

2025 年 10 月 22 日

一般社団法人	日本エイズ学会	理事長	杉浦 互
	日本寄生虫学会	理事長	丸山 治彦
一般社団法人	日本熱帯医学会	理事長	山城 哲
一般社団法人	日本感染症学会	理事長	松本 哲哉
一般社団法人	日本臨床微生物学会	理事長	松本 哲哉

血清赤痢アメーバ抗体検査薬の適正使用について

1. 背景

アメーバ赤痢は、腸管寄生性原虫である赤痢アメーバ (*Entamoeba histolytica*) によって引き起こされる感染症である。感染者から排出されたシスト型赤痢アメーバは、環境中でも長期生存が可能である。そのため、インフラが未発達で、水や食物が糞便によって汚染されやすい発展途上国で、高度に蔓延している。一方、本邦ではヒトから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指摘されている。感染症法では全症例の報告が義務となる五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¹⁾、発展途上国への渡航者に加え、国内感染例の増加が顕著である²⁾。

赤痢アメーバは感染者の 10～20%がアメーバ赤痢を発症し、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³⁾。

本邦におけるアメーバ赤痢の診断基準は、『顕微鏡下での病原体の検出 (便、または、病変部)』『ELISA 法による病原体の抗原の検出(便、または、病変部)』『PCR 法による病原体の遺伝子の検出(便、または、病変部)』『イムノクロマト法による病原体の抗原の検出 (便)』『抗体の検出 (血清)』である⁴⁾。その中で、保険収載されている検査は、『顕微鏡下での病原体の検出』『イムノクロマト法による病原体の抗原の検出』『抗体の検出』の 3 検査である。国内の血清抗体検査について、2017 年までは、『アメーバスポット IF (シスメックス・ビオメリュー社)。以下、「販売中止品」という。』が、保険適用の検査として、登録衛生検査所や医療施設で使用されてきた。しかし、2017 年末に、同試薬が製造中止になって以降、本邦では、血清抗体検査が実施できず、アメーバ赤痢の確定診断が困難な状況が続いている。また、販売中止品の供給終了の影響は、臨床現場のみならず、アメーバ赤痢の国内疫学にも大きな影響を与えている⁵⁾。このように、血清抗体検査が利用できなくなったことで未診断患者の増加が強く懸念されるため、4 学会が中心となり、臨床現場では血清抗体検査試薬が再び利用可能になることを要望してきた。

このような状況のなか、本邦において、血清抗体検査試薬『赤痢アメーバ抗体 ELISA-IBL(株式会社免疫生物研究所)。以下、「本品」という。』が 2024 年 2 月に新たに薬事承認され、2025 年 11 月 1 日より、保険診療での検査が可能となる見込みである。当該試薬が効果的、且つ、適切に臨床現場で利用されるよう、以下に本品の概説を述べるとともに、実際の臨床現場における血清抗体検査による診断指針を述べる。

2. 本品の概説

本品は、ELISA（Enzyme-linked Immunosorbent Assay、酵素免疫測定）法により血清検体中の赤痢アメーバ抗体を検出するキットである。本品は2017年に供給が終了した販売中止品の代替品として開発され、2024年2月に薬事承認された。薬事申請時性能試験（判定一致率試験）では、過去に販売中止品で測定され、抗体価が算出されている保存血清120検体を用いて、販売中止品との判定一致率が評価されている。試験成績は、陽性一致率92.5%、陰性一致率87.5%、全体一致率96.9%であり、販売中止品の代替が可能であることが確認されている。

3. 本品の臨床的な位置づけ

1) 本品の保険適用前の診療フローについて

アメーバ赤痢の臨床像は多彩で、病型により異なる症候を呈する。主な病型は、アメーバ性大腸炎、アメーバ性肝膿瘍、劇症型アメーバ赤痢であり、これらをアメーバ赤痢と呼ぶ。以下に各病型の概要を示す。

<アメーバ性大腸炎>

アメーバ性大腸炎は、重症例では激しい下痢や粘血便、しぶり腹が特徴的で、緊急での入院を要する場合も少なくない。一方、軽症例は2週間以上の長引く下痢を呈する。激しい下痢や粘血便を伴う症例では、既存の糞便検査（検鏡・抗原検査）で、病原体を同定することにより、確定診断となる。一方、慢性下痢症は、糞便中に栄養型を排出せず、シストも断続的にしか排出しないことから、糞便検査（検鏡・抗原検査）が、偽陰性となり易い。また、臨床所見からは、潰瘍性大腸炎との鑑別が困難で、未診断のまま長期化や重症化する例も散見されるため、早期の確定診断が必要である^{6),7)}。

<アメーバ性肝膿瘍>

アメーバ性肝膿瘍は、長引く発熱や乾性咳嗽がみられるが特徴的な症候に乏しく、診断までに時間を要することが多い。不明熱精査目的の腹部造影CTや超音波検査により、肝腫瘍が確認されるものの、非アメーバ性（細菌性）との鑑別はできない。このような場合、診断目的で、穿刺・ドレナージが実施される。アメーバ性肝膿瘍では、穿刺膿の肉眼的所見はアンチョビペースト様と呼ばれ特徴的であるが、その成分は好中球主体であり、直接検鏡による赤痢アメーバの同定は難しく、確定診断に至らない場合が多い。穿刺膿の培養検査による細菌性肝膿瘍の除外に加え、メトロニダゾール等の抗原虫薬による治療的診断を行うが、細菌性肝膿瘍が完全に否定されるまでは、広域抗菌スペクトルの抗菌薬が併用される。

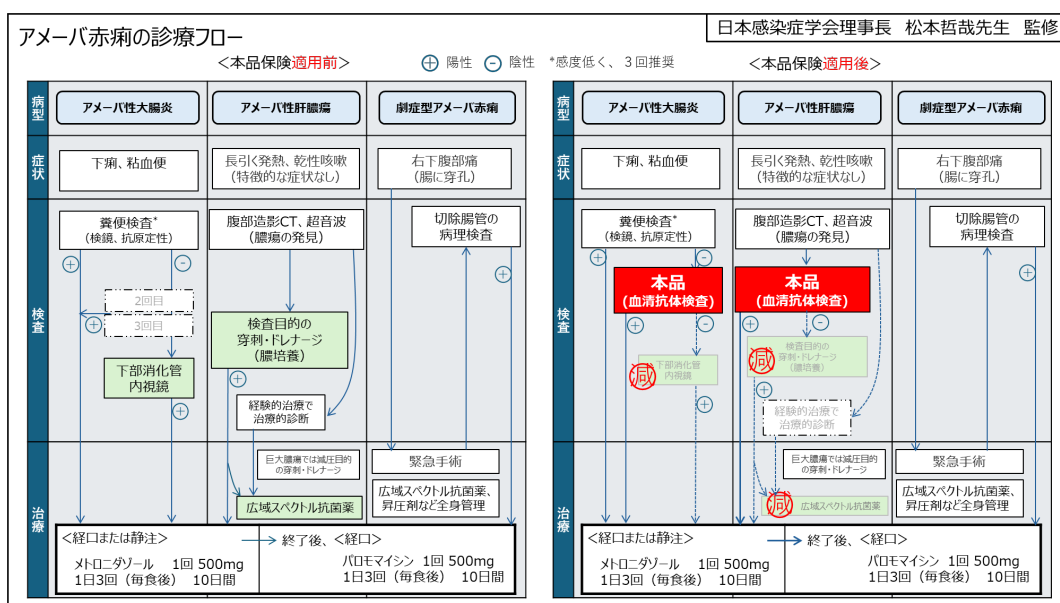
<劇症型アメーバ赤痢>

劇症型アメーバ赤痢は、赤痢アメーバが大腸粘膜から漿膜側に進展し、腹腔内への穿孔を来したしたことによる大腸穿孔性の細菌性腹膜炎を発症する病態である。他原因による腸管穿孔との鑑別は極めて困難であり、メトロニダゾール等の抗赤痢アメーバ活性を持つ抗菌薬が未投与の場合には、穿孔部の腸管切除や、細菌性腹膜炎に対する広域スペクトルの抗菌薬の投与を行ったとしても、大腸穿孔を繰り返し、

致死的となる。剖検例での診断例を含め、腸管切除標本の病理検査により診断されることが多い⁸⁾。

2) 本品の保険適用後の診療フローについて

販売中止品が利用可能であった 2017 年以前の各種ガイドラインにおいては、アメーバ性大腸炎及びアメーバ性肝膿瘍の病型に対して、血清抗体検査薬が診断目的で利用可能であることが示されていた。一方で、販売中止品の供給終了に伴い、ガイドライン上では、「保険適用された利用可能な血清抗体検査薬は無い」旨の記載に修正されているのが現状である。そこで、アメーバ赤痢の診療における血清抗体検査（本品）の臨床的な位置づけについて、改めて以下に標準的な診療フローを示す。



＜アメーバ性大腸炎＞

アメーバ性大腸炎については、前述の通り、糞便検査（検鏡・抗原検査）で陽性が確認された場合、確定診断となる。一方、糞便検査は偽陰性の頻度が高いことが指摘されており、見逃しによる症状の遷延や重症化が課題であった。下部消化管内視鏡検査により、潰瘍部からの生検病理検査での診断も可能であるが、正診率は低く、患者への負担も大きい。糞便検査に加えて、本品による血清抗体検査を実施することで、糞便検査により診断されない症例も、早期診断が可能となる。適正な血清抗体検査の使用により、繰り返しの糞便検査や下部消化管内視鏡検査の実施は減少することが、見込まれる。

＜アメーバ性肝膿瘍＞

アメーバ性肝膿瘍では、前述の通り、腹部造影 CT や超音波などの画像検査により肝膿瘍が確認されるものの確定診断が難しい。血清抗体検査（本品）の保険適用により、簡便に確定診断が可能となる。アメーバ性肝膿瘍では、切迫破裂が疑われる例を除き、治療目的のドレナージは不要であるため、穿刺・ドレナージの実施件数は大幅に減少することが、見込まれる。

＜劇症型アメーバ赤痢＞

劇症型アメーバ赤痢では、前述の通り、腸管切除標本の病理検査で診断が確定する。大腸穿孔性腹膜炎を呈する患者で、術前または術後に本品による血清抗体検査が可能になることで、病理検査結果が判明する前に確定診断が得られる（早期診断に寄与する）可能性はあるが、稀な病態であり、血清抗体検査の診断における有用性は、示されていない。

4. 販売中止品との違いについて

本品は、販売中止品の代替品として開発されたものであり、両者ともに血清抗体検査薬に分類されるものであるが、販売中止品は「抗体価の測定」を、本品は「抗体の検出」をすることでアメーバ赤痢の確定診断に用いられる。両者の使用方法等の違いについて下表にまとめた。

	販売中止品 ⁹⁾	本品 ¹⁰⁾
使用目的	血清中赤痢アメーバ抗体価の測定	血清中の赤痢アメーバ抗体の検出（赤痢アメーバ感染の診断の補助）
測定原理	IFA 法 （間接蛍光抗体法）	ELISA 法 （酵素免疫測定法）
検体の処理方法	PBS を用いて血清を 1:50 に希釈する。さらに 1:100、1:200、1:400…の希釈液を作製する。	測定に用いる検体を全て希釈用緩衝液で 101 倍に希釈する。
反応条件	一次反応：37℃、30 分 二次反応：37℃、30 分	一次反応：37℃、60 分 二次反応：20～25℃、30 分 発色反応：20～25℃：15 分
使用機器	蛍光顕微鏡	マイクロプレートリーダー
判定方法	① 陰性コントロールをチェックする。赤痢アメーバは赤く発色し、蛍光は認められない。 ② 赤痢アメーバ全体に、又は細胞質膜の部分に、強度の蛍光が認められた場合は、陽性。 ③ 陰性コントロールと同様に蛍光が認められないものは、陰性（まれに 1:50 の希釈にて赤痢アメーバの膜の部分に軽度で不規則な蛍光がみられることがあるが、	測定によって得られた吸光度を下式に代入し、判定単位（NTU）を求める。 判定単位 (NTU) $= \frac{\text{検体の平均吸光度}}{\text{カットオフコントロールの平均吸光度}} \times 10$ 算出した判定単位（NTU）を次の判定基準に照らし合わせて、陽性・判定保留・陰性を判定する。 【陽性】11.5NTU より大きい

	このような場合は、陰性)。 ④ 血清の抗体価は、陽性を示した最大希釈倍率の逆数。 ⑤ 血清抗体価≤ 50の場合は、通常赤痢アメーバ感染とはみなさない。 ⑥ 血清抗体価≥ 100の場合は、赤痢アメーバ感染と考えられる。 ⑦ 感染初期には、血清抗体価が急激に上昇し、その後安定。治療により、抗体価の上昇がみられることがある。	【判定保留】 8.5 NTU 以上かつ 11.5 NTU 以下 【陰性】 8.5 NTU より小さい 判定保留とした場合には 2～4 週間後に新鮮な検体を用いて再測定することが推奨される。再検査によって判定結果が再び判定保留となった場合には陰性とする。 ※使用の際は電子添文にて最新の情報を確認すること。
--	---	--

文献

- 1) 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.
- 2) Ishikane M, et al. Epidemiology of Domestically Acquired Amebiasis in Japan, 2000-2013. Am J Trop Med Hyg. 2016. 94:1008-14.
- 3) Haque R, et al. Amebiasis. N Engl J Med. 2003. 348:1565-73.
- 4) 厚生労働省. 感染症法に基づく医師及び獣医師の届け出について (アメーバ赤痢). <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-01.html>
- 5) 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) .国立健康危機管理研究機構.
- 6) 岩下明德, 他. 大腸アフタ様病変の病理組織学的検索. 胃と腸. 1993. 28:385-95.
- 7) 川合寛, 他. 大腸内視鏡検査により診断のついたアメーバ性大腸炎の 1 例. 病原微生物検出情報 (IASR). 2016. 37:243-45.
- 8) 国立健康危機管理研究機構.赤痢アメーバ・リファレンス (2024 年 12 月更新) .
- 9) 体外診断用医薬品電子添文 (アメーバスポット IF、第 4 版、シスメックス・バイオメリユー)
- 10) 体外診断用医薬品電子添文 (赤痢アメーバ抗体 ELISA-IBL、第 2 版、株式会社免疫生物研究所)

【参考資料】株式会社免疫生物研究所より提供

販売中止品との判定一致率試験成績

<製品情報>

販売名 : 赤痢アメーバ抗体 ELISA-IBL
一般的名称 : 赤痢アメーバ抗体キット
承認番号 : 30600EZX00007000
承認年月日 : 2024 年 2 月 28 日
使用目的 : 血清中の赤痢アメーバ抗体の検出（赤痢アメーバ感染の診断の補助）

<判定一致率試験結果>

本品 1 ロットを用いて、販売中止品により陰性・陽性の判定が付いた保存血清 120 検体を測定し、本品の診断感度（陽性一致率）及び特異度（陰性一致率）を求めた。

		販売中止品		
		陽性	陰性	計
本品	陽性	49	2	51
	判定保留	3	0	3
	陰性	4	62	66
	計	56	64	120

販売中止品における判定は、販売中止品の判定方法に従い、血清の抗体価 x100 未満を陰性、抗体価 x100 以上を陽性としている。販売中止品で陰性として判定された 64 検体のうち、本品と判定が一致した検体は 62 検体あり、判定結果が一致しなかった検体は 2 検体（本品で陽性 2 検体）あった。また、販売中止品で陽性として判定された 56 検体のうち、本品と判定が一致した検体は 49 検体あり、判定結果が一致しなかった検体は 7 検体（本品で陰性 4 検体、判定保留が 3 検体）あった。

なお、診断感度、特異度及び一致率を算出すると次の結果となった。

全体一致率 : 92.5%
診断感度（陽性一致率） : 87.5%
診断特異度（陰性一致率） : 96.9%

販売中止品で陽性かつ本品で非陽性の 7 検体のうち、6 検体については、販売中止品で非常に低力価（抗体価 x100）で陽性と判定された検体であった。抗体価の低い検体（x200 以下）では、一部両法で判定結果が一致しないものが存在したが、抗体価の高い検体（x400 以上）ではこういった現象は見られなかった。