

特集/性感染症—今、なにが問題か

性感染症—診断・治療

赤痢アメーバ症

鈴木 淳* 小林 正規** 竹内 勤**

はじめに

赤痢アメーバ症(アメーバ症)は、腸管寄生の赤痢アメーバ(*Entamoeba histolytica*)を病原体とする原虫性疾患である。ヒトへの感染は糞便内に排出される赤痢アメーバ成熟嚢子〔(成熟)シスト〕が経口摂取され回盲部辺りに至り、脱シストした栄養型が大腸管腔で増殖・定着することにより成立する。組織病理学的には、赤痢アメーバ栄養型は腸内容物にみられる以外に、大腸粘膜に接着して増殖している像がよく観察される。赤痢アメーバ感染者の多くは無症候の持続性感染者であるが、感染者5~10%で大腸粘膜上皮が傷害され、アメーバは組織内に侵入し、腸粘膜の糜爛や潰瘍形成と赤痢様症状(粘血便性下痢、稀に水溶性下痢)をみる腸アメーバ症と、栄養型が門脈を経て肝臓に到達し膿瘍を形成(無菌性)、さらに二次的に肺や脳へも転移し、膿瘍形成をみる腸外アメーバ症をおこす。また、潰瘍や膿瘍組織と周囲皮下組織の癒着に伴い、皮膚に直接進展し、fistula(瘻孔)を形成することもある。さらに、感染後、短期間に大腸組織に侵入、増殖し、潰瘍形成から腸穿孔に到り、腹膜炎を合併するような劇症型のアメーバ症を引き起こすことがあり、致死例もみられる。赤痢アメーバ症は副腎皮質ステロイドや抗癌剤投与後に重症化した症例や、妊娠によって症状が増悪することも知られているが、後天性免疫不全症候群では、必ずしも重症化がみられず、無症候性の持続性感染機序や発症機序には、未だ不明な点が多い。また、無症候感染者の中には、糞便中に多数のシストを排出するシストキャリアも多く、赤痢アメーバ症の主要な感染源となっている。

WHOによれば、赤痢アメーバ症は、主に熱帯

の開発途上国を中心に分布するが、世界では年間4,000~5,000万人のアメーバ症患者が存在し、死亡者数は年間7~10万人と推定されている¹⁾。

本稿では、我が国の性感染症としての赤痢アメーバ症を中心に、その背景、近年の発生動向、検査法および国内で使用可能な赤痢アメーバ症の治療薬とその有効性について述べる。

I. 感染者数の増加とその背景

第2次大戦後、激減した赤痢アメーバ症は、1970年代までは、海外流行地でシストに汚染された飲食物を摂取することにより感染する、いわゆる輸入感染症のひとつと考えられていた。ところが、1970年代後半より米国において都市部男性に赤痢アメーバ感染者〔注：後に、米国や欧州の男性同性愛者間に流行するアメーバは、殆どが赤痢アメーバと形態的鑑別が困難な非病原性の*Entamoeba dispar*であることが判明した〕が多く認められるという報告がなされるようになり²⁾、男性同性間性的接触(MSM)による性感染症として認識され、感染経路の調査が本格化した。我が国でも1980年代より、大阪や東京の都市部の男性を中心に赤痢アメーバ感染者の増加(MSMは糞口感染が起き易い)がみられ始めた。また、我が国の性感染症としてのアメーバ症は、欧米と異なり、殆どが病原性の*E. histolytica*感染によることも、大きな特徴のひとつとなっている。1999年3月末まで、赤痢アメーバ症は、細菌性赤痢に準じ消化器感染症と認識されていたが、症状の有無にかかわらず、顕微鏡検査で赤痢アメーバが検出された者のみが届出の対象であった。当時、東京都で赤痢アメーバ症患者の届出があった場合、東京都健康安全研究センター(旧都立衛生研究所)において、患者接触者を対象に糞便検査を行っていた。しかしながら、調査が男性の性的パートナーにまで及ばなかったこともあり、調査対象となった患

*東京都健康安全研究センター・微生物部

**慶應義塾大学医学部熱帯医学・寄生虫学教室

者家族や職場の同僚などからは、1例も赤痢アメーバが検出されていない。

II. 近年の発生動向

1999年に施行された「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律；感染症法」では、赤痢アメーバ症は後天性免疫不全症候群や梅毒などと同様に、発生と蔓延防止すべき感染症の位置づけとして、患者の全数把握を行う四類感染症に指定され、これまでの隔離治療の撤廃と診断基準が見直された。その結果、顕微鏡検査で赤痢アメーバが検出されなくても、赤痢アメーバの特異血清抗体、特異抗原や特異遺伝子等が検出され、かつアメーバ症の症状を有するものも届出の対象となり、医師は診断確定後、7日以内に保険所を通して国に届出の義務が明示されている（注：赤痢アメーバ感染者でも、無症候のシストキャリアの場合は必ずしも届出の義務はない）。2003年には当該法の再改正により五類感染症に分類されたが、我が国における赤痢アメーバ症の年間報告数は、ここ数年顕著な増加率を示している。2006年度には738例に達し³⁾⁴⁾、同じ五類感染症の梅毒の報告数を上回り、後天性免疫不全症候群について2番目に多い報告数となっている。我が国の赤痢アメーバ感染者のハイリスクグループのひとつに、前述のようにMSMを行うpopulationがあり、感染者に占めるその割合が大きいため、報告数の約90%が男性という顕著な疫学的特徴を示している。しかし、近年では性行為の多様化により、oral sexを伴う異性間性的接触による赤痢アメーバ感染者も増加傾向にあり（図1）、より広範な不特定多数のpopulationでの感染拡大も危惧されている。

また、感染源は不明な場合が多いが知的障害者更正施設や老人施設における施設内集団感染も問題となっている。これら主にMSMによる性感染と施設内感染に海外流行地での感染（輸入感染症）を加えると我が国の赤痢アメーバ症は3つの感染パターンに大別できる。

III. 感染症発生動向調査(東京都)

東京都では、感染症発生動向調査事業において全数把握の四類・五類感染症、定点把握（五類感染症）の細菌・ウイルス感染症、性感染症に関する病原体検査を実施している。性感染症に関す

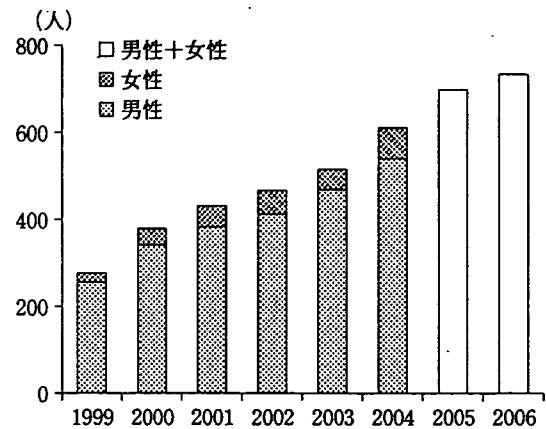


図1 わが国における赤痢アメーバ症報告数の年次推移 (国立感染症研究所感知情報センター：文献3より転載)

る検査においては、病原体定点とした婦人科医院から搬入された血清と子宮頸管擦過物を対象に、梅毒、クラミジア、Human Papilloma Virus (HPV)、Human Immunodeficiency Virus (HIV)、肝炎ウイルスなどの検査と同時に、赤痢アメーバ抗体検査、脛トリコモナス遺伝子検出検査を実施している。

上記女性を対象とした検査結果から、赤痢アメーバに関しては、2003年よりプレートELISA法を用いた血清中の抗赤痢アメーバIgG抗体の検出検査を実施している⁵⁾。その結果、2003、2004、2005年に供試された、205、217、282検体のそれぞれから、3件(1.5%)、8件(3.7%)、14件(5.0%)の赤痢アメーバ抗体陽性例が検出された。年齢別の内訳は2003年が、20歳代(2例)、30歳代(1例)；内クラミジア・トラコマチス(CT)抗体陽性者2例；2004年が、20歳代(3例)、30歳代(5例)；内CT抗体陽性者7例；2005年が、20歳代(2例)、30歳代(2例)、40歳代(7例)、50歳代(3例)；内CT抗体陽性者8例と、女性の赤痢アメーバ症感染拡大の兆しも認めている。また、CT抗体陽性者と相関がみられることから、赤痢アメーバ感染が性行為により感染した可能性が高いことが推定される。疫学的には男性の場合、赤痢アメーバ感染者は梅毒との重複感染が多いことが知られているが⁶⁾、当研究センターが実施した3年間の調査結果からは、女性の赤痢アメーバ抗体陽性者と梅毒との重複感染例はみられておらず、MSMによる性感染とは異なる傾向を示した。

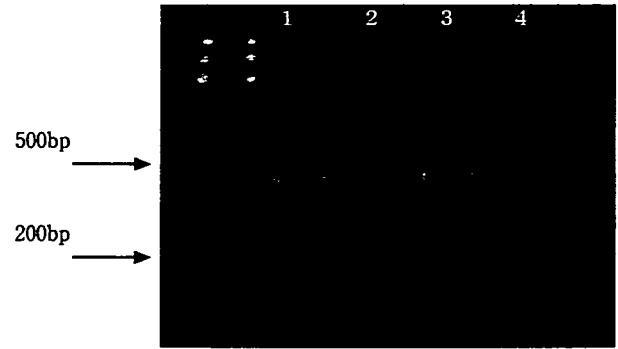
IV. 検 査 方 法

赤痢アメーバの検査法には、糞便や潰瘍病変組織や膿瘍ドレナージ液などの生検材料から、直接赤痢アメーバのシストや栄養型を検出する顕微鏡検査、PCR法による赤痢アメーバDNAの特異的塩基配列部分の増幅と検出、赤痢アメーバ特異抗原の検出といった病原体検出のための検査と赤痢アメーバ特異抗体検出のための血清学的検査、そして、臨床的には腸内視鏡検査や肝、肺、脳膿瘍診断のための画像診断などが行われる。以下に病原体検出検査と血清抗体検査の概略とそれらの問題点について述べる。

1. 病原体検出検査と問題点

赤痢アメーバの顕微鏡検査は、形態学的に赤痢アメーバシストと栄養型を同定することで行われる。しかしながら、粘血便、潰瘍組織、肝膿瘍膿汁などから赤血球を貪食する赤痢アメーバ栄養型が検出されるような場合を除き、病原性の赤痢アメーバ (*E. histolytica*) と形態的に酷似している非病原性の *E. dispar*⁷⁾ との種の鑑別が必要であり、実際には図2に示したPCR法⁸⁾や市販キットによる赤痢アメーバ特異抗原の検出、分離培養されたアメーバ栄養型のアイソエンザイムパターンの解析等によって鑑別診断が行われる。また、運動の停止したアメーバ栄養型や下痢便でシスト検出が困難な検体、そして凍結(冷蔵)保存された検体の検査においても、PCR法と抗原検出キットは有用な検査手段となる。さらに、施設での疫学調査等において、赤痢アメーバのシストキャリアや他種アメーバとの混合感染などが認められる場合には、顕微鏡検査と併用することで精度の高い検査を行うことができる。

PCR法と抗原検出キットによる検査の問題点としては、顕微鏡下で赤痢アメーバのシストや栄養型が確認された場合でも、数が非常に少ない場合や反応阻害物質の共存により、検出できない場合がある点などがあげられる。市販の赤痢アメーバ特異抗原(接着因子)検出キット [*E. histolytica* IIキット (TechLab, VA, USA): サンドウィッチELISA法を測定原理とする] は、研究用の検査キットとして関東化学から入手可能であるが、著者らは、シストの場合は、予めシスト壁を凍結融解等で破碎しシスト内栄養型の抗原蛋白を露出させることで検出感度を高めている。また、1ロットではあるが、偽陽性を示しやすいキットが



1: *E. histolytica* 感染者の糞便試料
2: *E. dispar* 感染者の糞便試料
3: *E. histolytica* 標準株 (HMI: IMSS cl6)
4: *E. dispar* 標準株 (SAW1734RclAR)

図2 SSU-rRNA 遺伝子を標的とした Multiplex-PCR 法による赤痢アメーバ *Entamoeba histolytica* と *Entamoeba dispar* の DNA 特異的塩基配列部分の検出

確認されており、確定診断のためには他の検査との併用が望ましい。培養による検査では、必ずしも感染している全てのアメーバ種が培養されるには限らないため、例えば、培養によって得られた結果が *E. dispar* であっても、赤痢アメーバとの混合感染を完全には否定できないとの見解が WHO より出されている⁹⁾。

2. 血清抗体検査と問題点

赤痢アメーバ特異血清抗体は、活動性の赤痢アメーバ感染を間接的に証明するだけでなく、既に完治した過去の感染において、産生された抗体が検出される場合がある。しかしながら、血清を検査材料にするため、検査結果は再現性があり、また、無菌培養株を抗原とするため特異性も高く、組織侵入性の有症候性の赤痢アメーバ症の場合には病原体検出率に比べて抗体検出率も高いため臨床的な有用性は高い。血清抗体検査法としては、ゲル内沈降反応、酵素抗体法(プレートELISA, dot-ELISA)、間接蛍光抗体法などが繁用されている。我が国で診断用として唯一認可され、市販されているものでは、アメーバスポットIFキット(間接蛍光抗体法: 日本ビオメリュー・バイテック)があり、検査センター等で用いられている。

血清抗体検査の問題点としては、dot-ELISA法において、乳び血清で非特異反応を起こすことが知られ、反応媒体であるニトロセルロース膜に吸着しやすい血清不溶性成分をろ過する必要がある。間接蛍光抗体法では、励起波長によっては、赤痢アメーバが自家蛍光を示したり、固定方法に

よっては、非特異蛍光の増強がみられることから、適切なブロッキング処理を行い非特異蛍光の軽減を行う必要がある。また、全てではないが無症候の腸アメーバ症患者や組織侵入性の赤痢アメーバ症が合併した低IgM血症の患者で、血清反応が陰性となった報告¹⁰⁾もあるため、注意を要する。

V. 治 療 薬

我が国では、通常の経路でメトロニダゾール以外に入手できる治療薬がないこともあり、メトロニダゾールが腸アメーバ症、腸外アメーバ症のいずれにおいても第一選択薬剤として用いられている。メトロニダゾールは赤痢アメーバ症の治療薬としては適応外のため、保険薬価は未収載であるが、組織侵入性のアメーバ症で治療効果が高く、また安価なため広く用いられている。本薬剤の副作用としては嘔気、嘔吐、肝障害、白血球減少、発疹等がある。また、服用中の飲酒の禁忌や、実験的に発癌性、催奇形性が確認されていることから妊婦への投与を避けることが推奨されている。経口投与されたメトロニダゾールの大部分は小腸で吸収され、大腸内においては、嫌気性細菌にも分解されることから、腸管腔内アメーバ栄養型やシストに対しての効果は期待し難い。このため、腸アメーバ症の治療には luminal drug のパロモマイシンやジロキサニドフロエイトをメトロニダゾールと併用することが推奨されている。実際、著者らはメトロニダゾール単独治療では完治が困難で、再感染を繰り返した知的障害者更正施設内赤痢アメーバ集団感染者の腸アメーバ症治療において、メトロニダゾール (1.5g/日, 10日) に引き続いて、ジロキサニドフロエイト (1.5g/日, 10日) を投与することで、集団感染を終息させ得た事例を経験している。現在、luminal drug の入手経路としては担当医師からの分与依頼があれば、「熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究」班 (厚生科学研究費補助金創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業) から、ジロキサニドフロエイトと同等な効果を有す、パロモマイシンが入手可能である。また、重症で急速に臓器内のメトロニダゾールの薬剤濃度を上昇させたい時や下痢がひどく薬剤が吸収され難い場合などには、同様に上記研究班から点滴用の静脈用製剤のメトロニダゾール注射薬を

入手できる。

お わ り に

赤痢アメーバの国内感染は、当初、MSM による比較的限られた population 内での性感染症であった。しかしながら、2000年以降の赤痢アメーバ感染者の増加率は著しく、限られた population から新たな population へ感染の拡大が起きていることを示している。さらに、異性間の性的接触により感染する赤痢アメーバ症の増加傾向も見られており、感染経路も多様化し始めている。しかしながら、このような感染状況下に至っても、国内で流行する性感染症としての赤痢アメーバ症に対する我が国一般の認識度は極めて低く、赤痢アメーバ感染予防知識の啓発が必要である。今後の対策としては、検査方法の精度管理やマニュアル化、ハイリスクグループを中心とする疫学調査の推進、感染源となる無症候性シストキャリアの診断と治療、および梅毒等と同様に無症候性キャリアに関する国への届け出の義務化なども視野に入れた総合的な赤痢アメーバ感染拡大防止のためのガイドラインの作成と実施が望まれる。

文 献

- 1) WHO: Amebiasis. Weekly Epidemiol Rec, 72: 97-99, 1997.
- 2) Schmerin, M. J., Gelston, A., Jones, T. C.: Amebiasis. An increasing problem among homosexuals in New York City. JAMA, 238: 1386-1387, 1977.
- 3) 国立感染症研究所感染情報センター: 感染症発生動向調査各種集計表, <http://idsc.nih.go.jp/idwr/ydata/index-j.html>
- 4) 国立感染症研究所感染情報センター: 2006年52週 (第52号), 感染症発生動向調査週報, <http://idsc.nih.go.jp/idwr/kanja/idwr/idwr2006/idwr2006-52.pdf>
- 5) 東京都福祉保健局: 感染症発生動向調査事業報告書, p.117, 2003; p.124, 2004; p.128, 2005.
- 6) 奥沢英一, 小林正規, 宮平靖ほか: 我が国の赤痢アメーバ症の病型等に関する解析—特に梅毒血清反応陽性例, および男性同性愛者例について—. 日本性感染症学会誌, 12: 153-156, 1991.
- 7) Diamond, L. S., Clark, C. G.: A redescription of *Entamoeba histolytica* Schaudinn, 1903 (Emended Walker, 1911) separating it from *Entamoeba dispar* Brumpt, 1925. J Eukaryot Microbiol, 40: 340-344, 1993.
- 8) Evangelopoulos, A., Spanakos, G., Patsoula, E. et al.: A nested, multiplex, PCR assay for the simultaneous detection and differentiation of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* in faeces. Ann. Trop. Med. Parasitol., 94: 233-240, 2000.
- 9) WHO: WHO news and activities. Bull WHO, 75: 291-292, 1997.
- 10) 小林正規, 前田卓哉, 竹内勤: 赤痢アメーバ. 日本臨床, 63, 増刊号, 7: 277-279, 2005.