

特別講演1

肺結核の画像～呼吸器画像の基本～

伊藤 春海（福井大学高エネルギー医学研究センター）

1. 肺の画像診断技術

【肺 HRCT 誕生】

肺 HRCT の誕生は 1980 年台前半である。それまでは、胸部単純写真と通常断層写真が主流であった。胸部 CT は、頭腹部より遅れて使われたが、画質の限界から、肺疾患に利用する意義については、多くの臨床医が懐疑的であった。それを打破したのが、側頭骨用に開発された、高解像度の新しい CT 技術であった。それは、骨と空気という、密度差の大きい臓器の特徴を生かしたものである。我々は、側頭骨同様に密度差の大きい肺（肺動脈領域に対する肺血管など）に着目し、臨床研究を開始した。肺 HRCT は、当時の我が国の呼吸器科医の強い関心を惹いた。大きな成果を挙げた疾患は、肺結核、サルコイドーシス、びまん性汎細気管支炎、蜂巣肺を持つ慢性肺線維症等の通常肺疾患であり、それまでの胸部 X 線写真による読影技術の体系が、世界的な広がりの中で変わった。

【デジタル X 線像の開発と進歩】

肺 HRCT 同様、アナログ胸部写真からデジタル胸部 X 線像への変革も重要である。新 X 線検出器である CR、次いで FPD（フラット パネル ディテクター）が開発され、それに適切な画像処理技術を加えることにより、肺野から骨性胸郭に亘る密度差の大きい、胸部の各構造の描出能が向上し、観察盲点になり易い肺野の範囲が減少した。この特徴は、肺野の何処にでも発症し得る、肺結核や肺癌の検出能がアナログ胸部写真時代より向上したことを意味する。

2. 肺結核の画像診断学小史

我が国に於ける肺結核の画像診断の基本コンセプトは、Radiologic-Anatomic-Pathologic Correlation (RAP-C) である。この考え方のルーツは、我々が文献として参照し得る 1940 年台にある。そこでは、胸部 X 線写真、肺標本スライス X 線像、同トレース図、組織像などが、互いに関連を持たせつつ提示された（岡、隈部）。放射線診断学の原点とも言える内容であり、特に標本 X 線像とそのトレース図の迫力は現在でも失われていない。その後、同様の考えで、肺標本の観察を中心に据えた、区域解剖学の追及（山下）、肺癌画像診断学の創出（鈴木）が生まれた。当時の、肺疾患の画像診断は、「先ず肺結核の勉強から始めよ」の言葉は現在でも生きている。

演者（伊藤）は、1970 年台半ばから、先達の影響を受けつつ、剖検肺を材料として RAP-C を開始した。伸展固定肺の作成は Heitzman の著書に習ったが、標本の解析法は全面的に改良し、連続薄切標本の軟 X 線撮影と実体顕微鏡観察を導入した。この方法で以下の内容を明らかとした。1) 気管支・細気管支支樹の構築（主軸と側枝）、2) 肺小葉の正常微細形態、3) 小葉中心域近傍に病巣を形成する疾患である、肺結核、小葉性肺炎、肺気腫、珪肺、4) 気管支肺動脈束と肺静脈・境界膜に沿って進展する、癌性リンパ管症、悪性リンパ腫、肺鬱血、5) 肺動脈を充填する血栓・塞栓症、腫瘍塞栓、6) 特発性肺線維症で見られる蜂巣肺。これらは後で肺 HRCT の読影にスムーズ応用できた。

肺結核の剖検肺からは、1) 気管支・細気管支病変、2) 小葉中心性粒状病変と初期空洞、3) 距離を置いて多発する小葉性～多小葉性病変、4) すりガラス状影中の小結節、5) 単一肺泡道＋所属肺胞群の充填病変等の、気道から肺泡領域を侵す疾患の特徴が明らかにされた。特に肺結核の微細病変が、周囲の正常肺に対して持つコントラストの高さは、軟 X 線撮影と実体顕微鏡観察で明らかであり、岡、隈部が嘗て行った RAP-C の精度の高さを追認できた。

3. 肺結核の画像診断上の留意点

肺結核の画像診断は肺癌同様、胸部 X 線像の読影から始まる。結核病巣は、コントラストが高いので、原則的に胸部 X 線撮影で描出しやすい。特に、複数個集合する微細病変は肺血管影の見え方に影響するので、正常血管影の読影に習熟することが重要である。肺野の観察盲点域が減ったとは言え、中肺野の中央域は骨、気道、心大血管と共に両側の S-6、S-3 が存在し、気道狭窄の有無に加えて肺野病変にも注意する。S-3 領域の観察には側面像の併用が有用である。

肺結核には精度の高い HRCT を用いる。胸部 X 線像では認識し難い病変の発見と共に、鑑別診断目的に用いられる。肺結核に特徴的な微細病変の他に、小葉～多小葉性の粗大病変に注目する。後者の特徴として、経気道播種を示唆する病巣間の隙間、微細病変の共存、すりガラス状病巣内に粒状病変が透けて見える、等の所見に留意する。

特別講演2

多剤耐性結核

吉山 崇 (公益財団法人結核予防会複十字病院呼吸器内科)

結核治療は抗結核薬によって行われるが、イソニアジドとリファンピシンに耐性の多剤耐性結核は、難治の結核の結核症であった。最近 30 年間の結核の変化としては、1. 日本国内での多剤耐性結核の発生は、結核の発生の減少とほぼ同じスピードで減少してきた、2. 結核蔓延国では多剤耐性結核の頻度が日本より高い。これらの国からの入国して滞在する者からの結核発病者数は 1990 年頃に急増の後ほぼ一定していたが最近微増傾向にあり、今後の多剤耐性結核対策を考えるうえで新規入国者への対策を考慮しなければならない、3. 診断においては培養検査に基づく薬剤感受性検査が長年行われてきて現在も耐性結核を知る標準 (gold standard) であるが、耐性遺伝子を調べる核酸増幅法検査として 2005 年にジェノスカラー・Rif TB、2016 年 Xpert MTB/RIF が保険収載されリファンピシンの薬剤感受性検査が結核診断と同時に行われるようになった。4. 治療においては 1990 年に使用できた薬としては、結核薬として承認されていた薬に加えてオフロキサシンが多剤耐性結核に有用であったが 2015 年漸くレボフロキサシンが抗結核薬として承認され、新薬としては 2014 年にデラマニド、2018 年にベダキリンが多剤耐性結核に対する薬として保険収載された。また、2010 年頃から MRSA や VRE に対する一般の抗菌薬であるリネゾリドが多剤耐性結核へ有効であるとわかり多剤耐性結核に対して使用されるようになった。世界的には、1980 年代後半からの米国での AIDS の流行とともに結核、特に W 株による耐性結核の流行がおこり、以前から難治の結核症という表現があったが、1990 年頃からイソニアジドとリファンピシン耐性の結核を多剤耐性結核と表現して米国では多剤耐性結核対策が強調されるようになった。米国における多剤耐性結核の流行は 1990 年代の間に落ち着くことになるが、その一方、1990 年代前半、単一の死亡原因病原体としては結核菌が世界で最も多くの人の死亡原因となっていることが明らかにされ、結核対策が dis-

ability adjusted life years (DALY, 今日では、quality adjusted life years QALY がよく用いられる) の損失回避に最も費用効果比がよい対策の一つとして挙げられたことから、1994 年 WHO は菌検査の重視や結核治療の標準化などを掲げた DOTS 戦略を提唱したが、その対策では薬剤感受性検査の普及の困難さから、感受性にかかわらずの標準治療が提唱された。しかしながら、1990 年代後半から薬剤感受性検査の標準化および途上国における耐性結核の頻度の調査が進められ、旧ソ連および結核蔓延国では、先進国に比して多剤耐性結核が多いことから、2000 年代以降 WHO では多剤耐性結核対策を進めることとなった。初期は、二次薬への感受性検査の困難さから、多剤耐性結核のハイリスクグループである再治療患者や多剤耐性結核接触者に対する培養、およびイソニアジドとリファンピシンの感受性検査で診断し、標準化 5-6 剤治療 (ピラジナミド、レボフロキサシン、カナマイシン、エチオナミド、サイクロセリンを核とする) が行われたが、2010 年の WHO の推奨に従いリファンピシン耐性遺伝子検査 Xpert MTB/RIF が世界的に広く行われるようになり、同じく 2010 年 van Deun らによる、ガチフロキサシン、カナマイシン、ピラジナミド、エタンブトール、エチオナミド、クロファジミン、高用量イソニアジドを用いた 9 カ月治療による 80% 以上の治療成功の報告に則り、最近では、ニューキノロン、アミノグリコシドなどの感受性検査の上での 9 カ月治療が世界的に行われるようになりつつあり、日本の多剤耐性結核治療は世界の先進国ではなく世界全体の標準より遅れつつあるのではないかと、という危惧が一方では見られている。その一方で、新薬およびリネゾリドの不適切な使用に伴う、新薬、リネゾリド耐性例が世界的には増えつつあり、今後、他国で耐性化した多剤耐性結核症への対応を考えると、これらの症例への新薬、リネゾリドへの感受性検査に基づく臨床対応も必要とされる。