

総説

妊婦におけるトキソプラズマ症検査の意義

石山 聡子 足高 善彦

Examination of toxoplasmosis in pregnant women

Satoko ISHIYAMA and Yoshihiko ASHITAKA

SUMMARY

About 85~90% of pregnant women have no antibodies against *Toxoplasma gondii* in Japan. Primary *T. gondii* infection is asymptomatic in most patients including pregnant women. Absence of anti-*Toxoplasma* IgG antibody in pregnant women may result into congenital toxoplasmosis in the fetuses provided the infection which is acquired during pregnancy. The prevalence is supported to be 0.05% of live births. The various abnormalities include mental retardation, seizures, blindness, deafness and stillbirth including abortion. Therefore, it is important to know the time of infection acquired. Serologic tests are used to diagnose primary infection in pregnant women. IgG antibody arise within 1-2 weeks after infection and persist lifelong. Detection of *Toxoplasma* specific IgM antibody indicates recent infection, however, the exact time can not be determined. Measurement of IgG avidity has been used to distinguish the recent infection from the past one. Generally, during pregnancy, it is important to avoid eating raw or undercooked meat, avoid travels abroad especially in France, the USA and Canada, and maintain personal hygiene.

キーワード：①先天性トキソプラズマ症、②IgG avidity、③加熱処理不十分な肉食、
④血清抗体検査、⑤妊婦

はじめに

トキソプラズマ (*Toxoplasma gondii*) はネコを終宿主とする細胞内寄生原虫で、ヒトを含む哺乳類や鳥類などの恒温動物を中間宿主にしている。原虫感染で成立した液性免疫は終生持続するので、妊娠中に母子感染を生じるのは一般に妊婦が初感染の場合である。1985年に年間33万分娩例(当時の本邦におけ

る年間総分娩数の2割に相当)を扱った416病院を対象に、先天性トキソプラズマ症の全国調査が行われ、一例のみが妊娠中に水頭症と診断された¹⁾。トキソプラズマ抗体の間接赤血球凝集価は高かったが、人工妊娠中絶が行われ、トキソプラズマ症の最終確認は行われなかった。以上の結果より、本症の発生頻度は極めて低いと考えられた。一般に妊娠は生理的な現象であるから、妊婦の妊娠初期検査費用は基本

的には保険診療費ではなく、自費で支払われる。妊婦の高額な負担を考慮して、本症のスクリーニング検査を行わない医療施設が増えているのが我が国の現状である。米国²⁾と英国³⁾では費用／効果比を考慮して、ガイドラインでも全例に行うこと(Universal screening)を推奨していないし、日本産科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⁴⁾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(実施すること等が考慮される)に設定している。他方、近年に至って、画像診断やPCR法による診断法などの進歩に伴い、眼科や小児科領域などからの先天性トキソプラズマ症の症例報告⁵⁻⁹⁾が増加し、顕性感染症例の報告が続いていることから、妊婦におけるスクリーニング検査項目の適否についても見直しの時期が来ていると考えるべきであろう。フランス¹⁰⁾では妊娠初期に全妊婦に対して抗体検査を行い、抗体陰性の場合には毎月検査を繰り返しており、初感染が確認された場合は直ちに治療を開始している。トキソプラズマ症は発展途上国のみならず欧米や我が国にも分布する先進国型原虫症の一つであり、今後も増加する可能性の高い再興感染症として注目されている¹¹⁾。本稿では、妊婦に対するトキソプラズマ症の検査の意義について、最近の知見を交えて解説する。

先天性トキソプラズマ症の疫学と症状

本邦におけるトキソプラズマ感染の発症数や重症度は未だ正確には把握されていないが、野田ら¹²⁾はインフォームドコンセントを得た1,367名の妊婦について妊娠4ヵ月と8ヵ月にトキソプラズマ抗体検査を行い、陽性者が11.4%であったと報告している。一般に日本では健康人の抗体保有率が10～15%と報告¹²⁾されていることから、90%程度の妊婦がトキソプラズマ抗体を有していないと考えられるので、妊娠中に初感染を起す潜在リスクが高いといえよう¹³⁾。地域や年齢によって異なるが、欧米では先天性トキソプラズマ症が1～10人／10,000出生の割合で生じ、そのうちの4～27%が顕性感染症状を示すか、死亡するといわれている^{14, 15)}。フィンラ

ンドでは妊婦の初感染率が4.2／1,000人であったことから経胎盤感染率を40%と算定し、年間50人以上の先天性トキソプラズマ症の発生があると予想している¹⁶⁾。我が国においては、年齢×(1～0.1)% (例えば30歳では3～30%)の感染率を示すと考えて、年間総分娩数を100～120万人とすると、およそ1,000～10,000人の妊婦が初感染し、130～1,300人の新生児で顕性症例があると推定する報告⁸⁾も見られる。北海道における妊婦スクリーニング検査によると、全妊婦の0.6%が初感染疑いとされ、この数値を基にすると日本全国で毎年6,600名の母体初感染(疑い)が発生すると想定される¹⁷⁾。都市圏での本症発生数から、本邦では少なく見積もって約0.05% (年間約600人)、あるいは年間300～3,000人の胎児発症が推定され、顕性感染も100～700人と予想する報告¹⁷⁾もある。本邦では現在まで未だ登録制度が敷かれていないので実態は不明であるが、既に述べた1985年の全国調査結果に基づいて、本症の発症数を過小評価することが必ずしも正しいとは考えられない。

トキソプラズマは日和見感染病原体であるから、免疫能が正常な妊婦の感染では母親の多くは不顕性であり、初感染時には母体は80～90%が無症候のことが多い。妊婦の発熱やリンパ節腫脹などの特異的な症状の出現は5～10%程度にとどまり、感冒と診断される場合がしばしばである¹⁸⁾。この場合に、胎児や胎盤の生体防御機能が增強しておれば先天性トキソプラズマ症は発症しにくくなると考えられるし、母体の抵抗性や感受性にも個人差がある上に、妊娠ホルモンの影響も無視できない。さらに、トキソプラズマの種類による毒性の違いや感染の時期などの要因で、症状の種類や程度は多種多様になる。妊婦のトキソプラズマ抗体が陽転した妊娠週数における胎児の感染率を図1¹⁹⁾に示す。妊娠8週では2～3%と低値であり、97～98%は胎内感染をしないが、妊娠の進行と共に胎児感染の頻度が増加する。すなわちトキソプラズマ症の垂直感染率は妊娠前半期で数%～25%位であるのに対して、妊娠末期では60～80%と妊娠週数に伴って上昇している。妊娠初期の感染ほど児の症状は重篤化するといわれ

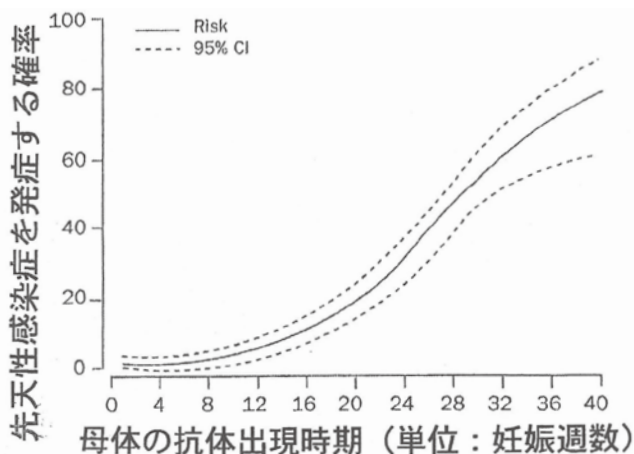


図1. 母体が初感染した妊娠週数における先天性トキソプラズマ症発症の危険率。

(Dunn D *et al.*¹⁹⁾より両軸線部分を日本語に改変)

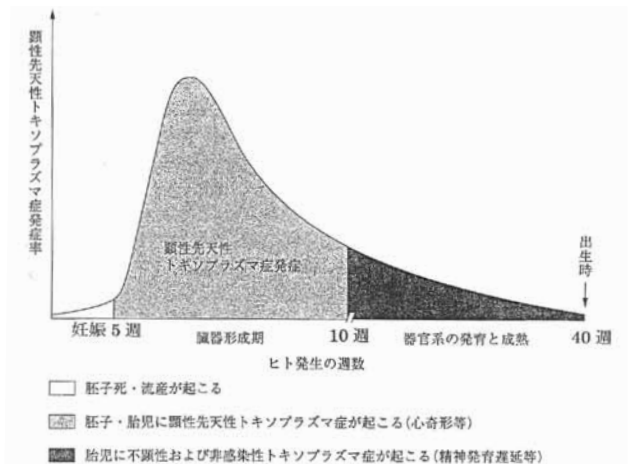


図2. 胎芽期(妊娠10週まで)と胎児期(妊娠11週～40週)における顕性。

先天性トキソプラズマ症の発生率との関係(矢野明彦、青江文江⁸⁾より妊娠週数を日本産科婦人科学会の定義に従って変更した)

ており、先天性トキソプラズマ症顕性感染(重症感染)の危険性は、胎児の主要器官の初期発生期(胎芽期)で約60～70%(胎内死亡や流産、脳内石灰化、水頭症、網脈絡膜炎、精神運動障害)に対して、妊娠末期では重症感染が約10%にまで減少するが、先天性トキソプラズマ症に移行しやすい(図2)⁸⁾。典型的な先天性トキソプラズマ症の症状には網脈絡膜炎、小眼球症、脳内感染による水頭症や小頭症、肝脾腫脹、黄疸、リンパ節腫脹、精神発育障害、聴覚機能低下があるが、出生時に無症状の感染児の80～100%が成人に成るまでにこれらの症状を呈し、4年以内に12%が死亡している⁸⁾。妊娠母体へのトキソプラズマ感染により胎盤機能不全を生じ、胎児にトキソプラズマ感染を認めなくても、IUGR(子宮内胎児発育不全)を発症する可能性は否定できない。低出生体重児は壮年期の生活習慣病発症リスクに深く関与する事が知られている^{20, 21)}。図3にネパール医科大学Rai教授らのグループより提供された先天性トキソプラズマの1例を示す。

トキソプラズマ感染症の診断

トキソプラズマを診断するための検査法には、抗原となる虫体を検出す

る方法と、抗体を用いる免疫学的方法とがある。前者には患者の脳脊髄液、リンパ節、眼房水や病変部から直接虫体を検出する方法と、虫体の存在する病変部を蛍光標識したトキソプラズマ抗体に反応させ検査する方法がある。しかし、いずれもその検出が難しく、妊婦の検査としては不向きである。

妊娠時の検査では母体の血清診断(抗体検査)が中心的な役割を果たすことになる。

トキソプラズマ抗体価の測定法には①色素試験(Sabin-Feldman dye test)、②間接赤血球凝集反応(IHA; indirect hemagglutination)、③間接ラテック

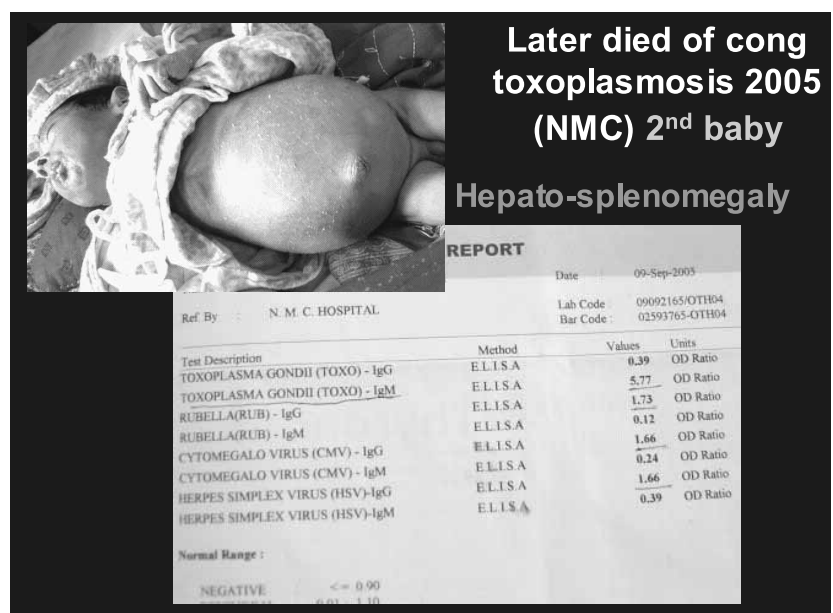


図3. Rai教授等のグループより提供された先天性トキソプラズマ症の1例。

(3.05Kg、生後58日目に肝脾腫を伴い、血小板減少症、網脈症、腎不全、心肺機能不全で死亡)

ス凝集反応(LA; latex agglutination)、④酵素抗体法(ELISA; enzyme-linked immunosorbent assay)、⑤蛍光抗体法(FITC; fluorescein isothiocyanate)、⑥IgG avidity法があり、現在、我が国で入手が可能な測定キットを表1に示した。①の色素試験は1948年にSabin ABら²²⁾により初めて報告され、その後マイクロプレートを用いる方法²³⁾に改良された。感染2～4週後に抗体が検出される。生きたトキソプラズマの栄養型はアルカリ性メチレンブルーに染色されるが、抗体の存在下ではこのような染色性が失われる現象を利用したもので、特異性と感度が高い検査法としてWHO(世界保健機関)により推奨されている国際標準法である。しかし、この方法は生きた虫体が必要であり、わが国では日常の検査法としては使用されていない。②のIHA法はヒツジやニワトリなどの動物の赤血球にトキソプラズマ抗体を感作し、希釈した被検血清を反応させる。トキソプラズマ抗体が存在すれば赤血球の凝集が認められ、抗体がなければ凝集しない。③のLA法はラテックス試薬にト

キソプラズマ抗原を感作させ、被検血清中にトキソプラズマ抗体があればラテックス粒子が凝集し、無ければ凝集しない。その判定方法はその凝集の有無を判定するか、または濁度を吸光度により測定する方法である。④のELISA法では検体測定用のプレートに固相したトキソプラズマ抗原に被検血清中のトキソプラズマ抗体と反応させ、その後、酵素を標識したIgGまたはIgM抗体が反応し、その反応の強さを吸光度により測定する方法である。⑤のFITC法では、あらかじめトキソプラズマの虫体を塗布したスライドグラスに被検血清を反応させ、その後、蛍光で標識したIgGまたはIgM抗体の蛍光の強さを測定する方法である。②～⑤のこれらのキットの殆どが自動専用測定装置で用いられており、迅速かつ多数の検体を測定できるが、その中でもIHA法かELISA法を採用している施設が多い。IHA法では160倍以上を、ELISA法では10 IU/ml以上を陽性と判定しているキットが多く、両者の間には単位が異なるものの判定値には10倍もの開きがあり、判定時に勘違いを

表1. 日本で入手可能な検査キット

商品名	検査方法	検出可能なもの	判定方法	相関性試験成績	製造元
トキソプラズマ-FA	蛍光抗体法	トキソプラズマの原虫およびシスト	陽性: 原虫またはシストに特異蛍光を認める 陰性: 標本上に特異蛍光をみとめない		京都微研
トキシ HA	間接赤血球凝集反応	抗トキソプラズマ抗体	陰性: 被検体1:160未満の凝集、陽性: 被検体1:160以上凝集	国際基準法である色素試験との一致率 99.5%	日本凍結乾燥研究所
トキシ蛍光スライド	間接蛍光抗体法	抗トキソプラズマ抗体	UV励起方式、陰性: 被検体1:20未満の凝集、陽性: 被検体1:20以上凝集	国際基準法である色素試験との一致率 98.7%	日本凍結乾燥研究所
トキシテスト-MT	間接ラテックス凝集反応	抗トキソプラズマ抗体	陰性: 被検体1:160未満の凝集、陽性: 被検体1:32以上凝集	医科検法との一致率 97%	栄研化学株式会社
ランピア ラテックス TOXO	間接ラテックス凝集反応	抗トキソプラズマ抗体	陰性: < 6 IU/ml、弱陽性: 6 IU/ml ≤ ^{*1} < 10、陽性: ≥ 10 IU/ml		極東製薬工業株式会社
バイダス アッセイキット TOXO IgM (TXM)	サンドイッチELFA法	トキソプラズマIgM抗体	蛍光スキャナーの強さによる判定: 陰性: < 0.55、判定保留: 0.55 ≤ ODI < 0.65、陽性: ≥ 0.65	他品との一致率 98.9%	シスメックス・バイオメリュー株式会社
バイダス アッセイキット TOXO IgG (TXG)	サンドイッチELFA法	トキソプラズマIgG抗体	陰性: < 4 IU/ml、判定保留: 4 IU/ml ≤ i < 8、陽性: ≥ 8 IU/ml		シスメックス・バイオメリュー株式会社
ブラテリア トキシ IgM (TMB)	サンドイッチELISA法	トキソプラズマIgM抗体	陰性ODI ^{*2} < 0.8、判定保留: 0.8 ≤ ODI < 1、陽性: 1 ≤ ODI	他品との一致率 100%	バイオ・ラッド・ラボラトリーズ株式会社
ブラテリア トキシ IgG (TMB)	サンドイッチELISA法	トキソプラズマIgG抗体	陰性: ODI < 6 IU/ml、弱陽性: 6 IU/ml ≤ ODI < 9、陽性: ODI ≤ 9 IU/ml Sample cut off ratio (S/CO): 陰性: < 1.0、	他品との一致率 100%	バイオ・ラッド・ラボラトリーズ株式会社
Access Toxo IgM	ELISA法	トキソプラズマIgM抗体	判定保留: 8 ≤ ODI < 1 陽性: ≤ 1		BECKMAN COULTER
Access Toxo IgG	ELISA法	トキソプラズマIgG抗体	陰性: < 7.5 IU/ml、判定保留: 7.5 IU/ml ≤ ODI < 10.5、陽性: ≥ 10.5 IU/ml	感受性特異性100% (non-select blood donors)	BECKMAN COULTER
PLATELIA™ TOXO IgG AVIDITY	ELISA変法	感染初期トキソプラズマIgG抗体	AI ^{*3} < 0.40 Low avidity zone、感染20週以内 0.4 ≤ AI < 0.5 avidity grey zone、判定保留 AI > 0.50 High avidity zone、感染20週以上		バイオ・ラッド・ラボラトリーズ株式会社

*1 i: 測定値

*2 ODI: 検体吸光度

*3 AI: avidity index 尿素で処理した検体吸光度/処理しない検体の吸光度

する事のないように注意が必要である²⁴⁾。後述するようにIgM抗体の消失は早ければ4ヵ月間で起こるので、妊娠4ヵ月までに先ずトキソプラズマ抗体の測定を行う。陰性の場合にはさらに妊娠中期～後期に再度検査を行う事で、少なくとも合計2回(3回の測定がより望ましい)の測定が望まれる。疑わしい場合には2週間程度の間隔をあけて検査を行い、ペア血清での陽性化、あるいは4倍以上の抗体価の上昇や、ELISA法などによるIgG、IgM抗体価の測定結果で共に陽性の場合、初感染の可能性を考えるが、後述するように、この段階では未だ今回の妊娠中の感染であると診断する事はできない。

一般にトキソプラズマに特異的なIgM抗体は感染後1週間以内に出現し、早ければ4ヵ月で消失する。トキソプラズマに特異的なIgG抗体は感染後1～2週間以内に出現し、6～8週でピークとなり、その後は漸減するが終生検出される。ただし、測定キットによってはIgM抗体のカットオフ値が低値に設定されている場合があり、IgM抗体の初感染の陽性期間が4ヵ月～2年間持続する場合もある。このように長期間IgM抗体が持続する場合、トキソプラズマpersistent IgM症としての報告²⁴⁾もされている。従って、妊娠中は先ずトキソプラズマ抗体の測定を妊娠4ヵ月までに行い、陽性の場合にはIgM抗体を測る。IgG抗体が陽性でIgM抗体が陰性の場合には既往感染～慢性感染が考えられる。

妊娠16週以内でトキソプラズマ抗体が陽性かつ、IgM抗体が陰性の場合には今回の妊娠前から既に初感染があったといえるが、16週以降で陰性であっても、その後の妊娠中に感染する可能性があり得るので、上述したように中・後期に再度測定することが望まれる。トキソプラズマ抗体、あるいはIgGとIgMの両抗体が陽性の場合に、妊娠中絶を希望されると、医師側にはこれを拒否する根拠を持っていなかった。さらに、測定キットにおける陽性の標準血清が低い値に設定されている場合には、慢性感染状態でも弱陽性や判定保留と判断されやすく、偽陽性例も少なくない。フィンランドのLappalainenら²⁵⁾は⑥に述べるトキソプラズマIgG抗体のavidity(抗原結合力)を

測定することで感染の時期を推定し、今回の妊娠中の感染か、あるいは、それ以前の感染かを診断した。一般に微生物に感染した宿主は、初期にはavidityの低いIgG抗体を産生するが、時間の経過に従ってアフィニティ・マチュレーション(affinity maturation)が起こり、avidityの高いIgG抗体を産生する。小島^{26～28)}はトキソIgG-EAキット(生研)を用い、被検血清に蛋白変性剤である8Mの尿素による処理を行い、抗原結合力の弱い抗体を抗原から解離させ、結合力の強い抗体を計る方法でavidityを測定している。この値が20%以上あれば慢性感染症と診断し、10%未満であれば急性感染(感染後4ヵ月以内)の可能性が高いと判断される。トキソプラズマ抗体価が高値の症例の場合では先ずIgM抗体を測定し、陽性の場合ではIgG avidityの測定を行って、現在の妊娠時の感染(IgG avidity低値)か否かを判定する。IgM抗体が陰性であればアセチルスピラマイシン等による治療の必要性はない。小島²⁸⁾はIgM抗体陽性妊婦についてIgG抗体のavidityを測定した結果より、約80%は妊娠前の感染であったと述べている。図4に妊婦におけるトキソプラズマ症検査の概要をまとめておく。

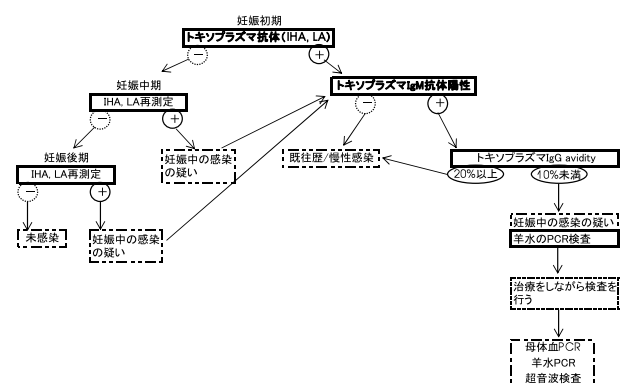


図4. トキソプラズマ感染におけるスクリーニング検査

新生児のIgM抗体が陽性であっても、母体血の胎盤からの漏れ(placental leak)による偽陽性の場合もある。また、新生児でのIgM抗体検出率は30～80%といわれている。そこでIgM抗体の半減期が約5日、IgG抗体のそれが約30日であることを利用して、従来は新生児の血中抗体価を追うことで、母体からの移行か、児の産生したものかを判定していた²⁵⁾。最近

では先天性トキソプラズマ症の出生前診断が行われるようになり、羊水穿刺(amniocentesis)や臍帯穿刺(cordcentesis)により採取された羊水や胎児血液から、原虫遺伝子断片の増幅を行うPCR法²⁹⁾で証明する方法が採られるようになった。しかしながら、未だ診断の感度が64%、陰性適中度が87.8%であることより、検査結果が陰性であっても胎児感染を否定できないのが現状である¹⁴⁾。トキソプラズマ症が疑われる新生児でIgG抗体が陽性、IgM抗体が陰性の場合には、母体と新生児の両血清を用いてIgG抗体が何れの由来かを区別するウエスタン・ブロッティングが行われる。

トキソプラズマ症の予防

先天性トキソプラズマ症の予防は、妊婦のトキソプラズマ感染を防ぐことが第一であり、次いで妊婦検診による早期診断・早期治療(胎盤までの感染で止める)の実施につくる。トキソプラズマ原虫*T. gondii*は終宿主であるネコの腸管上皮で有性生殖を行い糞便中に排泄されたオーシスト(oocyst)が感染源となる。ブタ、ヒツジ、イヌ、トリ、ヒトなどがオーシストを摂取すると、進入部位(多くは消化管粘膜)の細胞内で増殖型虫体(tachyzoite)となって増殖し、リンパ行性あるいは血行性に全身に播種し、以後は筋肉内や脳に移行すると増殖と播種を停止し、嚢子を形成して長期間にわたって潜伏感染をする(bradyzoite)。この嚢子を経口摂取する事で次の個体に感染が広がってゆく³⁰⁾。既に述べたように、妊婦が初感染した場合には経胎盤的に原虫が胎児に感染し、先天性トキソプラズマ症を発症する場合がある。母体感染のリスク因子としては、不十分な加熱処理肉の摂取習慣(馬刺し、牛刺し、レバ刺し、生ハム、サラミ、レアステーキ、ブタ、クマ、シカ、イノシシなど)^{31~35)}、井戸水の摂取、水洗いの不十分な野菜・果実の摂取、ネコの糞便に汚染された可能性のある土いじりの習慣(ガーデニング、畑仕事)、海外旅行(ヨーロッパ、特にフランス、米国、カナダ)などが挙げられる²⁹⁾。湿った土壤中にオーシストは数か月間生存できるので、砂や土壌を扱うことの危

険性を指摘する論文も多い^{30, 33)}。オーシストに汚染された川や湖で催されたキャンピングでの本症の集団感染も報告されている。意外にも、ペット飼育歴については、自宅で飼う猫はリスクファクターにならないという報告^{10, 31, 32)}が多い。従って、妊娠中の生肉、生ハム、馬刺しなどの摂食を控え、食用に用いる肉類は安全な温度で、良く火を通して調理するなどの啓発運動がトキソプラズマ感染予防に繋がると期待される。土壌に触れる際にはビニール手袋などをはめて作業を行い、終了後は暖かいお湯で両手の洗浄に努める必要がある。表2に予防法をまとめておく。

表2. 先天性トキソプラズマ症の予防(矢野明彦¹¹⁾より改変)

1) 妊婦のトキソプラズマ感染の予防
①生の鳥獣肉の摂取や加熱処理不十分な食肉の摂取を避ける。
②ガーデニングなどの土壌いじりの際には使い捨ての手袋を用い、終了後は温水で十分に手を洗浄する。
③生野菜を食する際は十分に洗浄をする。
④オーシストに汚染された川や湖でのキャンピング等を控える。
⑤海外旅行を控える。特にフランス、アメリカ、カナダへの旅行を控える。
2) 先天性トキソプラズマ症を意識した妊婦検診の施行
①妊娠16週までにトキソプラズマ抗体価をチェックする。
②その後の観察等については図3を参照の事。
☆ネコとの接触はリスクファクターにはならなかった ^{10, 31, 32)} 。

治 療

かつては妊娠中の母体への抗生物質療法が母子感染率を半減させると言われていたが、初感染妊婦に抗生物質の投与を行ったベルギーのFoulon Wら³³⁾によれば、先天感染率は抗生物質療法の有無や感染から抗生物質開始までの期間とは無関係で、母体の抗生物質療法は母子感染率の減少には全く効果がなかったが、先天感染児のうちから顕性感染を減少させた事より、感染早期の母体への治療は重症感染児の発症を有意に減少させたと報告している。従って、妊娠中に初感染を生じた本症妊婦への抗生剤の投与には効果があると結論付けられる。このような理由

から、妊娠中の母胎感染の予防と共に、万一発症を生じてもその時期を見逃さないように努める事が重要であるといえる。妊娠中の母体を通しての治療や出生児への治療の実際については、ここでは触れない。

お わ り に

我が国の生殖年齢婦人が既にトキソプラズマ抗体を保有している率は決して高くはないので、妊娠中に本症に感染する危険性が低くはないことと、その場合には先天性トキソプラズマ症児を発生する危険性のある事について述べた。少子高齢化社会への対策の一環として、平成19年1月16日、厚生労働省雇用均等・児童家庭母子保健課長より、各都道府県・政令市の母子保健主管部(局)長宛てに「妊婦健診査の公費負担の望ましいあり方について」と題する通達が出され、各市町村における妊婦健康診査の公費負担について相当回数を増やすことが可能になってきた。全妊娠期間を通じて14回程度行われることが望ましいとされているので、この中にトキソプラズマの検査を含めることの必要性を提案したい。

謝 辞

本総説に、先天性トキソプラズマ症の貴重な例を紹介することの許可を賜ったネパール医科大学微生物学教室・シバクマールライ教授に深謝します。

We express our sincere appreciation to Professor Shiba Kumar Rai, Department of Microbiology, Nepal Medical College for his kind permission to introduce his valuable case with congenital toxoplasmosis in our present review paper.

引用・参考文献

- 1) 松本慶蔵、坂本祐、鈴木寛、永武毅: 妊娠と *Toxoplasma* - 全国調査を中心に -, 産科と婦人科54: 326-328, 1987.
- 2) American Academy of Pediatrics & The Americal College of Obstetrics and Gynecologists: Guidelines for PERINATAL

CARE. 5th edition, Toxoplasmosis: 326-327, 2002.

- 3) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health: Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman, Toxoplasmosis: 93-95, Royal College of Obstetrics and Gynecologist Press, London, 2003.
- 4) 産婦人科診療ガイドライン-産科編2008: 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会共同編集, 8-9, 151-153, 日本産科婦人科学会発行, 2008.
- 5) 山崎俊夫、森島恒雄、千葉峻三: 母子感染全国調査-先天性トキソプラズマ症- 厚生省母子感染防止に関する研究班会議録(班長 川名尚), 日本小児科学会雑誌100: 416, 1996.
- 6) 栗林利治: 先天性トキソプラズマ症の1例, 臨床眼科43: 466, 1989.
- 7) 伊古田賢治、伊古田裕子、渋谷温、諸岡啓一、栃木亮太郎、横田和子: 脳室奇形、点頭てんかんを呈した先天性トキソプラズマ症の1例, 小児科臨床35: 2860-2864, 1982.
- 8) 矢野明彦、青才文江: 先天性トキソプラズマ症、“日本におけるトキソプラズマ症”, 矢野明彦編著: 九州大学出版会, 福岡: 25-67, 2007.
- 9) 西川鑑、太田智佳子、山田峻、菅原正樹、西川聡、神藤巳佳、山本智宏、西平順、水江由香佳、斎藤豪、水上尚典、山田秀人: IgG avidityとPCR法を用いた先天性トキソプラズマ感染症の管理 3、これまでの前方視的症例解析の結果, 産婦人科の実験56: 477-481, 2007.
- 10) Thulliez P: Screening programme for congenital toxoplasmosis in France, Scand J Infect Dis Suppl 84: 43-45, 1992.
- 11) 矢野明彦: 先天性トキソプラズマ症、その診断・治療・予防の現状と展望~高度先進医療における新たな先天性トキソプラズマ症の確率に向けて~, 化学療法の領域19: 33-42, 2003.
- 12) 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: 161-166, 2004.

- 13) 山田秀人: 産婦人科感染症の管理と治療、日本産科婦人科学会雑誌60: N132-N136, 2008.
- 14) Guerina N, Hsu HW, Meissner HC, Maguire JH, Lynfiueld R, Stechenberg LB, Abroms I, Pasternack MS, Hoff R, Eaton RB and Grady GF: Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection, N Engl J Med 330: 1858-1863, 1994.
- 15) Minkoff H, Remington JS, Holman S, Ramirez R, Goodwin S and Landesman S: Vertical transmission of *Toxoplasma* by human immunodeficiency virus-infected women, Am J Obstet Gynecol 176: 555-559, 1997.
- 16) Koskiniemi M, Lappalainen M, Koskela P, Hedman K, Ammälä P, Hiilesmaa V and Teramo K: The program for antenatal screening of toxoplasmosis in Finland: a prospective cohort study, Scand J Infect Dis Suppl 84: 70-74, 1992.
- 17) 山田秀人: 胎児医療の現状と将来－母子感染治療と予防における新たな試み－, 産婦人科治療 96(増刊): 459-466, 2008.
- 18) 中村(内山)ふくみ、大西健児: トキソプラズマ症, 化学療法の領域24: 1328-1333, 2008.
- 19) Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen F, Petersen E, Pckkham C and Gilbert R: Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counseling, Toxoplasmosis, Lancet 363: 1965-1976, 2004.
- 20) Eriksson J: Commentary: Early 'catch- up' growth is good for later health, Epidemiol 30: 1330-1334, 2001.
- 21) Gluckman PD and Hanson MA: Ioving with the past: Evolution, Development, and Patterns of Disease, Science 305: 1733-1736, 2004.
- 22) Sabin AB and Feldman HA: Dye as microchemical indicators of a new immunity phenomenon affecting parasite (*Toxoplasma*), Science 108: 660-663, 1948.
- 23) Feldman HA and Lamb AG: A micromodification of the *Toxoplasma* dye test, J Arasitol 52: 415, 1996.
- 24) Del Bone V, Canessa A, Bruzzi P, Florelli MA and Terragna A: Significance of specific immunoglobulin M in the chronological diagnosis of 38 cases of toxoplasmic lymphadenopathy, J Clin Microbial 27: 2133-2135, 1989.
- 25) Lappalainen M, Koskela P, Koskiniemi M, and Ammälä P, Hiilesmaa V, Teramo K, Raivio KO, Remington JS and Hedman K: Toxoplasmosis Acquired during Pregnancy: Improved Serodiagnosis Based on Avidity of IgG, J Infect Dis 167: 691-697, 1993.
- 26) 小島俊行、堤治: 妊娠トキソプラズマ感染症, 産婦人科の実際49: 1481-1490, 2000.
- 27) 小島俊行、永井美和子、伊藤正典、中山裕敏、北條智、柿木成子、中田真木、安田孝堤: 先天性トキソプラズマ症とその管理, 産婦人科治療95: 61-69, 2007.
- 28) 小島俊行: 感染症のスクリーニングとその取り扱い, 日産婦誌59: 382-388, 2007.
- 29) Hohlfield P, Daffos E, Costa JM, Thuliez P, Forestier F and Vidaud M: Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerase-chain-reaction test on amniotic fluid, New Eng J Med 331: 695-699, 1994.
- 30) Lones JL, Lorez, A, Wilson, M, Wilson M, Schulkin J, and Giobbs R: Congenital Toxoplasmosis: a review, CME Review Article 56: 296-305, 2001.
- 31) Cook AJC, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, Jenum PA, Semprini AE, Dunn DT: Sources of *Toxoplasma* infection in pregnant women – European multicentre case-control study –, BMJ 321: 142-147, 2000.
- 32) Stray-Pedersen B and Lorentzen-Styr AM: Epidemiological aspects of *Toxoplasma*

infections among in Norway, *Acta Obstet Gynecol Scand* 59: 323-326, 1980.

- 33) 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.
- 34) Rai SK, Matsumura T, Ono K, Abe A, Hirai K, Rai G, Sumi K, Kubota K, Uga S and Shrestha HG: High toxoplasma seroprevalence associated with meat eating habits of locals in Nepal, *Asia Pac J Public Health* 11: 89-93, 1999.
- 35) Montoya JG and Liesenfeld O: Toxoplasmosis, *Lancet* 363: 1965-1976, 2004.