):296-300.
32. Swisher CN, Boyer K, McLeod R. Congenital toxoplasmosis. The Toxoplasmosis Study Group. *Semin Pediatr Neurol*. 1994;1(1):4-25.
33. Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, Jenum PA, et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *Bmj*. 2000;321(7254):142-7.
34. American Academy of Pediatrics : *Toxoplasma gondii* Infection, RED BOOK 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases 30th Edition. p.787- 96, 2014.
35. 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.
36. Nishikawa A, Yamada H, Yamamoto T, Mizue Y, Akashi Y, Hayashi 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*. 2009;35(2):372-8.
37. Hijikata M, Okahashi A, Nagano N, Morioka I. Clinical characteristics of congenital toxoplasmosis with poor outcome in Japan: A nationwide survey and literature review. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2020;60(6):194-8.
38. Hijikata M, Morioka I, Okahashi A, Nagano N, Kawakami K, Komatsu A, et al. A prospective cohort study of newborns born to mothers with serum *Toxoplasma gondii* immunoglobulin M positivity during pregnancy. *J Infect Chemother*. 2022;28(4):486-91.