

A Case of a Neonate with Severe Congenital Toxoplasmosis

Takashi SETOUE^{1),2)}, Eiji OHTA^{1),2)}, Terufumi GOUSHI³⁾, Shinichi HIROSE^{1),2)}

¹⁾ Division of Neonatology, Center for Maternal, Fetal and Neonatal Medicine, Fukuoka University Hospital

²⁾ Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Fukuoka University

³⁾ Nakatsu Municipal Hospital

Abstract: A 3,372-gram male neonate was delivered transvaginally at 38 weeks and 5 days of gestation. He was referred to our hospital for further examination 7 days after birth because a lateral ventricular dilatation was detected on ultrasonography at 33 weeks' gestation. A *Toxoplasma gondii*-specific IgM antibody was positive in his peripheral blood. Computed tomography showed hydrocephalus with intracranial calcification. Our diagnosis was congenital toxoplasmosis. Oral administration of pyrimethamine, sulfadoxine, and folic acid started when the patient was 16 days old. Ventriculo-peritoneal shunting was performed at 27 days of age and the boy was 42 days of age with no complications. This treatment continued until he was 1 year old. At that age he was also diagnosed with chorioretinal atrophy. Except for this, his physical and mental development are now (at age 3) normal.

Key words: *Toxoplasma gondii*, TORCH syndrome, Inapparent infection, Screening, Pyrimethamine-sulfadoxine

重症先天性トキソプラズマ症の1例

瀬戸上貴資^{1),2)}, 太田 栄治^{1),2)}, 合志 光史³⁾,
廣瀬 伸一^{1),2)}

¹⁾ 福岡大学病院 総合周産期母子医療センター新生児部門

²⁾ 福岡大学医学部小児科

³⁾ 中津市民病院小児科

要旨: 症例は日齢7の男児。妊娠33週より脳室拡大を指摘されており、在胎38週5日に経陰分娩で出生した。出生体重3372g。日齢7に精査目的で当院を紹介受診した。母親の生活歴に加え、児の血液検査で抗トキソプラズマIgM抗体陽性であり、頭部CT検査で頭蓋内石灰化と水頭症の所見がみられたことから先天性トキソプラズマ症と診断した。日齢16よりピリメタミン/スルファドキシンの内服を開始し、水頭症の増悪に対して日齢27に脳室・腹腔シャント(VPシャント)術を施行した。日齢42に退院後、内服加療は計1年間で終了した。1歳時の眼科診察で網脈絡膜萎縮の所見がみられたが、3歳現在、視力障害はなく発達・発育も順調である。

キーワード: *Toxoplasma gondii*, TORCH症候群, 不顕性感染, スクリーニング, ファンシダール®

はじめに

先天性トキソプラズマ症（以下、本症）は、妊婦が *Toxoplasma gondii* に感染することで、経胎盤感染によって発症する。1985年の全国調査¹⁾では年間1例の報告であり、日本における本症の発症は極めて稀とされたが、近年では年間10例前後の報告があり増加傾向にある²⁾。

本症の顕性感染では、胎内あるいは生下時より水頭症や頭蓋内石灰化、肝脾腫などの所見がみられ、その12%が乳幼児期に死亡し、生存例のほとんどが神経学的後障害を残す。さらに、生下時に所見のない不顕性感染でさえ、その80～100%が後に網脈絡膜炎や聴力障害、精神発達遅滞などをきたすとされる²⁾。予後不良の疾患であるものの、感染妊婦あるいは新生児への早期の適切な治療により将来的な眼・中枢神経系の予後を改善させる可能性がある^{3,4)}。

今回、典型的な先天性トキソプラズマ症の管理を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例は日齢7の男児。家族歴として父と母、3歳の姉に特記事項はない。母親は23歳の経産婦。母親の生活歴として、今回の妊娠中にもよく生肉（ユッケ、牛レバー、馬刺し）を摂取していた。実家は地下水（井戸水）を引いて使用している。また、妊娠中に第一子とよく砂場で遊んでいた。ペット飼育歴として、今回の出産の9年前からネコを飼育し始

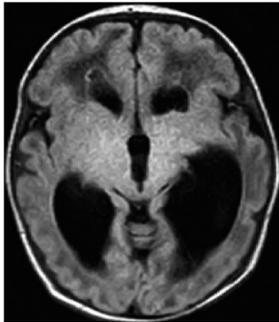
め、出産時点で20匹程を飼育している。海外渡航歴はない。今回の妊娠・分娩歴は、在胎33週5日に初めて胎児の側脳室拡大を指摘されたが、以降の進行はなかった。尚、妊娠経過中のトキソプラズマ抗体検査は未施行であった。現病歴は、児は在胎38週5日、自然経陰分娩で出生した。Apgar score 8点（1分）/9点（5分）であった。出生体重3372g、頭囲35.5cm（+1.6SD）。出生後は活気があり、哺乳も良好であったため、日齢7に頭囲拡大の精査目的で中津市民病院小児科外来を紹介受診した。頭部CT検査にて、多発する頭蓋内石灰化巣がみられ、血液検査にて抗トキソプラズマIgM抗体の有意な上昇がみられたことより先天性トキソプラズマ症と診断し、日齢13に加療目的で小児科入院となった。

入院時現症：身長51.5cm、体重3560g、頭囲37.0cm（+2.6SD）、体温37.2℃、呼吸数、心拍数、血圧に問題なかった。顔貌異常や外表奇形なく、大泉門は平坦であったが3.0×3.0cmと開大しており、骨縫合離開と頭皮血管の軽度怒張がみられた。心音と呼吸音に異常所見はなかった。腹部は平坦・軟で肝は1.5cm触知した。両下肢の深部腱反射の亢進がみられた。

入院時検査所見：入院時の血液及び髄液所見を表に示す。血算と生化学検査に異常所見はみられなかった。児の抗トキソプラズマ抗体（ELISA）はIgMとIgGともに上昇し、髄液検査では細胞数と蛋白が軽度上昇していた。日齢10の頭部CT検査（図2）では両側脳室の辺縁に石灰化巣が多発しており、大脳実質にも数個の石灰化を認めた。頭部MRI検査（図1）では右側脳室前角前方にリング状のhigh intensity lesionがみられ、両側側脳室と第3脳室の

表1 入院時血液及び髄液所見

〈血液学的所見〉		〈血清生化学所見〉	
WBC	18,300 /μL (Neut 4%, Lymph 57%)	TP	6.2 g/dL
Hb	16.3 g/dL	Alb	3.7 g/dL
Plt	26.2 × 10 ⁴ /μL	T-Bil	9.1 mg/dL
		AST	26 U/L
		ALT	15 U/L
		LDH	362 U/L
		CK	195 U/L
		Na	140 mEq/L
		K	4.8 mEq/L
		Cl	106 mEq/L
		Ca	10.4 mg/dL
		Glu	105 mg/dL
		BUN	12.1 mg/dL
		Cr	0.40 mg/dL
		CRP	0.00 mg/dL
		IgG	1524 mg/dL
		IgA	5 mg/dL
		IgM	54 mg/dL
〈血清学的所見〉			
トキソプラズマ			
IgG (ELISA)	≥ 240 IU / mL		
IgM (ELISA)	5.2 COI		
風疹 IgM (EIA)	0.21		
HSV IgM (EIA)	0.32		
CMV IgM (EIA)	0.33		
〈髄液検査〉			
細胞数	72 / 3		
蛋白	172 mg/dL		
糖	44 mg/dL		



FLAIR 水平断



T1 冠状断

図1. 日齢10の頭部MRI所見

両側脳室, 第3脳室の拡張あり
右側脳室前方にリング状の high intensity lesion あり

拡大がみられた。眼底検査では異常所見は認められなかった。

診断: 先天性トキソプラズマ症

入院後経過(図2): 入院後, 日齢16よりファンシダール®(ピリメタミン 25mg とスルファドキシシ 500mg の合剤) の内服を開始(最初の2日間は0.3錠/日, その後は0.15錠/日) し, ホリナート(ロイコボリン® 10mg/day を3回/週) を併用した。髄液中の蛋白上昇が著明ではなく, 網脈絡膜病変も認めなかったことより, プレドニゾロンの内服は行わなかった。入院後も徐々に頭囲拡大が進行し, 大泉門の膨隆が明らかとなった。日齢20の頭部CT検査で水頭症の増悪を確認し, VPシャント術目的で日齢21に他院へ転院とした。転院後の脳槽造影検査で中脳水道の閉塞が

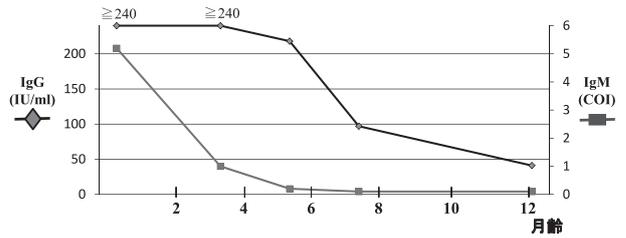


図3. 血清抗トキソプラズマ特異的抗体の推移

疑われ, 日齢27にVPシャント術を施行された。術後経過良好であったため, 日齢41に当院へバクトランスファーとなった。再入院時は, 頭囲39.5cm, 体重4.49kgであり, 全身状態は安定していた。ファンシダール®内服に伴う副作用の出現がないことを確認し, 日齢42に退院とした。退院後経過: ファンシダール®の内服は1年間続け中止としたが, 経過中に副作用はみられなかった。抗トキソプラズマ抗体の時間経過を図3に示す。IgMは月齢5の時点で陰性化した。IgGに関しては, 1歳時点でも陽性であった。

発達に関しては, 頸坐4か月, 寝返り5か月, 坐位保持6か月, ハイハイ7か月, 歩行11か月と非常に順調であり, 3歳2か月現在も遠城寺式発達検査では歴年齢以上の発達である。また, 月齢11に単純型熱性痙攣がみられたが, 1回のみで発作であり以降はみられていない。1歳時の脳波検査では異常所見はみられず, 2歳時の頭部

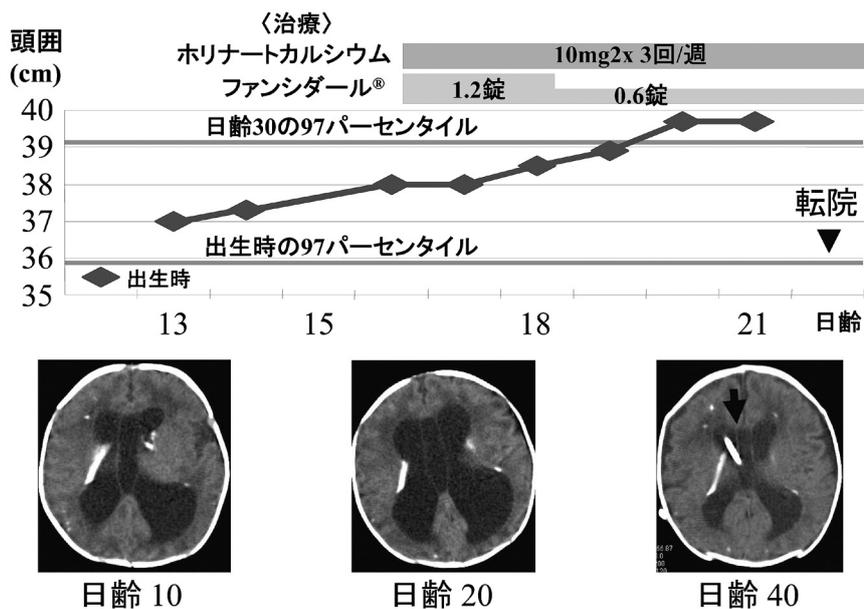


図2. 症例の転院までの入院経過 VP shunt tube (黒矢印➡)

CTでは、石灰化の残存のみで脳室拡大は消失していた。1歳時の眼科診察にて網脈絡膜萎縮を指摘されたが、3歳現在まで日常生活に支障をきたすような視力障害や聴力障害はみられていない。

考 察

トキソプラズマ感染症は、猫を終宿主とする *Toxoplasma gondii* の感染による人畜共通感染症であり、全人類の10～80%が感染している。しかし、妊婦の抗トキソプラズマ抗体陽性率は各国で著しく異なり、フランスや中央ヨーロッパ、中央アフリカで高く、東南アジアや日本では低い⁵⁾。1985年の全国調査結果、日本における本症の発症は極めて稀であると考えられたため¹⁾、妊婦健診の感染症スクリーニング項目から除外されるようになった。しかし、近年では年間10例前後の発症となり²⁾、年間0～1例の発症となった先天風疹症候群よりも頻度の高い疾患となっていることは注目に値する⁵⁾。

本症のほとんどは新生児期に症状を呈さない不顕性型であるが、無治療ではその80～90%が成人になるまでに神経学的異常や網脈絡膜性病変を合併するとされる⁶⁾。Desmotsらは本症を、精神発達遅延や中枢神経障害はないが網膜に瘢痕性病変がみられる場合に軽症型、網脈絡膜炎と頭蓋内石灰化を併発している場合、または精神発達遅延や神経系に異常を有する場合に重症型として分類している。本症例は、頭蓋内石灰化と網脈絡膜萎縮がみられており重症型であった。

感染の危険因子として、ヨーロッパ諸国での検討では、①生肉の摂取、②土いじり、③海外渡航歴となっており、意外にも猫との接触は明らかな危険因子ではなかった⁷⁾。今回、母体に海外渡航歴はなかったものの、妊娠中の生活歴からはトキソプラズマ感染の機会は多く、感染経路を特定することは困難であった。

本症の診断に関しては、トキソプラズマ特異的遺伝子のPCR (Polymerase chain reaction) 法による診断法が現在最も信頼できる方法である。しかし、トキソプラズマがウイルスや細菌とは異なり細胞内寄生虫であることから、得られる資料での陽性率は低い(脳脊髄液の検出率は30%程度)²⁾。さらに、日本ではコマーシャルベースで実施されていないことから現実的とは言い難い。血清学的診断法はあくまで補助診断であるが、血清抗体価の変動と臨床所見から総合的に判断するのが一般的であろう。今回の症例は、児の抗トキソプラズマIgM及びIgG抗体(ELISA法)の上昇に加え、水頭症と頭蓋内石灰化という特徴的臨床所見より先天性トキソプラズマ症と診断した。1歳時点でトキソプラズマIgG抗体の陽性が持続していた点も本症に特徴的であった。

本症の治療に関しては、症状の有無に関わらず早期の治療開始が推奨されている。早期にトキソプラズマ治療薬を開始することにより将来的な眼、中枢神経系の後障害を軽減できると考えられており、実際に予後改善の報告も散見される^{3),4)}。Montoyaら⁸⁾はピリメタミンとスルファジアジンによる治療を推奨しているが、いずれも日本では未承認のため、その合剤であるファンシダール[®]で代用されることが多い。しかしながら、ファンシダール[®]も2010年の1月で製造中止となったため、現在は患者自身が個人輸入しなければならない状況となった(2剤とも熱帯病治療薬研究班の保管薬剤であり、さしあたっての必要量は入手可能)。本症例では、ファンシダール[®]とロイコボリン[®]の内服を1年間継続し、水頭症に対してはVPシャント術を施行した。内服に伴う造血障害などの副作用はなく、シャント不全もみられなかった。1歳時に網脈絡膜萎縮を指摘されたものの、視機能に影響する程度の病変ではなく、3歳現在までの発達・発育も非常に順調である。本症の重症型では治療に関わらず後障害なしに回復することは極めて稀であることから⁹⁾、本児の網脈絡膜萎縮が軽度で、未だ神経学的後障害もみられないことは治療効果といえるかもしれない。

山田ら¹⁰⁾は、日本において妊娠可能女性の抗体保有率は6%程度であり、妊娠中の初感染のリスクは0.6%、その母子感染率は44%、最終的に3.1%が胎内感染と診断されたと報告し、この結果から日本全国の妊婦数を110万人と仮定すると、年間6,600人(0.6%)がトキソプラズマ初感染の疑いとされ、2,900人(44%)が母子感染をきたす可能性がある。その結果、本症の発生頻度は、不顕性を含め年間205人(6,600人の3.1%)と推計しており、決して過小評価してはいけない数字といえる。つまり、多くの不顕性感染が見逃されている可能性が高いことに留意しなければならない。妊娠中の母体に対する抗菌薬治療により本症の発症が抑えられることは知られており¹¹⁾、また、発症したとしても、時期を見逃さず治療することで、後障害を予防ないし軽減できる可能性がある^{3),4)}。不顕性感染を見逃さず、適切な治療を実施するためには、妊婦全例でのトキソプラズマスクリーニングが必須である。しかしながら、日本産婦人科学会と日本産婦人科医会が共同で編集したガイドライン¹²⁾でも妊娠初期妊婦におけるトキソプラズマ抗体検査のエビデンスレベルをC(考慮の対象となるが、必ずしも実施が進められているわけではない)に設定されており、費用/効果比も考慮して本症のスクリーニング検査を行わない産科施設があるのが現状である。今後、日本でも本症に関する妊婦への啓発はもとより、時期を逸さず治療を開始するためにも妊娠初期からのスクリーニングが必須であり、周産期管理を見直す時期に来ていると考える。

文 献

- 1) 松本慶蔵, 坂本翔, 鈴木寛, 永武毅: 妊婦と Toxoplasma –全国調査成績を中心に–. 産科と婦人科 54: 796 ~ 798, 1987.
- 2) 矢野明彦, 青才文江, 野呂瀬一美: 日本におけるトキソプラズマ症. 九州大学出版会, 福岡: 1-67, 2007.
- 3) Wallon M, Kodjikian L, Binquet C, Garweg J, Fleury J, Quantin C, Peyron F: Long-Term Ocular Prognosis in 327 Children With Congenital Toxoplasmosis. Pediatrics 113: 1567-1572, 2004.
- 4) Roizen N, Swisher CN, Stein MA, Hopkins J, Boyer KM, Holfels E, Mets MB, Stein L, Patel D, Meier P, et al: Neurological and Developmental Outcome in Treated Congenital Toxoplasmosis. Pediatrics 95: 11-20, 1995.
- 5) 小島俊行: トキソプラズマの母子感染. 川名尚・小島俊行(編): 母子感染, pp.136-154, 金原出版(東京), 2011.
- 6) Scánchez PJ, Patterson JC, Ahmed A. TOXOPLASMASIS, SYPHILIS, MALARIA, AND TUBERCULOSIS. In: Gleason CA, Devaskar SU. AVERY'S DISEASES OF THE NEWBORN. 9th ed, pp.513-517, Elsevier Sanders (Philadelphia), 2012
- 7) Cook AJC, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, Jenum PA, Foulon W, Semprini AE, Dunn DT: Sources of toxoplasma infection in pregnant women. European multicentre case-control study. BMJ 321: 142-147, 2000.
- 8) Montoya JG and Liesenfeld O: Toxoplasmosis. Lancet 363: 1965-1976, 2004.
- 9) 村林督夫: トキソプラズマ症. 小児内科 Vol 40 増刊号, pp.1240-1244, 東京医学社(東京), 2008.
- 10) 山田秀人, 西川鑑, 山本智宏, 永江由佳, 西川順: トキソプラズマ-IgG avidity と multiplex-nested PCR 法を用いた先天性トキソプラズマ感染症の管理. 臨床婦人科産科 62 (6), 839-843, 2008-06.
- 11) Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, Decoster A, Lappalainen M, Pinon JM, Jenum PA, Hedman K and Naessens A: 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.
- 12) 産婦人科診療ガイドライン –産科編 2011: 編集・監修 日本産科婦人科学会 / 日本産婦人科医会. 日本産婦人科学会発行, pp.9-11, 2011.
(平成 24. 5. 9 受付, 平成 24. 9. 24 受理)

