

基礎・臨床の両面からみた耐性菌の現状と対策 12

薬剤耐性アスペルギルスについて

わた なべ あきら
渡 邊 哲
Akira WATANABE

はじめに

深在性糸状菌感染症のなかで最も頻度が高いのはアスペルギルス症である。アスペルギルス症は、主として呼吸器感染症の病型をとり、カンジダ血流感染症とならび深在性真菌症の首位を占める疾患である。*Aspergillus fumigatus* は、アスペルギルス症の原因菌種として最も多い。本菌は、2022 年 10 月に WHO が公開した “WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action (FPPL)” の中で最も重要な “critical group” に分類されている¹⁾。

近年、臨床現場や一般環境におけるアゾール系薬耐性 *A. fumigatus* (ARAF) の検出率が、世界的に増加傾向にある。アゾール系薬は、アスペルギルス症の治療の第一選択薬として極めて重要な役割を担っているため、耐性株の出現は公衆衛生上の深刻な懸念事項である。実際、ARAF による感染症は、アゾール感性的 *A. fumigatus* による感染症と比較して致命率が高いと報告され、問題視されている。これらを踏まえ、2019 年には米国 CDC が発表した緊急の抗菌薬耐性 (AMR) 脅威リストに ARAF が掲載されている²⁾。

I. ARAF の定義

世界的に抗真菌薬感受性試験は、主に米国 CLSI に準拠した方法、欧州 EUCAST に準拠した方法のいずれかが用いられている。耐性 resistance と定義するためには、各手法に基づいた breakpoint が定められている必要がある。EUCAST は複数の *Aspergillus* spp. と複数の抗真菌薬との組み合わせの breakpoint を公

表している (2026 年 5 月現在、Clinical breakpoints for Fungi v.12.1 が最新)³⁾。一方で、CLSI では *A. fumigatus* とボリコナゾール、イサブコナゾールとの組み合わせしか公表していない (2026 年 5 月現在、M38M51S Ed4 が最新)⁴⁾。CLSI 法と EUCAST 法では感受性試験方法が大きく異なっていることから、breakpoint の基準を他方で測定した MIC/MEC 値に適用することは控えるべきである。わが国においては、CLSI 法で測定している施設が多いが、感受性測定報告値を解釈するうえで測定方法の確認をする必要がある。

II. ARAF のアゾール系薬耐性機序

真菌の抗真菌薬耐性機序は、複数のものが知られている。*Candida* 属では、主に真菌細胞外への薬剤の排出増加 (細胞膜上の薬剤排出ポンプの発現亢進) が多く報告されている。*A. fumigatus* では、アゾール系薬の標的分子である P450 14- α sterol demethylase (Cyp51) のアミノ酸置換およびコードする遺伝子のプロモーター領域への繰り返し塩基配列挿入 (Tandem repeat, TR) によるとする報告が多い。Cyp51 は、真菌細胞膜特有のステロール成分であるエルゴステロールの生合成経路中の酵素の一つであり (図。 *A. fumigatus* は Cyp51A、Cyp51B の 2 つの P450 14- α sterol demethylase を有しているが、通常は Cyp51A が機能している)、アゾール系薬はこの阻害によって抗真菌作用を示す。

Cyp51A をコードする遺伝子の open reading frame (ORF) 内の点突然変異 (アミノ酸置換を伴うもの) を有する Cyp51A は、アミノ酸配列の変化に伴い三次構造が変化することにより、野生型

表 主な Cyp51A 変異とアゾール感受性

変異アミノ酸	感受性が低下するアゾール系薬
G54	イトラコナゾール、ボサコナゾール
P216	イトラコナゾール、ボサコナゾール
M220	イトラコナゾール、ボサコナゾール
G448	ボリコナゾール
TR34/L98H	イトラコナゾール、ボリコナゾール、ボサコナゾール
TR46Y121F/T289A	イトラコナゾール、ボサコナゾール、ボサコナゾール

G: glycine, P: Proline, M: Methionine, L: Leucine, H: Histidine, Y: Tyrosine, F: Phenylalanine, T: Threonine, A: Alanine, TR: Tandem repeat

Ⅲ. アスペルギルス隠蔽種

形態学的に見分けることが困難であるため、同じ種と認識されてきた種の中から、遺伝子や形質の違いなどから別種として分類されるようになった種のことを隠蔽種 (cryptic species) と称する (関連種という用語が使われることもある)。*A. fumigatus* においても、2005 年に Balajee らにより *A. lentulus* が報告されて以降⁹⁾、複数の隠蔽種の存在が報告されている。海外においてこれまで “*A. fumigatus*” として同定・保存されてきた菌株を再度詳細に解析しなおしてみたところ、およそ 5% 前後の株は真の *A. fumigatus* ではなく、隠蔽種 (*A. lentulus*、*A. udagawae*、*A. felis* など) であったことが明らかとなった^{9,10)}。なお、これら真の *A. fumigatus* (*A. fumigatus sensu stricto*) とその隠蔽種 (*A. fumigatus sensu lato* と称する) を併せて *Aspergillus section Fumigati* と呼ぶ。

千葉大学真菌医学研究センターに保存されている国内の *section Fumigati* 臨床分離株を再同定してみたところ、およそ 4% が隠蔽種であった¹¹⁾。これら隠蔽種は、真の *A. fumigatus* と比較してイトラコナゾールやボリコナゾールなどのアゾール系薬、アムビゾームなどのポリエン系薬に対して薬剤感受性が低いものが多い。ただし、同じ隠蔽種内でも株

によって薬剤感受性にはばらつきがあり、これらの薬剤に比較的感受性が良好な株も存在するため、隠蔽種と判明した場合は、抗真菌薬感受性試験実施は強く推奨される。

一方、いわゆる *A. niger* (*Aspergillus section Nigri*) においても隠蔽種の存在が知られている。海外と比較してわが国では *section Nigri* の臨床分離頻度が多いが、実際にはそれらのなかで真の *A. niger* (*A. niger sensu stricto*) は少なく、多くは *A. welwitschiae*、あるいは *A. tubingensis* であることが明らかとなってきている^{12,13)}。これらは形態的にはお互いに鑑別は不可能で、遺伝子学的同定法のみで菌種判定されうる。もともと *section Nigri* はイトラコナゾールなどのアゾールに対する薬剤感受性が低いことが知られているが、*A. tubingensis* ではさらにその傾向が強い。

Ⅳ. 国内外における ARAf の現状

海外における ARAf の検出率は、国によって大きく異なる。米国では、検出株の 26% がアゾール系薬耐性であった (臨床分離株、環境分離株のいずれも含む)¹⁴⁾。また、耐性株出現率は州によって大きく異なっていた。臨床分離株ではオーストラリアでは 2%¹⁵⁾、ドイツでは 1.8%¹⁶⁾、フランスでは 2.1%¹⁷⁾、イタリアでは 6.6%¹⁸⁾、インドでは 25%¹⁹⁾、中国で

は8.4%²⁰⁾、韓国では6.6%²¹⁾が耐性であったと報告されている。環境分離株では、カナダでは0.3%²²⁾であった一方、ベルギーで2.6%²³⁾、ノルウェーで3.7%²⁴⁾、スイスでは16.8%²⁵⁾、タンザニアでは26.4%²⁶⁾が耐性であった。オランダの動物由来株では11.3%が耐性であったとの報告がある²⁷⁾。

長崎大学(2011～2017年)からの報告では、臨床分離株の1.6%が耐性であった²⁸⁾。NHO 東京病院からの報告では、アゾール系薬使用歴を有する患者からの耐性株分離率は、使用歴のない患者からの耐性株分離率よりも高かった²⁹⁾。千葉大学真菌医学研究センターへの寄託株(2015～2024年)の調査では、1～10%と年次によって幅があったが、増加傾向はみられていない³⁰⁾。耐性株の変異は、抗真菌薬ルートのタイプのものが多かった。一方、最近わが国において農薬ルートのタイプの変異を有する臨床分離アゾール耐性 *A. fumigatus* の検出が報告されてきている³⁰⁾。北海道で行われたDMI含有農薬が散布されている農地における土壌からの分離株の調査では、薬剤感受性はすべて良好であった³¹⁾。一方、わが国内で購入した輸入花卉球根からこのタイプの変異を有する *A. fumigatus* が検出されたとの報告がなされており、注意深い監視が必要である^{32,33)}。

おわりに

近年、世界的に問題となっている薬剤耐性アスペルギルスについて概括した。現時点で、わが国においては耐性化の頻度はそれほど深刻なものではないと考えられる一方、アゾール系薬の投薬期間が長期となっている患者においては獲得耐性株の出現を念頭に、治療反応性に十分注意を払う必要がある。

文 献

- 1) WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>.
(引用日2026年5月25日)
- 2) 2019 Antibiotic Resistance Threats Report.
<https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/data-research/threats/index.html>.
- 3) European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs for antifungal agents. Version 12.1.
https://www.eucast.org/fileadmin/eucast/pdf/AFST/clinical_breakpoints/AFST_BP_v12.1.pdf.
- 4) CLSI M38M51S. Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi.
<https://clsi.org/shop/standards/m38m51s/>. (引用日2026年5月25日)
- 5) Buil JB, Snelders E, Denardi LB, et al. Trends in Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus*, the Netherlands, 1994–2016. *Emerg Infect Dis*. 2019; 25(1):176-178. doi: <https://doi.org/10.3201/eid2501.171925>.
- 6) Majima H, Arai T, Maruguchi N, et al. Cyp51A dysfunction leads to higher susceptibility to azoles including fluconazole in *Aspergillus fumigatus*. *Mycoses* 68:e70052, 2025. doi: <https://doi.org/10.1111/myc.70052>.
- 7) Ito Y, Takazono T, Koga S, et al. Clinical and experimental phenotype of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* with a HapE splice site mutation: a case report. *BMC Infect Dis*. 2021;21:573. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06279-1>.
- 8) Hagiwara D, Arai T, Takahashi H, et al. Non-cyp51A azole-resistant *Aspergillus fumigatus* isolates with mutation in HMG-CoA reductase. *Emerg Infect Dis*. 2018; 24(10):1889-1897. doi: <https://doi.org/10.3201/eid2410.180730>.
- 9) Balajee SA, Gribskov JL, Hanley E, et al. *Aspergillus lentulus* sp. nov., a new sibling species of *A. fumigatus*. *Eukaryot Cell*. 2005; 4(3):625-632. doi: <https://doi.org/10.1128/ec.4.3.625-632.2005>.
- 10) Escibano P, Pelaez T, Munoz P, et al. Is azole resistance in *Aspergillus fumigatus* a problem in Spain? *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57(6):2815-2820. doi: <https://doi.org/10.1128/aac.02487-12>.
- 11) Watanabe A, et al. 6th Advances Against Aspergillosis poster #85, Abstract Book, 2014, pp.158.
- 12) Hashimoto A, Hagiwara D, Watanabe A, et al. Drug sensitivity and resistance mechanism in *Aspergillus* section *Nigri* strains from Japan. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61(8):e02583-16. doi: <https://doi.org/10.1128/aac.02583-16>.
- 13) Takeda K, Suzuki J, Watanabe A, et al. Species identification, antifungal susceptibility, and clinical feature association of *Aspergillus* section *Nigri* isolates from the lower re-

- spiratory tract. *Med Mycol.* 2020; **58**(3):310-314. doi: <https://doi.org/10.1093/mmy/myz072>.
- 14) Etienne K, Berkow EL, Gade L, et al. Genomic diversity of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* in the United States. *mBio.* 2021; **12**(4):e01803-21. doi: <https://doi.org/10.1128/mBio.01803-21>.
 - 15) Talbot JJ, Subedi S, Halliday CL, et al. Surveillance for azole resistance in clinical and environmental isolates of *Aspergillus fumigatus* in Australia and *cyp51A* homology modelling of azole-resistant isolates. *J Antimicrob Chemother.* 2018; **73**(9):2347-2351. doi: <https://doi.org/10.1093/jac/dky187>.
 - 16) Seufert R, Sedlacek L, Kahl B, et al. Prevalence and characterization of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* in patients with cystic fibrosis: a prospective multi-centre study in Germany. *J Antimicrob Chemother.* 2018; **73**(8):2047-2053. doi: <https://doi.org/10.1093/jac/dky147>.
 - 17) Simon L, D  m  autis T, Dupont D, et al. Azole resistance in *Aspergillus fumigatus* isolates from respiratory specimens in Lyon University Hospitals, France: prevalence and mechanisms involved. *Int J Antimicrob Agents.* 2021; **58**(6):106447. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106447>.
 - 18) Prigitano A, Esposto MC, Grancini A. et al. Azole resistance in *Aspergillus* isolates by different types of patients and correlation with environment–an Italian prospective multicentre study (ARiA study). *Mycoses.* 2021; **64**(5):528-536. doi: <https://doi.org/10.1111/myc.13241>.
 - 19) Singh A, Sharma B, Mahto KK, et al. High-frequency direct detection of triazole resistance in *Aspergillus fumigatus* from patients with chronic pulmonary fungal diseases in India. *J Fungi.* 2020; **6**(2):67. doi: <https://doi.org/10.3390/jof6020067>.
 - 20) Yang X, Chen W, Liang T, et al. A 20-year antifungal susceptibility surveillance (from 1999 to 2019) for *Aspergillus* spp. and proposed epidemiological cutoff values for *Aspergillus fumigatus* and *Aspergillus flavus*: a study in a tertiary hospital in China. *Front Microbiol.* 2021; **12**:680884. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.680884>.
 - 21) Cho SY, Lee DG, Kim WB, et al. Epidemiology and antifungal susceptibility profile of *Aspergillus* species: comparison between environmental and clinical isolates from patients with hematologic malignancies. *J Clin Microbiol.* 2019; **57**(7):e02023-18. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.02023-18>.
 - 22) Korfanty G, Kazerouni A, Dixon M, et al. What in earth? Analyses of Canadian soil populations of *Aspergillus fumigatus*. *Can J Microbiol.* 2025; **71**:1-13. doi: <https://doi.org/10.1139/cjm-2024-0083>.
 - 23) Debergh H, Castelain P, Goens K, et al. Detection of pan-azole resistant *Aspergillus fumigatus* in horticulture and a composting facility in Belgium. *Med Mycol.* 2024; **62**(7):myae055. doi: <https://doi.org/10.1093/mmy/myae055>.
 - 24) Magnus E, Henriksen N. Pathogenic fungi in Norway-screening for azole-resistant *Aspergillus fumigatus* in Norwegian barns. Norwegian University of Life Sciences, 2021.
 - 25) Schurch S, Gindro K, Schnee S, et al. Occurrence of *Aspergillus fumigatus* azole resistance in soils from Switzerland. *Med Mycol.* 2023; **61**(11):myado110. doi: <https://doi.org/10.1093/mmy/myad110>.
 - 26) Sharma C, Hagen F, Moroti R, et al. Triazole-resistant *Aspergillus fumigatus* harbouring G54 mutation: is it de novo or environmentally acquired? *J Glob Antimicrob Resist.* 2015; **3**(2):69-74. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2015.01.005>.
 - 27) van Dijk MAM, Buil JB, Tehupeiory-Kooreman M et al. Azole resistance in veterinary clinical *Aspergillus fumigatus* isolates in The Netherlands. *Mycopathologia.* 2024; **189**(4):50. doi: <https://doi.org/10.1007/s11046-024-00850-5>.
 - 28) Takazono T, Ito Y, Tashiro M, et al. Transition of triazole-resistant *Aspergillus fumigatus* isolates in a Japanese tertiary hospital and subsequent genetic analysis. *J Infect Chemother.* 2021; **27**(3):537-539. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.11.027>.
 - 29) Takeda K, Suzuki J, Watanabe A, et al. High detection rate of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* after treatment with azole antifungal drugs among patients with chronic pulmonary aspergillosis in a single hospital setting with low azole resistance. *Med Mycol.* 2021; **59**(4):327-334. doi: <https://doi.org/10.1093/mmy/myaa052>.
 - 30) Arai T, Majima H, Maruguchi N, et al. Report of Four Azole-resistant *Aspergillus fumigatus* isolates with TR34 or TR46 mutations in Japan referred to a Mycosis Reference Center for examination. *Med Mycol J.* 2025; **66**(3):131-137. doi: <https://doi.org/10.3314/mmj.25-00014>.
 - 31) Toyotome T, Fujiwara T, Kida H, et al. Azole susceptibility in clinical and environmental isolates of *Aspergillus fumigatus* from eastern Hokkaido, Japan. *J Infect Chemother.* 2016; **22**(9):648-650. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2016.03.002>.
 - 32) Nakano Y, Tashiro M, Urano R, et al. Characteristics of

azole-resistant *Aspergillus fumigatus* attached to agricultural products imported to Japan. J Infect Chemother. 2020; **26**(10):1021-1025. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.05.008>.

33) Hagiwara D. Isolation of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* from imported plant bulbs in Japan and the effect of fungicide treatment. J Pestic Sci. 2020; **45**(3):147-150. doi: <https://doi.org/10.1584/jpestics.d20-017>.