

総 説

原因真菌から見たアスペルギルス症

豊 留 孝 仁^{1,2}

¹帯広畜産大学動物・食品検査診断センター食品リスク分野

²千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野

要 旨

アスペルギルス症は深在性真菌感染症の重要な位置を占めている。アスペルギルス症の原因真菌は *Aspergillus fumigatus* が最も重要であるが、そのほかにも *Aspergillus flavus* や *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus* など重要な原因菌種である。また、近年になって隠蔽種と呼ばれる各 *Aspergillus* section の代表的な種に非常によく似た菌種の存在が認識され、一部のアスペルギルス症の原因となっていることも分かってきた。最近の研究で、それらの菌種間では抗真菌薬に対する感受性や二次代謝産物の産生プロファイル（エクソメタボローム）が異なることも明らかとなってきた。一方、治療中の *A. fumigatus* アゾール耐性化や近年の欧州を中心とした環境中アゾール耐性 *A. fumigatus* の出現も報告され、これら菌種を正確に同定し、加えて感受性を評価することの重要性が高まってきている。

本総説では *A. fumigatus* を含めたアスペルギルス症原因菌種、特に隠蔽種について触れ、エクソメタボローム解析を利用した同定の可能性を述べる。加えて、*A. fumigatus* アゾール系抗真菌薬耐性について最近の報告を交えて概説したい。

Key words : aspergillosis, *Aspergillus* spp., azole resistance, cryptic species, secondary metabolites

はじめに

アスペルギルス症は *Aspergillus* 属菌によって引き起こされる糸状菌感染症の1つで、宿主の免疫状態や背景にある基礎疾患などによって急性から慢性の多様な病態を示す。主要な原因菌種は *A. fumigatus* であるが、ほかにも *A. flavus* や *A. terreus* などの菌種がアスペルギルス症の原因となる。これらの種だけではなく、形態学的に区別することが困難な隠蔽種と呼ばれる菌種も原因となっていることが近年明らかとなってきた。日本医真菌学会より2015年に公表された「アスペルギルス症の診断・治療ガイドライン2015」¹⁾においても、複数の箇所で見逃し種に関する記載がなされている。

本稿ではアスペルギルス症の原因菌種に関して、近年の知見を踏まえながら概説する。隠蔽種についてはその抗真菌薬に対する感受性の違いが注目されており、*A. fumigatus* のアゾール耐性化を含めて触れていきたい。

アスペルギルス症を引き起こす隠蔽種

アスペルギルス症の原因菌種としては *A. fumigatus*

が最も頻繁に分離される。また、分離頻度は *A. fumigatus* よりも低いが、*A. niger*, *A. flavus*, および *A. terreus* もアスペルギルス症の原因となることは古くから知られていた。侵襲性アスペルギルス症を対象とした研究からも、これら4菌種の高分離頻度を示している¹⁾。これら菌種の同定は広く形態学的観察によって行われてきたが、近年の遺伝子解析によって形態学的にはこれら4菌種と同一視されていた菌種のなかに、全く別の菌種が含まれていたことが明らかとなってきた。このような菌種を隠蔽種と呼んでいる。遺伝子解析が広く利用されるに従い、その菌種の数と報告数が年々増加してきている。Table 1に隠蔽種を含めたアスペルギルス症の原因菌種を示した（爪からの分離報告菌種は含まれていない）^{2, 3, 7-9, 12, 28-40)}。隠蔽種の高分離頻度については、Balajee ら²⁾（以下、TRANSNET Study と略す）とAlastruey-Izquierdo ら³⁾（以下、FILPOP Study と略す）がそれぞれ200以上の臨床分離 *Aspergillus* 株を解析した結果を報告している。TRANSNET Studyでのアスペルギルス症を発症した移植患者から分離された218株についての報告では、分離された *Aspergillus* 属菌のおよそ10%が隠蔽種であった²⁾。FILPOP Studyでの深部組織検体や血液培養、呼吸器検体から得られた

別冊請求先：豊留孝仁

〒080-8555 北海道帯広市稲田町西2線11番地
帯広畜産大学動物・食品検査診断センター食品リスク分野

Table 1. Causative agents of aspergillosis including cryptic species.

Section	Species
Fumigati	<i>A. fumigatus</i>
	<i>A. felis</i> ⁸⁾
	<i>A. fischeri</i> ^{28, 29)}
	<i>A. fumigatiaffinis</i> ³⁰⁾
	<i>A. fumisynnematus</i> ³⁰⁾
	<i>A. hiratsukae</i> ^{30, 31)}
	<i>A. lacinosus</i> ³²⁾
	<i>A. lentulus</i> ³³⁾
	<i>A. novofumigatus</i> ³⁴⁾
	<i>A. parafelis</i> ³⁵⁾
	<i>A. pseudofelis</i> ³⁵⁾
	<i>A. pseudoviridinutans</i> ³⁵⁾
	<i>A. udagawae</i> ^{7, 36)}
Nigri	<i>A. niger</i>
	<i>A. acidus</i> ⁹⁾
	<i>A. awamori</i> ⁹⁾
	<i>A. tubingensis</i> ²⁾
Flavi	<i>A. flavus</i>
	<i>A. alliaceus</i> ³⁷⁾
Terrei	<i>A. terreus</i>
	<i>A. carneus</i> ³⁾
Usti	<i>A. calidoustus</i> ¹²⁾
	<i>A. insuetus</i> ³⁾
	<i>A. keveii</i> ³⁾
Nidulantes	<i>A. nidulans</i>
	<i>A. quadrilineatus</i> ³⁸⁾
Circumdati	<i>A. tanneri</i> ³⁹⁾
	<i>A. westerdijkiae</i> ⁴⁰⁾

278 株の解析ではおよそ 12% が *Aspergillus lentulus*, *Aspergillus tubingensis*, *Aspergillus calidoustus*, *Aspergillus alliaceus* の隠蔽種であった³⁾。これらの報告のとおり、隠蔽種によるアスペルギルス症の頻度は低いものではないと考えられる。

Aspergillus section *Fumigati* では、*A. fumigatus* の隠蔽種として多くの種が知られている。そのなかでも *A. lentulus* は日本⁴⁾ を含めて多くの症例報告がなされている。*Aspergillus* section *Fumigati* における *A. lentulus* の分離数は、TRANSNET Study では 147 株中 4 株²⁾、FILPOP Study では 162 株中 3 株³⁾ となっており、*Fumigati* の隠蔽種では最も多い分離数となっている。*A. lentulus* の薬剤感受性は *A. fumigatus* と異なっている。アムホテリシン B の MIC 値は *A. fumigatus* が 1 μ g/ml 以下であるのに対して、*A. lentulus* では 2 μ g/ml 以上の株が多数を占めている²⁻⁵⁾。さらにアゾール系抗真菌薬についても *A. lentulus* では高い MIC

値を示す株が報告されており、わが国の臨床分離株においてもポリコナゾールの MIC が 4 μ g/ml であったと報告されている⁴⁾。

別の隠蔽種である *A. udagawae* は、TRANSNET Study において 3 株見出されている²⁾。*A. udagawae* もアムホテリシン B の MIC 値が高い傾向にある^{6, 7)}。最近、*A. felis* という隠蔽種が新たに報告され、これまで *A. viridinutans* とされていた株に *A. felis* が含まれていることが明らかとなった⁸⁾。*A. felis* は 37°C 前後での生育が *A. viridinutans* よりも良好である⁸⁾。また、Barrs らの *A. felis* 13 株を用いた解析ではポリコナゾールの MIC 値が 2 μ g/ml である株が 8 株あり、一部の株がポリコナゾールに自然耐性を示すことも本菌種の特徴と思われる⁸⁾。

Aspergillus section *Nigri* において、これまで *A. niger* とされていた株のなかに *A. tubingensis* などの隠蔽種が多く含まれていることが明らかとなってきた。TRANSNET Study では *Aspergillus* section *Nigri* の 19 株のうち 6 株²⁾、FILPOP Study においては *Aspergillus* section *Nigri* の 43 株のうち 22 株³⁾ が *A. tubingensis* であった。また、Howard らは 45 株の *Aspergillus* section *Nigri* の菌株を解析し、*A. awamori*, *A. tubingensis*, *A. niger*, そして *A. acidus* がそれぞれ 55.6% (25), 17.8% (8), 13.3% (6), そして 6.7% (3) を占めていたと報告している (カッコ内は株数)⁹⁾。われわれの解析でも集落の色から *A. niger* もしくはその隠蔽種と判断した 6 株のうち、5 株が *A. tubingensis* であり、多数を占めていた¹⁰⁾。複数の論文において *A. tubingensis* ではイトラコナゾールやその他のアゾール系抗真菌薬に抵抗性を示す株の割合が *A. niger* に比べて高いことが報告されており^{9, 11)}、われわれが解析した 5 株においてもイトラコナゾールまたはポリコナゾールの MIC 値が 2 μ g/ml 以上である株が 3 株含まれていた¹⁰⁾。このようにこれまでは *A. niger* とされていた株に *A. tubingensis* をはじめとする隠蔽種が含まれている可能性が高いと考える。

アスペルギルス症のおもな原因菌種が含まれる section は *Fumigati*, *Nigri*, *Flavi*, そして *Terrei* になるが、そのほかの section として *Aspergillus* section *Usti* を取り上げたい。*Aspergillus* section *Usti* では、*A. ustus* が古くからアスペルギルス症の原因菌種だと思われていたが、この菌種は 37°C での生育ができない。詳細な解析から、2008 年に新種として発表された *A. calidoustus* がアスペルギルス症の原因であることが明らかとなった^{12, 13)}。*A. calidoustus* は 37°C でも良好な生育がみられる¹²⁾。*A. ustus* と同様であるが、*A. calidoustus* もアゾール系抗真菌薬に広く抵抗性を示す特徴を持っている。

隠蔽種同定へのエクソメタボロームの応用

隠蔽種の同定は、先に述べたように形態観察では非常

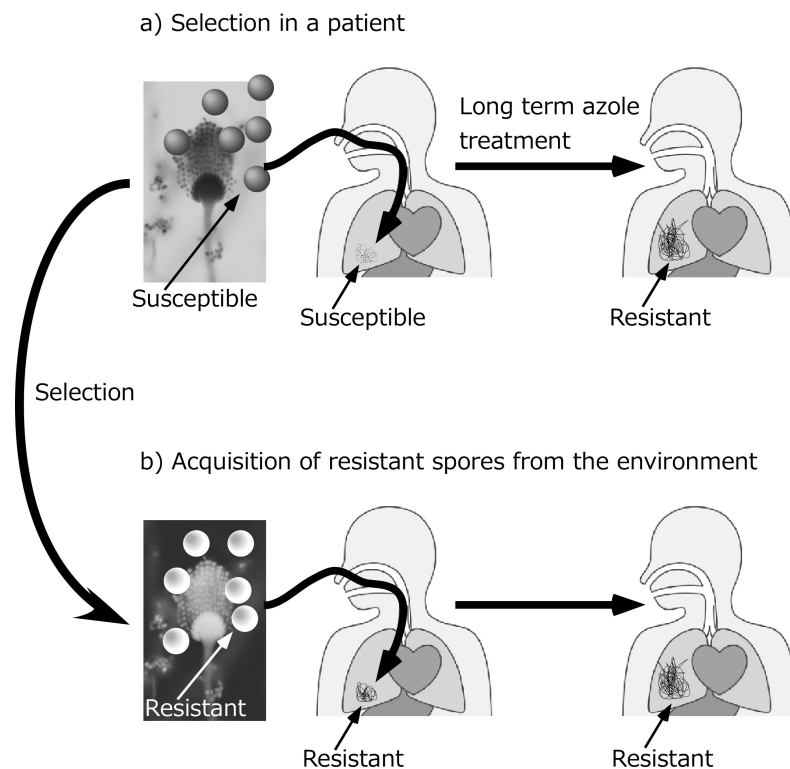


Fig. 1 Acquisition routes of azole-resistant *A. fumigatus*.
 a) After infection with a susceptible strain, long term azole treatment induces resistance to azoles in a patients. b) Resistant strain in the environment is acquired by a susceptible patient.

に困難である。また、ITS 配列の解析でも十分に同定ができない菌種が存在する。そこで広く用いられているのがβ-チューブリンやハイドロフォビンといった複数の遺伝子の部分配列を解析する方法である。これらの遺伝子部分配列を決定することにより、多くの隠蔽種を同定することが可能である。より迅速で簡便な方法も模索されており、近年、質量分析計を用いた微生物同定が広く行われるようになってきた。糸状菌においても同定可能菌種が拡充されており、今後は多くの隠蔽種も同定できるようになるのではないかと期待されている。

そのほかの手法として期待されているのが、糸状菌が産生する多種多様な二次代謝産物を利用した同定法である。*A. fumigatus*も宿主細胞毒性を示すグリオトキシンをはじめとして多くの二次代謝産物を産生している^{14, 15)}。Tamiyaらは *Aspergillus* section *Fumigati*の隠蔽種 *A. lentulus*, *A. udagawae*, そして *A. viridinutans* (*A. felis*)の二次代謝産物を解析し、その産生プロファイルが *A. fumigatus*と比較して大きく異なることを明らかとした。たとえば先にあげたグリオトキシンは *A. fumigatus*では86%の株で産生されているのに対して、他の隠蔽種では検出されていない¹⁴⁾。この結果は培養時に産生される二次代謝産物プロファイル“エクソメタボローム(exometabolome)”を応用した菌種同定の可能性を示している。Frisvadらは *Aspergillus* sec-

tion *Fumigati*の菌種がどのような二次代謝産物を産生するかを概説している¹⁵⁾。これまでに *A. fumigatus*は産生する二次代謝産物が多数同定されているが、一方で隠蔽種についてはその数はいまだ少ない。ゲノム上には多数の二次代謝産物産生遺伝子クラスターが存在すると推測されるため、隠蔽種においてもいまだに見出されていない二次代謝産物が多数存在すると考えられる。他の *Aspergillus* sectionも含めて、今後の研究の進展によって隠蔽種の二次代謝産物産生プロファイルが明らかとなることにより、エクソメタボロームを利用した *Aspergillus*属菌種同定が可能になると期待する。

A. fumigatus のアゾール系抗真菌薬耐性化

隠蔽種を中心に述べてきたが、やはりアスペルギルス症の原因菌種で最も重要な菌種は *A. fumigatus*となる。これまでは非 *fumigatus* *Aspergillus*属菌の自然低感受性もしくは自然耐性が話題の中心であったが、近年は抗真菌薬、特にアゾール系抗真菌薬への *A. fumigatus*の耐性化も大きな問題となってきた。

*A. fumigatus*のアゾール系抗真菌薬耐性株の生じる経路として2つが考えられる (Fig. 1)^{16, 17)}。1つは長期のアゾール治療中に患者体内で選択がかかり、耐性株が生じる経路である (Fig. 1a)。この場合、最初に感染を

成立させた株は感受性であるが、長期間薬剤に曝露されることで *cyp51A* 遺伝子等に変異を生じることによって薬剤耐性を生じる。このような例はわが国からも報告されている¹⁸⁻²¹⁾。

一方で、もう 1 つの経路として近年注目されているのが環境中で生じている耐性株である (Fig. 1b)²²⁾。環境中で *A. fumigatus* が、農薬として用いられるアゾール系抗カビ剤の選択により耐性を獲得したとの仮説が提唱されている²²⁾。オランダをはじめとした欧州を中心として臨床および環境から分離された耐性株の報告がなされていたが、近年はインドなどアジアの環境中でも分離されている²³⁾。これらの環境中で生じたと考えられる耐性株は、*Cyp51A* アミノ酸変異とともに、そのプロモーター領域に特徴的なタンデムリピート構造を持つ。わが国環境でもこのようなタンデムリピート構造を持つ耐性株の存在について、ローカルではあるが調査が行われた^{21, 24)}。幸いにもこれまでにタンデムリピート構造を持つ耐性株は環境中から見つかっていない。しかしながら、*A. fumigatus* の分生子の飛散性の高さや現代のグローバル化を考えると、海外環境中からの侵入も懸念される。また、このようなタンデムリピート構造を持つ耐性株は患者から中国²⁵⁾ や台湾²⁶⁾ で報告がなされ、そして日本²⁷⁾ でも 2016 年に分離例が報告された。日本で耐性株が分離された患者は少なくとも 2 年間は海外渡航歴がなく²⁷⁾、わが国環境中にすでに耐性株が存在する可能性も否定できない。今後の環境、そして臨床から分離された *A. fumigatus* 株の薬剤感受性の動向は注視していく必要があると考える。

まとめ

本稿ではアスペルギルス症の原因真菌として隠蔽種を中心に取り上げた。*A. fumigatus* などのこれまで代表的だった菌種に代わって、隠蔽種が今後さらに重要な地位を占めてくると考えられる。特に薬剤感受性パターンが異なる隠蔽種の同定は重要と考えられ、遺伝子の部分配列解析などのこれまでの方法に加えて、迅速かつ簡便な方法の開発が今後求められていくと考えられる。ここで紹介したエクソメタボロームを応用した有用な手法が開発されることが期待される。また、*A. fumigatus* の薬剤耐性化も新たな問題となっており、隠蔽種も含めてアスペルギルス症の原因真菌の正確な同定に加えて、薬剤感受性の評価が今後ますます重要となってくると考えられる。

文 献

- 1) アスペルギルス症の診断・治療ガイドライン作成委員会: アスペルギルス症の診断・治療ガイドライン 2015. pp. 127. 日本医真菌学会, 東京, 2015.
- 2) Balajee SA, Kano R, Baddley JW, Moser SA, Marr KA, Alexander BD, Andes D, Kontoyannis DP, Perrone G, Peterson S, Brandt ME, Pappas PG, Chiller T: Molecular identification of *Aspergillus* species collected for the transplant-associated infection surveillance network. *J Clin Microbiol* **47**: 3138-3141, 2009.
- 3) Alastruey-Izquierdo A, Mellado E, Peláez T, Pemán J, Zapico S, Alvarez M, Rodríguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M; FILPOP Study Group: Population-based survey of filamentous fungi and antifungal resistance in Spain (FILPOP study). *Antimicrob Agents Chemother* **57**: 3380-3387, 2013.
- 4) Yoshida H, Seki M, Umeyama T, Urai M, Kinjo Y, Nishi I, Toyokawa M, Kaneko Y, Ohno H, Miyazaki Y, Tomono K: Invasive pulmonary aspergillosis due to *Aspergillus lentulus*: Successful treatment of a liver transplant patient. *J Infect Chemother* **21**: 479-481, 2015.
- 5) Yaguchi T, Horie Y, Tanaka R, Matsuzawa T, Ito J, Nishimura K: Molecular phylogenetics of multiple genes on *Aspergillus* section *Fumigati* isolated from clinical specimens in Japan. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi* **48**: 37-46, 2007.
- 6) Balajee SA, Nickle D, Varga J, Marr KA: Molecular studies reveal frequent misidentification of *Aspergillus fumigatus* by morphotyping. *Eukaryot Cell* **5**: 1705-1712, 2006.
- 7) Kano R, Itamoto K, Okuda M, Inokuma H, Hasegawa A, Balajee SA: Isolation of *Aspergillus udagawae* from a fatal case of feline orbital aspergillosis. *Mycoses* **51**: 360-361, 2008.
- 8) Barrs VR, van Doorn TM, Houbraken J, Kidd SE, Martin P, Pinheiro MD, Richardson M, Varga J, Samson RA: *Aspergillus felis* sp. nov., an emerging agent of invasive aspergillosis in humans, cats, and dogs. *PLoS One* **8**: e64871, 2013.
- 9) Howard SJ, Harrison E, Bowyer P, Varga J, Denning DW: Cryptic species and azole resistance in the *Aspergillus niger* complex. *Antimicrob Agents Chemother* **55**: 4802-4809, 2011.
- 10) Toyotome T, Fujiwara T, Kida H, Matsumoto M, Wada T, Komatsu R: Susceptibility to azoles in clinical isolates of *Aspergillus fumigatus* and *A. tubingensis* from Obihiro, Japan. *In Abstract book*, pp. 84, 7th Advances Against Aspergillosis, Manchester, UK, 2016.
- 11) Alcazar-Fuoli L, Mellado E, Alastruey-Izquierdo A, Cuenca-Estrella M, Rodríguez-Tudela JL: Species identification and antifungal susceptibility patterns of species belonging to *Aspergillus* section *Nigri*. *Antimicrob Agents Chemother* **53**: 4514-4517, 2009.
- 12) Varga J, Houbraken J, Van Der Lee HAL, Verweij PE, Samson RA: *Aspergillus calidoustus* sp. nov., causative agent of human infections previously assigned to *Aspergillus ustus*. *Eukaryot Cell* **7**: 630-638, 2008.
- 13) Alastruey-Izquierdo A, Cuesta I, Houbraken J, Cuenca-Estrella M, Monzón A, Rodríguez-Tudela JL: *In vitro* activity of nine antifungal agents against clinical isolates of *Aspergillus calidoustus*. *Med Mycol* **48**: 97-102, 2010.

- 14) Tamiya H, Ochiai E, Kikuchi K, Yahiro M, Toyotome T, Watanabe A, Yaguchi T, Kamei K: Secondary metabolite profiles and antifungal drug susceptibility of *Aspergillus fumigatus* and closely related species, *Aspergillus lentulus*, *Aspergillus udagawae*, and *Aspergillus viridinutans*. *J Infect Chemother* **21**: 385-391, 2015.
- 15) Frisvad JC, Larsen TO: Extolites of *Aspergillus fumigatus* and other pathogenic species in *Aspergillus* section *fumigati*. *Front Microbiol* **6**: 1-14, 2016.
- 16) Verweij PE, Ananda-Rajah M, Andes D, et al: International expert opinion on the management of infection caused by azole-resistant *Aspergillus fumigatus*. *Drug Resist Updat* **21-22**: 30-40, 2015.
- 17) Izumikawa K, Tashiro M, Kohno S: Current status of drug-resistant *Aspergillus*: evolution of resistance and future. *Japanese J Chemother* **61**: 149-156, 2013.
- 18) Tashiro M, Izumikawa K, Hirano K, et al: Correlation between triazole treatment history and susceptibility in clinically isolated *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother* **56**: 4870-4875, 2012.
- 19) Tashiro M, Izumikawa K, Minematsu A, et al: Antifungal susceptibilities of *Aspergillus fumigatus* clinical isolates obtained in Nagasaki, Japan. *Antimicrob Agents Chemother* **56**: 584-587, 2012.
- 20) Hagiwara D, Takahashi H, Watanabe A, Takahashi-Nakaguchi A, Kawamoto S, Kamei K, Gonoï T: Whole-genome comparison of *Aspergillus fumigatus* strains serially isolated from patients with aspergillosis. *J Clin Microbiol* **52**: 4202-4209, 2014.
- 21) Toyotome T, Fujiwara T, Kida H, Matsumoto M, Wada T, Komatsu R: Azole susceptibility in clinical and environmental isolates of *Aspergillus fumigatus* from eastern Hokkaido, Japan. *J Infect Chemother* **22**: 648-650, 2016.
- 22) Verweij PE, Snelders E, Kema GH, Mellado E, Melchers WJ: Azole resistance in *Aspergillus fumigatus*: a side-effect of environmental fungicide use? *Lancet Infect Dis* **9**: 789-795, 2009.
- 23) Chowdhary A, Kathuria S, Xu J, Sharma C, Sundar G, Singh PK, Gaur SN, Hagen F, Klaassen CH, Meis JF: Clonal expansion and emergence of environmental multiple-triazole-resistant *Aspergillus fumigatus* strains carrying the TR₃₄/L98H mutations in the *cyp51A* gene in India. *PLoS One* **7**: e52871, 2012.
- 24) Kano R, Kohata E, Tateishi A, Murayama SY, Hirose D, Shibata Y, Kosuge Y, Inoue H, Kamata H, Hasegawa A: Does farm fungicide use induce azole resistance in *Aspergillus fumigatus*? *Med Mycol* **53**: 174-177, 2015.
- 25) Lockhart SR, Frade JP, Etienne KA, Pfaller MA, Diekema DJ, Balajee SA: Azole resistance in *Aspergillus fumigatus* isolates from the ARTEMIS global surveillance study is primarily due to the TR/L98H mutation in the *cyp51A* gene. *Antimicrob Agents Chemother* **55**: 4465-4468, 2011.
- 26) Wu CJ, Wang HC, Lee JC, Lo HJ, Dai CT, Chou PH, Ko WC, Chen YC: Azole-resistant *Aspergillus fumigatus* isolates carrying TR₃₄/L98H mutations in Taiwan. *Mycoses* **58**: 544-549, 2015.
- 27) Hagiwara D, Takahashi H, Fujimoto M, Sugahara M, Misawa Y, Gonoï T, Itoyama S, Watanabe A, Kamei K: Multi-azole resistant *Aspergillus fumigatus* harboring Cyp51A TR46/Y121F/T289A isolated in Japan. *J Infect Chemother* **22**: 577-579, 2016.
- 28) Padhye AA, Godfrey JH, Chandler FW, Peterson SW: Osteomyelitis caused by *Neosartorya pseudofischeri*. *J Clin Microbiol* **32**: 2832-2836, 1994.
- 29) Lonial S, Williams L, Carrum G, Ostrowski M, McCarthy P Jr: *Neosartorya fischeri*: an invasive fungal pathogen in an allogeneic bone marrow transplant patient. *Bone Marrow Transpl* **19**: 753-755, 1997.
- 30) Alcazar-Fuoli L, Mellado E, Alastruey-Izquierdo A, Cuenca-Estrella M, Rodriguez-Tudela JL: *Aspergillus* section *Fumigati*: Antifungal susceptibility patterns and sequence-based identification. *Antimicrob Agents Chemother* **52**: 1244-1251, 2008.
- 31) Guarro J, Kallas EG, Godoy P, Karenina A, Gené J, Stchigel A, Colombo AL: Cerebral aspergillosis caused by *Neosartorya hiratsukae*, Brazil. *Emerg Infect Dis* **8**: 989-991, 2002.
- 32) Malejczyk K, Sigler L, Gibas CFC, Smith SW: Invasive sino-orbital mycosis in an aplastic anemia patient caused by *Neosartorya laciniosa*. *J Clin Microbiol* **51**: 1316-1319, 2013.
- 33) Balajee SA, Gribskov JL, Hanley E, Nickle D, Marr KA: *Aspergillus lentulus* sp. nov., a new sibling species of *A. fumigatus*. *Eukaryot Cell* **4**: 625-632, 2005.
- 34) Peláez T, Alvarez-Pérez S, Mellado E, Serrano D, Valerio M, Blanco JL, Garcia ME, Muñoz P, Cuenca-Estrella M, Bouza E: Invasive aspergillosis caused by cryptic *Aspergillus* species: a report of two consecutive episodes in a patient with leukaemia. *J Med Microbiol* **62**: 474-478, 2013.
- 35) Sugui JA, Peterson SW, Figat A, Hansen B, Samson RA, Mellado E, Cuenca-Estrella M, Kwon-Chung KJ: Genetic relatedness versus biological compatibility between *Aspergillus fumigatus* and related species. *J Clin Microbiol* **52**: 3707-3721, 2014.
- 36) Vinh DC, Shea YR, Sugui JA, Parrilla-Castellar ER, Freeman AF, Campbell JW, Pittaluga S, Jones PA, Zelazny A, Kleiner D, Kwon-Chung KJ, Holland SM: Invasive aspergillosis due to *Neosartorya udagawae*. *Clin Infect Dis* **49**: 102-111, 2009.
- 37) Balajee SA, Lindsley MD, Iqbal N, Ito J, Pappas PG, Brandt ME: Nonsporulating clinical isolate identified as *Petromyces alliaceus* (anamorph *Aspergillus alliaceus*) by morphological and sequence-based methods. *J Clin Microbiol* **45**: 2701-2703, 2007.
- 38) Polacheck I, Nagler A, Okon E, Drakos P, Plaskowitz J, Kwon-Chung KJ: *Aspergillus quadrilineatus*, a new causative agent of fungal sinusitis. *J Clin Microbiol* **30**: 3290-3293, 1992.
- 39) Sugui JA, Peterson SW, Clark LP, Nardone G, Folio L, Riedlinger G, Zerbe CS, Shea Y, Henderson CM, Zelazny AM, Holland SM, Kwon-Chung KJ: *Aspergillus tanneri* sp. nov., a new pathogen that causes invasive disease refractory to antifungal therapy. *J*

Clin Microbiol **50**: 3309–3317, 2012.

40) Gheith S, Saghrouni F, Bannour W, Ben Youssef Y, Khelif A, Normand AC, Ben Said M, Piarroux R, Njah

M, Ranque S: Characteristics of invasive aspergillosis in neutropenic haematology patients (Sousse, Tunisia). Mycopathologia **177**: 281–289, 2014.

Causative Agents of Aspergillosis Including Cryptic *Aspergillus* Species and *A. fumigatus*

Takahito Toyotome^{1,2}

¹Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine Diagnostic Center for Animal Health and Food Safety

²Division of Clinical Research, Medical Mycology Research Center, Chiba University

Aspergillosis is an important deep mycosis. The causative agents are *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, and *Aspergillus terreus*, of which *A. fumigatus* is the most prevalent. Cryptic *Aspergillus* spp., which morphologically resemble representative species of each *Aspergillus* section, also cause aspergillosis. Most of the cryptic species reveal different susceptibility patterns and/or different secondary metabolite profiles, also called exometabolome in this manuscript, from those representative species. On the other hand, azole-resistant *A. fumigatus* strains in clinical specimens and in the environment have been reported. Therefore, it is imperative to precisely identify the species, including cryptic *Aspergillus* spp., and evaluate the susceptibility of isolates.

In this manuscript, some of the causative cryptic *Aspergillus* spp. are briefly reviewed. In addition, the exometabolome of *Aspergillus* section *Fumigati* is described. Finally, azole resistance of *A. fumigatus* is also discussed, in reference to several studies from Japan.
