

出するサンドイッチ ELISA を用いた抗原補足法としては、おもに2種類のキットが販売されており、国内で入手可能である (*E. histolytica* II (TECHLAB, Blacksburg, Virginia, USA ; 関東化学 ; Triage Micro Parasite Panel (Biosite Diagnostics Inc., San Diego, CA, USA ; 国際試薬)。

また、血清学的診断法により、現在あるいは過去の赤痢アメーバによる組織侵入に対する患者の免疫応答を検出することが可能である。しかしながら、感染の時期を特定化できないのが欠点である。すなわち、陽性反応が現在の感染によるのか過去の感染によるのかの鑑別は不可能である。おもに①アガロースゲルの中で特異的抗原抗体反応をさせ、沈降線を検出するゲル内沈降反応 (gel diffusion precipitin test), ② Dot ELISA 法, ③赤血球凝集試験 (hemagglutination assay) などの方法がある。赤血球凝集試験では慢性期のアメーバ症では比較的血清抗体価が高く、検出率が高いのに対して、急性期のアメーバ症においてはいくらかの偽陰性がみられる。したがって、血清学的診断法とともに病原学的診断法を併用することが強く推奨される。なお、血清反応を行う際には陽性コントロール (陽性血清), ならびに陰性コントロールの入手が不可欠である。

## アメーバ症の治療

治療の第一選択はメトロニダゾール (Fragyl)<sup>®</sup> の経口投与により行われる。腸アメーバ症、肝膿瘍症例いずれに対しても小児では体重 1 kg, 1 日あたり 50 mg で 5 日が推奨されている。嘔気、嘔吐、頭痛、めまい、肝障害、白血球減少、発疹、うつ、運動失調などの副作用に注意する必要がある。メトロニダゾールは腸管からの吸収が速やかで腸管内のシストに対しての効果は低い。このため、シストキャリアに対してはジロキサニドフロエイト (Furamide)<sup>®</sup> が使用される

が、残念ながら治療効果は低いとされる。小児では体重 1 kg, 1 日あたり 20 mg で 10 日が推奨されている。肝膿瘍例で診断ならびに治療を目的とした膿瘍穿刺は播種の危険を伴い、治療成績も決してよくないので行うべきではない。前述の *E. dispar* はヒトに病原性を示さないため変異原性をもつメトロニダゾールを投与すべきではなく、上記の鑑別診断が重要である。なお、アメーバ性腸炎は潰瘍性大腸炎と誤診されてコルチコステロイドを投与されると増悪するため注意を要する。

## 小児科診療においてとくに注意すべき点

前述のとおり、小児科領域において最大の感染集団は知的障害者施設を含む障害者施設の収容者である。そのため、病歴の聴取は困難な場合も多い、感染が認められた場合、下記の感染症法の規定に基づき届け出を行うとともに、施設内外での感染を防ぐことを目的に、施設内の居住者、労働従事者の検査を進めるべきである。

## 感染症法のなかでのアメーバ症の取り扱い

アメーバ症は「感染症の予防および患者に対する医療に関する法律」の第4類に定められており、全数把握のため診断した医師は7日以内に保健所に届け出る必要がある。報告のための基準を以下に示す。

診断した医師の判断により、症状や所見から当該疾患が疑われ、かつ以下のいずれかの方法によって病原体診断や血清診断がなされたもの。

### ①病原体の検出

例：糞便からの赤痢アメーバ栄養体の検出、病原部位 (肝膿瘍吸引液、組織切片など) からの本原虫の検出。

## ②病原体の遺伝子あるいは抗原の検出.

例：赤痢アメーバ特異的PCR法による本原虫の核酸の検出，赤痢アメーバ抗原検出法による本原虫虫体成分の検出.

## ③病原体に対する抗体の検出

例：患者血清からの赤痢アメーバに対する特異抗体の検出.

## 赤痢アメーバの検査依頼を行う研究機関

慶應義塾大学医学部熱帯医学寄生虫学教室  
(TEL 03-3353-1211)

東海大学医学部感染症学部門  
(TEL 0463-93-1121)

東京慈恵会医科大学熱帯医学教室  
(TEL 03-3431-1111)

国立感染症研究所寄生動物部  
(TEL 03-5285-1111)

## ●文献

- 1) World Health Organization: The World Health Report 1995: Bridging the Gaps. Geneva, World Health Organization, 1995
- 2) Takeuchi T, Okuzawa E, Nozaki T, Kobayashi S, Mizokami M, Minoshima N, Yamamoto M, Isomura S: High seropositivity of Japanese homosexual men for amebic infection. J Infect Dis 159: 808, 1989
- 3) Abe N, Nishikawa Y, Yasukawa A, Haruki K: *Entamoeba histolytica* outbreaks in institutions for the mentally retarded. Jpn J Infect Dis 52: 135-136, 1999
- 4) Nozaki T: Current problems of amebiasis in Japan and recent advances in amebiasis researches (Review). Jpn J Inf Dis 53: 229-237, 2000

## 著者連絡先

〒162-8640 東京都新宿区戸山 1-23-1  
国立感染症研究所  
寄生動物部外来寄生動物室  
野崎智義



## 読みやすく，理解しやすい内容と，好評のYear Book 発達障害医学の進歩1～14

有馬正高，熊谷公明，太田昌孝 他編

●B5判・平均100頁・①②④⑤定価（本体2,913円＋税）③⑥～⑭定価（本体3,000円＋税）

●日本知的障害福祉連盟主催で開催され毎回好評を博している「発達障害医学セミナー」の内容を集録した年鑑。医学関係者・教職員・福祉施設職員・保健行政職員必携の書。



診断と治療社

〒100-0014 東京都千代田区永田町2-14-2 山王グランドビル4F

電話 03(3580)2770 FAX 03(3580)2776

http://www.shindan.co.jp/ E-mail: eigyobu@shindan.co.jp

新 2002.05.10

### ＜特集関連情報＞

#### 東京都立駒込病院での赤痢アメーバ症例

東京都立駒込病院で取り扱う赤痢アメーバ症は年間20例を超え、そのうち入院を要する患者数は2002年の集計では8症例であった。1999年4月の感染症法施行以降、本症での入院治療例は主に肝臓癒合併例や大腸炎による腸管穿孔の合併症例、合併疾患の治療目的となっており、全身状態の良い大腸炎単独の症例や嚢子(シスト)キャリアーは外来での通院治療の対象である。

2002年の入院症例の性別はすべて男性であり、そのうち4症例では男性同性愛者であることが確認できている。残る4症例のうち3症例については男性同性愛が否定されており、異性間の性交渉による感染が疑われた症例である(表)。一方、本年は既に女性の赤痢アメーバ症を2例経験しており、いずれの症例もCSW (commercial sex worker) であった。性風俗の多様化した今日では、女性の感染例にも注意が必要である、という警鐘としてとらえなければならず、異性間性交渉による感染者とあわせて今後の症例の増加が危惧される。さらに全症例とも海外渡航歴はなく、海外での感染が疑われる症例は当院ではまれである。

合併する他の性感染症の存在についても重要であり、2002年の入院症例8例のうち、4症例でHIV感染症の合併がみられた。特に注目すべき点として、それら4症例とも男性同性愛者であり、その他、梅毒、B型肝炎なども男性同性愛者の赤痢アメーバ症に合併することが多い(表)。以上のことは、男性同性愛者間における性交渉では、高い性感染症のリスクを持つことを示唆しており、赤痢アメーバ症は性感染症であることも意味している。今後は正確な感染経路の特定とともに、同性間・異性間での感染予防に関する知識の普及が急務であるといえる。

赤痢アメーバ症の治療はメトロニダゾール(商品名:フラジール)の経口投与が基本である。2002年の入院症例8例については、経過中に腸穿孔を合併した1症例を除きメトロニダゾールの単独投与で治療している。一方、腸穿孔例では、デヒドロエメチン(1mg/kg)の筋注に変更し、外科手術とあわせて良好な治療経過

を得た。このように、メトロニダゾールは本症に対して比較的高い治療効果を有する一方で、慢性のシストキャリアーについては完全なアメーバの駆除に難渋する症例も多い。特に1999年4月の法改正以降、全身状態のよい大腸炎単独の症例では外来での通院治療が可能となり、メトロニダゾールの治療効果を議論する際には常に服薬のコンプライアンスが問題になることが多い。そのため、当院では初回1クルールの治療後に感染の持続がみられた場合、繰り返し服薬指導を実施し、再度メトロニダゾールの投与を試みている。このほか、シストキャリアーでは未認可のフロ酸ジロキサニド(商品名:フラミド)の投与をメトロニダゾールと併用して用いることがあるが、その効果は現在のところ限定的である。

慶應大学熱帯医学・寄生虫学教室 前田卓哉  
東京都立駒込病院・感染症科 今村顕史

### ＜特集関連情報＞

#### わが国における施設内赤痢アメーバ症の現況と問題点

施設内での赤痢アメーバ症の集団感染の事例は、わが国では1987年に神奈川県のある知的障害者施設において初めて見出された(Nagakura et al., 1989)。この事例では肝臓癒などの発症例が見出され、重要な問題を提起した。それ以来、施設での発症例は散発的に報告されていたが、1997年には大阪市で、1999年には静岡県で同様の知的障害者施設から感染率などについてのデータが報告されている。しかし実際には報告されていない事例も多くあるものと思われる。これまで筆者らの調査によって、知的障害者に限らず、痴呆老人や精神病患者のための療養施設利用者に散発的な感染事例も見られていることから、潜在的な感染も多く存在するものと推測できる。加えて、このような施設において行われる定期的な感染症のモニターでは、検査対象として赤痢アメーバ(*Entamoeba histolytica*)が含まれることは稀で、施設における*E. histolytica*感染の正確な状況の把握はかなり難しい局面にあるといわざるを得ない。

筆者らはここ数年厚生科学研究班の研究の一環として、精神病院1施設と知的障害者施設を対象とした施設内集団感染の実態調査を行ってきた。そこでは虫体の形態学的検査、特異抗原検出、特異抗体検出などの手法を用い、現況を明らかにしようとしている。併せて、臨床的な特徴と分離アメーバ株の性状の特徴についても検索を行った。

これまでの数十施設の調査を行ったが、初回の検査データがまとまっている6施設7グループの結果を以下に記載する。ELISA法による*E. histolytica*抗体陽性率は平均で31% (151/484) であった。顕微鏡

表 東京都立駒込病院での赤痢アメーバ症入院症例(2002年)

症例	同性愛の有無	合併する感染症				病型
		HIV感染症	HBV-Ag	HBV-Ab	梅毒	
1) 男性	無し	陽性	陽性	陽性	陽性	肝臓癒
2) 男性	無し	陽性	陽性	陽性	陽性	肝臓癒/大腸炎
3) 男性	無し	陽性	陽性	陽性	陽性	肝臓癒
4) 男性	有り	陽性	陽性	陽性	陽性	肝臓癒/大腸炎穿孔
5) 男性	有り	陽性	陽性	陽性	陽性	肝臓癒
6) 男性	有り	陽性	陽性	陽性	陽性	肝臓癒/大腸炎
7) 男性	有り	陽性	陽性	陽性	陽性	大腸炎
8) 男性	不詳	未検	陽性	陽性	陽性	肝臓癒

的な糞便検査での糞子（シスト）陽性者は9.7% (40/412) で、これに特異抗原検出キット (*E. histolytica* II, TechLab; 診断用試薬として未承認) による抗原陽性者を加えると14% (56/412) の陽性率に達した。この検査結果は施設によってかなりの変動があり、例えば上記対象施設のうち、施設 A と Y では ELISA 法によりそれぞれ53% (54/101) と67% (51/76)、抗原検出結果を併せた糞便検査でもそれぞれ28% (29/101) と28% (21/76) が陽性と判断され、極めて高い陽性率を示した。一方、臨床的な検索では施設間での発症者数に差が見られ、施設 A では血清反応あるいは抗原検出を含む糞便検査のいずれかの陽性者 (63名) において、*E. histolytica* によると考えられる腹痛、下痢、粘血便などの有症候者に該当するものはなかった。また、ELISA 法による OD 値でみた陽性者の抗体価は低いレベルに分布し、ゲル内沈降反応では陽性者は検出されなかった。施設 Y では血清反応陽性者37名中3名 (8.1%) がアメーバ性大腸炎として近傍の医療機関で診断され、治療を受けている。他の2施設 K と F でもそれぞれ血清反応陽性者15名中4名 (肝臓癌1例、大腸炎3例、うち1例の腹膜炎による死亡例を含む) (27%) と、8名中1名 (肝臓癌1例) (13%) が invasive amebiasis と判定されていた。いずれにせよ、感染率の高さ、特に特異抗原検出を含む糞便検査結果からすれば、発症者は予想に反して少ないものであった。

最近、*E. histolytica* 分離株の遺伝子 (chitinase, serine-rich protein, Locus 1-2, Locus 5-6) の多型性の解析技術が研究班に属する国立感染症研究所寄生動物部・野崎らによって開発され、施設内感染の背景の解析に用いられている (Haghighi et al., 2002 および本号7ページ参照)。野崎らは上記施設のうちの4施設から分離された *E. histolytica* と1987年に集団感染が起こった神奈川の施設から分離された株の比較を試みた。その結果、今回対象とした4施設中の施設 F と Y から分離された株は神奈川から分離された株と遺伝子多型性のパターンが一致した。また、4施設について施設ごとに分離株を比較してみると、同一施設内では同一の遺伝子パターンであった。すなわち、施設では恐らく一人の患者から徐々に施設全体に感染が拡大して行くものと思われた。このことは今後の感染予防対策の実施に際して重要である。1987年の神奈川県事例でも感染者は同一の部屋に集中していたという傾向がみられている。興味あることに、施設 K と A の分離株は遺伝的に独立しており、両施設間で発症率に差 (27%と0%) がみられたことは注目される。この方向の研究の重要性は明らかで、今後解析手法の改良とともに、調査範囲も拡大されてしかるべきと思われる。

赤痢アメーバ症はシストが糞口感染することにより

成立することから、適切な便処理や手洗いにより感染予防が可能な感染症である。その一方で、便弄癖のある利用者を抱えるような施設においてはいったん *E. histolytica* の感染が起きると容易に集団感染が成立してしまう。従って、職員などに対する教育と施設内における感染予防のための衛生対策の実施は極めて重要となる。このような施設での感染予防策立案のガイドライン作成も我々の調査の重要な目的のひとつである。我々は院内感染に対する対策システムの開発に関する厚生科学研究の一環としてガイドラインを作成した。さらに、本研究協力施設でのテストランをもとに、より実践的なガイドラインを作成している (竹内他, 2002, 印刷中)。

わが国では *E. histolytica* と形態学的な鑑別が困難な非病原性の *E. dispar* の施設での流行がほとんど見られず、病原性の *E. histolytica* の感染が主体であることも深刻な問題点のひとつとなっている。診断上の問題点としては、*E. histolytica* の感染が見逃されやすい点があげられる。この背景には施設 A のように無症候者が多く見られることに加え、検査の時点で *E. histolytica* 感染者が必ずしもシスト陽性、血清抗体陽性とならないことがあって、感染の実態の正確な把握が必ずしも容易ではないこと、また化学療法剤により *E. histolytica* 陽性者を治療した場合でもフォローアップが十分なされなかった場合、治療に失敗した感染者を見落とすことも往々にして起こり得ること、などがあげられる。そして *E. histolytica* は感染抵抗性が付与されにくく、再感染が可能であることも注意が必要な点である。

また、赤痢アメーバ症は現行の感染症法4類感染症にあげられており、届け出の義務がある。施設における赤痢アメーバ症は様々な社会問題的要素を含んでおり、診断・治療・予防策を講じる場合にはこの点も留意しなければならない。疫学的調査を実施する場合は無論のこと、検査結果を扱う場合も施設や利用者とその保護者に対して十分な説明と配慮が必要である。また、状況によっては施設の所在する地域住民の理解も必要となる。これらの点に関しては、なによりも関係者の理解とコンセンサスが必要と思われる。赤痢アメーバ症の施設内感染はこれまでわが国では本格的に調査されてこなかった案件であるので、種々の困難はあるものの、広く論議を行いつつ、拙速なアプローチを避けて対応をして行く必要があるものと思う。

慶應義塾大学医学部

熱帯医学・寄生虫学教室

小林正規 今井栄子 竹内 勤

国立感染症研究所・寄生動物部

野崎智義 Ali Haghighi

特集1 病原微生物のゲノム解析：感染症の制圧を目指して

---

赤痢アメーバのゲノムと病原遺伝子

野崎智義

別刷

秀潤社  
細胞工学  
CELL TECHNOLOGY  
Vol.22 No.11 2003

特集 病原微生物のゲノム解析：感染症の制圧を目指して

## 赤痢アメーバのゲノムと病原遺伝子

*Entamoeba histolytica* Genome and Its Virulence Genes

野崎智義

Tomoyoshi Nozaki

赤痢アメーバ症は腸炎・赤痢・肝膿瘍などを起こす国内で最も重要な原虫性疾患の一つである。赤痢アメーバのゲノムの解読はほぼ完了し、現在アンテーション（注釈付け）が行われている。これにより多重遺伝子ファミリーを形成するいくつかの病原性因子の構造と機能が明らかになり始めている。また、代謝経路における他種生物との主要な相違が解明されている。さらに今後ヒトに病気を起こさない関連アメーバ種との比較ゲノミクスにより、赤痢アメーバに特異的な病原機構・宿主選択性などが明らかになると考えられる。

keyword

*Entamoeba histolytica*, *Entamoeba dispar*, 病原性因子, システインプロテアーゼ, レクチン, アメーバポア

① 野崎智義 国立感染症研究所 寄生動物部外来寄生動物室 E-mail: nozaki@nih.go.jp

1987年慶應義塾大学医学部を卒業し、同年同大学医学部寄生虫学教室助手、1989年米国NIH, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Laboratory of Parasitic DiseasesにてVisiting Fellow/Associate, さらに1992年より米国Rockefeller大学にて助手、1996年に帰国後、慶應義塾大学講師、1999年より現所属、室長。2001年12月より科学技術振興機構さきがけ研究員。研究テーマは原虫性寄生虫疾患の特異的代謝・病原機構の解析、創薬。

### はじめに

赤痢アメーバ (*Entamoeba histolytica*) はヒトの大腸および肝臓などに寄生し、下痢・赤痢・肝膿瘍などを起こす嫌気性・微好気性原虫である。海外では、熱帯の開発途上国を中心に年間4800万人の感染者が存在し、年間の死亡数は約7万人と推定される<sup>1)</sup>。我が国では、主として男性同性愛者および障害者収容施設において多くの感染例が見られ、浸淫地からの輸入感染例はむしろ少ない<sup>2)</sup>。赤痢アメーバ症は国内感染例だけでも年間500内外の届け出が見られる重要な感染症である。

赤痢アメーバは真核生物であるが、系統発生解析によると比較的早期に本幹から分岐し、独自の進化を遂げたと考えられている。形態学的にも、他種真核生物において明瞭に識別される典型的な粗面小胞体、ゴルジ体、ペルオキシソームなどを持たない。一方、細胞質内に大小様々な無数の小胞、空胞を有する(図1)。本原虫は嫌気性・微好気性であり、進化の過程で二次的にミトコンドリアを欠損し、エネルギー代謝を解糖経路とフェレドキシンを中心とした嫌氣的電子伝達経路に依存している。また、腸管腔内に寄生して微生物を活発に貪食し、貪食胞(ファゴソーム)内で分解し、様々な栄養素を獲得している。その結果、アミノ酸・核酸などを始めとした多くの重要な物質の生合成経路を欠損している。

本稿では、赤痢アメーバのゲノムプロジェクトによって明らかにされた情報をもとに、寄生適応による代謝経路の単純化と、病原性因子の多様性に関する最新の知見について概説したい。

### I. 赤痢アメーバゲノムプロジェクト

赤痢アメーバは、真核生物としては比較的コンパクトなゲノムサイズを有する(ハプロイドで<20Mb, 14染色体)<sup>3)</sup>。現在ゲノム遺伝子解読が継続中のため、遺伝子の総数は不確定だが、タンパク質をコードする遺伝子の数は約7000程度と予想されている。本稿の執筆時点(2003年8月)で赤痢アメーバのゲノム情報はほぼ解読を完了しており(>99%, 9×coverage(ゲノムサイズの9倍の塩基数をすでに解読済み)), その情報は米国TIGR (<http://www.tigr.org/tdb/e2k1/ehal/index.shtml>) および英国Sanger Institute ([http://www.sanger.ac.uk/Projects/E\\_histolytica/](http://www.sanger.ac.uk/Projects/E_histolytica/)) で公開されている<sup>4)</sup>。

また、2002年より、赤痢アメーバと最も近縁種でヒトに感染するが病気を起こさない*E. dispar*、ヒトに感染するが赤痢アメーバおよび*E. dispar*とやや離れた*E. moshkovskii*、さらにヘビ・カメに寄生し赤痢アメーバと同様な病態を示し、しかも嚢子化(encystation)のモデル生物である*E. invadens*、*E. terrapine*のゲノムシーケンシングも開始され、比較ゲノミクスのための材料がそろいつつある。言うまでもなく、各々の遺伝子のこれらのアメーバ種における有無を詳細に調べることで、病原性、宿主特異性などに関連する遺伝子が明らかになる可能性があるとともに、*Entamoeba*属に特徴的な代謝経路および細胞機構が明らかになり始めている。

### II. 赤痢アメーバゲノムおよび代謝経路の特殊性

赤痢アメーバゲノムはコンパクトで、遺伝子間(intergenic

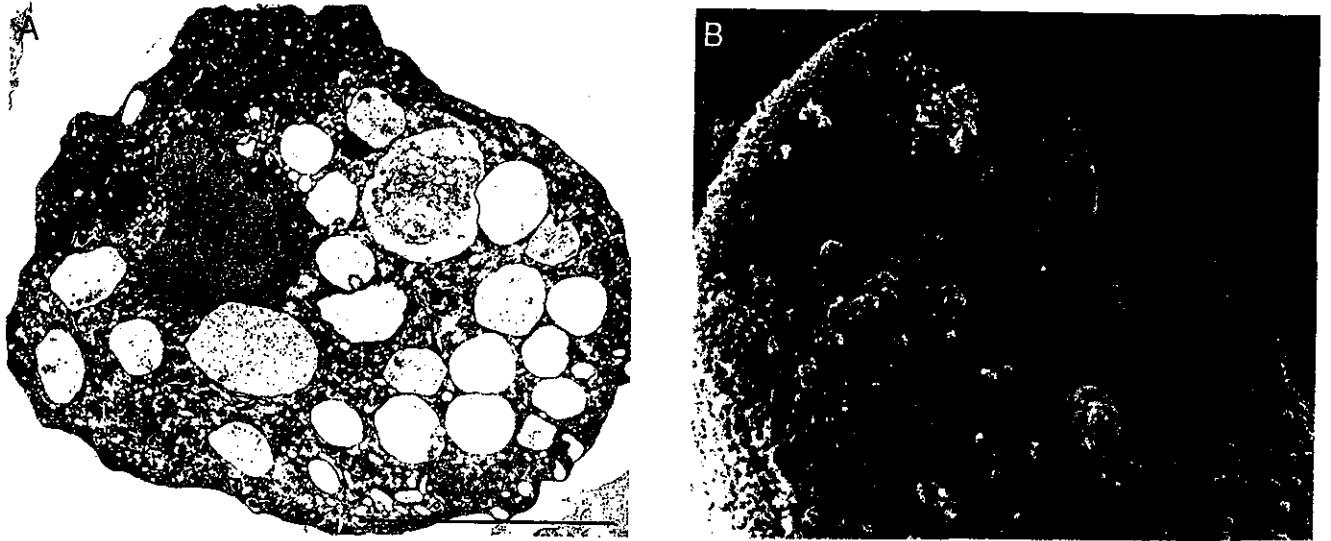


図1. 赤痢アメーバ栄養型の形態像

A: 赤痢アメーバ栄養型の透過型電子顕微鏡写真像。中央やや左にやや電子密度の高い核が見えるほか、様々な電子密度・構造を含む大小様々な空胞・小胞が認められる。スケールバーは10  $\mu$ m。B: 赤血球を貪食する赤痢アメーバ栄養型の走査型電子顕微鏡写真像。

region) の距離が短い (300~500bp のものが多い)。しかしながら、簡単と予想されたゲノムシーケンシングの現実の障壁となったのは、rDNA 遺伝子繰り返し配列を含む25kbのエピソーム環状DNA<sup>9)</sup>ならびにtRNA, 5S rRNAを含む多数の繰り返し配列 (Clark; 私信) であった。特に、後者のtRNAを含む領域はゲノムの大きな部分を占めていた。具体的には、解読されたゲノム断片のうち13~16%がこれらの繰り返し配列を含んでいた。ゲノムサイズに対してこれほど多くのtRNAを持つ細胞種は知られていないが、その生物学的意義は不明である (Clark; 私信)。

現在 TIGR および Sanger Institute が中心となってデータベースのアノテーション (注釈付け)、キュレーションが行われており、他種生物との代謝経路の比較はあと数か月を要する。しかしながら、TIGR, Sanger との共同研究による筆者らのこれまでの準備的な解析でも、いくつかの興味深い点が明らかとなってきた。重要な知見をいくつか挙げる。

これまで酵素学的解析により明らかにされてきた解糖経路の特殊性はゲノム情報によって確認された。例えば、①ホスホフルクトキナーゼはピロリン酸依存性アイソタイプを含む4種類のアイソタイプとして存在した。②グリセロールアルデヒドデヒドロゲナーゼ、ホスホグルコムターゼはそれぞれ3種類、2種類のアイソタイプとして存在した。③ピルビン酸キナーゼは存在しなかった。また、グルコース6リン酸からグルコース、フルクトース1,6-二リン酸からフルクトース6-リン酸への脱リン酸化を触媒する酵素遺伝子が存在しないため、糖新生は存在しないことが明らかとなった。また、TCA サイクル (tricarboxylic acid cycle, ク

エン酸回路) は存在しないと考えられていたが、ゲノム情報によりリンゴ酸デヒドロゲナーゼ以外の遺伝子は存在しないことが確認された。したがって、赤痢アメーバは  $\alpha$ -ケトグルタル酸を合成する経路を持たないことになり、 $\alpha$ -ケトグルタル酸、グルタミン酸、あるいはグルタミンをエンドサイトーシスあるいは貪食に依存していると予想された。

アミノ酸合成では、システイン、セリンの合成に特殊性が見られた。すなわち、赤痢アメーバでは哺乳動物に存在しない硫黄同化的システイン生合成経路が存在した<sup>6), 7)</sup>。また、含硫アミノ酸分解経路でもユニークな経路が確認された。これまで嫌気性細菌および腔トリコモナス (*Trichomonas vaginalis*) にだけ存在すると考えられていた含硫アミノ酸分解酵素メチオニリナーゼが赤痢アメーバに存在することが明らかとなった<sup>8)</sup>。トランスサルフェーション (硫黄転移) 経路は両方向とも途中の酵素が一部欠損していた。また、葉酸の合成経路ならびに葉酸依存性酵素が存在しないことから、赤痢アメーバではホモシステインからメチオニンを合成することができず、前述のメチオニリナーゼにより分解されると考えられた。

核酸の代謝に関しては、これまで赤痢アメーバはピリミジンを合成する能力を持つと考えられていたが<sup>9)</sup>、ゲノム上にはピリミジン合成に必要な酵素遺伝子は存在しなかった。また、他の嫌気性原虫の腔トリコモナス、ランブル鞭毛虫 (*Giardia lamblia*) と異なり、赤痢アメーバはリボヌクレオチドリダクターゼを持ち、この酵素は嫌気性細菌のリボヌクレオチド三リン酸リダクターゼ (nrdD/nrdG) と構造的に似ていた。また、誌面の都合で詳述を避けるが、脂肪酸 de

*novo* 合成, アミノ酸輸送体に関しても特殊性が見られた。

### Ⅲ. 多重遺伝子ファミリーとして存在する病原遺伝子

赤痢アメーバの病原性因子としては, 表1に挙げたように様々な分子が報告されている。そのうち遺伝子・タンパク質レベルで最も解析されているものとしてはこれまで, 哺乳動物宿主細胞との細胞接着のインターフェースであるガラクトース/*N*-アセチルガラクトサミン (Galactose/*N*-acetylgalactosamine) 特異的レクチン (Galレクチン)<sup>10)</sup>, 赤痢アメーバの組織融解の主因と考えられるシステインプロテアーゼ (cysteine protease; CP)<sup>11)</sup>, 膜穿孔活性を示すアメーバポア (amoebapore; AP)<sup>12)</sup>などが主に知られている。遺伝子情報の開示により, これらの病原性遺伝子の多様性がより明らかになってきた。

#### 1. Galレクチン

Galレクチンは赤痢アメーバが哺乳動物細胞・細菌に結合する際のインターフェースであるばかりでなく, 宿主の補体による膜傷害からの回避, さらに, 嚢子化を誘導するシグナル伝達にも関与している<sup>13)</sup>。Galレクチンが宿主腸管内皮上を覆っている, あるいは分泌された主要糖タンパク質であるムチンへ結合している限りは commensal な (片利共生の) 寄生が成立しているが, 同じレクチン, あるいは別の受容体が宿主細胞表面の糖タンパク質に結合した場合, Galレクチンを介したシグナル伝達により, 哺乳動物細胞のカスパーゼ (caspase) が活性化され, 細胞死が誘導され, 組織傷害が生じると考えられている。

Galレクチンは, 糖鎖認識ドメインを細胞外側に, インテグリン (integrin) 様ドメインを細胞質側に持つ170kDaの膜貫通型タンパク質である重サブユニット (Hgl) と, GPI (glycosylphosphatidylinositol) 修飾を受け重サブユニットとジスルフィド結合で複合体を形成する35/31kDaの軽サブユニット (Lgl) とで構成される<sup>14)</sup>。また, この2つのサブユニットとは別に, GPIアンカーを持ちHglと同様にガラクトース/*N*-アセチルガラクトサミンに特異性を持つ中間サブユニットと名付けられた150kDaのレクチン (Igl) が知られている<sup>15)</sup>。

赤痢アメーバゲノムデータベースには, 少なくとも3種類の *hgl*, 2種類の *igl*, 6種類の *lgl* 遺伝子が見つかる。さらに膜貫通領域とキナーゼ領域を有する10あまりの *igl* 様遺伝子が存在する (Petriら; 私信)。これらの多型遺伝子は, 例えばHglではアミノ酸レベルで70~95%の同一性を示す。現時点では, それぞれのアイソタイプの機能の違い, リガンドの特異性, 複合体を作るパートナーに対する特異性などはいずれも明らかになっていない。Hglの1つのアイソタイプ

表1. これまで明らかにされた赤痢アメーバ病原性因子

細胞表面レクチン
(ガラクトース/ <i>N</i> -アセチルガラクトサミン特異的レクチン)
重サブユニット (膜貫通領域を持ち, 軽サブユニットとジスルフィド結合にて二量体を形成する)
軽サブユニット (GPI型)
中間サブユニット (GPI型)
システインプロテアーゼ
細胞表面 (CP5)
細胞質あるいは小胞内 (CP1, 2)
局在不明 (CP3, 4, 6~19, 112)
アメーバポア (AP)
Ap A-C
ホスホリパーゼ
リボホスホグリカン

であるHgl1の細胞質末端部 (cytosolic tail) だけを赤痢アメーバに発現させると, 細胞接着および細胞運動にドミナントネガティブ効果を示すことが示されており<sup>10)</sup>, 同様の逆遺伝学的手法を用いて, それぞれのサブユニットのアイソタイプの機能が明らかになると思われる。

#### 2. CP

これまで赤痢アメーバから酵素精製, クロスハイブリダイゼーション, degenerate PCR といった従来の方法でCP1~6, CP112の7種類のCPが同定・解析されていた。これらはいずれもカテプシン-L (cathepsin-L) ファミリーに属するCPである。このうちCP1, CP2が最も同一性が高く (87%), CP1とCP3は最も低かった (43%)<sup>16)</sup>。

ゲノム情報の公開に伴い, これまでの方法では獲得できなかった同一性の低いCPが新たに13種類発見された (Bruchhaus; 未発表)。これらは低いものではタンパク質レベルでわずか10%程度の同一性しか示さなかった (例えばCP17とCP18)。構造的にもCP1, CP2などのようにシグナルペプチドを有するだけの単純な構造をとるもの以外に, CP11, 13などのようにGPIアンカーを持つもの, CP12のように膜貫通領域を持つもの, CP7, 16のように疎水性カルボキシル末端を持つもの, カルボキシル末端にシステインが豊富なドメインを持つものなど, これまで知られていなかったユニークな特徴を有するCPアイソタイプが多く発見された。また筆者らも貪食胞タンパク質の網羅的解析により少なくとも4種類の新規CPアイソタイプを発見している (岡田, 野崎ら; 未発表)。

これまで機能が明らかにされているのはわずかにCP2とCP5のみであり, これ以外のすべてのCPの特異的な機能は, これから主として逆遺伝学的手法により個別に明らかにさ



れていくと思われる。興味深いことに、通常研究に用いられている無菌培養赤痢アメーバ虫体では、このうちCP1, 2, 3, 5, 8, 9, 16, 17のみしかRNAとして発現していなかった。また、筆者らの貪食胞のプロテオーム解析では、CP1, 2, 3, 4, 5, 6などのアイソタイプが同定されている。したがって、それら以外のCPアイソタイプは、細菌共生、組織侵入、消化管外寄生、嚢子化などの限定した時期に発現し、特異的な機能を担う可能性が示唆されている。また、CPが宿主IL-18 (interleukin-18) の不活性化に関与する<sup>17)</sup>など、近年CPの多様な役割が明らかにされつつあり、今後さらにそれぞれのCPアイソタイプに関する機能解析が行われると考えられる。

### 3. AP

APは約80アミノ酸から成る、細胞膜ならびに合成リポソームを融解する活性を有するペプチドである<sup>12)</sup>。APは6個の保存されたシステイン残基間に安定した構造を持つ両親和性な $\alpha$ ヘリックス構造を持ち、*in vitro*で様々な宿主細胞・微生物を融解することが示されている。APは細胞質内の小胞内に存在し、貪食胞における貪食された細胞の分解、宿主組織内での免疫細胞の除去に関与していると考えられている<sup>13)</sup>。これまでの生化学的同定ではわずかにA~Cの3種類のアイソタイプが知られるのみであったが、ゲノム上には計15のAP遺伝子が存在することが明らかになった。その重複性の生物学的意義はまったく不明であり、今後、これらAPアイソタイプの機能的棲み分けが明らかにされていくと思われる。

## IV. 赤痢アメーバと非病原性*E. dispar*の比較

赤痢アメーバおよび*E. dispar*は核酸レベルで90%以上の同一性を示すとともに、形態・生活環・多くの細胞機能・代謝経路を共有している。病原性に関わる上記遺伝子のうち、

両者の間での相違が最も明らかにされ始めているのはCPである。CP5は、細胞表面に存在し<sup>16)</sup>、アンチセンス導入によって病原性の低下を起こすことから、病原機構の中心を担うと考えられている<sup>18)</sup>。CP5遺伝子は両アメーバ種に存在するが、*E. dispar*のCP5遺伝子の上流域に遺伝子破壊があり、CP5の転写は起こらず、CP5タンパク質は*E. dispar*では発現していない<sup>19)</sup>。一方、CP1遺伝子は*E. dispar*には存在しないため、CP1タンパク質は発現しない。それ以外の18種類のCP遺伝子が*E. dispar*にも存在することはサザンブロットでも確認されている。しかしながら、これらアイソタイプのほとんどは無菌培地で培養された*E. dispar*虫体では転写されていない。したがって、CP1, CP5が赤痢アメーバにだけ発現していることが、現在可能なゲノム比較による両種の最も注目すべき相違ということになる。

残念ながら、赤痢アメーバのゲノムがすでに99%、9× coverageで解読されているのに対して、*E. dispar*ははまだ2× coverageに過ぎないため、*E. dispar*のゲノムデータベース上に見つからないからといって存在しないと言うことは現時点では難しい。今後*E. dispar*および関連種でのゲノム情報が充実するにしたがって、CPを含めた様々な病原性因子のレポトリの相違が明らかにされ、多因子により構成される赤痢アメーバの病原機構が明らかにされると思われる。同時に、発見された興味深い知見は逆遺伝学、生化学、細胞生物学の通常的手法により証明されなければならず、言うまでもなく、ゲノミクス・プロテオミクスはそのための興味ある候補遺伝子、タンパク質に関する情報を素早く体系的に提供するところにその一番の役割がある。

謝辞 本研究テーマに関連した研究は科学技術振興機構さきがけ研究、文部科学省特定領域、基盤研究(15019120, 15590378)に対する助成金で一部行われた。

### - 文献 -

- 1) Behbehani K: Bull World Health Organ (1998) 76 Suppl 2: 64-67
- 2) 厚生労働省・国立感染症研究所: 病原微生物検出情報 (2003) 24: 79-87
- 3) Willhoeft U, et al: Mol Biochem Parasitol (1999) 99: 41-53
- 4) Mann BJ: Trends Parasitol (2002) 18: 147-148
- 5) Sehgal D, et al: Mol Biochem Parasitol (1994) 67: 205-214
- 6) Nozaki T, et al: Mol Biochem Parasitol (1998) 97: 33-44
- 7) Nozaki T, et al: J Biol Chem (1999) 274: 32445-32452
- 8) Tokoro M, et al: J Biol Chem (2003), 印刷中
- 9) Sanchez LB, et al: Gene (1998) 209: 219-228
- 10) Vines RR, et al: Mol Biol Cell (1998) 9: 2069-2079
- 11) Que X, et al: Clin Microbiol Rev (2000) 13: 196-206
- 12) Leippe M: Dev Comp Immunol (1999) 23: 267-279
- 13) 野崎智義: 現代医療 (2000) 32: 1280-1284
- 14) Petri WA Jr: Annu Rev Microbiol (2002) 56: 39-64
- 15) Cheng XJ: Infect Immun (2001) 69: 5892-5898
- 16) Jacob T: Mol Microbiol (1998) 27: 269-276
- 17) Que X, et al: Infect Immun (2003) 71: 1274-1280
- 18) Ankri S, et al: Mol Microbiol (1998) 28: 777-785
- 19) Willhoeft U, et al: Infect Immun (1999) 67: 5925-5929

### - for beginners -

- "Amoebiasis" Haque R, et al: N Engl J Med 348, 1565-1573 (2003)
- "Amoebiasis" Stanley SL Jr: Lancet 361, 1025-1034 (2003)
- "Pathogenesis of amoebiasis" Petri WA Jr: Curr Opin Microbiol 5, 443-447 (2002)

# 感染症の診断・治療 ガイドライン2004

監修 日本医師会感染症危機管理対策室

厚生労働省健康局結核感染症課

編集 感染症の診断・治療ガイドライン編集委員会



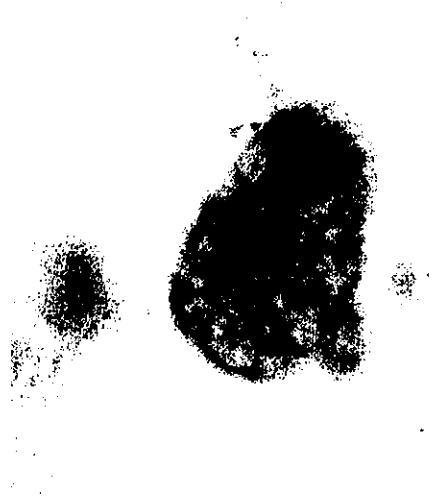
日本医師会

好発時期：①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫月 (通年)

# アメーバ赤痢

amoebiasis, amebiasis

図1 赤痢アメーバの栄養型



病原体：赤痢アメーバ <i>Entamoeba histolytica</i>
好発年齢：成人
性 差：地域差はあるが一般に男性に多い
分 布：世界的に分布

### ● 感染経路

- 患者糞便の成熟嚢子の経口感染

### ● 潜伏期間

- 数日～数カ月(平均 2～4 週間)

### ● 伝播可能期間

- 糞便中に病原性のあるアメーバ(*E. histolytica*)の嚢子を排出している期間、治療しない場合には数年にわたるとされる

### ● 症状

- 腸アメーバ症と腸外アメーバ症に分類される。腸アメーバ症はさらにアメーバ赤痢とアメーバ性大腸炎に分けることができる
- 腸アメーバ症：比較的ゆるやかな発症で、アメーバ赤痢では粘血便を伴ういわゆるイチゴゼリー状の下痢、腹痛が主症状。テネスムスはあっても軽度。大腸炎では種々の性状の下痢と腹痛、粘血便をみることはない
- 腸外アメーバ症：肝膿瘍が最多。肝腫大、同部の重圧感、右肩に放散する自発痛、圧痛、嘔気、嘔吐。腸管症状はないことが多い

### ● オーダーする検査

- 糞便検査
- ゲル内沈降反応、間接蛍光抗体法(IFA)、ラテックス凝集法、ELISA などの血清学的検査、サンドイッチ ELISA などによる糞便中などの特異抗原検出、PCR
- 内視鏡。肝膿瘍の場合には画像診断

### ● 確定診断のポイント

- 開発途上国からの帰国者、男性同性愛者、施設等の利用者など
- 粘血便を伴う下痢
- 糞便検査の繰り返し実施
- 肝膿瘍での高い血清抗体価
- 大腸内視鏡検査と生検
- 従来、腸アメーバ症の鑑別診断の対象は細菌性赤痢だったが、近年は潰瘍性大腸炎、大腸癌が重要

### ● 治療のポイント

- 病型にかかわらず、化学療法が基本。第1選択薬は、メトロニダゾール。重症赤痢または大きな肝膿瘍の症例にはメトロニダゾール点滴用製剤(薬価未収載)を用いる。肝膿瘍では外科的にドレナージを行うこともある。

## 感染症法

### ◎報告の基準

- 診断した医師の判断により、症状や所見から当該疾患が疑われ、かつ、以下のいずれかの方法によって病原体診断や血清学的診断がなされたもの。
- 病原体の検出：[例]糞便からの赤痢アメーバ栄養体の検出、病変部位(組織切片または膿瘍液)からの本原虫の検出など。
- 病原体の遺伝子の検出：[例]赤痢アメーバに特有な遺伝子配列の検出(PCR法等)など。
- 病原体に対する抗体の検出：[例]患者血清からの赤痢アメーバに対する特異抗体の検出など。

## アメーバ赤痢の背景

### ■疫学状況

- 世界人口のうち、約5億人が従来赤痢アメーバとされた原虫(*Entamoeba histolytica*/*E. dispar*)に感染し、そのうち約4,000万人が病原種である*E. histolytica*によって赤痢、大腸炎や肝膿瘍を発症し、毎年4万～11万人が死亡している。*E. dispar*は顕微鏡レベルでは鑑別困難で病原性を有しない。
- 赤痢アメーバは世界各地に分布している。
- 海外渡航者が感染することが多いといわれていたが、近年では国内感染による発症例が多く、福祉施設などでの集団感染も報告されている。
- 男性同性愛者にも多くみられ、性感染症(STD)の1つと考えられる。最近異性間での性行為によって感染したと想定される例も報告されている。

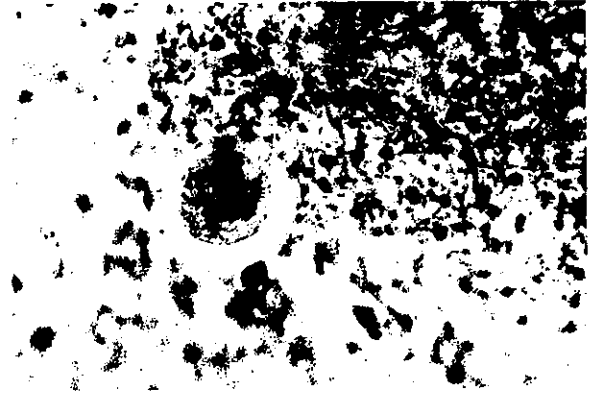
### ■病原体・毒素

- E. histolytica*の生活環は栄養型(図1)と嚢子(図2)で構成される。感染能力があるのは成熟嚢子のみ。

### ■感染経路

- 無症状の嚢子保有者が感染源として重

図2 赤痢アメーバ嚢子(鉄ヘマトキシリン染色)



未成熟の嚢子で両端が鈍円状の類染色質体をみる。

### 要

- 感染にかかわる要因は前述のとおりであるが、いずれも成熟嚢子の経口摂取による。

### ■潜伏期

- 明確な潜伏期間の基準は示せないが、次のようにして発症に至る。
- アメーバが大腸粘膜に侵入し、潰瘍を形成すれば腸アメーバ症が成立する。一般的に緩徐な発症。腸管腔のみに存在すれば無症状の嚢子保有者として推移。
- アメーバ性肝膿瘍は大腸粘膜に侵入した原虫が経門脈的に肝に達し、そこで微小膿瘍を形成し、やがて肝膿瘍に進展する。

## 診断と治療

### ■臨床症状

#### ◎病型

- 病型は腸アメーバ症と腸外アメーバ症に大別される。
- 腸外アメーバ症は大腸組織から血行性にアメーバが他臓器に転移して形成された病変を称し、肝膿瘍が最も高頻度である。膿瘍が2次的に転移したり直接進展すると横隔膜下、心外膜、肺、脳、脾、皮膚に膿瘍が形成されることがある。肝膿瘍が破裂すると腹膜炎を併発する。

五類感染症  
全数把握

図3 腸アメーバ症の大腸病理組織図



病変部の壊死が強く、潰瘍底部に多数の赤痢アメーバ栄養型虫体がみられる。

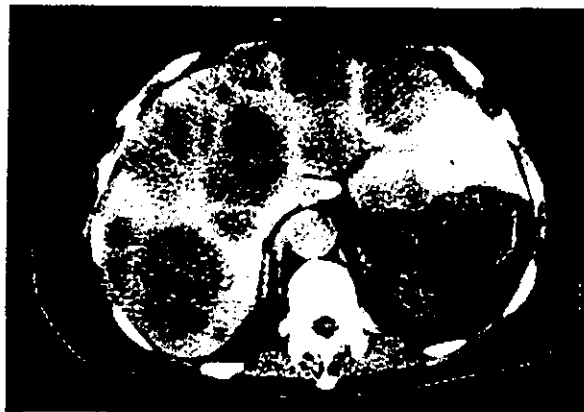
●腸アメーバ症

- 下痢，粘血便，鼓腸，排便時の下腹部痛，あるいは不快感などの症状を伴う慢性腸管感染症であり，アメーバ赤痢，アメーバ性大腸炎などの病型を含む。
- 典型的なアメーバ赤痢ではイチゴゼリー状の粘血便を排泄するが，数週間程度の間隔で症状発現と寛解を繰り返すことが多い。次第にこの間隔が延長し，慢性化していく。
- アメーバ性大腸炎の場合はやはり腹痛と下痢を主症状とするが，下痢の性状は血便，粘液便など多様である。
- アメーバによる潰瘍の好発部位は盲腸から上行結腸にかけてとS状結腸から直腸にかけての大腸である。
- まれに肉芽腫性病変が形成されたり，潰瘍部が拡大し，穿孔することもある。

●腸外アメーバ症

- 肝膿瘍が最も多い。
- 肝膿瘍では発熱(38~40°C)，右季肋部

図4 アメーバ性肝膿瘍のCT像



(都立北療育医療センター・増田剛太博士のご好意による)

痛，同部圧痛，肝腫大，嘔気，嘔吐，体重減少，寝汗，全身倦怠などを伴う。

■検査所見

- 糞便の顕微鏡所見：通常，下痢(粘血便)を伴う症例では *E. histolytica* の栄養型が，軽症例またはキャリアの有形便では嚢子(シスト)が証明される。
- 検便は原則として1回の検査にとどめず，連続3日間程度の集中検査で検出精度を高める措置が求められる。
- 大腸炎では白血球数正常。肝膿瘍を合併すれば白血球数増多(10,000/mm<sup>3</sup>以上)し，時に血漿プロトロンビン値減少，血清コレステロール値低下。
- 血清アメーバ抗体価：大腸炎では必ずしも上昇しない。肝膿瘍では陽性率95%。
- 糞便中の特異抗原検出も信頼性は高い。
- 大腸内視鏡：大腸粘膜面にタコイボ状潰瘍。粘膜生検組織のアメーバ検出率は50~70%程度(図3)。
- CTやエコーで肝に膿瘍性病変を検出(図4)。

■診断・鑑別診断

●確定診断

- 下痢(粘血便，他)，腹痛，肝腫大など。
- 糞便または大腸組織内に *E. histolytica* を

証明。下痢便中の栄養型虫体で赤血球を捕食しているものが見出されれば *E. histolytica* である可能性は高い。生検組織内に栄養型虫体を見出したときも同様。

- 内視鏡で大腸粘膜にアメーバによる潰瘍を証明。

- 血清抗アメーバ抗体価上昇。

- 糞便内のアメーバ特異抗原検出。

- PCR。特に糞便内嚢子の DNA を標的にした PCR は、*E. histolytica* と *E. dispar* の鑑別に有用。

### ◎鑑別診断

- 細菌性腸炎：① 臨床症状が急性，② 抗菌薬投与歴を聴取。細菌培養を行う。

- 寄生虫症：① 生活歴を聴取，② 糞便からの虫体または虫卵の直接証明。または血清抗体による間接証明を行う。

### ■治療

- 第1選択薬はメトロニダゾール。作用は殺アメーバ的で、大腸症状は多くの場合、速やかに反応して治療開始数日後から粘血便などの消失と有形便化をみる。しかしメトロニダゾールの腸管吸収が速いため、腸管内の虫体を完全に殺滅できないことがある。そのためしばしばテトラサイクリンなど、あるいはディロキサンド(熱帯病に対するオーファンドラッグ開発研究班より供与可能)を併用する。

- 重症赤痢などではメトロニダゾール点滴用製剤(前記研究班より供与可能)を用いる。

- 肝膿瘍の場合で、その直径が3~5 cm以上の巨大な膿瘍には肝ドレナージを併用することもある。2~3週間で膿瘍腔の縮小が認められる。ドレナージ後、膿瘍陰影が消失するのに数カ月を要することもある。

- 赤痢症状が強いときは食物の経口摂取制限が必要。

- 非病原性である *E. dispar* のみの感染であれば治療は不要。

- 無症状で *E. histolytica* か *E. dispar* かの同定ができない場合は、治療せず経過観察とする。

### ■経過・予後・治療効果判定

- アメーバ性大腸炎では、投薬による治療後も糞便中に嚢子が認められ、感染源となることがあるので経過観察が必要。

- 家族内での感染の有無に関して観察する。

### ■合併症・続発症とその対応

- 腸外アメーバ症：わが国では腸アメーバ症例の約20~40%が肝膿瘍を合併する。

- 特に同性愛者の場合、梅毒や HIV 感染の合併も考えて治療を進める。

### ■2次感染予防・感染の管理

- 衛生の徹底。

- 患者の届け出と、必要に応じて接触者および患者家族での感染の有無の確認。

- ワクチンは存在しない。

(竹内 勤)