

【総 説】

赤痢アメーバ症

源 河 いくみ

国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター*

(平成 18 年 2 月 3 日受付・平成 18 年 5 月 10 日受理)

赤痢アメーバ症の病原体は *Entamoeba histolytica* であり、赤痢アメーバ嚢子に汚染された飲食物などの経口摂取により感染が成立し、嚢子は胃を経て小腸に達し、そこで栄養型となり大腸に到達する。栄養型原虫は大腸粘膜面に潰瘍性病変を形成しアメーバ性大腸炎を起こす。さらに栄養型原虫は門脈を通り肝臓に達し肝膿瘍を形成する。感染者の多くは開発途上国に分布するが先進国では、開発途上国からの帰国者、知的障害者施設入所者、MSM (men who have sex with men) などに感染のリスクが高い。治療は、肝膿瘍や腸炎などの侵襲性疾患の場合には、tissue agent としてメトロニダゾールの投与を行う。通常治療後すみやかに臨床症状の改善をみとめる。その後に luminal agent としてジロ酸ジロキサニドやパロモマイシンなどの非吸収性の抗嚢子薬を投与し腸管内に残っている嚢子を駆除し再発予防を行う。抗嚢子薬は現在、わが国では未承認薬であるが、「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」班より入手可能である。開発途上国からの帰国者や MSM の症例において、粘血便、下痢、発熱などの症状がある場合には赤痢アメーバ症を疑い早期診断、治療することが重要である。

Key words: *Entamoeba histolytica*, amebic liver abscess, amebic colitis, metronidazole, luminal agent

本稿では *Entamoeba histolytica* を病原体とする赤痢アメーバ症についてその疫学、臨床像、診断、治療について述べる。また国立国際医療センターのエイズ治療・研究開発センターで経験した HIV 感染症に合併した赤痢アメーバ症についても紹介する。

I. 赤痢アメーバ症について

1. 病原体と生活史

赤痢アメーバ症の病原体は *E. histolytica* であり、広く世界に分布しているが特に熱帯、亜熱帯地方の非衛生的な地域に多い。最近、赤痢アメーバのなかには病原性のある *E. histolytica* のほかに病原性のない *Entamoeba dispar* が存在することが判明した。光学顕微鏡的には両者の区別をつけることは不可能である。赤痢アメーバの嚢子に汚染された飲食物などの経口摂取により感染が成立し、嚢子は胃を経て小腸に達し、そこで後嚢子が脱出し、さらに分裂して脱嚢後栄養型となり、大腸で一人前の栄養型となる。栄養型原虫は大腸粘膜面に潰瘍性病変を形成し、粘血便を主体とするアメーバ性大腸炎を起こす。さらに栄養型は門脈を通り肝臓に達し肝膿瘍を形成する¹⁻³⁾。

2. 疫学

感染者の多くは熱帯や亜熱帯の開発途上国に分布するが先進国では、開発途上国から帰国者、知的障害者施設入所者、MSM (men who have sex with men) に流行が

みられる。全世界で年間約 5,000 万人が肝膿瘍や腸炎を発症し、そのうち死亡者は毎年 10 万人とされている^{2,4)}。わが国では 5 類感染症として報告が義務づけられており、年々増加し 2004 年は 587 例が報告されている。

3. 臨床症状

腸管病変として無症候性感染や、大腸炎、肛門周囲膿瘍、腸管外病変として肝膿瘍やその他の部位の膿瘍を形成する。無症候性感染は赤痢アメーバの嚢子が便中に存在するが粘血便や発熱などの症状を来していない状態である (Table 1)^{1-3,5,6)}。

1) 大腸炎

潜伏期は 2~3 週で (ときに数カ月の場合もある)、粘血便、腹痛、テネスマス、発熱症状を来すが、発熱はないことも多い。粘血便の程度は 1 日 2~3 回で軽度のもの

Table 1. Clinical manifestation of *Entamoeba histolytica* infection

Intestinal Diseases	Extraintestinal Diseases
Asymptomatic infection	Liver abscess
Acute rectocolitis (dysentery)	Liver abscess complicated by
Acute necrotizing colitis	Peritonitis
Toxic megacolon	Empyema
Ameboma	Pericarditis
Perianal abscess	Lung abscess
	Brain abscess

*東京都新宿区戸山 1-21-1



Fig. 1. The amebic perianal abscess was diagnosed by identification of trophozoites in the discharge from the abscess.

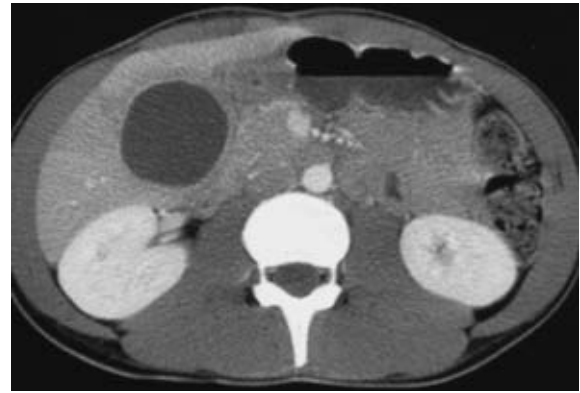


Fig. 2. Abdominal computed tomography scan of a patient with an amebic liver abscess.

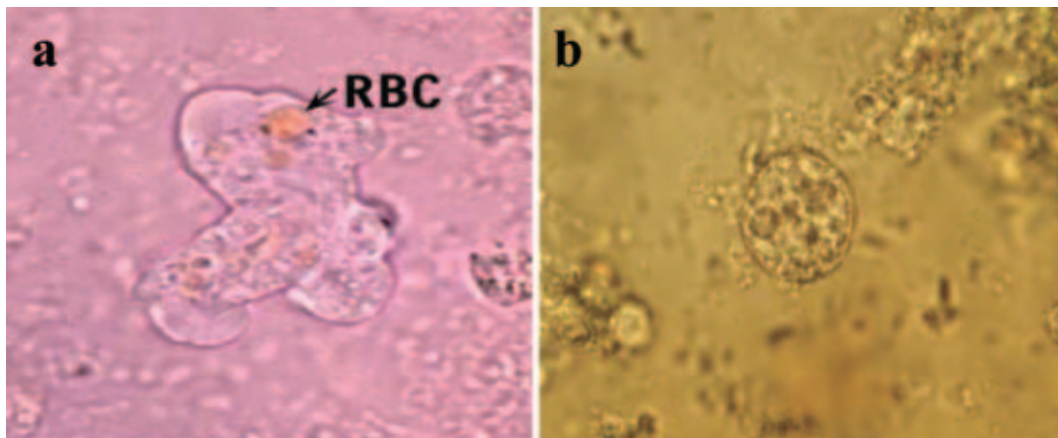


Fig. 3. Trophozoite (a) and cyst (b) of *Entamoeba histolytica*. The trophozoite contains ingested erythrocytes.

からテネズムを伴い1日20回以上といった重度のものまでさまざまである。重症例では、急性壊死性腸炎、toxic megacolon となることもある。ステロイドの投与を受けた症例では重症化しやすい。また直腸炎や肛門周囲膿瘍 (Fig. 1) を来すこともある。

2) 肝膿瘍

発熱、右季肋部痛といった臨床症状を呈し腹部超音波やCTといった画像所見で膿瘍を確認する (Fig. 2)。下痢、血便といった腸管症状がない場合もある。肝膿瘍が破裂した場合は腹膜炎を併発し重症となる。

4. 診断

1) 大腸炎

臨床症状がある症例の便から栄養型または嚢子を証明する (Fig. 3)。活発に運動する栄養型を観察するためには検体を 37°C 位に保温し便が排出された後1~2時間以内 (できる限り採取直後に) に観察する。また、便中の *E.*

histolytica 抗原検査は一般検査としてはまだ広く行われていないが感度は高い^{7,8)}。大腸内視鏡によりアフタ様の潰瘍性病変を呈することが多く、潰瘍の周囲は浮腫状に盛り上がり、潰瘍底には白苔が付着する。潰瘍病変の分布は巣状で病変間の粘膜面が正常であることも特徴的所見である。好発部位は直腸、S状結腸、盲腸、上行結腸である。病変部位の大腸生検病理組織より嚢子や栄養型を証明できることもある。血清抗アメーバ抗体が陽性であれば可能性は高い^{1~3,5,6,9)}。

2) 肝膿瘍

腹部CTや超音波といった画像所見で膿瘍を認め、赤痢アメーバ感染のリスク因子がある場合に積極的に疑う。血清抗体価の上昇は85~95%と報告されておりきわめて有用な検査である。細菌性膿瘍との鑑別が困難な場合、膿瘍内容が穿刺可能であれば採取し栄養型を証明することもある^{1~3,5,6,9)}。

5. 治療

赤痢アメーバ症の治療は、肝膿瘍や腸炎などの侵襲性疾患の場合には、組織吸収性のあるメトロニダゾールを使用する。経口不可能な場合はメトロニダゾールの静注薬を使用する。通常は治療後すみやかに解熱し症状の改善をみとめる。大部分の肝膿瘍はドレナージせず軽快する。その後に抗嚢子薬として非吸収性のフロ酸ジロキサニドやパロモマイシンを投与し腸管内に残っている嚢子を治療し再発を予防する (Table 2)^{1-3, 5, 6, 9, 10, 11})。メトロニダゾールの静注薬やフロ酸ジロキサニドやパロモマイシンはわが国では未認可薬であるが「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 (以下、熱帯病薬研究班) (<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/didai/orphan/>) より入手可能である。現在、熱帯病薬研究班では、抗嚢子薬としてパロモマイシンを扱っている。パロモマイシンはアミノグリコシド系抗菌薬で経口投与したときに腸管粘膜からの吸収はほとんどないため腸管内で赤痢アメーバ症に高濃度で作用する。フロ酸ジロキサニドより嚢子の駆除率が高いことも報告されている¹²⁾。

6. HIV 陽性症例の赤痢アメーバ感染症

国立国際医療センター、エイズ治療・研究開発センターにおいて 2001~2004 年までに経験した HIV 陽性症例の赤痢アメーバ感染症例 38 例について紹介する (Ta-

ble 3)¹³⁻¹⁶⁾。

1) 患者背景

すべて男性の MSM 症例で平均年齢±SD は 37±8 歳、CD4 陽性リンパ球数の平均±SD は 270±165/μL であった。同時に他の性行為感染症 (STD) として梅毒血清反応 (STS) 陽性が 25 例 (66%) と多くをしめ、HBsAg 陽性は 8 例 (21%) であった。

2) 赤痢アメーバ症の病型

赤痢アメーバ感染症の病型は肝膿瘍 11 例、腸炎 21 例、肝膿瘍と腸炎の合併が 4 例、肛門周囲膿瘍 2 例であった。腸炎のうち 1 例は toxic megacolon、穿孔性腹膜炎を合併していた。

3) 治療と転帰

治療は基本的にメトロニダゾール投与後に抗嚢子薬のフロ酸ジロキサニドまたはパロモマイシンを併用し、38 例中 34 例が改善し治療効果良好であった。

4) 考察

HIV 感染のリスクファクターは全例、MSM で、同時に他の STD である梅毒反応陽性率も 66% と高値であった。CD4 陽性リンパ球数の平均は 270/μL で比較的保たれており、免疫不全状態で発症するというよりは、海外渡航歴は少なく、梅毒などの STD の合併が多いことから、MSM 症例において STD として感染した可能性があり今後の検討が必要である¹⁷⁻²⁰⁾。治療はメトロニダゾールと抗嚢子薬のフロ酸ジロキサニドまたは、パロモマイシンを併用し治療効果は良好であった。

II. ま と め

赤痢アメーバ症は HIV 陽性の MSM 症例においてポピュラーな寄生虫疾患であり、STD として感染する可能性がある。赤痢アメーバ症の診断は、腸管内、腸管外病変の臨床症状と便や穿刺液の原虫検査や血清抗体検査の組み合わせで行う。治療はメトロニダゾールが非常に有効で、さらに再発予防として抗嚢子薬であるフロ酸ジロキサニド、またはパロモマイシンを併用する。本稿の内容は第 53 回日本化学療法学会総会シンポジウム「原虫症

Table 2. Drug therapy for amebiasis

Tissue agents	Luminal agents
○ Bowel wall only	Diloxanide furoate
Tetracycline	Paromomycin
Erythromycin	
○ Liver only	
Chloroquine	
○ All tissues	
Metronidazole (po or iv)	
Tinidazole	

Table 3. Characteristics of 38 amebiasis patients coinfecting with HIV (2001-2004)

Characteristic	(n = 38)
Age (average)	37 y.o.
Sex	Male (100%)
Risk factor for HIV infection	Male-male sex (100%)
Presence of travel history	5 cases
Other STD	
RPR positive	25 cases (66%)
HbsAg positive	8 cases (21%)
Clinical manifestations	
Liver abscess	11 cases
Rectocolitis	21 cases (including toxic megacolon in 1 case)
Liver abscess and rectocolitis	4 cases
Perianal abscess	2 cases

の化学療法の進歩」において講演した内容について解説したものである。

謝 辞

赤痢アメーバ症の抗嚢子薬（フロ酸ジロキサニド、パロモマイシン）は厚生労働科学研究，創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業，「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（KH42075）より提供いただいた。

文 献

- 1) Ravdin J I: Amebiasis. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1453-66
- 2) Ravdin J I and Stauffer W M. *Entamoeba histolytica* (Amebiasis). In Mandell G L (ed.), *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005; p. 3097-111.
- 3) Haque R, Huston C D, Hughes M, et al: Amebiasis. *N Engl J Med* 2005; 348: 1565-73
- 4) Okhuysen P C: Traveler's diarrhea due to intestinal protozoa. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 110-4
- 5) Aucott J N and Ravdin J I: Amebiasis and "nonpathogenic" intestinal porotozoa. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7: 467-85
- 6) Petri W A, Singh U: Diagnosis and Management of Amebiasis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1117-25
- 7) Haque R, Ali I K M, Akther S, et al: Comparison of PCR, Isoenzyme analysis, and antigen detection for diagnosis of *Entamoeba histolytica* infection. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 449-552
- 8) Haque R, Mollah N U, Ali I K, et al: Diagnosis of amebic liver abscess and intestinal infection with the TechLab *Entamoeba histolytica* II antigen detection and antibody tests. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3235-59
- 9) Stauffer W and Ravdin J I: *Entamoeba histolytica*: an update. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 479-85
- 10) Pearson R D. Drug active against luminal protozoa: Amebae, intestinal and vaginal flagellates, and ciliates. In Mandell G L (ed.), *Principles and Practice of*

Infectious Diseases. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005; p. 582-3.

- 11) McAuley J B, Herwaldt B L, Stokes S L, et al: Diloxanide furoate for treating asymptomatic *Entamoeba histolytica* cyst passers: 14 years' experience in the United States. *Clin Infect Dis* 1993; 15: 464-8
- 12) Blessmann J and Tannich E: Treatment of asymptomatic intestinal *Entamoeba histolytica* infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1384
- 13) 源河いくみ, 岡 慎一: 免疫不全者の寄生虫易感性について。狩野繁之 編, 病院・施設における寄生虫感染症とその対策, フリープレス, 東京, 2003
- 14) 岡 慎一, 源河いくみ: 抗アメーバ嚢子薬, ジロキサニドの3年間の使用状況について: 熱帯病に対するオーファンドラッグ開発研究 (KH42074) 総合研究報告書, 2004; 57-8
- 15) 狩野繁之, 源河いくみ, 岡 慎一, 他: わが国の HIV/AIDS 患者に合併する寄生虫症。日本臨床寄生虫学会誌 2004; 15: 95-8
- 16) 源河いくみ, 吉田邦仁子, 岡 慎一: HIV 陽性症例に合併した赤痢アメーバ症例の検討。狩野繁之 編, エイズに合併する寄生虫症, フリープレス, 東京, 2005
- 17) Hung C C, Chen P J, Hsieh S M, et al: Invasive amoebiasis: an emerging parasitic diseases in patients infected with HIV in an area endemic for amoebic infection. *AIDS* 1999; 13: 2421-8
- 18) Lowther S A, Dworkin M S, and Hanson D L: *Entamoeba histolytica/Entamoeba dispar* infections in human immunodeficiency virus-infected patients in the United States. *Clin Infect Dist* 2000; 30: 955-9
- 19) Reed S L: Editorial Response: *Entamoeba histolytica* infections in human immunodeficiency virus-infected patients: Not Just a tropical problem. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 959-61
- 20) Ohnishi K and Murata M: Present characteristic of symptomatic amebiasis due to *Entamoeba histolytica* in the east-southeast area of Tokyo. *Epidemiol Infect* 1997; 119: 363-7

Amebiasis

Ikumi Genka

AIDS Clinical Center, International Medical Center of Japan,
1-21-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

Amebiasis caused by ingestion of cysts of the protozoan parasite *Entamoeba histolytica* through fecally contaminated food develops when cysts pass through the stomach and are excystated in the small bowel, forming trophozoites in the large bowel. Some trophozoites invade the colon mucosa, produce ulcers, and cause amebic colitis. Others invade the portal vein, lodge in the liver, and form a liver abscess. Amebic infection is much more common in tropical developing nations. In industrialized countries, travelers from developing countries, residents of the mental institutions, and men who have sex with men (MSM) are at increased risk for amebiasis. Invasive amebiasis, e.g., colitis and liver abscesses, should be treated with metronidazole, which is effective for all tissues and usually engenders an effective response. Metronidazole therapy is followed by paromomycin, or diloxanide furoate, which are non absorbed luminal agents that prevent relapse by eradicating residual cysts in the colon. Luminal agents are not approved in Japan, but are provided by the Research Group on Chemotherapy of Tropical Diseases, which is part of the Research on Health Sciences Focusing on Drug Innovation, supported by the Japan Health Sciences Foundation. Early diagnosis and treatment of amebiasis is important when clinicians see watery and bloody diarrhea, abdominal pain, and fever in travelers from developing countries or in MSM patients.