

2020年10月28日

赤痢アメーバ抗原検査の臨床活用に関して

一般社団法人 日本臨床微生物学会 理事長 舘田 一博

一般社団法人 日本臨床微生物学会 感染症領域新規検査検討委員会

三嶋 廣繁（委員長）、柳原 克紀（副委員長）、石井 良和、大楠 清文、

大塚 喜人、大曲 貴夫、川村 英樹、國島 広之、鈴木 広道、

中村 竜也、細川 直登、柳沢 英二

1) 背景

アメーバ赤痢は、原虫である赤痢アメーバ *Entamoeba histolytica* が引き起こす感染症であり、本邦では感染症法で5類感染症に指定され全数報告が義務となる。その報告件数は年々増加傾向にあり、2000年には400件に満たなかったが、2013年には1,000件を突破しており¹⁾、適切な検査と治療が強く求められている。

赤痢アメーバは感染者の10~20%がアメーバ赤痢を発症し²⁾、その多くは下痢、粘血便、テネスマス等の腸管アメーバ症を呈すが、一部は腸管の赤痢アメーバが血流によって臓器に運ばれ、肝膿瘍等の腸管外アメーバ症を引き起こすことが知られている。

本邦における赤痢アメーバの診断基準としては、検体中の赤痢アメーバの確認（直接検鏡法）、血中の抗赤痢アメーバ抗体の検出（抗体検出法）、赤痢アメーバDNAの検出（核酸検査法）、赤痢アメーバ抗原の検出（抗原検査法）となるが、その中でも現在保険収載されている方法は直接検鏡法と抗体検出法である。しかし、抗体検出法で唯一保険収載されていた検査試薬が2017年末に製造中止となったことから、臨床現場では直接検鏡法に大きく頼らざるを得ない状況である。事実、2017年まで増加傾向にあったアメーバ赤痢発生報告数が、2018年には急激な減少に転じており、この期間にアメーバ赤痢に対する大規模な感染対策の実施はないため、抗体検査試薬の販売中止が報告数の減少に関与していることが懸念されている³⁾。このように、検査法の選択肢が減ったことで未診断患者の増加が強く懸念されるため、臨床現場では新たな検査試薬が求められていた。

このような状況のなか、本邦において、赤痢アメーバ抗原検査試薬が新規に薬事承認された。この検査試薬は今後保険収載され、臨床現場でも使用可能になると想定される。そこで、この新しい検査法が効果的に、且つ適切に活用されるよう、以下に抗原検査試薬の概説を述べるとともに、実際の臨床現場における使用の指針を述べる。

2) 抗原検査試薬の概説

本邦で薬事承認された赤痢アメーバ抗原検査試薬は、酵素免疫測定法を原理としたイムノクロマト法によるもので、2017年にFDA（アメリカ食品医薬品局）の認可を受けている。新鮮便及び保存便（凍結便を含む）を検体として、栄養型赤痢アメーバ *E. histolytica* に発現が見られるアドヘシンを検出し、約30分で検査が可能である⁴⁾。同じ *Entamoeba* 属で、

非病原性ではあるが *E. histolytica* と形態学的な鑑別が難しい *E. dispar* との交差反応は見られず、その他の腸管内寄生性原虫である *Giardia* 属や *Cryptosporidium* 属等との交差反応性も確認されていない⁴⁾。本邦において実施された、臨床症状から赤痢アメーバ感染を疑われる患者検体 317 例を対象とした臨床性能試験の結果では、PCR 法との陽性一致率は 53.8%、陰性一致率は 100%であった⁵⁾。また、赤痢アメーバの形態別での検鏡検査との比較では、栄養型赤痢アメーバのみが確認された検体では感度 100%、栄養型とシスト型赤痢アメーバが混在する検体では 75%、シスト型のみ確認された検体では 20%となっている⁵⁾。

3) 赤痢アメーバ抗原検査試薬の臨床現場における適切な使用法について

3-1) 本抗原検査試薬で対象となる患者について

シスト型赤痢アメーバに汚染された飲用水や食物を介して、または性的接触を介して感染すると、通常栄養型赤痢アメーバとして大腸に寄生するが、その一部は大腸上皮細胞を傷害することで腸管アメーバ症を呈する。この時患者の新鮮便を用いて検鏡した場合、活発に運動する栄養型が検出される。その一方、シスト型のまま無症候性慢性持続感染者となる場合もあり、赤痢アメーバに感染したからと言って必ずしも症状が現れるわけではない。前述したように、本検査は栄養型赤痢アメーバのアドヘシンを検出し、栄養型が存在する検体において感度は高い一方、シスト型のみが検出された検体では感度が 20%程度と低い。以上のことから、本検査試薬は臨床症状で腸管症状を呈する患者に対して用いるべきである。

腸管症状としては粘血便、下痢、テネスマス、排便時下腹部疼痛などがあり、粘血便が最も多く見られる⁶⁾。下痢の主訴は患者の主観によって大きく左右されることも多いため、便の状態の客観的指標である Bristol Stool Scale を用いて Bristol Score 5～7 の便を下痢と判断し、その検体を用いて検査を実施することを推奨する。また、本検査試薬ではヒト血液の含有量が検体の 40%以下であれば結果に影響は認められないとしているが⁴⁾、粘血便を検体として使用する場合は多量の血液が含まれる可能性もあるため、検査に用いる検体には十分注意が必要である。

3-2) 直接検鏡法と抗原検査法の臨床的意義について

本抗原検査試薬の情報を元に、直接検鏡法との比較を表 1 にまとめた。直接検鏡法は便検体に加え、膿瘍穿刺液等から直接栄養型、シスト型、両方の赤痢アメーバを検出できるため広く赤痢アメーバの検査に使用できる利点がある一方、患者背景によっては非病原性の *E. dispar* との鑑別ができないために診断が確定できない場合がある。また直接検鏡法は、本抗原検査試薬での臨床試験においては PCR との一致率は非常に高かったが、便検体での検出感度は一般的に低く、25~60%という報告もあり⁷⁾、検体採取から検査までの時間や、臨床検査技師の経験の有無などによっても大きく影響を受けると考えられるため、全ての施設において高い感度で検出できるとは限らないことに注意が必要である。一方、本抗原検査では、便検体の栄養型赤痢アメーバを検出することから、アメーバ赤痢で特に腸管アメーバ症を疑う場合での使用において有用であり、免疫クロマト法で検査が簡便である一方、シスト型では感度が低いため、腸管症状を呈していない患者には臨床的意義が低いと考えられる。

以上のことから、抗原検査は全てのアメーバ赤痢の診断に有用というものではないため、これまでと同様に直接検鏡法も活用することになりはなく、この新たな検査方法と従来の直接検鏡法を適切に組み合わせることで、より正確なアメーバ赤痢の診断が可能になると考えられる。

表 1：直接検鏡法と抗原検査試薬の比較

	直接検鏡法	抗原検査試薬
検出対象	病原体	抗原 (<i>E. histolytica</i> アドヘシン)
所要時間	数分～数時間 (集嚢子や染色の有無による) 連続 3 日間程度実施を推奨	約 30 分
検体	新鮮便または膿瘍穿刺液など (採取後 1-2 時間以内)	新鮮便または保存便
PCR 法との陽性一致率	92.3%	53.8% ただし直接検鏡法との相関性は 栄養型 100%, 栄養型+シスト型 75% シスト型 25%
PCR 法との陰性一致率	99.7%	100%
シスト型の検出	可	不可
非病原性の <i>E. dispar</i> との鑑別	不可	可
熟練した検査技術	要	不要

4) 診療体制構築に関する今後の展望について

今回、臨床現場で抗原検査法が追加されることで、赤痢アメーバの診断と治療がより迅速に、適切に行われることに繋がると考えられるが、さらに感度の良い核酸検査や、血液で検査可能な抗体検査についても、今後検査試薬の開発が期待される。

文献

- 1) 発生動向調査年別報告数一覧 (全数把握) 五類感染症. 国立感染症研究所.
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/ydata/9010-report-ja2018-30.html> 2020年8月26日現在
- 2) 感染症法に基づくアメーバ赤痢の届出状況、2014年～2019年 (2020年6月3日時点報告分). 国立感染症研究所.

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/entamoeba-histolytica-m/entamoeba-histolytica-idwrs/9653-amebiasis-200604.html> 2020年8月26日現在

- 3) 渡辺 恒二, 柳川 泰昭, 脇本 優司. 2019. 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. 日本エイズ学会誌 21: 132-142.
- 4) E. HISTOLYTICA QUIK CHEK Package Insert. Issued: 2017/10
- 5) 赤痢アメーバ QUIK CHEK 国内臨床試験成績. アボット ダイアグノスティクス メディカル株式会社 社内資料. 2020年8月26日付
- 6) 清田 浩, 石地 尚興, 岸本 寿男, 他. 2017. 性感染症 診断・治療 ガイドライン 2016. 第2部 疾患別診断と治療 17 赤痢アメーバ症. 日本性感染症学会誌 第27巻 第1号 Supplement:120-123
- 7) Rashidul Haque, M. B., Ph. D., Christopher D. Huston, M. D., Molly Hughes, M. D., et al. 2003. N. Engl. J. Med. 348:1565-1573.

【参考資料】アボット ダイアグノスティクス メディカル株式会社より提供

赤痢アメーバ QUIK CHEK 国内臨床試験成績

【一般的名称及び製品名など】

赤痢アメーバ抗原キット「赤痢アメーバ QUIK CHEK」

体外診断用医薬品、承認番号 30200EZ00054000、承認年月日 令和2年8月7日

【使用目的】

糞便中の赤痢アメーバ抗原の検出（赤痢アメーバ感染の診断の補助）

【国内臨床試験成績】

- (1) PCR 法を基準として、当該抗原検査試薬による結果と検鏡検査による結果とでそれぞれ相関性を検討した。

		PCR 法		合計
		陽性	陰性	
抗原検査試薬	陽性	7	0	7
	陰性	6	304	310
合計		13	304	317

陽性一致率 53.8% (7/13 例)

陰性一致率 100% (304/304例)

全体一致率 98.1% (311/317 例)

		PCR 法		合計
		陽性	陰性	
検鏡検査	陽性	12	1	13
	陰性	1	303	304
合計		13	304	317

陽性一致率 92.3% (12/13 例)

陰性一致率 99.7% (303/304 例)

全体一致率 99.4% (315/317 例)

当該抗原検査試薬とPCR法との陽性一致率は53.8%であり、検鏡検査とPCR法との92.3%に比べ低い結果であった。

(2) 当該抗原検査試薬と検鏡検査との相関性を検討した。

		検鏡検査					寄生虫未検出	合計
		赤痢アメーバ			非赤痢アメーバ			
		栄養型	栄養型 + シスト型	シスト型	非病原性アメーバ	その他寄生虫		
抗原検査試薬	陽性	3	3	1	0	0	0	7
	陰性	0	1	4	1	10	294	310
合計		3	4	5	1	10	294	317
		12			305			317

Entamoeba の形態により当該抗原検査試薬の検査感度を比較すると、栄養型では100% (3/3)、栄養型+シスト型で75% (3/4)、シスト型で20% (1/5) であり、当該抗原検査試薬は栄養型 *E. histolytica* を含む糞便に対しては比較的高感度であった。一方、シスト型 *E. histolytica* のみを含む糞便に対しては十分な感度が得られない可能性が考えられた。