

第92回総会教育講演

慢性肺アスペルギルス症の病態と発生病理

田代 隆良

要旨：わが国では、慢性肺アスペルギルス症を単純性肺アスペルギローマと慢性進行性肺アスペルギルス症（CPPA）に大別し、CPPAには慢性壊死性肺アスペルギルス症（CNPA）と慢性空洞性肺アスペルギルス症（CCPA）が含まれるとしている。CNPAはアスペルギルスの組織侵襲によって肺にゆっくりと空洞を形成すると定義されており、CCPAは慢性非侵襲性肺アスペルギルス症で、1つまたは複数の空洞を呈し、菌球はあることもないこともあると定義されている。Denningらは、CCPAには境界不鮮明な浸潤影で発症し空洞を形成する症例と既存空洞が増悪する症例があると記載しているが、前者のレントゲン所見はCNPAと同じである。また、亜急性侵襲性肺アスペルギルス症（SAIA）は発症から診断までの期間が1～3カ月であるが、CNPAは数カ月から数年であり、SAIAとCNPAは同じではない。慢性肺アスペルギルス症には複数の病型があるので、各病型の病態と発生病理を理解し、論文等を読むときは、報告者がどのような定義に基づいているのかに注意する必要がある。

キーワード：慢性壊死性肺アスペルギルス症、慢性空洞性肺アスペルギルス症、亜急性侵襲性肺アスペルギルス症、慢性進行性肺アスペルギルス症

はじめに

わが国では、慢性肺アスペルギルス症を単純性肺アスペルギローマ（simple pulmonary aspergilloma: SA）と慢性進行性肺アスペルギルス症（chronic progressive pulmonary aspergillosis: CPPA）に大別し、CPPAには、慢性壊死性肺アスペルギルス症（chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: CNPA）と慢性空洞性肺アスペルギルス症（chronic cavitary pulmonary aspergillosis: CCPA）が含まれるとしている¹⁾²⁾。一方、欧米のガイドライン³⁾⁴⁾では、慢性肺アスペルギルス症をSA、CCPA、慢性線維性肺アスペルギルス症（chronic fibrosing pulmonary aspergillosis: CFPA）、アスペルギルス結節（aspergillus nodule: AN）、亜急性侵襲性肺アスペルギルス症（subacute invasive pulmonary aspergillosis: SAIA）に分類し、SAIAはCNPAあるいは半侵襲性肺アスペルギルス症（semi-invasive pulmonary aspergillosis: SIPA）と同義であるとしている。このように慢性肺アスペルギルス症には複数の病型があ

るが、その定義と鑑別に関しコンセンサスは得られていない。本稿では、各病型提唱者の原典に立ち返り、CNPAとCCPAを中心に、慢性肺アスペルギルス症の病態と発生病理について考察する。

慢性壊死性肺アスペルギルス症

慢性壊死性肺アスペルギルス症（CNPA）は、1982年にBinderら⁵⁾が提唱した病型で、アスペルギルスの組織侵襲によって肺にゆっくりと空洞を形成すると定義されている（Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis is defined as an indolent, cavitating process in the lungs due to invasion of lung tissue by a fungus of the *Aspergillus* species）。レントゲンのには、慢性進行性の浸潤影が特徴で、しばしば空洞を形成し（Roentgenographically, the disease is characterized by chronic and progressive pulmonary infiltrates, often with cavitation）、菌球は真菌の組織侵襲と壊死によって生じた空洞内に形成される（Mycetomas form in cavities that are the result of tissue invasion and necrosis by the

fungus)。すなわち、CNPAでは既存空洞はなく、アスペルギルスによって空洞が形成されることが肺アスペルギローマとの鑑別点である。そしてディスカッションの最後に、最近、Geftersらが自分たちの症例と非常によく似た慢性空洞性肺アスペルギルス症を報告し、半侵襲性肺アスペルギルス症 (SIPA) と呼んでいるが、この論文は、CNPAが独立した臨床病型であることを支持するものであると述べている。

Geftersら⁶⁾のSIPAのレントゲン所見は、慢性浸潤影、進行性空洞形成、その後の菌球形成であり (Radiographic features include a chronic infiltrate, progressive cavitation, and subsequent mycetoma formation)、軽度免疫不全で非空洞性肺疾患を有する宿主に、アスペルギルスが自分自身の空洞を形成するが、その後は非侵襲性様式をとるという「半侵襲性」型を表すと考えられるとしている (These occur in association with mild immunosuppression and non-cavitary lung disease and are thought to represent a “semi-invasive” form in which the *Aspergillus* creates its own cavity but then behaves in a noninvasive fashion)。

すなわち、BinderらのCNPAもGeftersらのSIPAも肺に既存空洞はなく、浸潤影で発症し、アスペルギルス自身が空洞を形成することから、両者は同じ病態と考えられている^{7)~20)}。空洞形成機序について、Binderらは真菌の侵襲と組織壊死によるとし、Geftersらは真菌が産生するエンドトキシンや蛋白融解酵素による組織壊死によるとしているが、Binderらが提示したCNPAの4例中、組織侵襲が確認されたのは1例のみである。3例は臨床診断基準に基づいており、うち2例はアムホテリシンB (AMPH-B) 治療により陰影改善後、他疾患で死亡。病理解剖が行われたが、菌糸は認められていない。Binderらが文献レビューした22例も病理学的に診断されたのは11例であり、半数は臨床診断例である。またGeftersらは、真の組織侵襲はない、あるいは血管侵襲はないと述べているが、局所侵襲についての明確な記載はない。このように、CNPAは組織侵襲によって空洞を形成すると定義されているが、組織侵襲の有無よりアスペルギルスが自分自身で空洞を形成するという病態が重要である。

慢性空洞性肺アスペルギルス症

慢性空洞性肺アスペルギルス症 (CCPA) は、2003年にDenningら^{20) 21)}が提唱した病型で、菌球を含むあるいは含まない1つまたは複数の空洞で、少なくとも3カ月の観察期間中に顕著な呼吸器あるいは全身症状と、明らかなレントゲン所見の進行 (新しい空洞、空洞周囲浸潤影の増強、線維化増強) を示し、組織侵襲はないと定義されている (One or more pulmonary cavities which may or may not contain a fungal ball, with significant pulmonary or

systemic symptoms and overt radiological progression (new cavities, increasing pericavity infiltrates or increasing fibrosis) over at least 3 months of observation. If biopsy of the affected area is performed, it demonstrates hyphae with surrounding chronic inflammation and fibrosis but not tissue invasion)。そしてCCPAのレントゲン所見には、境界不鮮明な浸潤影で発症し、空洞を形成する症例 (In CCPA, the infiltrates were initially ill-defined areas of consolidation that progressed to form well-defined cavities) と既存空洞を有する症例 (In those cases in which cavities preexisted (i.e., in cases of previous tuberculosis or bronchiectasis), in addition to intracavitary fungus ball formation, cavity expansion and paracavitary infiltrates were seen) があると記載している。

仮に前者を空洞形成型CCPA、後者を既存空洞型CCPAと名づけると、前者のレントゲン所見は、慢性壊死性肺アスペルギルス症 (CNPA) あるいは半侵襲性肺アスペルギルス症 (SIPA) と同じであり、後者が狭義の複雑性肺アスペルギローマ (complex pulmonary aspergilloma: CA) である。CNPAと空洞形成型CCPAの鑑別は組織侵襲の有無によるが、病理診断に十分な組織検体が得られる症例は少なく、両者の鑑別は困難あるいは不可能である^{15) 22) 23)}。

慢性線維性肺アスペルギルス症 (CFPA) は、CCPAあるいはCNPAがさらに進展、増悪し、肺の線維化と破壊が2葉以上の広範囲に及んだ病態である。

亜急性侵襲性肺アスペルギルス症

Denningら^{20) 21)}は、軽度免疫不全宿主に1~3カ月の経過で発生する侵襲性肺アスペルギルス症で、多彩なレントゲン所見 (空洞形成、結節影、膿瘍形成を伴う進行性均等影) を呈する病型を亜急性侵襲性肺アスペルギルス症 (SAIA) と定義した (Invasive aspergillosis, usually in mildly immunocompromised patients, occurring over 1-3 months, with marked pleiotrophic radiological features (cavitation, nodules and progressive consolidation with “abscess formation”), with hyphae visible in destroyed lung tissue)。そして、SAIAはBinderらの慢性壊死性肺アスペルギルス症 (CNPA) と同じであるとしているが、Binderらは、慢性の定義を、レントゲン異常あるいは臨床症状の出現から診断あるいは治療開始までの期間が30日を超えることであり、通常1~6カ月で、数年かかることもあるとしている (The disease is usually of 1 to 6 months duration but can be present for years prior to diagnosis)。すなわち、SAIAはCNPAの一部であり、Denningらは、3カ月を超える慢性侵襲性肺アスペルギルス症については言及していない。

慢性肺アスペルギルス症の病態

このように Denning らの慢性空洞性肺アスペルギルス症 (CCPA) は既存空洞に発生する複雑性肺アスペルギローマ (CA) と同義ではなく、亜急性侵襲性肺アスペルギルス症 (SAIA) は慢性壊死性肺アスペルギルス症 (CNPA) と同義ではない。私たちは、慢性肺アスペルギルス症の病態と発生病理を解明するため、病理学的に肺アスペルギルス症と診断された症例の病理所見と画像所見を対比し、臨床病理学的に解析した^{24)~28)}。代表的症例を提示する。

(1) 症例 1: 75 歳, 男性

33 歳時に肺結核を発症。難治性再発性のため 50 歳で左上葉区域切除術を受けた。53 歳時に結核性遺残空洞内に菌球が出現し, *Aspergillus fumigatus* が分離された

(Fig. 1 (a))。アムホテリシン B (AMPH-B) が投与されたが、再発を繰り返すため、58 歳時に左残存肺全摘出術が行われた (Fig. 1 (b))。その後在宅酸素療法を受けていたが、75 歳時に発熱、咳嗽、喀痰が出現し、右上葉に浸潤影 (Fig. 1 (c) (d)) が認められた。肺炎疑いで抗菌薬が投与されたが、3 カ月の経過で死亡。病理解剖が行われた。胸部画像で浸潤影を呈した肺実質は、空洞側から融解壊死を伴う急性炎症層、肉芽組織層、器質化肺炎層からなり、急性炎症層に菌糸侵襲が認められた。空洞内面に上皮細胞は見られなかった。胸部画像では空洞内容物は見られないが、顕微鏡的には Y 字状分岐有隔菌糸の菌糸塊と脱落肺組織が見られ、脱落肺組織内にも菌糸が認められた。一方、58 歳時に切除された左肺の空洞壁は急性炎症層、肉芽組織層、線維化層からなり、空洞内に菌糸塊と脱落肺組織が見られたが、菌糸の組織侵襲は

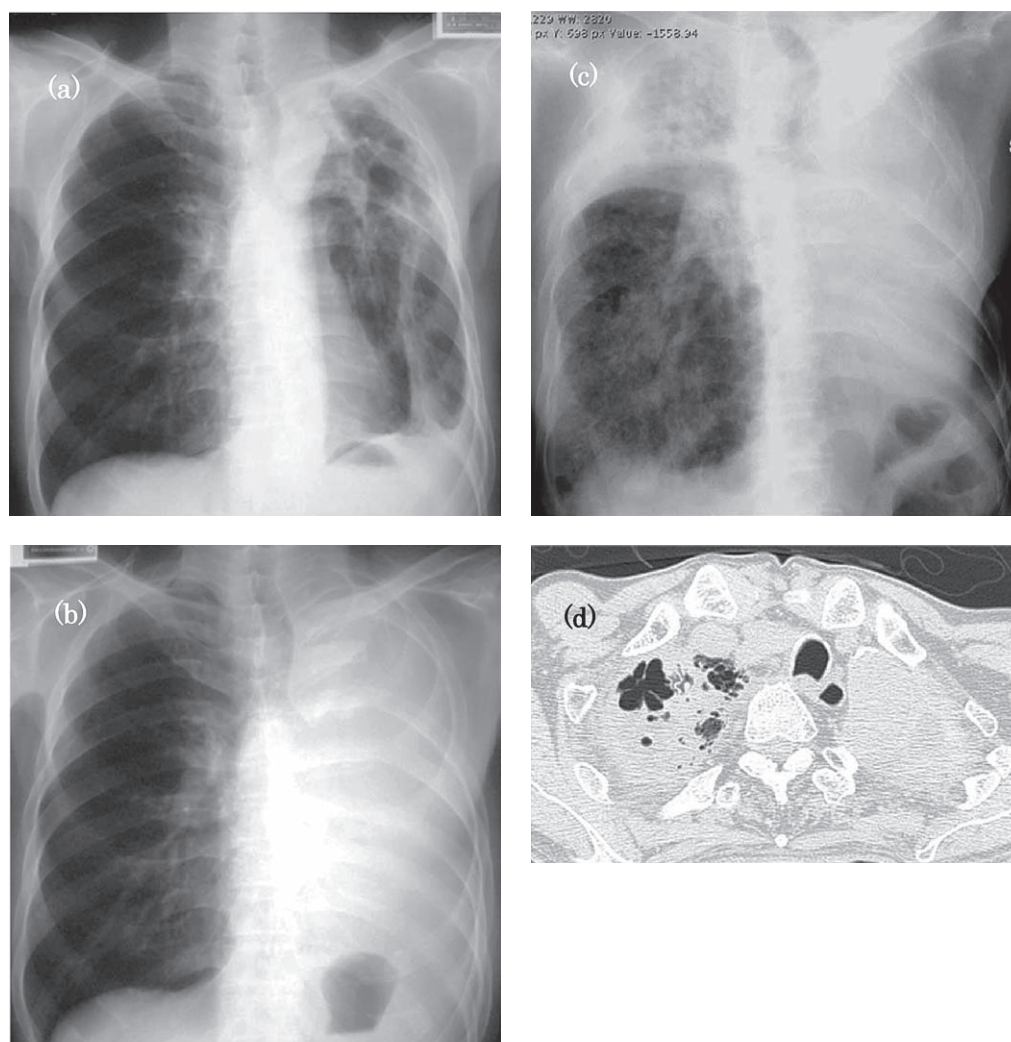


Fig. 1 Case 1: 75-year-old man. (a) Chest radiograph taken in December 1988 shows multiple cavities in the left lung. A probable aspergilloma is observed at the base of the upper cavity. (b) Chest radiograph taken in May 1993 after left pneumonectomy shows no cavity in the right lung. (c) (d) Chest radiograph and computed tomography taken in September 2010 show infiltrates around bullae and pleural thickening in the right upper lung.

認められなかった。空洞内面は一部重層扁平上皮で覆われていた。

病型：右肺はCNPA/SAIA，左肺は既存空洞型CCPA/CA。

(2) 症例2：64歳，男性

2011年6月初旬から咳嗽，7月中旬から発熱が出現し，A医で抗菌薬投与されるも改善せず。8月初旬にB医に入院。胸部X線とCTで左上葉に空洞を伴う浸潤影が見られ，空洞内にレース状陰影が認められた。右上葉にも空洞が認められた (Fig. 2 (a) (b))。抗菌薬治療に反応せず，浸潤影は急速に拡大。左上葉の空洞も拡大し，空洞内容物は増加した (Fig. 2 (c) (d))。気管内採痰で *A. niger* が分離され，ミカファンギン (MCFG)，ポリコナゾール (VRCZ) が投与されたが，10日後に死亡。病理解剖が行われた。胸部画像で浸潤影を呈した肺実質は，空洞側から急性炎症層，凝固壊死層，出血壊死層，びまん性肺胞傷害層からなり，急性炎症層に菌糸侵襲が認められた。空洞内面に上皮細胞は見られなかった。空洞内には菌糸塊と脱落肺組織が見られ，脱落肺組織内にも菌

糸が認められた。

病型：CNPA/SAIA。

(3) 症例3：45歳，女性

1987年，気管支拡張症による咯血に対し右下葉切除術が行われ，1994年から1996年まで関節リウマチに対するステロイド治療歴がある。1997年12月から咳嗽，微熱が持続し，1998年9月に肺炎と診断され抗菌薬治療が行われた。浸潤影は縮小したが胸膜肥厚を伴う多発空洞が残存し，退院後も咳嗽，微熱が持続した。1999年7月から咳嗽，咯痰，発熱が増悪。抗菌薬治療に反応せず，咯痰から *A. fumigatus* が分離されたため，1999年12月に右残存肺全摘出術が行われた。右下葉切除術後の胸部X線では残存肺に明らかな空洞は認められない (Fig. 3 (a))。肺炎診断時の胸部X線は確認できないが，1999年11月の胸部X線では，右上葉に胸膜肥厚を伴う多発空洞が認められた (Fig. 3 (b))。胸部画像で浸潤影を呈した肺実質は，空洞側から凝固壊死層，肉芽組織層，線維化層からなり，空洞内面に上皮細胞は見られなかった。空洞壁への菌糸侵襲はないが，空洞内の脱落肺組織内に菌糸が

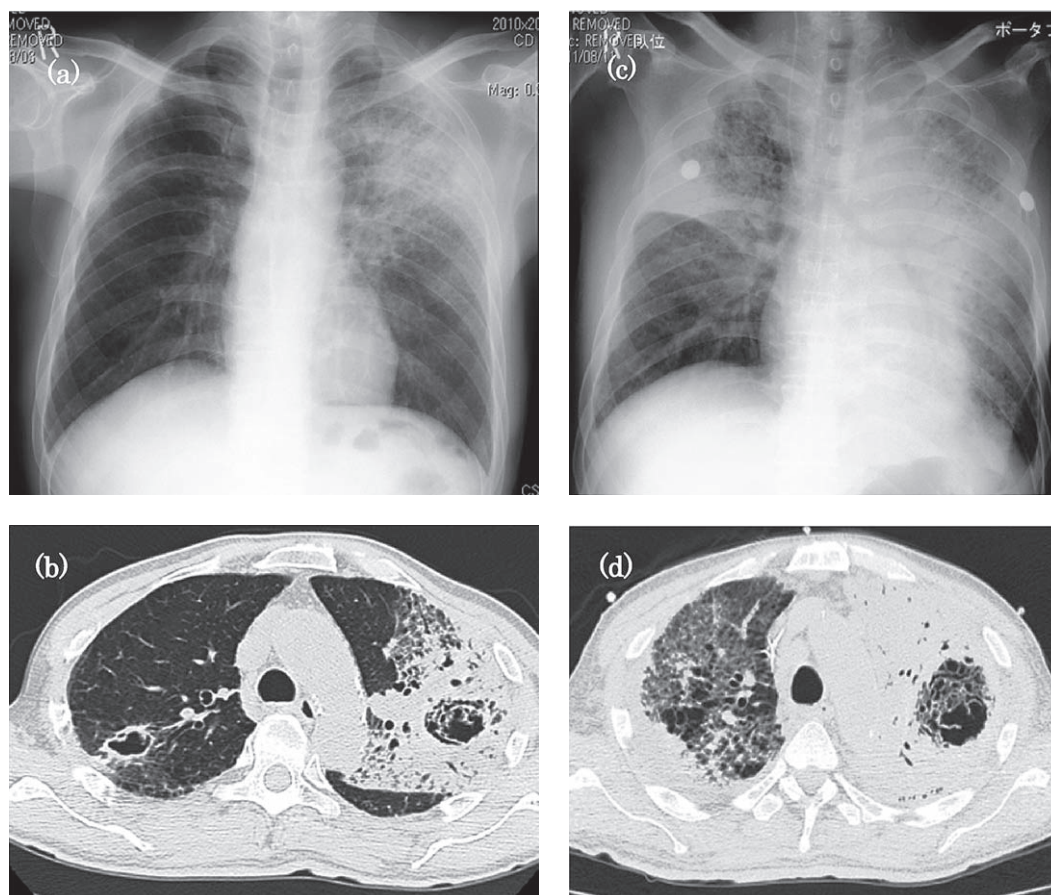


Fig. 2 Case 2: 64-year-old man. (a) (b) Chest radiograph and computed tomography taken in August 3, 2011 show infiltrates with a cavity in the left upper lobe and a cavity in the right upper lobe. (c) (d) Chest radiograph and computed tomography taken in August 11, 2011 show increased infiltrates and a cavity containing serpiginous densities in the left upper lobe and increased infiltrates in the right upper lobe.

認められ、侵襲による凝固壊死により肺組織が脱落し、空洞が形成されたと考えられた。

病型：3カ月超の経過で進行したCNPA。

(4) 症例4：75歳，男性

2003年2月，発熱，咳嗽，喀痰が出現し，胸部X線で

右上葉に広範な浸潤影が認められた (Fig. 4 (a))。肺炎の診断で抗菌薬が投与され，陰影は縮小したが残存し，胸膜肥厚が認められた。2004年12月初旬に血痰出現。右上葉浸潤影が増悪し，抗菌薬治療が行われたが改善せず，2005年1月下旬の胸部X線とCTで右上葉に胸膜肥

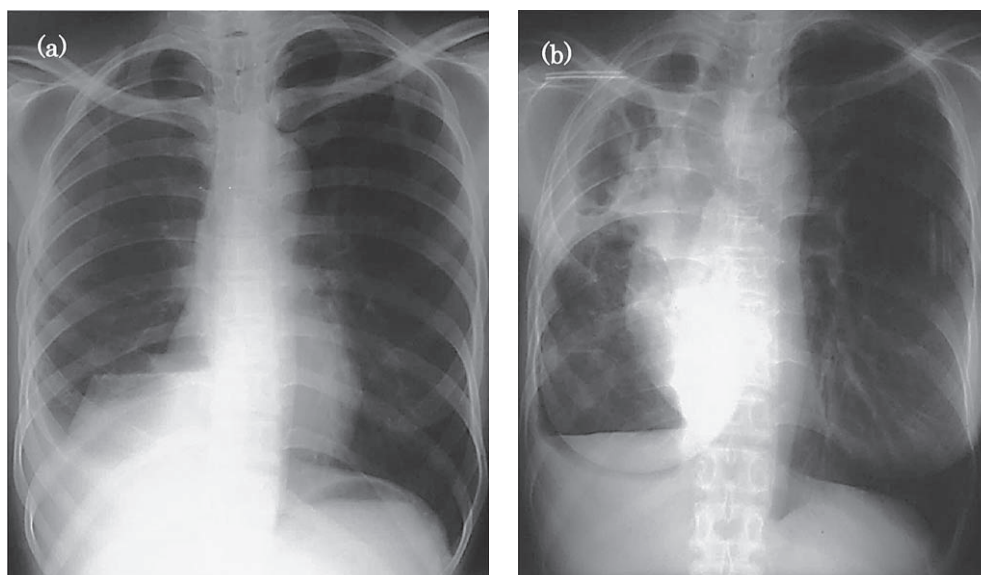


Fig. 3 Case 3: 45-year-old female. (a) Chest radiograph taken in November 1987 after right lower lobectomy shows no cavity in the right lung. (b) Chest radiograph taken in November 1999 shows multiple cavities and marked pleural thickening in the right upper lung.

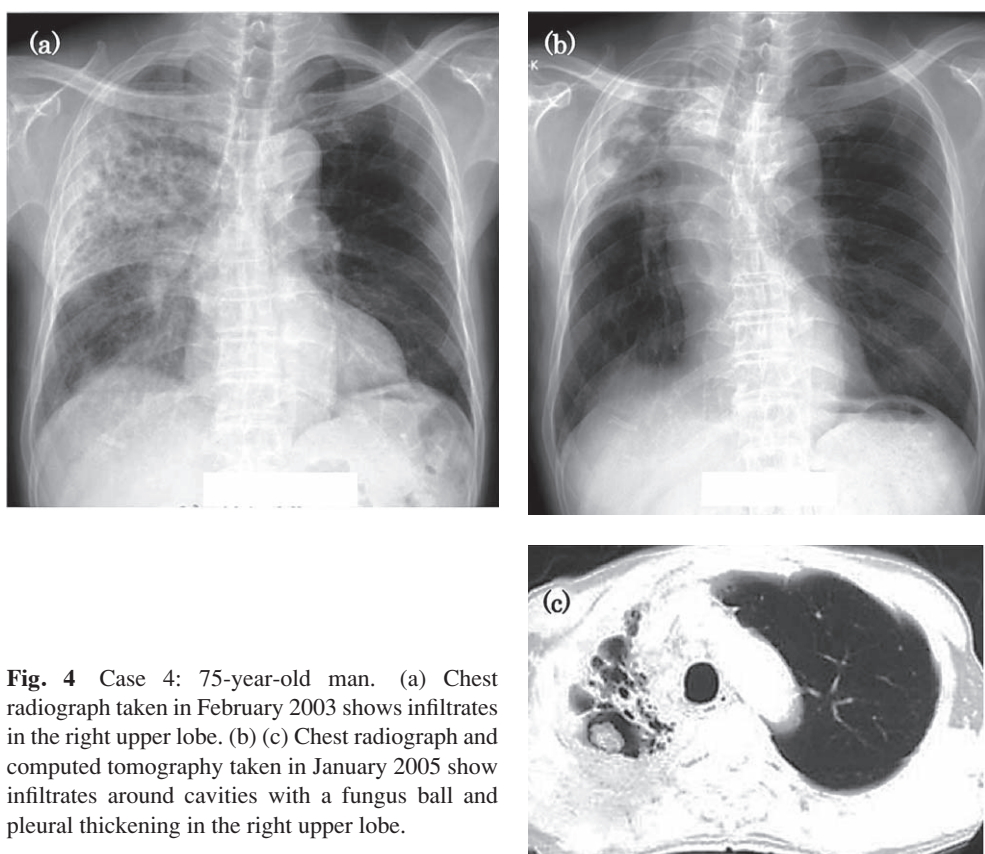


Fig. 4 Case 4: 75-year-old man. (a) Chest radiograph taken in February 2003 shows infiltrates in the right upper lobe. (b) (c) Chest radiograph and computed tomography taken in January 2005 show infiltrates around cavities with a fungus ball and pleural thickening in the right upper lobe.

厚を伴う多発空洞と菌球が認められた (Fig. 4 (b) (c))。気管内探痰で *A.fumigatus* が分離され、MCFG が約3カ月投与されたが、血痰が持続するため5月中旬に右上葉切除術が行われた。胸部画像で浸潤影を呈した肺実質は、空洞側から急性炎症層、肉芽組織層、線維化層からなり、空洞内面に上皮細胞は見られなかった。空洞内に菌糸塊と脱落肺組織が見られたが、菌糸の組織侵襲は認められなかった。

病型：空洞形成型 CCPA。

(5) 小括

著者らが臨床病理学的解析を行った慢性肺アスペルギルス症27例中、CNPAは7例、空洞形成型CCPAは5例、既存空洞型CCPAは8例、SAは7例だった。CNPAの7例中4例は、症状あるいはレントゲン異常の出現から診断あるいは治療開始までの期間が1~3カ月で、SAIAとも診断された。CNPAの残り3例とCCPAおよびSAは全例3カ月超の経過だった。

経過が1~3カ月のCNPA/SAIAは3カ月超のCNPAと比べ、浸潤影出現から空洞形成までの期間が短く、病理学的には急性炎症性・壊死性組織傷害が強かった。一方、空洞形成型CCPAの病理組織所見は、菌糸の組織侵襲がないこと以外は3カ月超のCNPAと同じで、空洞内面を覆う上皮細胞はなく、空洞はアスペルギルスによる組織破壊によって形成されたと考えられた。また、空洞形成型CCPAの5例中4例は、6週~8カ月の抗真菌薬投与後に肺切除されており、組織侵襲があった可能性は否定できなかった。さらに空洞形成型CCPAの背景病態、臨床症状、検査所見は、既存空洞型CCPAより3カ月超のCNPAに類似しており、空洞形成型CCPAと3カ月超のCNPAは同じ病態と考えられた。

慢性肺アスペルギルス症の発生病理

(1) 肺アスペルギルス症の組織傷害機序

肺アスペルギルス症の組織傷害機序には、

- ①アスペルギルスの血管侵襲、血栓形成による梗塞、虚血あるいは出血
- ②アスペルギルスの産生物質（酵素、マイコトキシン、代謝産物）による炎症、壊死、融解
- ③好中球、マクロファージが産生する酵素、活性酸素による炎症、壊死、融解と貪食
- ④宿主の免疫反応（I型、III型、IV型）がある。

急性骨髄性白血病のように高度の好中球減少を伴う免疫不全宿主では、③と④の防御反応はほとんど働かないので、アスペルギルスは急速に放射状に増殖し、①と②により組織の梗塞、凝固壊死を生じる（血管侵襲性肺アスペルギルス症）^{29)~34)}。好中球数が比較的早期に回復す

ると、凝固壊死巣周囲に好中球が浸潤し、辺縁部が吸収され空洞を生じる（“air crescent sign”→“mycotic lung sequestrum”）^{35)~38)}。好中球数の回復が遅いと凝固壊死巣の中心部から次第に融解壊死に陥り空洞を生じる（“hy-podense sign”→“cavity”）。

長期ステロイド投与患者のように好中球、マクロファージの数は保たれ、機能が低下した免疫不全宿主では、主として②と③により組織が傷害される。すなわち、菌糸は気管支内、肺胞内で増殖し、菌糸周囲に好中球が浸潤して化膿性肺炎を生じる（気道侵襲性肺アスペルギルス症）^{11)~16)}。内部は融解壊死に陥るが、好中球、マクロファージの機能低下の程度により融解壊死の程度と吸収速度に差があり、小空洞、多発空洞、薄壁空洞など様々な空洞を生じる（“lung abscess”）。

糖尿病、膠原病、低栄養、少量ステロイド投与、アルコール多飲などの軽度免疫不全と慢性閉塞性肺疾患のような肺局所防御能低下のある宿主では、菌糸はゆっくりと増殖し、主として②、および③と④によって慢性の経過で組織が傷害される。

(2) 慢性壊死性肺アスペルギルス症の発生病理

慢性壊死性肺アスペルギルス症（CNPA）では、胸部X線では明らかなでない気腫性嚢胞や傷害された末梢気管支~肺胞内にアスペルギルスが定着、増殖し、嚢胞壁や末梢気管支~肺胞壁に侵入して周囲肺組織に広がる。血管侵襲性肺アスペルギルス症のように大きな血管侵襲はないが、肺胞毛細血管のような微小血管は傷害され、肺出血や虚血を生じる。アスペルギルスが産生するマイコトキシン、酵素、代謝産物は菌糸周囲だけでなく、菌糸から離れた肺組織にも気腔を通して、一部は血管内に吸収されて血行性に散布される。③と④の防御反応も加わって組織は傷害され、画像では浸潤影を呈する。

亜急性（1~3カ月）に進行する症例では急性炎症性・壊死性組織傷害が強く、比較的早期に壊死組織が吸収、排除されて空洞を形成する。空洞内には菌糸塊と脱落肺組織が見られ、空洞壁と脱落肺組織に菌糸侵襲が認められる。画像では比較的急速に浸潤影が拡大して空洞を形成し、空洞内容物が観察される。

慢性（3カ月超）に経過する症例では急性と慢性の組織傷害が混在し、空洞形成も緩やかである。空洞内には菌糸塊と脱落肺組織が見られ、空洞壁と脱落肺組織の一部に菌糸侵襲が認められる。脱落肺組織は次第に吸収、排除され、菌糸塊は増殖、凝集して菌球を形成する。経過中、菌球は増大することも、縮小、消失することもある。

(3) 慢性空洞性肺アスペルギルス症の発生病理

既存空洞型慢性空洞性肺アスペルギルス症（CCPA）では、結核性遺残空洞、蜂巣肺（肺線維症）、拡張気管

支などにアスペルギルスが定着，増殖する。空洞内面の上皮細胞は欠損あるいは傷害され，空洞壁によって正常肺組織と隔てられているため，真菌を殺菌，排除する機能は低下しており，空洞内で菌糸が増殖して菌球を形成する。②，③，④による炎症・壊死も空洞周囲にはほぼ限局し，画像では空洞壁肥厚，空洞周囲浸潤影が見られる。空洞壁が破壊されると空洞は拡大し，菌糸あるいはアスペルギルス産生産物が空洞周囲に経気道散布されると，そこで組織が傷害され，新たな浸潤影や空洞が形成される^{39)~42)}。

(4) 肺アスペルギルス症は連続したスペクトラムである

肺アスペルギルス症の病型は，宿主の免疫能，背景肺病変，およびアスペルギルスの菌種と菌量によって決定され，急性侵襲性肺アスペルギルス症 (IPA) と単純性肺アスペルギローマ (SA) を両端とする連続したスペクトラムであり，各病型間には中間型が存在する (Fig. 5)。また，CNPA のうち，亜急性 (1~3 カ月) の経過で発症するのが SAIA であり，慢性 (3 カ月超) の経過で発症し，組織侵襲を確認できないのが空洞形成型 CCPA である^{23) 43)}。すなわち，CNPA と CCPA はオーバーラップしている。

おわりに

慢性壊死性肺アスペルギルス症 (CNPA) は，アスペルギルスによる組織傷害によって肺に浸潤影を呈し，亜急性~慢性の経過で空洞を形成する疾患である。組織侵襲は絶対条件ではなく，期間は亜急性 (1~3 カ月) から慢性 (3 カ月超) にわたるので，CNPA と亜急性侵襲性肺アスペルギルス症 (SAIA) は同義ではない。しかし，欧米のガイドラインは Denning らの主張を取り入れており，慢性肺アスペルギルス症の病型診断に混乱を生じているので，わが国では，CNPA と慢性空洞性肺アスペル

ギルス症 (CCPA)，および両者が進展，増悪した病型である慢性線維性肺アスペルギルス症 (CFPA) を含む疾患群を慢性進行性肺アスペルギルス症 (CPPA) と呼んでいる。しかし，安易に CPPA と診断するのではなく，CNPA と CCPA の病態と発生病理を理解し，両者を鑑別する姿勢が必要である。また論文等を読むときは，報告者がどのような定義に基づいているのかに注意する必要がある^{44)~50)}。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会：呼吸器内科領域。「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014」，第1版，協和企画，東京，2014，143-150.
- 2) アスペルギルス症の診断・治療ガイドライン作成委員会：慢性肺アスペルギルス症。「アスペルギルス症の診断・治療ガイドライン2015」，第1版，春恒社，東京，2015，39-46.
- 3) Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, et al.: Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J*. 2016 ; 47 : 45-68.
- 4) Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al.: Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 ; 63 : e1-60
- 5) Binder RE, Faling LJ, Pugatch RD, et al.: Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a discrete clinical entity. *Medicine*. 1982 ; 61 : 109-124.
- 6) Geftter WB, Weingrad TR, Epstein DM, et al.: "Semi-invasive" pulmonary aspergillosis: a new look at the spectrum of *Aspergillus* infections of the lung. *Radiology*. 1981 ; 140 : 313-321.
- 7) Yousem SA: The histological spectrum of chronic necrotizing forms of pulmonary aspergillosis. *Hum Pathol*. 1997 ; 28 : 650-656.
- 8) Saraceno JL, Phelps DT, Ferro TJ, et al.: Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: approach to management. 1997 ; 112 : 541-548.
- 9) Geftter WB: The spectrum of pulmonary aspergillosis. *J Thorac Imaging*. 1992 ; 7 : 56-74.
- 10) Zmeili OS, Soubani AO: Pulmonary aspergillosis: a clinical update. *Q J Med*. 2007 ; 100 : 317-334.
- 11) Franquet T, Müller NL, Giménez A, et al.: Spectrum of pulmonary aspergillosis: histologic, clinical, and radiographic findings. *Radiographics*. 2001 ; 21 : 825-837.
- 12) Gotway MB, Dawn SK, Caoili EM, et al.: The radiologic spectrum of pulmonary *Aspergillus* infections. *J Comput Assist Tomogr*. 2002 ; 26 : 159-173.
- 13) Buckingham SJ, Hansell DM: *Aspergillus* in the lung:

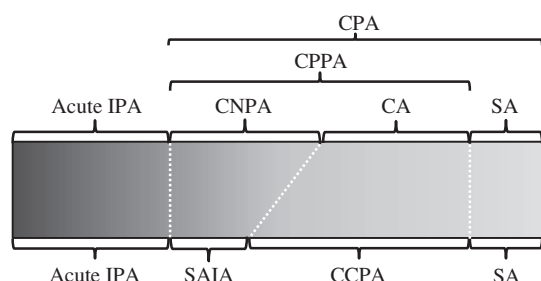


Fig. 5 Spectrum of pulmonary aspergillosis

CPA: chronic pulmonary aspergillosis, CPPA: chronic progressive pulmonary aspergillosis, IPA: invasive pulmonary aspergillosis, CNPA: chronic necrotizing pulmonary aspergillosis, CA: complex pulmonary aspergilloma, SA: simple pulmonary aspergilloma, SAIA: subacute invasive pulmonary aspergillosis, CCPA: chronic cavitory pulmonary aspergillosis

- diverse and coincident forms. *Eur Radiol.* 2003 ; 13 : 1786-1800.
- 14) Franquet T, Müller NL, Oikonomou A, et al.: *Aspergillus* infection of the airways: computed tomography and pathologic findings. *J Comput Assist Tomogr.* 2004 ; 28 : 10-16.
 - 15) Hope WW, Walsh TJ, Denning DW: The invasive and saprophytic syndromes due to *Aspergillus* spp. *Med Mycol.* 2005 ; 43 : S207-238.
 - 16) Al-Alawi A, Ryan CF, Flint JD, et al.: *Aspergillus*-related lung disease. *Can Respir J.* 2005 ; 12 : 377-387.
 - 17) Kousha M, Tadi R, Soubani AO: Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev.* 2011 ; 20 : 156-174.
 - 18) Greene R: The radiological spectrum of pulmonary aspergillosis. *Med Mycol.* 2005 ; 43 : S147-154.
 - 19) Prasad A, Agarwal K, Deepak D, et al.: Pulmonary aspergillosis: what CT can offer before it is too late! *J Clin Diagn Res.* 2016 ; 10 : TE01-05.
 - 20) Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, et al.: Chronic cavitory and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. *Clin Infect Dis.* 2003 ; 37 : S265-280.
 - 21) Smith NL, Denning DW: Underlying conditions in chronic pulmonary aspergillosis including simple aspergilloma. *Eur Resp J.* 2011 ; 37 : 865-872.
 - 22) Patterson KC, Strek ME: Diagnosis and treatment of pulmonary aspergillosis syndromes. *Chest.* 2014 ; 146 : 1358-1368.
 - 23) Schweer KE, Bangard C, Hekmat K, et al.: Chronic pulmonary aspergillosis. *Mycoses.* 2014 ; 57 : 257-270.
 - 24) Tashiro T, Izumikawa K, Tashiro M, et al.: A case series of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis and new proposal. *Jpn J Infect Dis.* 2013 ; 66 : 312-316.
 - 25) Izumikawa K, Tashiro T, Tashiro M, et al.: Pathogenesis and clinical features of chronic pulmonary aspergillosis — is it possible to distinguish CNPA and CCPA clinically? *J Infect Chemother.* 2014 ; 20 : 208-212.
 - 26) 田代隆良: 肺アスペルギルス症の病理. *呼吸.* 2013 ; 32 : 606-611.
 - 27) 田代隆良: 慢性壊死性肺アスペルギルス症の病態と発生病理. *真菌誌.* 2015 ; 56J : J3-13.
 - 28) 石藤智子, 高木理博, 土橋佳子, 他: Pulmonary oxalosis を伴い急速に呼吸不全の進行した肺アスペルギルス症の1例. *日呼吸誌.* 2013 ; 2 : 370-374.
 - 29) Shibuya K, Ando T, Wakayama M, et al.: Pathological spectrum of invasive pulmonary aspergillosis — study of pulmonary lesions of 54 autopsies and the relationship between neutrophilic response and histologic features of lesions in experimental aspergillosis. *Jpn J Med Mycol.* 1977 ; 38 : 175-181.
 - 30) Shibuya K, Ando T, Hasegawa C, et al.: Pathophysiology of pulmonary aspergillosis. *J Infect Chemother.* 2004 ; 10 : 138-145.
 - 31) Kradin RL, Mark EJ: The pathology of pulmonary disorders due to *Aspergillus* spp. *Arch Pathol Lab Med.* 2008 ; 132 : 606-614.
 - 32) Segal BH: Aspergillosis. *N Engl J Med.* 2009 ; 360 : 1870-1884.
 - 33) Taylor RT, Nancy PK: Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in invasive aspergillosis. *Clin Microbiol Rev.* 2009 ; 22 : 447-465.
 - 34) Alp S, Alikan S: Investigation of extracellular elastase, acid proteinase and phospholipase activities as putative virulence factors in clinical isolates of *Aspergillus* species. *J Basic Microbiol.* 2008 ; 48 : 331-337.
 - 35) Przyjemski C, Mattii R: The formation of pulmonary mycetomata. *Cancer.* 1980 ; 46 : 1701-1704.
 - 36) Kibbler CC, Milkins SR, Bhamra A, et al.: Apparent pulmonary mycetoma following invasive aspergillosis in neutropenic patients. *Thorax.* 1988 ; 43 : 108-112.
 - 37) Caillot D, Couaillier J-F, Bernard A, et al.: Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol.* 2001 ; 19 : 253-259.
 - 38) Yella LK, Krishnan P, Gillego V: The air crescent sign: a clue to the etiology of chronic necrotizing pneumonia. *Chest.* 2005 ; 127 : 395-397.
 - 39) 澤崎博次: 肺アスペルギルス症の研究—特にその発生機序について. *真菌誌.* 1977 ; 22 : 6-27.
 - 40) 倉島篤行: 非侵襲性肺アスペルギルス症の病態. *真菌誌.* 1997 ; 38 : 167-174.
 - 41) 蛇澤 晶, 田村厚久, 馬場基男, 他: 腐生性肺アスペルギルス症の病理—咯血源を含めて. *日胸.* 2003 ; 62 : 1070-1080.
 - 42) Ando T, Tochigi N, Gocho K, et al.: Pathophysiological implication of computed tomography images of chronic pulmonary aspergillosis. *Jpn J Infect Dis.* 2016 ; 69 : 118-126.
 - 43) Godet C, Philippe B, Laurent F, et al.: Chronic pulmonary aspergillosis: an update on diagnosis and treatment. *Respiration.* 2014 ; 88 : 162-174.
 - 44) Denning DW: Chronic forms of pulmonary aspergillosis. *Clin Microbiol Infect.* 2001 ; 7 : 25-31.
 - 45) Jain LR, Denning DW: The efficacy and tolerability of voriconazole in the treatment of chronic cavitory pulmonary aspergillosis. *J Infect.* 2006 ; 52 : e133-137.
 - 46) Sambatakou H, Dupont B, Lode H, et al.: Voriconazole treatment for subacute invasive and chronic pulmonary aspergillosis. *Am J Med.* 2006 ; 119 : 527. e17-24.
 - 47) Camuset J, Nunes H, Dombret MC, et al.: Treatment of chronic pulmonary aspergillosis by voriconazole in non-immunocompromised patients. *Chest.* 2007 ; 131 : 1435-1441.
 - 48) Riscili BP, Wood KL: Noninvasive pulmonary *Aspergillus* infections. *Clin Chest Med.* 2009 ; 30 : 315-335.
 - 49) Felton TW, Baxter C, Moore CB, et al.: Efficacy and safety of posaconazole for chronic pulmonary aspergillosis. *Clin Infect.* 2010 ; 51 : 1383-1391.

50) Kohno S, Izumikawa K, Ogawa K, et al.: Intravenous micafungin versus voriconazole for chronic pulmonary

aspergillosis: a multicenter trial in Japan. *J Infect.* 2010 ; 61 : 410–418.

Review Article

PATHOGENESIS AND PATHOPHYSIOLOGY OF CHRONIC PULMONARY ASPERGILLOSIS

Takayoshi TASHIRO

Abstract In Japan, chronic pulmonary aspergillosis is divided into simple pulmonary aspergilloma and chronic progressive pulmonary aspergillosis, which includes chronic necrotizing pulmonary aspergillosis (CNPA) and chronic cavitory pulmonary aspergillosis (CCPA). CNPA is defined as an indolent, cavitating process in the lungs due to invasion of lung tissue by *Aspergillus* spp. CCPA is defined as a chronic non-invasive pulmonary aspergillosis, which shows one or multiple cavities with or without an aspergilloma. Denning et al. described the two following radiological patterns in CCPA: one that initially manifests with ill-defined areas of consolidation that progresses to form well-defined cavities and another that has an overt progression of preexisting cavities observed radiologically. The radiological features of the former are the same as those of CNPA. In contrast, subacute invasive pulmonary aspergillosis, defined as invasive aspergillosis occurring over 1 to 3 months, is not as same as

CNPA, which occurs over months or years. Chronic pulmonary aspergillosis includes several subtypes; therefore, we must understand their pathogenesis and pathophysiology and need to pay attention to the definition of the cases when reading the medical reports.

Key words: Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis, Chronic cavitory pulmonary aspergillosis, Subacute invasive pulmonary aspergillosis, Chronic progressive pulmonary aspergillosis

Professor emeritus, Nagasaki University, and Top Advisor, Shinzato Clinic

Correspondence to: Takayoshi Tashiro, Shinzato Clinic, 34–10, Tateiwa-machi, Nagasaki-shi, Nagasaki 852–8025 Japan. (E-mail: tashirotaka@me.com)

