トキソプラズマ症
診療の手引き 改訂版

平成 28 年度日本医療研究開発機構　感染症実用化研究事業
わが国における熱帯病・寄生虫症の最適な診断治療体制の構築
分担研究開発課題　国内未承認薬の輸入・管理・供給

目　次

トキソプラズマ症の病態　2
先天性トキソプラズマ症の診断　4
免疫不全者におけるトキソプラズマ症の診断　6
その他のトキソプラズマ症の診断　7
トキソプラズマ症の治療　8

【参考文献】

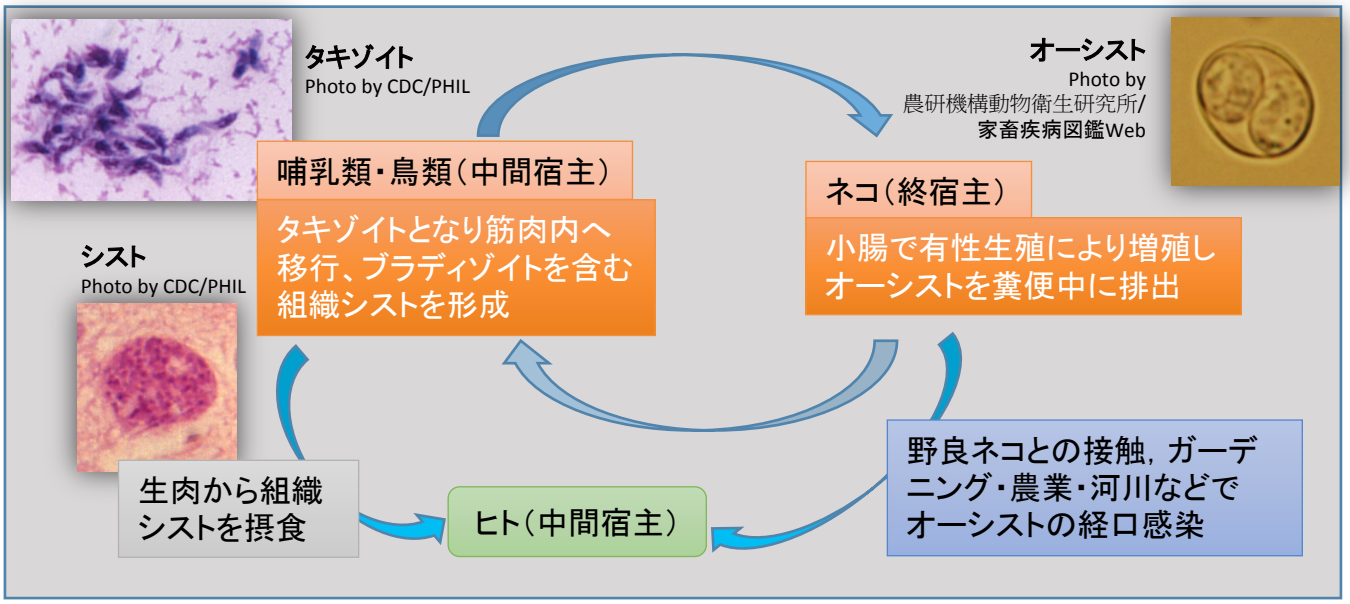
1. Lancet 2004;363:1965-1976
2. 日本におけるトキソプラズマ症　矢野明彦（編著）九州大学出版会　2007 年
3. 寄生虫症薬物治療の手引き　改訂第 8.2 版　熱帯病治療薬研究班　2014 年
4. トキソプラズマ妊娠管理マニュアル　AMED 成育疾患克服等総合研究班　2017 年

作製者：馬渡桃子・山元　佳・加藤康幸

平成 28 年度日本医療研究開発機構　感染症実用化研究事業
わが国における熱帯病・寄生虫症の最適な診断治療体制の構築　分担研究開発課題　国内未承認薬の輸入・管理・供給

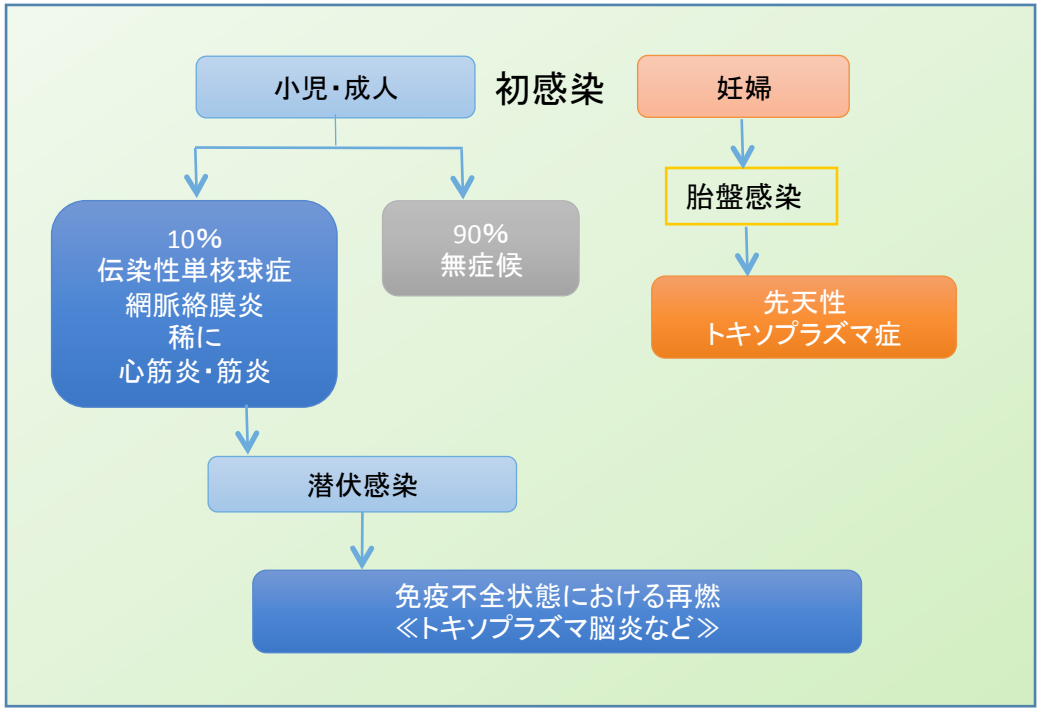
■トキソプラズマ症の病態

トキソプラズマの生活環

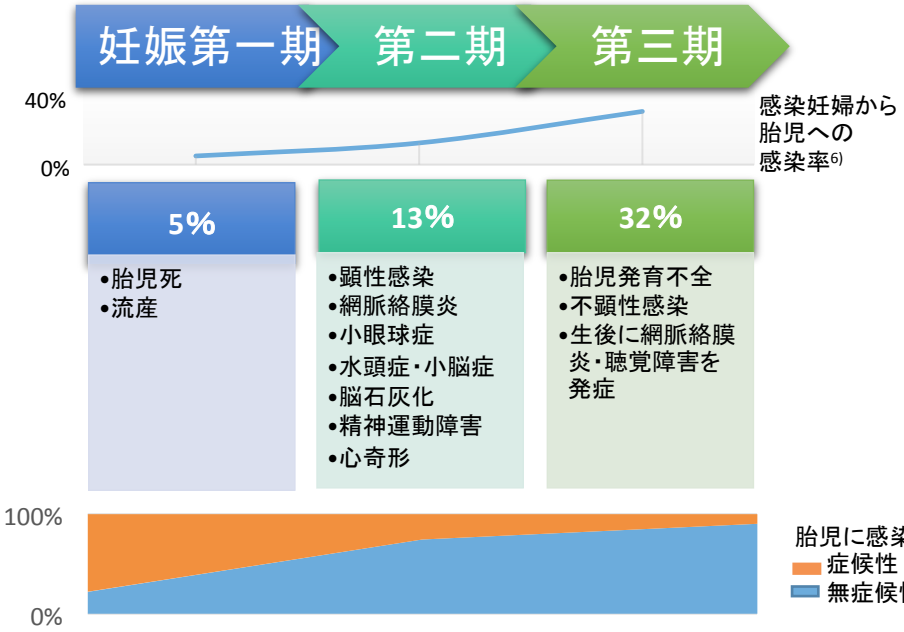


トキソプラズマはネコを終宿主とし、他の哺乳類や鳥類を中間宿主とする寄生虫である。感染経路は感染ネコの糞便中に排泄されるオーシストで汚染された土壌や水からの経口感染、食肉に含まれる組織シストを摂取することである。
ヒトを含む中間宿主に摂取されたトキソプラズマは，急増虫体（タキゾイト）となり組織へ移行し、再び緩増虫体（ブラディゾイト）となって生涯とどまっているが、中間宿主が免疫不全となると病原性を発揮する。

ヒトにおけるトキソプラズマ感染症



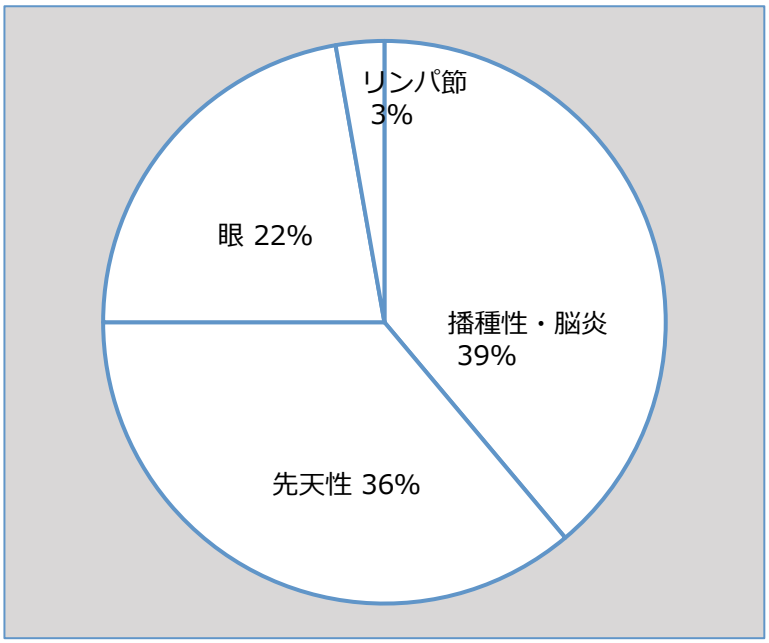
先天性トキソプラズマ症：妊婦の感染時期による胎児症状の違い



先天性トキソプラズマ症を疑うポイント

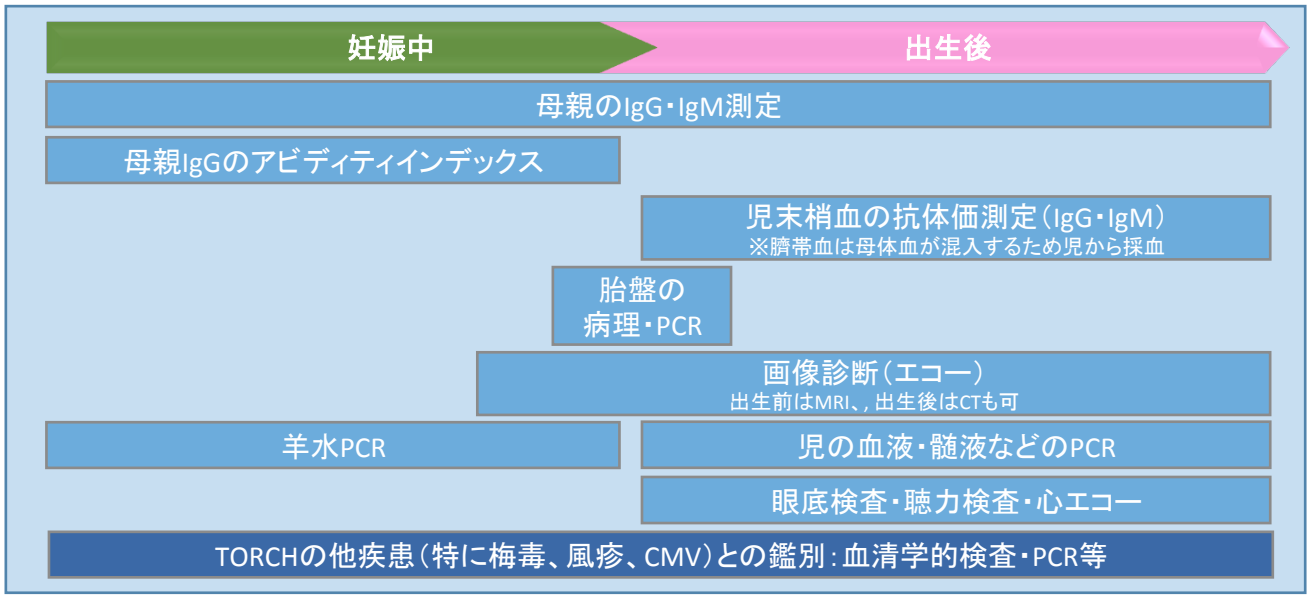
- **発育不全**
- **けいれんなどの神経症状**
- **水頭症**
- **脳石灰化**
- **視力異常**
- **聴覚異常**

国内発生状況：熱帯病治療薬研究班に登録されたトキソプラズマ症例（2013～2016年度：36症例）

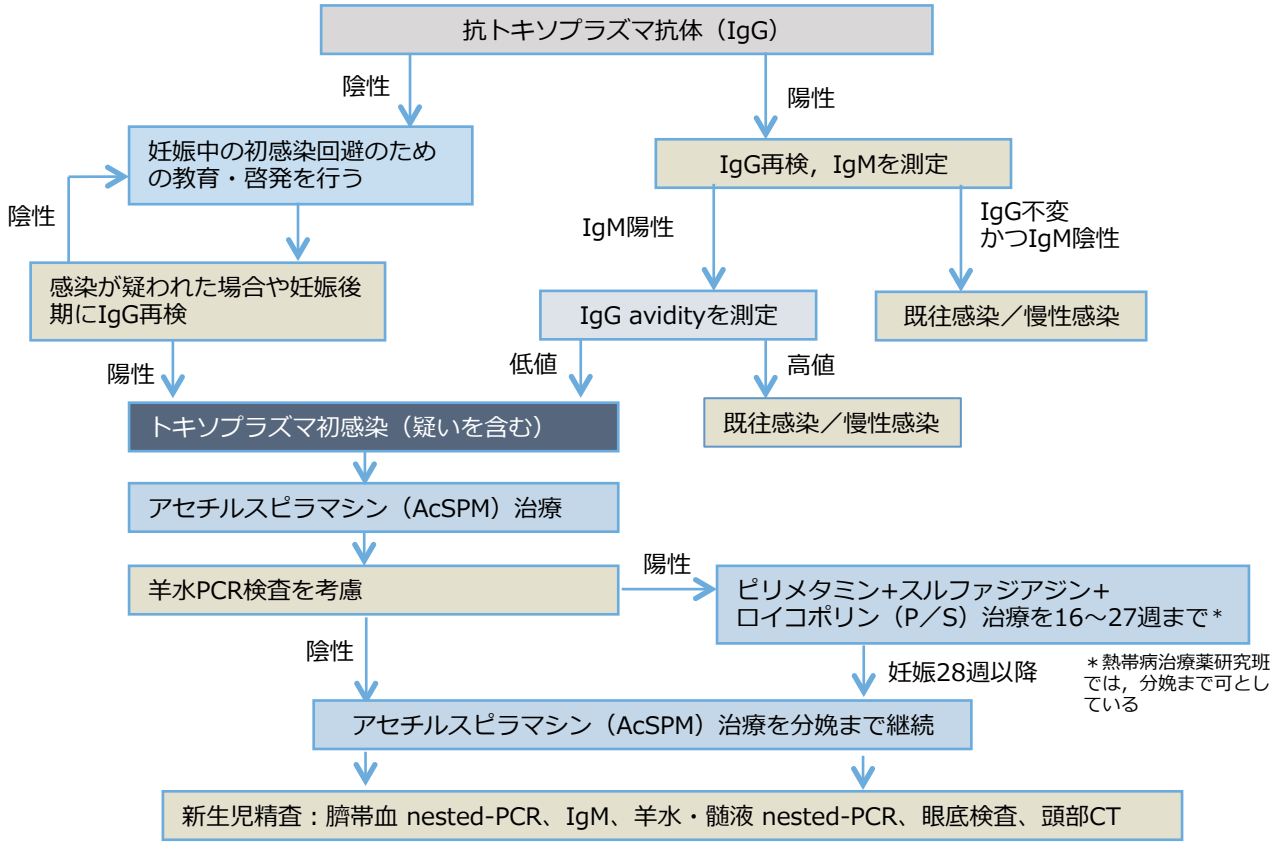


■先天性トキソプラズマ症の診断

診断・評価のための検査



妊婦のトキソプラズマ症スクリーニング

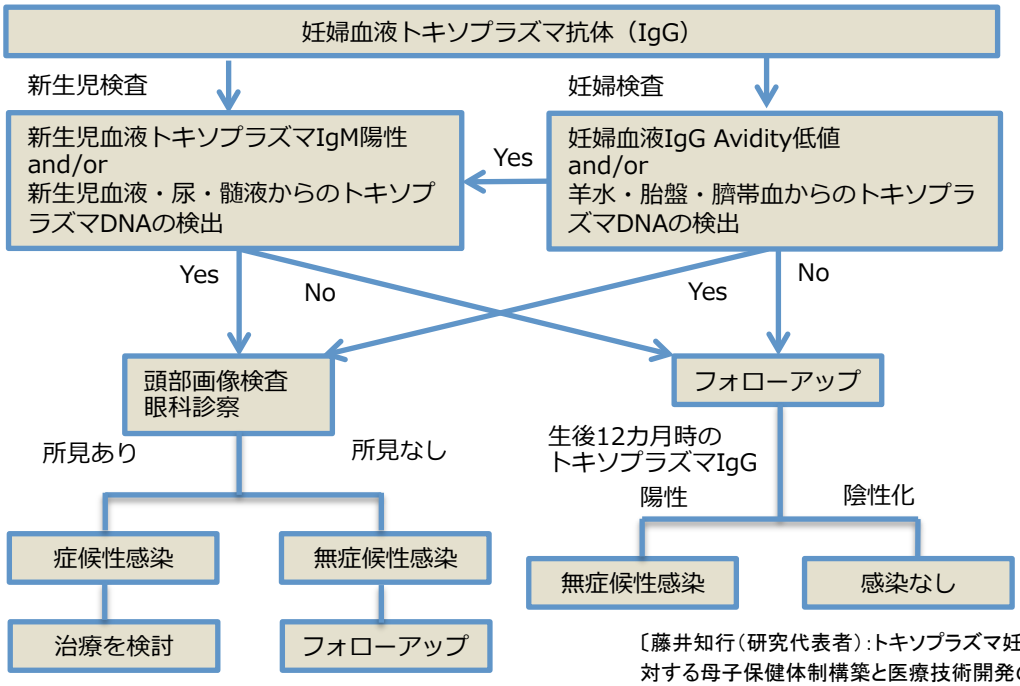


〔藤井知行（研究代表者）：トキソプラズマ妊娠管理マニュアル.母子感染に対する母子保健体制構築と医療技術開発のための研究.
.国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）成育疾患克服等総合研究事業.2017〕

■PCR■ 千葉大学大学院医学研究院・感染生体防御学　TEL：043-226-2073
金沢医薬保健研究域医学系・寄生虫感染防御学　TEL：076-265-2821

■IgGアビディティ■ SRL、BMLなどに外注可

出生児の検査と診断基準のフローチャート



〔藤井知行（研究代表者）：トキソプラズマ妊娠管理マニュアル.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.国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）成育疾患克服等総合研究事業.2017〕

熱帯病治療薬研究班に登録された先天性トキソプラズマ症例（2013～2015）

先天性トキソプラズマ症（n=9）		
治療開始日齢	中央値 26 日（範囲 2 ～ 30 日）	
診断根拠	PCR 陽性	4 例
	IgM 陽性	3 例
	胎盤組織所見陽性＋ IgM 陽性、疑い症例	各 1 例
症　状	脳内石灰化	6 例
	light-for-dates	3 例（7 例中）
	脈絡網膜炎	3 例（両 2、左 1）
	水頭症、肝腫大	各 3 例
	痙攣 、脾腫大、点状出血	各 1 例
	異常所見なし	1 例
髄液検査	蛋白増多 2/5 例 細胞数増多	1/5 例
母体年齢	中央値 29 歳（範囲 23-42 歳）	
妊娠時 IgM 抗体陽性	6 例（7 例中）	
妊娠時 IgG avidity index	30%未満　2 例（4 例中）	
母体治療	アセチルスピラマイシン	1 例
	ピリメタミン	1 例
児の治療	ピリメタミン＋スルファジアジン投与　9 例	
	アセチルスピラマイシン、ST 合剤先行投与	1 例
	VP シャント留置術	3 例
ピリメタミン連日内服期間	6 カ月間 4 例、4 カ月間	1 例
	不明 2 例、治療中	2 例
治療終了時 IgG	5/6 例で陰性化（PCR 陽性 2 例含む）	

■免疫不全者におけるトキソプラズマ症の診断

免疫不全のある患者では、再燃トキソプラズマ症としてトキソプラズマ脳炎、播種性トキソプラズマ症、網脈絡膜炎、肺炎、心筋炎などが問題となる。

診断

病歴の確認

☐ リンパ腫・白血病などの免疫不全をきたす基礎疾患
☐ 悪性腫瘍の化学療法中
☐ 移植後（造血幹細胞/固形臓器）
☐ ステロイドや免疫抑制剤の長期使用等
☐ HIV感染症合併→エイズ治療薬研究班に相談
http://labo-med.tokyo-med.ac.jp/aidsdrugmhlw/pub/portal/top/top.jsp

検査

①画像診断：頭部MRI, CT（感度はMRI>CT）：典型的には多発する壊死性病変
②血清抗トキソプラズマIgG（感度80～90%）
③感染臓器におけるPCR検査（血液・髄液など）
④感染臓器の生検：病理診断は経験を有する病理医に相談することが望ましい

トキソプラズマ脳炎との鑑別疾患

悪性リンパ腫，脳腫瘍，結核，真菌感染症

熱帯病治療薬研究班に登録された免疫不全者におけるトキソプラズマ症（2013～2015）

症例	年齢	性別	基礎疾患	体重（kg）	IgM抗体	IgG抗体	PCR法	薬剤使用	副作用	転帰
1	74	F	白血病	不明	陰性	陽性	―	S（4g/日）＋P（ローディング200mg/日，維持75mg/日）で2カ月間投与後，S（2g/日）＋P（25mg/日）で1カ月間	なし	軽快
2	30	M	白血病，臍帯血移植後	不明	―	―	陽性	S（4g/日）＋P（ローディング200mg/日，維持75mg/日）を6週間	好中球減少	軽快
3	67	M	白血病，臍帯血移植後	不明	―	―	陽性	S（6g/日）＋P（ローディング200mg/日，維持75mg/日）を5週間投与後，P（75mg/日）＋CLDM（2,400mg/日）を3週間	薬剤熱，腎障害	PCR陰性化，死亡（敗血症）
4	65	M	骨髄異形成症候群，臍帯血移植後	54	―	陽性	陽性	S（4g/日）＋P（ローディング200mg/日，維持50mg/日）で開始，10日目に腎障害でS中止，26日目に誤嚥性肺炎で経口摂取中止に伴いPも中止	腎障害	軽快
5	78	M	自己免疫疾患でステロイド内服中	42	陰性	陽性	陰性	P（ローディング200mg/日→50mg/日）＋CLDM＋AZMで2カ月間	汎血球減少	軽快
6	68	M	悪性リンパ腫，臍帯血移植後	―	―	―	陽性	S（4g/日）＋P（ローディング200mg/日，維持50mg/日）で4カ月間	貧血	軽快

S：スルファジアジン　P：ピリメタミン　CLDM：クリンダマイシン　AZM：アジスロマイシン

■その他のトキソプラズマ症の診断

眼トキソプラズマ症

トキソプラズマによる網脈絡膜炎で、視力低下や視野異常を主訴として発症する。免疫不全のない症例でも再活性化として起こる。特に不顕性の先天性トキソプラズマ症で新生児期に治療されていないケースが数週～数年後に発症してくることが多い。後天性感染では2～3%が網脈絡膜炎を発症する。治療後にも16～50%が再発するという報告がある。妊娠すると再発しやすいことも知られている。

診断

病歴の確認

- ☐ 小児では出生前の経過
- ☐ 動物曝露
- ☐ 生肉摂食
- ☐ 土壌曝露
- ☐ 渡航歴

検査

① 眼底検査（急性期は巣状壊死性網膜病変）
② 先天性トキソプラズマ症の所見の有無の確認
③ 血清トキソプラズマIgG
④ 血清トキソプラズマIgM：再活性化では陰性
⑤ 眼底所見が非典型的な例では硝子体液PCRの確認（眼房水でもよいが硝子体液の方が望ましい
⑥ 眼房水トキソプラズマIgGが血清より高値である

急性感染

トキソプラズマの初感染の90%は無症候性であるが、10%が伝染性単核球症に類似した臨床像を呈する。圧痛のないリンパ節腫脹、倦怠感、筋肉痛、関節痛、頭痛、咽頭炎、斑状丘疹や蕁麻疹様の発疹、肝脾腫がみられることがある。ほとんどの患者は数カ月で自然に回復し、通常は治療を要さない。

診断はIgG抗体を2～3週間以上の間隔で2回検査し、陽転化あるいは4倍以上の抗体価上昇によって確定する。IgM 抗体は偽陽性のため、IgGペア血清で確認することが望ましい。組織中のタキゾイトの証明や血液や体液におけるトキソプラズマ遺伝子（PCR）の検出によって診断することもできる。

■トキソプラズマ症の治療

	薬剤	投与量	治療期間
急性感染	治療は推奨されない*1		
妊娠の初感染 （胎児感染なし）	スピラマイシン	3g/日，分3	分娩または胎児感染の判明まで
妊娠の初感染 （胎児感染あり） 妊娠28週以降	ピリメタミン	最初の2日間100mg/日，分2，その後50mg/日	分娩まで
	スルファジアジン	最初の2日間75mg/kg/日（最大4g/日），分2，その後100mg/kg/日（最大4g/日），分2	
	ホリナート	5～20mg/日	ピリメタミン中止後1週まで継続
先天性トキソプラズマ症 （出生児）	ピリメタミン	最初の2日間2mg/kg/日，その後2～6カ月間1mg/kg/日，その後同量を月・水・金	1年間
	スルファジアジン	100mg/kg/日，分2	
	ホリナート	10mg/日，週3回	
	プレドニゾロン	1mg/kg/日，分2	症状が軽快するまで
眼トキソプラズマ症（成人）	ピリメタミン	初日200mg/日，分2，その後50～75mg/日	症状軽快後1～2週まで
	スルファジアジン	1～1.5g/日	
	ホリナート	5～20mg/日，週3回	ピリメタミン中止後1週まで継続
	プレドニゾロン	1mg/kg/日，分2	症状が軽快するまで
免疫不全者におけるトキソプラズマ脳症*2	〈標準治療〉		6週間以上
	ピリメタミン	初日200mg/日，分2，その後50～75mg/日	
	スルファジアジンまたはクリンダマイシン	4.0～6.0g/日，分4	
	ホリナート	10～20mg/（最大50mg/日）	ピリメタミン中止後1週まで継続
	〈代替療法〉		
	①ST合剤	トリメトプリムとして10mg/kg/日，分2	
	②ピリメタミン	初日200mg/日，分2，その後50～75mg/日	
	ホリナートに加え下記の1つ		
	1)　クラリスロマイシン	2g/日，分2	
	2)　アトバコン	3,000mg/日，分4	
	3)　アジスロマイシン	1,200～1,500mg/日	
	4)　ダプソン	100mg/日	

*1　症状が遷延するときや重症播種型の場合，成人眼トキソプラズマ症に準じた治療法を行う．

*2　AIDSの場合，CD４陽性細胞数200/mm^{3}が6カ月間維持するまで，2次予防としてピリメタミン25～75mg/日，スルファジアジン4.0～6.0g/日，分4，ホリナート10～25mg/日を投与

熱帯病治療薬研究班が輸入・管理するピリメタミンとスルファジアジンについて

商品名	Daraprim	Sulfadiazin－Heyl
有効成分	ピリメタミン（pyrimethamine）	スルファジアジン（sulfadiazine）
含有量	1錠当たり25mgのピリメタミンを含む．その他、ステアリン酸ナトリウム、でんぷんを含む．	スルファジアジン500mg
製造元	Glaxo Smith Kline	Heyl Chemische
製造国	スイス	ドイツ
先進国における承認状況	米国、英国、ドイツ、カナダ、オーストラリアで承認済	ドイツで承認済
ガイドライン等における評価	米国CDCのトキソプラズマ症治療ガイドライン、HIV日和見感染ガイドラインにおいて，トキソプラズマ症、先天性トキソプラズマ症に対する第一選択薬となっている．	米国のガイドライン（Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents）， 米国のガイドライン（Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents），
使用上の注意	腎、肝障害を有する者．葉酸欠乏あるいはその可能性のある者（吸収不良症候群、アルコール依存症、妊娠中、フェニトインなどの薬剤を内服中）	腎，肝障害を有する者，葉酸欠乏あるいはその可能性のある者（吸収不良症候群，アルコール依存症，妊娠中，フェニトインなどの薬剤を内服中）では注意が必要である．
相互作用	骨髄抑制リスクの上昇：ST合剤、プログアニル、ジドブジン、メトトレキサートなどの骨髄抑制を生じる薬剤	ST合剤，プログアニル，ジドブジン，メトトレキサートなどの骨髄抑制を生じる薬剤と併用すると，骨髄抑制のリスクが高まる．
禁忌	薬剤に過敏症を有する者．葉酸欠乏による巨赤芽球性貧血の者	本剤の成分に対して過敏症の既往のある者．葉酸欠乏による巨赤芽球性貧血の者
副作用	葉酸欠乏による巨赤芽球性貧血を呈することがあるが、薬剤の中止で容易に改善し、フォリン酸（ホリナート、商品名ロイコボリン）を併用することで予防できる．稀ではあるが、重症薬疹、スティーブンス・ジョンソン症候群を呈することもある．	食欲不振，悪心，嘔吐，腎結石，急性腎不全，溶血性貧血（特にG6PD欠損の場合），顆粒球減少症，汎血球減少症，発疹，皮膚紅潮，掻痒感，光線過敏，肝障害，急性黄色肝萎縮症
作用機序	トキソプラズマ原虫の葉酸代謝機構に作用する。the dihydrofolate reductase enzymeを拮抗する．	葉酸の合成を阻害する．
減量･休薬		腎不全では，1回投与量の減量，投与間隔の延長を考慮する．

熱帯病治療薬研究班による未承認薬を用いた臨床研究について

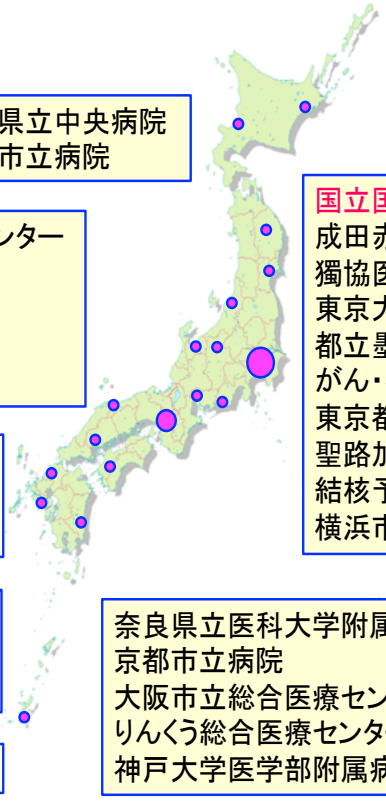
- 原則として、診断が微生物学的に確定している患者さんが対象です．
- 患者さんが臨床研究に参加するには、研究班に参加する薬剤使用機関の研究者から説明を受けた上で書面による同意が必要です．
- 患者さんの診断が確定していない場合や薬剤使用機関に患者さんを紹介することが難しい場合には、国立国際医療研究センター国際感染症センター国際感染症対策室にご相談ください．

医療機関からの相談窓口

国立国際医療研究センター国際感染症センター　国際感染症対策室

03-3202-7181（代表）

熱帯病治療薬研究班薬剤使用機関（31 施設）



市立釧路総合病院
市立札幌病院

岩手県立中央病院
仙台市立病院

国立国際医療研究センター
成田赤十字病院
獨協医科大学越谷病院
東京大学医科学研究所附属病院
都立墨東病院
がん・感染症センター都立駒込病院
東京都保健医療公社荏原病院
聖路加国際病院
結核予防会新山手病院
横浜市立市民病院

名古屋市立東部医療センター
浜松医療センター
長野県立須坂病院
新潟市民病院
富山大学附属病院

鳥取大学医学部附属病院
広島大学病院
愛媛大学医学部附属病院

九州大学病院
長崎大学病院
宮崎大学医学部附属病院

琉球大学医学部附属病院

奈良県立医科大学附属病院
京都市立病院
大阪市立総合医療センター
りんくう総合医療センター
神戸大学医学部附属病院

2017.3 現在

AMED成育疾患克服等研究事業母子感染研究班

産婦人科施設および連絡先

＊トキソプラズマ IgM 陽性など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である

東京大学医学部附属病院・女性診療科・産科	03-5800-8657（直通）
吉田産科婦人科医院 母子感染研究センター	042-932-8781（直通）
医療法人成和会山口病院産婦人科	047-335-1072（内 2000）
富山大学附属病院産婦人科	076-434-7357（直通）
浜松医科大学医学部附属病院産婦人科	053-435-2662（直通）
三重大学医学部附属病院産科婦人科	059-232-1111（直通）
神戸大学医学部附属病院産科婦人科	078-382-6000（直通）
宮崎大学医学部附属病院産婦人科	0985-85-0988（直通）
長崎大学病院産婦人科	095-819-7363（直通）

小児科施設および連絡先

＊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が可能である

東京大学医学部附属病院小児科	03-5800-8659（直通）
富山大学附属病院小児科(周産母子センター)	076-434-7313（直通）
浜松医科大学医学部附属病院小児科	053-435-2638（直通）
名古屋大学医学部附属病院小児科	052-744-2294（直通）
藤田保健衛生大学医学部小児科学	0562-93-9251（直通）
神戸大学医学部附属病院小児科	078-382-6091（直通）
宮崎大学医学部附属病院小児科	0985-85-0989（直通）
長崎大学病院小児科	095-819-7298（直通）