

## 総 説

## アメーバ赤痢：性感染症としての拡大と国内診療上の問題点について

Sexually Transmitted *Entamoeba histolytica* Infection in Japan

渡辺 恒二, 柳川 泰昭, 脇本 優司

Koji WATANABE, Yasuaki YANAGAWA and Yuji WAKIMOTO

国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター

AIDS Clinical Center, National Center for Global Health and Medicine

日本エイズ学会誌 21: 132-142, 2019

## 1. 緒 言

アメーバ赤痢は、腸管寄生性原虫 *Entamoeba histolytica* によって引き起こされる。また、ヒトから排出された *E. histolytica* は、嚢子を形成（シスト型 *E. histolytica*）し、環境中でも長期生存が可能となる。そのため、水や食物が糞便によって汚染されやすい発展途上国で、汚染された環境を介して伝播し、蔓延すると考えられていた。一方、日本国内ではヒト-ヒトの直接糞口感染による性感染症としての感染拡大が認められる。感染症法では全症例の報告が義務となる5類感染症に指定されており、2000年に378件であった発生件数は年々増加し、2013年には1,000件を超え、その大部分は国内での感染である<sup>1)</sup>。また、死亡例の報告は、2008~2017年の10年間で38件となっている。一方で、『死亡例の多くは、生前診断がなされず、剖検で診断されている』という報告<sup>2)</sup>もあり、現状で把握されている疫学データの背景には、未診断症例が多く存在すると考えられる。つまり、日本の診療体制では早期診断が難しい、発生疫学が過小評価されている、などの問題が浮かび上がってくる。本編では、国内での性感染症としてのアメーバ赤痢の現状と問題点を明らかにする。

## 2. 世界の疫学と感染経路

アメーバ赤痢は、糞便中に含まれる *E. histolytica* を経口感染することにより伝播する。*E. histolytica* は、環境中で長期間安定して生存可能な「シスト型」と、環境中では長く生存できないものの腸管内で定着・増殖し、ときに組織侵襲を呈する「栄養型」の2つのステージを有する。感染の伝播は、環境もしくは糞便中に含まれたシスト型を経口

摂取することによる。

異なる2つの感染様式を模式図で示した（図1）。発展途上国などでは、上下水道などのインフラが不十分であり、シストに汚染された飲用水や食物を介してヒトへの感染拡大が起こる（図1A、環境を介した感染経路<sup>3)</sup>）。一方、男性同性間性的接触や性風俗で勤務する女性などでは、oral-anal sexual contactにより、環境を介さない *E. histolytica* の感染拡大が起こる（図1B、性感染症によるヒト-ヒト感染<sup>4)</sup>）。ヒト-ヒト感染の増加は、日本や台湾を含めた東アジアやオーストラリアなどで1990年代後半から2000年代にかけて報告されるようになり、HIV感染者の合併症として注意喚起されている<sup>5)</sup>。さらに、この数年は、スペインなどの欧米諸国からもHIV感染者の性感染症としてアメーバ赤痢の拡大が報告されており<sup>6,7)</sup>、今後の感染拡大が懸念されている。

以上のように、発展途上国では水や食物を含めた生活環境がシストの主なリザーバーとなるため、感染拡大に対しては、インフラの整備、特に上下水道の整備による清潔な飲料水や食物の確保が重要であるのに対し、国内では無症候性慢性持続感染者（シストキャリア）がシストのリザーバーとなるため、腸炎や肝膿瘍などの侵襲性アメーバ赤痢を発症した患者を治療するのみならず、どのように無症候性持続感染者を効率的に発見・診断し、効率的に治療することができるかが、重要となる。

## 3. 日本でのアメーバ赤痢の疫学

緒言でも述べたとおり、国内からのアメーバ赤痢の報告数は右肩上がりであり、2017年の報告数は1,151件であった。しかし、同じく全数報告の性感染症である梅毒（4,575件）やHIV（1,448件）の2017年の報告数と比較して低いレベルに留まっており、性感染症としては、比較的稀な感染症と考えられている。一方、後述するように、*E. histolytica* の感染者の90%は無症候性感染となること、梅毒やHIV

著者連絡先：渡辺恒二（〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1 国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター）

2019年7月25日受付

と異なり保健所等の自発的感染症検査場でのスクリーニングが導入されていないことなどから、アメーバ赤痢の国内疫学データは過小評価されている可能性が考えられた(表1)。

そのような背景から、他者への感染源となり得る無症候性アメーバ赤痢感染者も含めた流行状況を把握するために、アメーバ赤痢の血清陽性率(ある集団における血清抗赤痢アメーバ抗体陽性者割合)を調査する疫学研究を行ってきた。まず、当院のHIV感染初診患者を対象にアメーバ赤痢の血清陽性率を調査したところ、HIV感染者の初診患者の21.3%が抗体陽性であることが判明した。つまり、HIV感染初診患者の5人に1人以上が血清抗赤痢アメーバ抗体陽性である(おおよそ2~3年以内に*E. histolytica*に感染している可能性が高い)ことが判明した<sup>8)</sup>。報告により血清抗体の測定方法が異なることから、過去の報告と単純比較することはできないものの、日本のHIV感染者におけるアメーバ赤痢血清陽性率21.3%は、2006年に報告されている南アフリカDurbanの一般住民(15.28%)やエジブ

トKafer Daoudの農村住民(24.2%)<sup>9)</sup>と比肩するほどの高値である。すなわち『アメーバ赤痢が、日本のHIV感染者において発展途上国の住民と同等レベルに流行している』ことが、示唆される結果であった。さらに別の研究で、当院を受診する患者でのアメーバ赤痢抗体陽性率の推移をみたデータでは、HIV感染者だけでなく、HIV陰性被験者の抗体陽性率が年次ごとに高くなる傾向が示されている<sup>10)</sup>。また、2017年に新宿区内の自発的感染症検査場で行った調査では、アメーバ赤痢の血清陽性率2.64%であり、同一集団のHIV血清陽性率(0.34%)の7.76倍( $p$  value < 0.001)、梅毒血清陽性率(RPR 2.11%)と同等レベルであった(第32回日本エイズ学会学術集会P-007)。この調査で血清抗赤痢アメーバ抗体陽性者はすべてHIV陰性であり、梅毒血清反応陽性との重複陽性者が大半を占めていた。このように、血清陽性率のデータからは、『アメーバ赤痢が性感染症として、HIV感染者だけでなく、非HIV感染者へも性感染症の1つとして感染拡大している』ことが示唆される。後述するように、無症候性アメーバ赤痢感染者を対

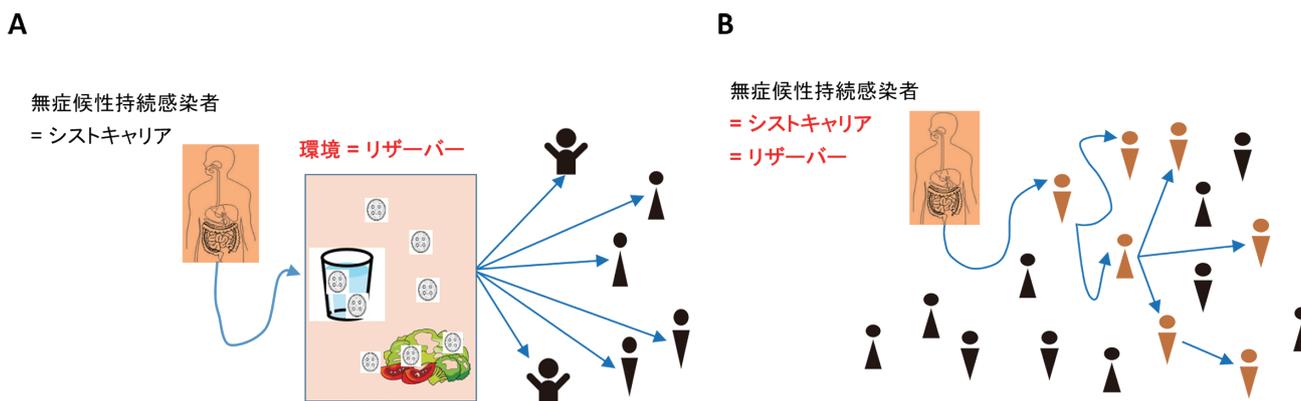


図1 発展途上国と本邦における感染経路と感染源(リザーバー)の違い

発展途上国では、シストキャリアから排出されたシスト型*E. histolytica*が環境を汚染し、環境がリザーバーとなり、多数への感染拡大が起こる(A)。一方、日本を含めた先進国でアメーバ赤痢が感染拡大する場合、シストキャリアとの直接的な性的接触(男性同性間性的接触や性風俗などでのoral-anal sexual contactなど)により、ヒト-ヒト感染が起こるため、慢性持続感染者がリザーバーとなって感染拡大が起こる(B)。そのため、感染対策の標的が『環境整備』または『慢性持続感染者への治療』で異なる点に留意しなければならない。

表1 全数報告の性感染症3疾患における年間報告数と血清陽性率の比較(2017年)

	年間報告件数(法令に基づく全国からの報告)	血清陽性率(東京都新宿区内の自発的感染症検査場データ*)	自発的感染症検査場でのスクリーニング検査実施の有無
梅毒	4,572件(1位)	2.11%(2位)	あり
HIV感染症	1,448件(2位)	0.34%(3位)	あり
アメーバ赤痢	1,151件(3位)	2.64%(1位)	なし

\*第32回日本エイズ学会学術集会P-007にて報告したデータより抜粋。

象に含めた感染対策の実施が望まれる状況である。

#### 4. 体内での感染様式と疾患

##### ・シストへの曝露と感染成立

*Entamoeba* のシストは厚いキチン壁で覆われており、この構造がヒト体外の環境中で感染性を保ったまま長期間生存することを可能としている。環境中でのシストの安定性はきわめて高く、強酸や強アルカリに対しても抵抗性<sup>11,12)</sup>であり、ジョージアでは飲料水を介したアウトブレイクが報告されている<sup>13)</sup>。経口摂取された後に上部消化管を通過する際にもこのキチン壁が防御的役割を果たしている。本邦で患者を診断した場合には、糞便に汚染された食物や水を摂取するリスクのある発展途上国への旅行歴を確認するとともに、糞便内シストの直接経口摂取リスクがある性交渉（男性同性間での性的接触や主に性風俗での oral-anal sexual contact）の有無を尋ねるなど、感染に繋がったリスク行為を特定する必要がある。

#### 5. 感染成立後の臨床病型

##### ・無症候性感染

小腸末端もしくは盲腸で、*E. histolytica* は脱囊し、栄養型となる。栄養型 *E. histolytica* が、大腸粘膜表層のムチン層に接着し、局所で増殖が起こることで感染が成立する。一方で、感染が成立した場合にも、すべての感染者に下痢や血便・肝膿瘍などの症状が出現するわけではない。感染者の約9割は、無症状もしくは薬物治療を要さないきわめて軽症の下痢症を呈した後に自然軽快する<sup>3)</sup>。バングラデシュで実施された小児の下痢症コホート研究では、アメーバ赤痢による下痢症の持続期間は平均3日で、ほとんどの症例が薬剤を投与することなく自然軽快することが示されている<sup>14)</sup>。しかし、無症状のまま経過もしくは症状が自然に軽快したからといって、治癒したわけではなく、慢性的に感染が持続することも多い（無症候性慢性持続感染）。教科書的に『無症候性シストキャリア』と呼ばれる状況がこれにあたり、発展途上国では高頻度にみられる<sup>15,16)</sup>。本邦でも、大腸がん検診の便潜血陽性精査目的や人間ドックでの下部消化管内視鏡検査で偶発的に大腸潰瘍を指摘されアメーバ赤痢と診断される症例が散見される<sup>17)</sup>。これらが、無症候性慢性持続感染にあたると思われるが、筆者らが行った HIV 感染者の検討では、消化器症状のない HIV 感染者のおよそ1割には、内視鏡的にびらんや潰瘍性病変を確認可能な無症候性アメーバ赤痢感染がみられることが示されており<sup>18)</sup>、流行地域では最も多くみられる病型であると考えられている。

##### ・侵襲性アメーバ赤痢

侵襲性アメーバ赤痢は、腸管アメーバ赤痢（アメーバ性

腸炎）と腸管外アメーバ赤痢（アメーバ性肝膿瘍など）に大別される。

先に述べたとおり、小腸末端もしくは盲腸で脱囊した *E. histolytica* は病原性のある栄養型となり、大腸粘膜下組織まで浸潤すると、好中球を中心とした宿主免疫反応も加わることにより、組織障害が進行する。感染局所で、潰瘍性病変を来すと、下痢や血便などを伴う腸管アメーバ赤痢を発症する。教科書的には、粘血便やしぶり腹と表現されるような血便を伴う激しい腸炎症状が腸管アメーバ赤痢に特徴的とされている<sup>3)</sup>。たしかにそのような症状を来す症例もあるが、慢性下痢症や血液混入便を主訴に軽度の症状のみみられる例も多く、症状発現から診断までの期間は数週から数カ月かかることもある<sup>19,20)</sup>。また、先に述べた無症候性感染も、下部消化管内視鏡を行った場合には、カメラを介して目視可能なびらんや潰瘍性病変を認め、病理学的にも粘膜から粘膜下層にかけての好中球を中心とした炎症所見を特徴とする<sup>18)</sup>ことから、無症候性感染と侵襲性腸管アメーバ赤痢を病態として明確に線引きすることはできない。両者は、たんに症状によって分けられた病型分類である。腸管アメーバ赤痢も、重症度は無症状に近い軽度の消化管症状から後述するような致死性腸管穿孔まで千差万別である。重症化した場合には、壊死型虚血性腸炎や巨大結腸症を合併する致死性病態も報告されており、劇症型腸管アメーバ赤痢（fulminant amebic colitis）と呼ばれる<sup>21~24)</sup>。また、近年 *E. histolytica* による回盲部腸炎が虫垂を巻き込んで炎症を起こし、虫垂炎の診断で外科的切除を受けたのち、*E. histolytica* に対する治療が不十分なために縫合不全を起こし、腸管穿孔および汎発性腹膜炎を合併し回盲部切除になる症例が国内外から数多く報告され、アメーバ性虫垂炎（amebic appendicitis）と呼ばれており<sup>2,25~32)</sup>、アメーバ赤痢の致死性病態として重要である。

大腸腸管壁に侵入した *E. histolytica* の血管浸潤が起こると血流に乗って腸管外アメーバ赤痢を発症する。最も頻度の高い腸管外病変としては、アメーバ性肝膿瘍があげられる。この他、脳膿瘍なども国内外から報告されている<sup>33,34)</sup>が、有効な治療薬であるメトロニダゾールが汎用されるようになってからは、きわめて稀な病態と考えられている<sup>35)</sup>。肝膿瘍が横隔膜下に形成された場合には、炎症が波及または横隔膜を穿破し胸膜炎や心外膜炎を合併する場合もある。肝膿瘍は、*E. histolytica* が門脈を介して血行性に転移して病変を形成するため、病変が肝表面まで到達しない限り、腹痛などの症状を来さず、発熱以外の臨床症状に乏しいことが多い。腸炎を合併する場合には比較的診断に至りやすいが、発熱以外の症状がない場合には、不明熱の精査中に肝臓内の膿瘍が発見されることもある。また、合併した胸膜炎による胸痛や乾性咳嗽を主訴として来院する

ケースもある<sup>20,36)</sup>。

## 6. 病型を規定する因子についての研究

アメーバ赤痢の重症度や臨床病型は、宿主免疫系における遺伝的素因（宿主因子）と病原体である *E. histolytica* の病原性に関する遺伝的素因（病原体因子）により規定されていると古くから考えられていた。たとえば、宿主因子に関しては、HLA-class II allele が感染感受性に寄与していることが、バングラデシュと日本のコホート研究で示されている<sup>18,37)</sup> ほか、LEPTIN 遺伝子の一遺伝子多型 (SNPs) が *E. histolytica* に対する免疫に大きく影響し、重症度と相関していることが、コホート研究<sup>38)</sup> と動物実験による検証<sup>39,40)</sup> で示されている。また、感染後の免疫反応として、anti-lectin IgA 抗体の宿主分泌や母乳からの受動免疫により *E. histolytica* 感染もしくは再感染が一定期間阻害されることも知られている<sup>41~43)</sup>。一方、病原体因子としては、接着因子である Gal-Gal lectin の発現、*E. histolytica* 由来の分泌型タンパク分解酵素である cysteine protease 5 の発現のほか、宿主に作用して病原性を発揮する *E. histolytica* 由来のプロスタグランジン (PGE2) 様分子やマクロファージ遊走阻止因子 (EhMIF) などの分泌因子なども臨床病型や重症度に寄与することが知られている<sup>44)</sup>。

興味深いことに、アメーバ赤痢の臨床病型や重症度は必ずしも一定ではなく、時間経過とともに変化する場合がある。たとえば、無症候性持続感染者のうち、およそ8割は無症候性持続感染が1年ほど続いた後に自然治癒する<sup>15)</sup>。他方、残りの2割は1年以内に腸管もしくは腸管外侵襲性アメーバ赤痢を発症すると考えられている<sup>8,14,45)</sup>。その逆もあり得る。侵襲性感染をメトロニダゾールなどのニトロイミダゾール単剤で治療し、パロモマイシンなどの腸管シスト駆除を行わない場合には、約4割が治癒する一方で、残りの6割は無症候性持続感染（シストキャリア）に移行することが示されている<sup>46)</sup>。このように、同じ宿主に対する同一の病原体による感染の重症度・臨床病型が、時間経過とともに変化する感染症であることが示されていることから、アメーバ赤痢の臨床病型や重症度が、宿主（免疫力）や病原体 (*E. histolytica* の病原性) の遺伝的素因から影響を受けるのみならず、腸内環境に大きく影響されることが強く示唆されている。すなわち、腸内細菌が *E. histolytica* の病原性や宿主免疫への作用を介して、臨床病型に大きな影響を与えていることがしだいに分かってきた。バングラデシュや南アフリカのコホート研究からは、主要な腸内細菌叢の1つである *Prevotella copri* が宿主好中球活性に影響を与える可能性が示されている<sup>43,47)</sup> ほか、マウスの実験でも、腸内細菌叢が宿主免疫細胞の成熟過程や好中球活性に影響を与えることが報告されている<sup>48~51)</sup>。一方で、大腸菌など

の腸内細菌が *E. histolytica* の病原性遺伝子の発現に大きく影響し、*E. histolytica* の酸化ストレス抵抗性に寄与することも *in vitro* の実験で示されており<sup>52,53)</sup>、今後、腸内細菌叢とアメーバ赤痢の臨床病型に関する研究が進んでいくことで、その病態解明につながることを期待されている。

## 7. HIV 感染を含む免疫不全とアメーバ赤痢

発展途上国で行われている無症状の被験者を対象にした住民コホートの研究では、HIV 感染者は非感染者と比較して、血清陽性率（血清抗赤痢アメーバ抗体陽性率）が高いという報告や、糞便中に *E. histolytica* が検出される確率（無症候性持続感染率）が高く、CD4 数の低下した患者 (CD4 counts < 200/mL) では、その傾向が顕著であることが、発展途上国での複数のコホート研究から明らかになっている<sup>54~56)</sup>。発展途上国の住民においては、糞口感染のリスクは HIV 感染の有無にかかわらず、恒常的に起こると考えられるため、これらのデータからは、『HIV 感染者は *E. histolytica* に感染しやすいこと and/or *E. histolytica* に感染しても症状発現の頻度が低い（無症候性持続感染へ移行しやすい）こと』が推定されるが、詳細は明らかにされていない。

一方、免疫不全とアメーバ赤痢の重症度については、いまだ不明の部分が多い。劇症型腸管アメーバ赤痢 (fulminant amebic colitis) のリスクとしては、高齢者、アルコール依存症や糖尿病の基礎疾患を有すること、ステロイドなどの免疫抑制剤が使用されていることなどがあげられている<sup>21,57)</sup>。また、マウスの実験系では、ステロイド投与や好中球に対する中和抗体により前処置された免疫不全マウスでは、*E. histolytica* の腸管定着率や増殖率が上昇する<sup>58)</sup>。このように、免疫不全宿主では、*E. histolytica* が腸管に定着しやすく、またその増殖が起こりやすいと考えられている<sup>3)</sup>。他方、HIV 感染については、その感染の有無または CD4 数とアメーバ赤痢の重症度との間に相関はみられないとする論文報告が多い<sup>36,59~62)</sup>。

このように、免疫不全は *E. histolytica* の定着を容易にし、腸管内での病原体増加を招くものの、アメーバ赤痢の臨床的な重症化機序には、不明な点が多く残されている。筆者らの経験でも、抗がん剤投与後に重症化した症例では、好中球低下時には無症状だったものが、好中球回復期から急激な経過で腸管外多発膿瘍を発症した重症症例を経験しており<sup>63)</sup>、その病態は単純ではないことが推定される。免疫不全状態でのアメーバ赤痢の臨床像解明には、低下した免疫により増加する病原体のみならず、つづいて起こる過剰な宿主免疫反応を考慮する必要があり、今後、更なる解析が必要と考えられる。

## 8. アメーバ赤痢の診断と国内での問題点

上述のように、アメーバ赤痢の臨床像は、無症候性持続感染から腸管穿孔を伴うような劇症型腸管アメーバ赤痢、急性虫垂炎に類似した臨床像を呈するアメーバ性虫垂炎、血行播種した場合には肝膿瘍から胸膜炎に至る例まで、多彩である。一方、国内と海外で使用できる検査には、大きな違いがある（表2）。

現在、国内で体外診断として薬事承認されている検査は、糞便の直接検鏡法と内視鏡検査や手術時の生検に対する病理検査のみである。直接検鏡法は、便を直接もしくは生理食塩水で懸濁した糞便を100 $\mu$ L程度、スポイトでスライドガラスに滴下し、カバーガラスをかけた後に、100倍から400倍の倍率で多核を有する不定形の栄養体を探す。下痢便の場合には比較的容易に検出することが可能であるが、固形便や膿瘍体の場合には見逃す場合も多い。また、栄養型 *E. histolytica* は好気条件ですぐに死滅することや低温に弱いことなどから、採取した検体は、温度管理に注意しながら速やかに検鏡しなければならない。また、糞便から *Entamoeba* を診断した経験のある検査技師の数も限られていることから、糞便の直接検鏡法の感度は低だけでなく、検査者の練度に依存するため、ばらつきも大きく、臨床現場での検査精度は低いと考えられている<sup>64)</sup>。そのため、糞便直接検鏡検査で原虫が確認されなくとも赤痢アメーバ症の除外はできない。また、日本国内ではあまり問題とならないが、形態では *E. dispar* や *E. moshkovskii* などの他の病原性が低いとされる *Entamoeba* 属との鑑別ができないため、これらの病原体が蔓延する地域では特異度も低くなる。

手術や下部消化管内視鏡検査で得られた生検検体の場合には、*Entamoeba* を同定する病理検査も診断根拠となる。内視鏡下の生検検体では、粘膜表層部に *Entamoeba* を認めることが多く、HE (Hematoxylin-Eosin stain) 染色などのルーチン検査で病原体を同定可能である。生検組織に *Entamoeba* を認めることができれば、確定診断となる。注意点は、内

視鏡下生検では検体量に限りがあるため、検体組織中に *Entamoeba* が含まれていない可能性もある<sup>65,66)</sup>。このため、生検検体に病原体を同定できない場合にも疾患の除外とはならない点を留意すべきである。他方、虫垂炎、腸管穿孔や腹膜炎などで腸管を切除して得られた病理標本の場合、病原体の数は多い一方で、*Entamoeba* が粘膜下組織に浸潤し、周囲に集積した好中球などの炎症細胞と混在する。形態的に、炎症細胞と *Entamoeba* は類似していることから、HE 染色では *Entamoeba* が見落とされやすい<sup>32)</sup> (図2A, B, C)。両者を判別するためには、*E. histolytica* に対するモノクローナル抗体を用いた免疫染色を行うことがベストであるが、臨床現場では一般的でない。そのような状況（一般の医療機関）では、PAS 染色 (Periodic acid-Schiff stain) が *Entamoeba* の存在診断に非常に有用である。PAS 染色は、ムコ多糖などの多糖類を観察したい場合に広く用いられる染色方法である。*Entamoeba* は PAS 染色で濃染される。一方で、宿主炎症細胞は PAS 染色で濃染されることはない (図2D, E, F) ため、両者の判別が容易に可能となる。しかし、摘除虫垂または切除された腸管組織に対し、PAS 染色はルーチンで行われない。原因が特定できない腸管穿孔や、HIV 感染者に発症した急性虫垂炎でアメーバ赤痢の除外が必要な場合、その旨を病理医に伝え PAS 染色を追加してもらふべきである。

国外の先進国におけるアメーバ赤痢の診断に目を向けてみる。上記のように、検鏡検査は検査者の技量により大きく左右される検査である点と非病原性 *Entamoeba* との鑑別ができないことから、推奨されていない。糞便中の *E. histolytica* 特異抗原を検出する検査（糞便抗原検査）と血清抗 *E. histolytica* 抗体検査（血清抗体検査）を組み合わせることで診断することが、推奨されている<sup>3,19,67)</sup>。下痢や血便を伴う腸管アメーバ赤痢に対しては、糞便抗原検査の有用性が確立しており、アメリカでは、ベッドサイドでも迅速で実施可能なイムノクロマト法が、FDA（アメリカ食品医薬品局）からの認可を受けている。糞便抗原検査は、特別な機器を必要とせず安定して高感度に *E. histolytica* を検出

表2 アメーバ赤痢の診断ツールの比較（文献19を基に一部改変して作成）

	腸管アメーバ症	腸管外アメーバ症	利便性	国内薬事承認
糞便直接検鏡	25~60%*	10~40%*	簡便だが技能必要	あり
穿刺液直接検鏡	—	20%以下*	簡便だが技能必要	なし
糞便抗原検査	90%*	40%前後*	簡便	なし
血清抗体検査			簡便	なし
急性期	70%*	70~80%*		
回復期（発症2週目）	90%以上*	90%以上*		

\* 病型に対するそれぞれの検査の診断感度。

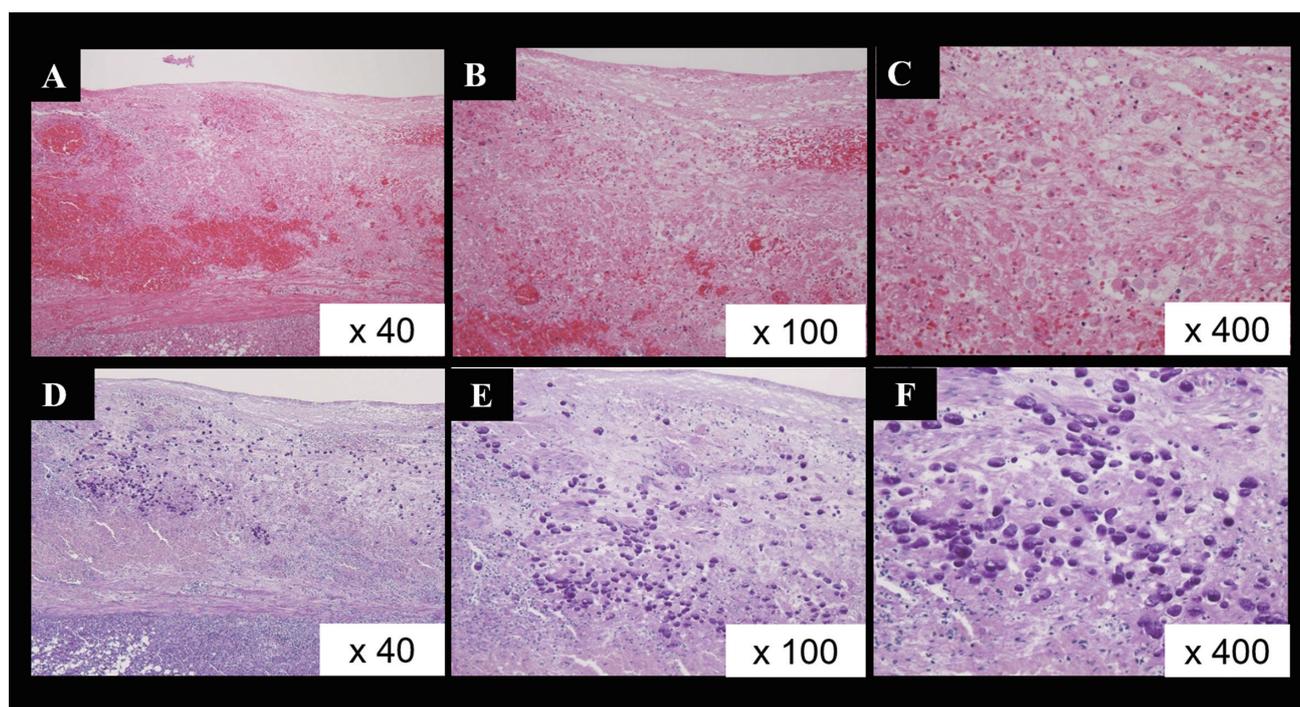


図 2 アメーバ性虫垂炎を発症した患者から摘出された虫垂標本の Hematoxylin-Eosin stain (A~C) と Periodic acid-Schiff stain (D~F)  
(文献 32 を改編)

できるだけなく、非病原性 *Entamoeba* に対しては反応しない、高い特異性がメリットとしてあげられる。一方で、腸管外アメーバ赤痢、特に肝膿瘍を発症した患者の半数以上は下痢や血便などの消化器症状がなく、糞便抗原検査の有用性は低い。また、膿瘍穿刺液の検査は、穿刺による合併症のリスクがあるだけでなく、穿刺膿汁を検鏡検査したとしても *Entamoeba* を同定することも困難である。このような場合には、血清抗体検査が有用となる。日本でも間接蛍光抗体法による血清抗体検査が 2017 年まで体外診断薬として保険診療内で検査可能（現在は試薬製造中止により国内では検査不能）であったが、海外では ELISA または EIA による検査が一般的である<sup>68)</sup>。血清抗体検査は、*E. histolytica* 特異的な抗体を検出するため、*E. dispar* や *E. moshkovskii* との鑑別に有用である。注意点としては、急性期（特に発症 7 日以内）には抗体が上昇していない場合もあること、一度上昇した抗体価はその後 1 年以上高値が持続するため、過去の感染と現在の感染との区別が付かないことなどがあるため、臨床所見や被験者の背景因子（男性同性間性的接触があること、性風俗に従事する女性、アメーバ赤痢治療既往など）と併せて、血清抗体検査の結果を判断する。このように、日本以外の先進国では、糞便抗原検査と血清抗体検査を組み合わせることで、腸管および

腸管外を含む侵襲性アメーバ赤痢を適切に診断する体制が敷かれている。

前述のように、日本の血清陽性率のデータからは、性感染症としてアメーバ赤痢が拡大しているにもかかわらず、2019 年 7 月現在、糞便抗原検査も血清抗体検査も実際の臨床現場で使えない状況である。血清抗体検査が検査不能となった影響は、疫学データにも影響を与えている。2017 年まで右肩上がりだったアメーバ赤痢報告数は、2018 年に急激な減少に転じている。この期間にアメーバ赤痢に対する大規模な感染対策が開始されたわけではないため、血清抗体検査が中止になった影響で、未診断症例が増えている可能性が懸念される。特に血清抗体検査が診断に有用な腸管外アメーバ赤痢の報告数は、およそ 6 割程度減少している。未診断もしくは診断の遅れは、アメーバ赤痢の重症化・致命的合併症の併発を生んでしまうことから、診療体制における欧米諸国とのギャップを埋めることは、急務といえる。

最後に、消化器症状が欠如した無症候性持続感染者に対するスクリーニングについて追記する。無症候性アメーバ赤痢感染者に対しては、上述の糞便抗原検査では十分な感度が得られない<sup>64)</sup>。また、筆者らの施設の経験でも、無症候性持続感染者の糞便抗原検査の感度は低く、糞便抗原検査

査陰性であっても下部消化管内視鏡検査を行うと感染局所では *E. histolytica* による潰瘍病変を認めることがある。一方、血清抗体検査の感度は優れている可能性が高い。筆者らが無症状の HIV 感染者で行った下部消化管内視鏡検査の解析では、無症候性アメーバ赤痢感染者への血清抗体検査の感度 87.5%、特異度 82.5% であった<sup>18)</sup>。これらのデータから、無症候性持続感染者のスクリーニング方法として、血清抗体検査が有用であり、陽性例に対する確定診断（または感染既往者における除外）には、下部消化管内視鏡検査が有用であると考えられる。無症候性持続感染者は、のちに侵襲性アメーバ赤痢を発症するリスクを有するだけでなく、新たな宿主への感染源としても公衆衛生的に重要である。前述の自発的性感症検査場の血清陽性率のデータ（HIV の 7.8 倍、梅毒と同等レベル）も示しており、無症候性アメーバ赤痢感染者を標的とした疫学対策として、HIV や梅毒を含めた他の性感症を発症した患者や保健所等の自発的性感症検査場での、血清抗体検査によるアメーバ赤痢スクリーニングの導入についても、今後、真剣に議論すべきかもしれない<sup>69)</sup>。

## 9. 病型に合わせた治療法の選択

治療は、2つのフェーズに分かれる（表3の欄外を参照）。第一に侵襲性病変に対する治療（メトロニダゾールまたはチニダゾール）であり、第二は侵襲性病変治療後のシスト駆除薬投与である<sup>3)</sup>。

侵襲性アメーバ症（腸管アメーバや腸管外アメーバなど）に対する第一選択薬は、メトロニダゾールである。メトロニダゾールは嘔気などの副作用が強いため、メトロニダゾール不耐例にはチニダゾールが選択されるが、チニダゾールはアメーバ赤痢に対する治療としては、薬事承認されておらず、国内では第一選択とはならない。メトロニダゾールは、侵襲性アメーバ赤痢に対して速やかな効果を発揮し、現時点で臨床的にはメトロニダゾール耐性 *E. histolytica* は報告されていない。また、同薬剤は腸管吸収率や組織移行性がきわめて高いため、肝膿瘍などの腸管外アメーバ赤痢

に対しても有効である。アメーバ肝膿瘍は、切迫破裂や診断目的を除いて、ドレナージ目的の肝膿瘍穿刺を行う必要がなく<sup>70)</sup>、メトロニダゾールによる内科的治療で肝膿瘍は完治することが多い。また、メトロニダゾール投与期間は通常 10 日間で十分であり、治療終了後も画像上膿瘍が遷延する経過を示すが、縮小・吸収されるまでには 1 年以上を要する場合もあるため、発熱などの臨床症状や炎症反応の改善がみられれば、画像のフォローアップは不要で、治療期間を完遂すれば治療終了可能と考えてよい。無用な投与期間延長は、メトロニダゾールによる末梢神経障害などの薬剤有害事象のリスクを高めるため、避けるべきである。

一方で、メトロニダゾールは腸管吸収がきわめて良好なために、腸管内濃度が上昇せず、腸管内のシストに対しては無効である。過去の報告では、肝膿瘍発症患者でメトロニダゾール終了後の腸管シスト残存率は、56%（20/36 例）と報告された<sup>46)</sup>。そのため、ニトロイミダゾール系薬剤（メトロニダゾール）投与後にシスト駆除薬（パロモマイシンなど）を投与する<sup>3,71)</sup>。一方で、筆者らの行った研究では、メトロニダゾール治療後のシスト駆除投与群・非投与群での侵襲性赤痢アメーバ症再発率は、両群ともに 5 年間に 10% と統計学的に差はなく、経過観察中に新規梅毒感染、C 型肝炎を合併した患者での再発率が高いことが示されている。すなわち、再発は残存シストによる再燃ではなく、性交渉を介してアメーバ赤痢の再感染による発症が示唆された<sup>36)</sup>。そのため、再感染リスクの高い集団（日本であれば、男性同性愛者や性風俗で働く女性など）に対しては、再発予防のためにシスト駆除を行うと同時に、患者に対して『アメーバ赤痢は治癒後、何度でも感染を繰り返す感染症であること』『アメーバ赤痢は糞口感染により伝播するため、男性同性間の性交渉（特に複数人）や肛門を直接舐める行為が、感染リスクになること』などを十分に説明し理解してもらうことが、再発予防のため、シスト駆除薬による治療と同様に重要となる。

表 3 に示したとおり、無症候性アメーバ赤痢感染者（無症候性シストキャリア）に対しては、パロモマイシンなど

表 3 アメーバ赤痢に対する薬物療法（文献 19 を改編して作成）

治療薬	治療量	治療期間
① メトロニダゾール（内服）	1 回 500 mg, 1 日 3 回	7~10 日間
② チニダゾール（内服）*	1 回 2,000 mg, 1 日 1 回	3~5 日間
③ メトロニダゾール（点滴）	1 回 500 mg, 8 時間毎投与	7~10 日間（経口摂取可能な場合には速やかに①に変更）
④ パロモマイシン（内服）	1 回 500 mg, 1 日 3 回	10 日間

侵襲性アメーバ赤痢（経口摂取可能例）：①または②の治療終了後④。侵襲性アメーバ赤痢（経口摂取不能例）：③、経口摂取可能となれば①または②に変更し、治療終了後④。無症候性シストキャリア：④。\*チニダゾールは、アメーバ赤痢に対しては保険適応外。

のシスト駆除薬のみで治療することが推奨されている<sup>3,36)</sup>。一方、日本では無症候性アメーバ赤痢感染者の多くは下部消化管内視鏡検査で診断されることが多く、下部消化管内視鏡による肉眼的所見として潰瘍病変を認めるにもかかわらず、糞便直接検鏡検査ではシストのみが同定されるか、または、感度の問題から病原体を同定できない場合も多い。このように、腸管粘膜局所では潰瘍性病変を認めるにもかかわらず、臨床症状が欠如しているような症例に対し、侵襲性アメーバ赤痢としてメトロニダゾールなどのニトロイミダゾール系薬剤を先行治療し、その後シスト駆除薬による追加治療をすべきか、無症候性シストキャリアに対する治療と同様にシスト駆除薬単剤で治療が可能なのか、具体的な治療指針は定められておらず、今後の検討課題である。

## 10. 診断時の注意点、フォローアップと感染予防

先にも示したとおり、アメーバ赤痢は5類感染症に指定されており、診断後7日以内に全例を報告する必要がある。一方、先進国の場合、性交渉など濃厚な接触によってのみ感染拡大が起こるため、家族や職場の同僚など周囲で生活している人への特別な処置は不要である。正式な文献的報告はなされていないものの、東京都感染症情報センターが出した報告 (<http://idsc.tokyo-eiken.go.jp/epid/y2007/tbkj2810/>) によると、侵襲性赤痢アメーバ症を発症した患者周辺で生活する人（家族や同僚）の便検査などの調査では、周辺で生活する人には、10年を超える調査で1例も感染伝播は確認されなかったことから、その後追跡調査を中止している。つまり、通常の生活では赤痢アメーバは伝播しないことがうかがえる。また、アメーバ赤痢発症患者はHIVや梅毒などの合併感染を高頻度に認める<sup>72)</sup>。アメーバ赤痢の診断時に、他の性感染症合併の有無が不明であれば、HIV、梅毒、ウイルス性肝炎を含めた他の性感染症のスクリーニングを行うべきである。また、糞口感染のリスクが高い性交渉を恒常的に行っている可能性が高いため、同じく糞口感染により伝播するA型肝炎への感染リスクが高いことも留意する。HA-IgG抗体を測定し、陰性であれば、A型肝炎ワクチン接種について検討すべきである。

## 11. 結 語

アメーバ赤痢は、性感染症として国内で急速に拡がりをみせている。近年のデータからは、国内のHIV感染者で発展途上国並みの流行を示すだけでなく、non-HIV層にも拡がりつつあることが懸念されている。一方で、感染症診療の専門家以外での認識は低く、顧みられない感染症の1つと考えられている。国内の診断体制は未熟であり、海外では標準的診断方法である糞便抗原検査や血清抗体検査が

現状では診療行為として認められておらず、診断感度に問題のある検査法のみが利用可能である検査体制など、数多くの問題点がある。今後もHIV感染者を中心にデータ解析を継続し、これらの問題点を解決する必要がある。

## 謝辞

本研究は、厚生労働科学研究費補助金（H30-エイズ一般-010）、国立研究開発法人日本医療研究開発機構AMED（18fk0108046）、国立研究開発法人国立国際医療研究センター国際医療研究費（29-2013）からの補助金により、行われた。

**利益相反：**本研究において開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) 実地疫学専門家育成コース. アメーバ赤痢報告数の増加, 2010年~2013年. IASR 35 : 223-224, 2014.
- 2) Ito D, Hata S, Shimizu S, Kobayashi K, Teruya M, Kaminishi M : Amebiasis presenting as acute appendicitis: report of a case and review of Japanese literature. Int J Surg Case Rep 5 : 1054-1057, 2014.
- 3) Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ : Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 8th ed. Philadelphia, PA, Elsevier/Saunders, Vol. 2, p 3047-3058, 2015.
- 4) Hung CC, Wu PY, Chang SY, Ji DD, Sun HY, Liu WC, *et al* : Amebiasis among persons who sought voluntary counseling and testing for human immunodeficiency virus infection: a case-control study. Am J Trop Med Hyg 84 : 65-69, 2011.
- 5) Hung CC, Chang SY, Ji DD : *Entamoeba histolytica* infection in men who have sex with men. Lancet Infect Dis 12 : 729-736, 2012.
- 6) Timsit BL, Deroux A, Lugosi M, Colombe B, Bouillet L : Amoebiasis: may sexual transmission be an underestimated way of contamination ?. Rev Med Interne 39 : 586-588, 2018.
- 7) Escola-Verge L, Arando M, Vall M, Rovira R, Espasa M, Sulleiro E, *et al* : Outbreak of intestinal amoebiasis among men who have sex with men, Barcelona (Spain), October 2016 and January 2017. Eur Surveill 22 : pii : 30581, 2017.
- 8) Watanabe K, Aoki T, Nagata N, Tanuma J, Kikuchi Y, Oka S, *et al* : Clinical significance of high anti-*Entamoeba histolytica* antibody titer in asymptomatic HIV-1-infected individuals. J Infect Dis 209 : 1801-1807, 2014.
- 9) Stauffer W, Abd-Alla M, Ravdin JI : Prevalence and incidence of *Entamoeba histolytica* infection in South Africa

- and Egypt. Arch Med Res 37 : 266-269, 2006.
- 10) Yanagawa Y, Nagata N, Watanabe K, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, *et al* : Increases in *Entamoeba histolytica* antibody-positive rates in human immunodeficiency virus-infected and noninfected patients in Japan: a 10-year hospital-based study of 3,514 patients. Am J Trop Med Hyg 95 : 604-609, 2016.
  - 11) Arroyo-Begovich A, Carabez-Trejo A : Location on chitin in the cyst wall of *Entamoeba invadens* with colloidal gold tracers. J Parasitol 68 : 253-258, 1982.
  - 12) Eichinger D : Encystation of *Entamoeba parasites*. Bioessays 19 : 633-639, 1997.
  - 13) Barwick RS, Uzicanin A, Lareau S, Malakmadze N, Imnadze P, Iosava M, *et al* : Outbreak of amebiasis in Tbilisi, Republic of Georgia, 1998. Am J Trop Med Hyg 67 : 623-631, 2002.
  - 14) Haque R, Mondal D, Kirkpatrick BD, Akther S, Farr BM, Sack RB, *et al* : Epidemiologic and clinical characteristics of acute diarrhea with emphasis on *Entamoeba histolytica* infections in preschool children in an urban slum of Dhaka, Bangladesh. Am J Trop Med Hyg 69 : 398-405, 2003.
  - 15) Blessmann J, Ali IK, Nu PA, Dinh BT, Viet TQ, Van AL, *et al* : Longitudinal study of intestinal *Entamoeba histolytica* infections in asymptomatic adult carriers. J Clin Microbiol 41 : 4745-4750, 2003.
  - 16) Blessmann J, Tannich E. Treatment of asymptomatic intestinal *Entamoeba histolytica* infection. N Engl J Med 347 : 1384, 2002.
  - 17) Okamoto M, Kawabe T, Ohata K, Togo G, Hada T, Katamoto T, *et al* : Amebic colitis in asymptomatic subjects with positive fecal occult blood test results: clinical features different from symptomatic cases. Am J Trop Med Hyg 73 : 934-935, 2005.
  - 18) Watanabe K, Nagata N, Sekine K, Watanabe K, Igari T, Tanuma J, *et al* : Asymptomatic intestinal amebiasis in Japanese HIV-1-infected individuals. Am J Trop Med Hyg 91 : 816-820, 2014.
  - 19) Haque R, Huston CD, Hughes M, Houpt E, Petri WA, Jr : Amebiasis. N Engl J Med 348 : 1565-1573, 2003.
  - 20) Stanley SL, Jr : Amoebiasis. Lancet 361 : 1025-1034, 2003.
  - 21) Shirley DA, Moonah S : Fulminant amebic colitis after corticosteroid therapy: a systematic review. PLoS Negl Trop Dis 10 : e0004879, 2016.
  - 22) Adams EB, MacLeod IN : Invasive amebiasis. I. Amebic dysentery and its complications. Medicine (Baltimore) 56 : 315-323, 1977.
  - 23) Aristizabal H, Acevedo J, Botero M : Fulminant amebic colitis. World J Surg 15 : 216-221, 1991.
  - 24) Ellyson JH, Bezmalinovic Z, Parks SN, Lewis FR, Jr : Necrotizing amebic colitis: a frequently fatal complication. Am J Surg 152 : 21-26, 1986.
  - 25) 園生智弘, 水越幸輔, 下里あゆ子, 梅谷直亨, 寺島裕夫, 岸田由起子, 田村浩一 : 右下腹部痛で発症し, 腸管壊死, 穿孔, 腹腔内出血を繰り返して死亡した劇症型アメーバ症の一例. 通信医学 64 : 213-221, 2012.
  - 26) 関春菜, 森景子, 藤沢一哉, 田中雅美 : 赤痢アメーバ性肝膿瘍と虫垂穿孔を合併した1例. 関東甲信地区医学検査学会講演集 46 : 104, 2010.
  - 27) 古城都, 寺坂勇亮, 三宅亮, 角原敦夫, 川本京子, 松山晋平 : 急性虫垂炎から発症し, 多発性肝膿瘍, 敗血症にて死亡したアメーバ赤痢合併 AIDS 患者の1例. 日本外科感染症学会雑誌 8 : 387-391, 2011.
  - 28) 出井秀幸, 青葉太郎, 加藤岳人, 平松和洋, 柴田佳久, 吉原基 : 虫垂腫瘍を疑い結腸右半切除後にアメーバ性虫垂炎と診断した1例. 日本腹部救急医学会雑誌 37 : 53-56, 2017.
  - 29) 森大輔, 明石道昭, 姉川剛, 北島義彦, 森戸清人, 中村朱, 築地秀典, 山口健太, 小副川晃一, 佐藤清治 : 虫垂炎症状にて発症した劇症型アメーバ性腸炎の1割検例. 診断病理 32 : 88-92, 2015.
  - 30) 中村雅憲, 青葉太郎, 長谷川毅, 福岡達成, 平川俊基, 青松和輝, 青松敬補 : 虫垂炎にて発症したアメーバ性大腸炎の1例. 日本外科系連合学雑誌 39 : 954-958, 2014.
  - 31) Otan E, Akbulut S, Kayaalp C : Amebic acute appendicitis: systematic review of 174 cases. World J Surg 37 : 2061-2073, 2013.
  - 32) Kobayashi T, Watanabe K, Yano H, Murata Y, Igari T, Nakada-Tsukui K, *et al* : Underestimated amoebic appendicitis among HIV-1-infected individuals in Japan. J Clin Microbiol 55 : 313-320, 2017.
  - 33) Orbison JA, Reeves N, Leedham CL, Blumberg JM : Amebic brain abscess; review of the literature and report of five additional cases. Medicine (Baltimore) 30 : 247-282, 1951.
  - 34) Ohnishi K, Murata M, Kojima H, Takemura N, Tsuchida T, Tachibana H : Brain abscess due to infection with *Entamoeba histolytica*. Am J Trop Med Hyg 51 : 180-182, 1994.
  - 35) Petri WA, Haque R : *Entamoeba histolytica* brain abscess. Handb Clin Neurol 114 : 147-152, 2013.
  - 36) Watanabe K, Gatanaga H, Escueta-de Cadiz A, Tanuma J, Nozaki T, Oka S : Amebiasis in HIV-1-infected Japanese men: clinical features and response to therapy. PLoS Negl Trop Dis 5 : e1318, 2011.

- 37) Duggal P, Haque R, Roy S, Mondal D, Sack RB, Farr BM, *et al* : Influence of human leukocyte antigen class II alleles on susceptibility to *Entamoeba histolytica* infection in Bangladeshi children. *J Infect Dis* 189 : 520–526, 2004.
- 38) Duggal P, Guo X, Haque R, Peterson KM, Ricklefs S, Mondal D, *et al* : A mutation in the leptin receptor is associated with *Entamoeba histolytica* infection in children. *J Clin Invest* 121 : 1191–1198, 2011.
- 39) Mackey-Lawrence NM, Guo X, Sturdevant DE, Virtaneva K, Hernandez MM, Houpt E, *et al* : Effect of the leptin receptor Q223R polymorphism on the host transcriptome following infection with *Entamoeba histolytica*. *Infect Immun* 81 : 1460–1470, 2013.
- 40) Marie CS, Verkerke HP, Paul SN, Mackey AJ, Petri WA, Jr : Leptin protects host cells from *Entamoeba histolytica* cytotoxicity by a STAT3-dependent mechanism. *Infect Immun* 80 : 1934–1943, 2012.
- 41) Haque R, Ali IM, Sack RB, Farr BM, Ramakrishnan G, Petri WA, Jr : Amebiasis and mucosal IgA antibody against the *Entamoeba histolytica* adherence lectin in Bangladeshi children. *J Infect Dis* 183 : 1787–1793, 2001.
- 42) Korpe PS, Liu Y, Siddique A, Kabir M, Ralston K, Ma JZ, *et al* : Breast milk parasite-specific antibodies and protection from amebiasis and cryptosporidiosis in Bangladeshi infants: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 56 : 988–992, 2013.
- 43) Gilchrist CA, Petri SE, Schneider BN, Reichman DJ, Jiang N, Begum S, *et al* : Role of the gut microbiota of children in diarrhea due to the protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. *J Infect Dis* 213 : 1579–1585, 2016.
- 44) Marie C, Petri Jr WA : Regulation of virulence of *Entamoeba histolytica*. *Annu Rev Microbiol* 68 : 493–520, 2014.
- 45) Gathiram V, Jackson TF : A longitudinal study of asymptomatic carriers of pathogenic zymodemes of *Entamoeba histolytica*. *S Afr Med J* 72 : 669–672, 1987.
- 46) Irušen EM, Jackson TF, Simjee AE : Asymptomatic intestinal colonization by pathogenic *Entamoeba histolytica* in amebic liver abscess: prevalence, response to therapy, and pathogenic potential. *Clin Infect Dis* 14 : 889–893, 1992.
- 47) Ngobeni R, Samie A, Moonah S, Watanabe K, Petri WA, Jr, Gilchrist C : *Entamoeba* species in South Africa: correlations with the host microbiome, parasite burdens, and first description of *Entamoeba bangladeshi* outside of Asia. *J Infect Dis* 216 : 1592–1600, 2017.
- 48) Watanabe K, Gilchrist CA, Uddin JM, Burgess SL, Abhyankar MM, Moonah SN, *et al* : Microbiome-mediated neutrophil recruitment via CXCR2 and protection from amebic colitis. *PLoS Pathog* 18 : e1006513, 2017.
- 49) Burgess SL, Saleh M, Cowardin CA, Buonomo E, Noor Z, Watanabe K, *et al* : Role of serum amyloid A, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and bone marrow granulocyte-monocyte precursor expansion in segmented filamentous bacterium-mediated protection from *Entamoeba histolytica*. *Infect Immun* 84 : 2824–2832, 2016.
- 50) Burgess SL, Petri WA, Jr : The intestinal bacterial microbiome and *E. histolytica* infection. *Curr Trop Med Rep* 3 : 71–74, 2016.
- 51) Burgess SL, Buonomo E, Carey M, Cowardin C, Naylor C, Noor Z, *et al* : Bone marrow dendritic cells from mice with an altered microbiota provide interleukin 17A-dependent protection against *Entamoeba histolytica* colitis. *mBio* 5 : e01817, 2014.
- 52) Shaulov Y, Shimokawa C, Trebicz-Geffen M, Nagaraja S, Methling K, Lalk M, *et al* : *Escherichia coli* mediated resistance of *Entamoeba histolytica* to oxidative stress is triggered by oxaloacetate. *PLoS Pathog* 14 : e1007295, 2018.
- 53) Varet H, Shaulov Y, Sismeiro O, Trebicz-Geffen M, Legendre R, Coppee JY, *et al* : Enteric bacteria boost defences against oxidative stress in *Entamoeba histolytica*. *Sci Rep* 8 : 9042, 2018.
- 54) Kiro H, Nibret E, Munshea A, Kerisew B, Adal M : Prevalence of intestinal protozoan infections among individuals living with HIV/AIDS at Felegehiwot Referral Hospital, Bahir Dar, Ethiopia. *Int J Infect Dis* 35 : 80–86, 2015.
- 55) Abdollahi A, Saffar H, Saffar H, Sheikhabaei S, Rasoulnejad M : Is the evaluation of *Entamoeba histolytica* infection in HIV-positive patients of any clinical significance ? *Acta Med Iran* 53 : 46–50, 2015.
- 56) Samie A, Barrett LJ, Bessong PO, Ramalivhana JN, Mavhandu LG, Njaya M, *et al* : Seroprevalence of *Entamoeba histolytica* in the context of HIV and AIDS: the case of Vhembe district, in South Africa's Limpopo province. *Ann Trop Med Parasitol* 104 : 55–63, 2010.
- 57) Ortiz-Castillo F, Salinas-Aragon LE, Sanchez-Aguilar M, Tapia-Perez JH, Sanchez-Reyna M, Pierdant-Perez M, *et al* : Amoebic toxic colitis: analysis of factors related to mortality. *Pathog Glob Health* 106 : 245–248, 2012.
- 58) Asgharpour A, Gilchrist C, Baba D, Hamano S, Houpt E : Resistance to intestinal *Entamoeba histolytica* infection is conferred by innate immunity and Gr-1+ cells. *Infect Immun* 73 : 4522–4529, 2005.
- 59) Moran P, Ramos F, Ramiro M, Curiel O, Gonzalez E, Valadez

- A, *et al* : Infection by human immunodeficiency virus-1 is not a risk factor for amebiasis. *Am J Trop Med Hyg* 73 : 296–300, 2005.
- 60) Jessurun J, Barron-Rodriguez LP, Fernandez-Tinoco G, Hernandez-Avila M : The prevalence of invasive amebiasis is not increased in patients with AIDS. *AIDS* 6 : 307–309, 1992.
- 61) Hsu MS, Hsieh SM, Chen MY, Hung CC, Chang SC : Association between amebic liver abscess and human immunodeficiency virus infection in Taiwanese subjects. *BMC Infect Dis* 8 : 48, 2008.
- 62) Wu KS, Tsai HC, Lee SS, Liu YC, Wann SR, Wang YH, *et al* : Comparison of clinical characteristics of amebic liver abscess in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected patients. *J Microbiol Immunol Infect* 41 : 456–461, 2008.
- 63) Kobayashi S, Yanagawa Y, Watanabe K : Clinical diagnosis and therapy for fulminant amoebiasis. *J Jpn Soc Intensive Care Med* 22 : 184–185, 2015.
- 64) Saidin S, Othman N, Noordin R : Update on laboratory diagnosis of amoebiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 38 : 15–38, 2019.
- 65) Yanagawa Y, Watanabe K, Nagata N, Tsukui-Nakada K, Kobayashi S, Nozaki T, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S : Diagnostic accuracy of amebic colitis by colonoscopy. Poster presentation at 65th Annual Meeting of American Society of Tropical Medicine & Hygiene P-547, 2016.
- 66) Nagata N, Shimbo T, Sekine K, Tanaka S, Niikura R, Mezaki K, *et al* : Combined endoscopy, aspiration, and biopsy analysis for identifying infectious colitis in patients with ileocecal ulcers. *Clin Gastroenterol Hepatol* 11 : 673–680 e2, 2013.
- 67) Bope ET, Hellerman RD : *Conn's Current Therapy* 2017. 69th ed. Philadelphia, Saunders, pp 77–79, 2017.
- 68) Fotedar R, Stark D, Beebe N, Marriott D, Ellis J, Harkness J : Laboratory diagnostic techniques for *Entamoeba* species. *Clin Microbiol Rev* 20 : 511–532, table of contents, 2007.
- 69) 渡辺恒二 : 血清抗赤痢アメーバ抗体検査 : 潜伏性赤痢アメーバ持続感染者スクリーニングとしての可能性. *IASR* 37 : 248–249, 2016.
- 70) Chavez-Tapia NC, Hernandez-Calleros J, Tellez-Avila FI, Torre A, Uribe M : Image-guided percutaneous procedure plus metronidazole versus metronidazole alone for uncomplicated amoebic liver abscess. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 : CD004886, 2009.
- 71) Watanabe K, Petri WA, Jr : AMEBIASIS. *Conn's Curr Ther* 2019. pp 513–515, 2019.
- 72) Nagata N, Shimbo T, Akiyama J, Nakashima R, Nishimura S, Yada T, *et al* : Risk factors for intestinal invasive amebiasis in Japan, 2003–2009. *Emerg Infect Dis* 18 : 717–724, 2012.