

殺菌剤の耐性菌発生リスク評価

Japan FRAC 代表
田辺 憲太郎
Kentaro Tanabe

1. はじめに

近年開発・上市の農業用殺菌剤は、耐性菌発生リスク（以下、耐性リスクと略）が中～高の特異的作用機構剤が多く、今後もこの傾向は継続する。耐性菌対策のためにはなるべく多くの系統が併存することが望ましいが、新規作用機構剤の開発は容易でないため、既存剤の実用的な防除効果の維持が必要であり、リーズナブルな耐性管理は重要性を増してくる。耐性管理にあたっては、耐性リスクに従って感受性モニタリング等を実施するかどうか等の判断が必要であるが、耐性リスクの推定には、人畜毒性試験のようにモデル動物を使用して無毒性量を設定するような試験方法がない。

本稿においては、代表的な農業化学品製造会社の殺菌剤研究員、専門家が構成する耐性菌対策のための国際委員会 Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) による発生事例に基づく耐性リスク分析法についてご紹介する。なお、使用する殺菌剤のグループ名、有効成分名については、文末

に掲載している FRAC コード表日本版（2013 年 10 月版）に従っている。

2. 殺菌剤リスクと病原リスク

耐性リスクには、殺菌剤、病原および栽培の3要素が複合的に関与している（図1）。

1) 殺菌剤リスク

殺菌剤の系統によって耐性菌の発生程度は大きく異なる。たとえば、イネいもち病においては、Qo 阻害剤（オリサストロビン等）、MBI-D（カルプロパミド等）に対しては使用開始後比較的早期に耐性菌が発生した。一方、MBI-R（フサライド等）、抵抗性誘導剤（プロベナゾール）に対しては長期間の使用によっても耐性菌は発生していない。FRAC は殺菌剤リスクを高、中、低の3段階に分類している。

フェニルアミド（メトラキシル）、ベンゾイミダゾール（ベノミル、チオファネートメチル）、Qo 阻害剤（アゾキシストロビン、クレソキシムメチル

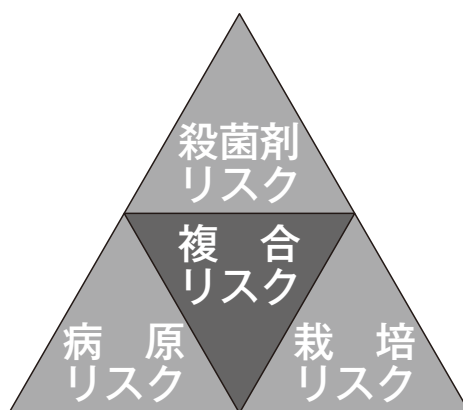


図1. 耐性複合リスクの構成要素

等)、ジカルボキシイミド（イプロジオン、プロシミドン）等、上市後数年間で耐性菌が発生、防除効果が大幅に低下した事例のある殺菌剤を高リスクとしている。

DMI（トリアゾール等）、アニリノピリミジン（シプロジニル、メパニピリム）のように、一部の条件で防除効果が低下、または限定的に防除効果が低下した殺菌剤、圃場から耐性菌を分離している場合がある殺菌剤を中リスクとしている。銅、硫黄、ジチオカーバメート（マンゼブ、マンネブ等）等の多

作用点接触活性剤、宿主植物の抵抗性誘導剤（プロベナゾール）については、長期間の実使用においても耐性菌の発生はないか、非常に少ないので低リスクである。

殺虫剤・除草剤に対しては害虫・雑草の解毒作用が発達するのに対して、一世代が短期間である病原菌の場合解毒はほとんど問題にならない。そのため、既知系統と同作用機構の殺菌剤は、既知系統とリスクは同程度と予想できる。全殺菌剤の耐性リスクについてはFRACコード表に記載がある。

表1. 植物病原菌の耐性リスク

リスク	病原菌	作物例	病害
高	<i>Botrytis cinerea</i>	各種	灰色かび病
	<i>Blumeria graminis</i>	麦類	うどんこ病
	<i>Penicillium</i> 属菌	柑橘	貯蔵病害
	<i>Phytophthora infestans</i> (RNA ポリメラーゼ 阻害剤)	ジャガイモ、トマト	疫病
	<i>Plasmopara viticola</i>	ブドウ	べと病
	<i>Pseudoperonospora cubensis</i> 菌と近縁種	ウリ類	べと病
	<i>Pyricularia</i> 属菌	イネ	いもち病
	<i>Sphaerotheca fuliginea</i> と近縁種	ウリ類	うどんこ病
	<i>Venturia</i> 属菌	リンゴ、ナシ	黒星病
中	<i>Bremia lactucae</i>	レタス	べと病
	<i>Cercospora</i> 属菌	テンサイ	褐斑病
	<i>Gibberella fujikuroi</i>	イネ	ばか苗病
	<i>Monilinia</i> 属菌	各種	灰星病
	<i>Peronospora</i> 属菌	各種	べと病
	<i>Phytophthora infestans</i> (RNA ポリメラーゼ 阻害剤以外)	ジャガイモ、トマト	疫病
	<i>Sclerotinia</i> 属菌	芝	ダグラスボット病
	<i>Pseudocercospora herpotrichoides</i>	麦類	眼紋病
	<i>Uncinula necator</i>	ブドウ	うどんこ病
低	<i>Alternaria</i> 属菌	各種	夏疫病、輪紋病等
	<i>Colletotrichum</i> 属菌	各種	炭疽病
	<i>Fusarium</i> 属菌および近縁種	各種	つる枯病、赤かび病等
	土壌伝染性 <i>Phytophthora</i> 属菌	各種	疫病
	<i>Podosphaera leucotricha</i>	リンゴ	うどんこ病
	<i>Puccinia</i> 属菌および近縁のさび病	麦類	さび病
	<i>Pythium</i> 属菌	各種	苗立枯病
	<i>Rhizoctonia</i> 属菌	各種	紋枯病、根腐病、苗立枯病等
	<i>Sclerotium</i> 属菌	各種	白絹病、他

FRAC Pathogen risk list より抜粋・改変

2) 病原リスク

病原菌についても、耐性菌の発生速度に大差がある。病原菌の一世代の長さ、胞子生産量、胞子の拡散能力、病原菌の感染ステージの期間等が関与している。病原菌の耐性リスクについても、高～低の3段階に分類している（表1）。

高リスク病原としては、灰色かび病、うどんこ病、べと病、黒星病、いもち病等日本国内でも問題となっている病害がある。ジャガイモ・トマト疫病については、RNAポリメラーゼ阻害剤であるフェニルアミドに対しては短期間に耐性菌が発生したが、CAA（ジメトモルフ、ベンチアバリカルブイソプロピル、マンジプロバミド）、Qi阻害剤（シアゾファミド、アミスルプロム）、シモキサニル等の他系統については問題となっていないので、フェニルアミドに対してのみ高リスク、他の系統に対しては中リスクとしている。長期間の議論の結果であるが、このような例外を作り出すときりがなくなるため、今後整理が必要と考えている。レタス等のべと病、イネばか苗病も中リスクとなっている。

低リスク病原としては、アルタナリア属、炭疽病、コムギ赤かび病、イネ紋枯病等があるが、低リスクとは言っても耐性菌の発生事例がある。

3) 殺菌剤・病原リスクによる複合リスクの推定

低、中、高リスクに対してそれぞれ指数1、2、3を与え、縦軸を殺菌剤リスク、横軸を病原リスクとして、複合リスクを数値化したのが図2である。これにより、殺菌剤と病原菌の組み合わせによる耐性リスクを比較することができる。最高リスクである高リスク殺菌剤と病原の組み合わせは複合リスク9と最大であり、最低リスクである低リスク殺菌剤と病原の組み合わせは複合リスク1と最低となっている。この図は、殺菌剤の耐性管理の必要性を検討する指標として広く普及している。低リスク殺菌剤は、長期間にわたって大きな耐性問題が発生していないので、指数1の代わりに0.5を入れて、複合リスクを減ずる考え方もある。

3. 栽培リスクの導入による複合リスクの推定

図2のように殺菌剤と病原リスクから複合リスクを推定する方法は、病原にとって最も有利な発病条件を前提としているが、実際には耐性菌の発生条件は国・地域によって大きく異なる。たとえば、ブドウべと病のフェニルアミドおよびQo阻害剤の耐性菌は南西フランス、北イタリアで蔓延しており、危

殺菌剤の系統	殺菌剤リスク	複合リスク		
ベンゾイミダゾール ジカルボキシイミド フェニルアミド Qo阻害剤	高=3	3	6	9
SDHI(カルボキサミド) SBI アニリノピリミジン フェニルピロール 有機りん剤	中=2	2	4	6
多作用点阻害剤 (ジチオカーバメート、 銅、硫黄等) MBI-R 抵抗性誘導剤	低=1	1	2	3
病原リスク→		低=1	中=2	高=3
病原グループ→		種子伝染性（例：黒穂病） 土壌伝染性（例：疫病） 麦類さび病 イネ紋枯病 夏疫病、輪紋病、赤かび病、 苗立枯病等	べと病（一部作物） テンサイ褐斑病 イネばか苗病 灰星病 ジャガイモ・トマト疫病 (RNAポリメラーゼ阻害剤以外) コムギ眼紋病 ブドウうどんこ病	灰色かび病 麦類・ウリ類うどんこ病 柑橘貯蔵病害 ジャガイモ・トマト疫病 (RNAポリメラーゼ阻害剤) ブドウ・ウリ類べと病 イネいもち病 リンゴ・ナシ黒星病

図2. 殺菌剤および病原リスクに基づく複合リスク

険地域となっている。ブドウうどんこ病の危険地域は南西フランス、北イタリア、ポルトガル、ブドウ灰色かび病はフランスのシャンパーニュ地方となっている。危険地域においては発病に好適な高病原圧条件であるため、殺菌剤が多数回散布されることもあって耐性リスクは高くなるが、病原圧が低下するにしたがってその地域の耐性リスクは中～低となる。

耐性菌の発生に関与する発病調節因子である栽培リスクには、天候条件（湿度、気温等）、窒素肥料の量、灌漑、初期の菌密度に影響する最小耕起、単作／輪作等の栽培方法、低菌密度を維持する抵抗性品種の利用、圃場衛生等がある。

殺菌剤、病原および栽培リスクの3要素から構成する複合リスクが図3である。栽培リスクについて

は、低、中、高リスクに対して指数0.25、0.5、1を与えている。最大リスクである高殺菌剤と高病原リスクの組み合わせにおいて、栽培リスクの導入により複合リスクが4.5～18の範囲に拡大する。Kuckは複合リスク6以上について耐性管理の基本である感受性モニタリングの実施が必要としている。

FRACは図3による複合リスクの推定を推奨しているが、殺菌剤・病原リスクについても低～高の分類や指数に種々検討事項があり異論もあるのに加えて、さらに曖昧な基準である栽培リスクが加わることにより複雑化している。特定の地域での耐性管理を検討するのであれば、図2で十分ではないかと考える。

殺菌剤の系統	殺菌剤リスク	複合リスク			栽培リスク
ベンゾイミダゾール ジカルボキシイミド フェニルアミド Qol	高=6	6 3 1.5	12 6 3	18 9 4.5	高=1 中=0.5 低=0.25
SDHI(カルボキサミド) S B I アニリノピリミジン フェニルピロール	中=4	4 2 1	8 4 2	12 6 3	高=1 中=0.5 低=0.25
多作用点阻害剤 (例:ジチオカーバメート) MBI-R 抵抗性誘導剤	低=1	1 0.5 0.25	2 1 0.5	3 1.5 0.75	高=1 中=0.5 低=0.25
病原リスク→		低=1	中=2	高=3	
病原グループ→		種子伝染性（例：黒穂病） 土壌伝染性（例：疫病） 麦類さび病 イネ紋枯病 夏疫病、輪紋病、赤かび病、 苗立枯病等	べと病（一部作物） テンサイ褐斑病 イネばか苗病 灰星病 ジャガイモ・トマト疫病 （RNA ⁺ リメラゼ阻害剤以外） コムギ眼紋病 ブドウうどんこ病	灰色かび病 麦類・ウリ類うどんこ病 柑橘貯蔵病害 ジャガイモ・トマト疫病 （RNA ⁺ リメラゼ阻害剤） ブドウ・ウリ類べと病 イネいもち病 リンゴ・ナシ黒星病	

図3. 殺菌剤、病原栽培リスクに基づく複合リスク

4. おわりに

上記の耐性菌の発生事例に基づく複合リスクの推定は、新規作用機構剤に対しては適用することができない。過去、新規剤の耐性リスクについて、多世代の病原に対して薬剤を継続的に処理する淘汰試験、突然変異源処理等により実験的に耐性を誘発させる方法、感受性モニタリングの結果による感受性分布の幅等に基づいて分析した事例がある。ところが、その後の実使用による圃場で発生した耐性菌と比較した結果、例えば淘汰試験による推定はQo阻害剤やフェニルアミドの耐性リスクを過小評価したり、DMIのリスクを過大評価した問題があり、この目的にはそぐわなかった。また、これらの手法は耐性菌の生存能力差を考慮していない。

新規作用機構剤の場合、実圃場に散布履歴がないため耐性菌は存在しないので、耐性リスクの推定には情報が極めて少ない。特異的作用機構剤の場合は暫定的に中リスク以上として、病原リスクの高い分野を耐性管理の候補とするのが妥当と考える。

参考文献

- Brent, K., Hollomon, D. (2007) Fungicide resistance: the assessment of risk 2nd revised edition.
- FRAC (2005) Pathogen risk list.
- Kuck, K., Leadbeater, A., and Gisi, U. (2012) FRAC Mode of Action Classification and Resistance Risk of Fungicides. Modern Crop Protection Compounds, Second Edition.
- Russell, P. Sensitivity baselines in fungicide resistance research and management.

FRAC コード表(1)

作用機構	作用点とコード	グループ名	化学グループ	有効成分名	商品名 (例)	耐性リスク	FRAC CODE
A：核酸合成	A 1：RNAポリメラーゼI	P A殺菌剤 (フェニルアミド)	アシルアラニン	メタラキシル	リドミル	高	4
	A 3：DNA / RNA 生合成 (提案中)	芳香族ヘテロ環	イソキサゾール	メタラキシルM	サブデューマックス		
	A 4：DNAトポイソメラーゼ タイプ II (ジャイレース)	カルボン酸	カルボン酸	オキシロニック酸	スターナ	不明	31
	A 4：DNAトポイソメラーゼ タイプ II (ジャイレース)	カルボン酸	カルボン酸	オキシロニック酸	スターナ	不明	31
B：有糸核分裂と細胞分裂	B 1：β-チューブリン重合阻害	MBC殺菌剤 (メチルベンゾイミダゾールカーバメート)	ベンゾイミダゾール	ベノミル	ベンレート	高	1
	B 2：β-チューブリン重合阻害	N-フェニルカーバメート	N-フェニルカーバメート	チオファネート メチル	トップジンM		
	B 3：β-チューブリン重合阻害	チアゾールカルボキサミド	エチルアミノ-チアゾールカルボキサミド	ジエトフェンカルブ	スミブレンド、ゲッター、ブライアの成分	高	10
	B 4：細胞分裂 (提案中)	フェニルウレア	フェニルウレア	ペンシクロン	モンセレン	低～中	22
	B 5：スペクトリン様蛋白質の非局在化	ベンズアミド	ビリジニルメチルベンズアミド	フルオピコリド	リライアブルの成分	耐性菌未発生	43
C：呼吸	C 1：複合体 I NADH酸化還元酵素	ビリミジンアミン	ビリミジンアミド	ジフルメトリム	ピリカット	耐性菌未発生	39
		ピラゾールカルボキサミド	ピラゾールカルボキサミド	トルフェンピラド	ハチハチ	耐性菌未発生	
	C 2：複合体II コハク酸脱水素酵素阻害剤	SDHi (コハク酸脱水素酵素阻害剤)	フェニルベンズアミド	フルトラニル	モンカット	中～高	7
			メフロニル	バシタック			
			ビリジニルエチルベンズアミド	フルオピラム	オルフィン		
			チアゾールカルボキサミド	デフルザミド	グレートム		
			ピラゾールカルボキサミド	フラメトビル	リンパー		
			ピラゾールカルボキサミド	ベンフルフェン	エバーゴル		
	C 3：複合体III ユビキノール還元酵素 Qo部位	QoI-殺菌剤 (Qo阻害剤)	ベンチオピラド	アフェット			
			ビリジニルカルボキサミド	ボスカリド	カンタス		
			メトキシアクリレート	アゾキシストロビン	アミスター		
			オキシイミノ酢酸	クレスキシムメチル	ストロビー		
			オキシイミノアセトアミド	トリフロキシストロビン	フリント		
			オキサゾリジン-ジオン	メトミノストロビン	オリブライト		
	C 4：複合体III ユビキノール還元酵素 Qi 部位	QiI-殺菌剤 (Qi 阻害剤)	オキサゾリジン-ジオン	オキササロジン-ジオン	ファモキサドン	高	11
			イミダゾリノン	フェンアミドン	レイデンの成分		
			ベンジルカーバメート	ピリベンカルブ	ファンタジスタ		
	C 5：酸化的リン酸化の脱共役	不明	シアノイミダゾール	シアゾファミド	ランマン	中～高と推定	21
			スルファモイルトリアゾール	アミスルプロム	ライメイ		
D：アミノ酸および蛋白質合成	複合体III	不明	2,6-ジニトロアニリン	フルアジナム	フロンサイド	低	29
	D 1：メチオニン生合成 (提案中)	AP 殺菌剤 (アニリノビリミジン)	4-キノリノール誘導体	テブフロキン	トライ	不明	未定
	D 3：蛋白質合成	ヘキサピラノシル抗生物質	アニリノビリミジン	シプロジニル	ユニックス	中	9
	D 4：蛋白質合成	ヘキサピラノシル抗生物質	メバニピリム	フルピカ		中	24
	D 5：蛋白質合成	グルコピラノシル抗生物質	テトラサイクリン抗生物質	オキシテトラサイクリン	マイコシールド	高	25
E：シグナル伝達	E 2：浸透圧シグナル伝達における MAP・ヒスチジンキナーゼ (os-2, HOG1)	PP殺菌剤 (フェニルピロール)	フェニルピロール	フルジオキシニル	セイビアー	低～中	12
	E 3：浸透圧シグナル伝達における MAP・ヒスチジンキナーゼ (os-1, Daf1)	ジカルボキシイミド	ジカルボキシイミド	イプロジオン	ロブラール	中～高	2
F：脂質および細胞膜合成	F 2：りん脂質生合成、メチルトランスフェラーゼ阻害	ホスホロチオレート系	ホスホロチオレート系	EDDP (エディフェンホス)	ヒノザン	低～中	6
		ジチオラン	ジチオラン	IBP (イプロベンホス)	キタジンP		
		イソプロチオラン	イソプロチオラン	フワゾン			
	F 3：脂質の過酸化(提案中)	AH殺菌剤 (芳香族炭化水素)	クロロネブ	ターサンS P		低～中	14
		複素芳香族	トルクロホスメチル	リゾレックス			
	F 4：細胞膜透過性、脂肪酸 (提案中)	カーバメート	1,2,4-チアジアゾール	エクロメゾール	バンソイル	低～中	28
	F 6：病原菌細胞膜の微生物質乱	微生物 (Bacillus sp.)	カーバメート	プロバモカルブ塩酸塩	プレビクールN	低	44
			Bacillus subtilis	パチルス・ズブチリスQST713株	インプレッション		

FRAC CODE LISTより国内登録殺菌剤を抜粋、改変

本表の最新版はJapan FRAC ホームページ (<http://www.jfrac.com/>)に掲載しています。

FRAC コード表(2)

作用機構	作用点とコード	グループ名	化学グループ	一般名	商品名(例)	耐性リスク	FRAC CODE
G：細胞壁のステロール合成	G 1：ステロール合成系におけるC14位の脱メチル化阻害	DMI-殺菌剤 (脱メチル化阻害剤) (SBI: クラス I)	ビベラジン	トリホリン	サブローール	中	3
			ビリミジン	フェナリモル	ルビゲン		
			イミダゾール	オキシボコナゾールフマル酸塩	オーシャイン		
				ペフラゾエート	ヘルシード		
				フロクロラズ	スポルタック		
				トリフルミゾール	トリフミン		
			トリアゾール	シプロコナゾール	アルト		
				ジフェノコナゾール	スコア		
				フェンブコナゾール	インダー		
				ヘキサコナゾール	アンビル		
				イミベンコナゾール	マネージ		
				イブコナゾール	テクリード		
				メトコナゾール	リベロ		
				ミクロブタニル	ラリー		
				フロビコナゾール	チルト		
				シメコナゾール	サンリット		
				テブコナゾール	シルバキュア		
				テトラコナゾール	サルバトール		
				トリアジメホン	バイレトン		
H：細胞壁のペクチン合成	G 3：ステロール合成系のC4位脱メチル化における3-ケト還元酵素	(SBI: クラス III)	ヒドロキシアニリド	フェンヘキサミド	パスワード	低～中	17
			アミノピラゾリノン	フェンピラザミン	ピクシオ		
	G 4：ステロール合成系のスクワレンエポキシダーゼ	(SBI: クラス IV)	チオカーバメート	ビリブチカルブ	エイゲン	耐性菌未発生	18
	H 3：トレハロース、イノシトール合成	グルコビラノシル抗生物質	グルコビラノシル抗生物質	バリダマイシン	バリダシン	耐性菌未発生	26
	H 4：キチン合成酵素	ポリオキシシン	ペプチジルビリジヌクレオシド	ポリオキシシン	ポリオキシシン	中	19
I：細胞壁のメラニン合成	H 5：セルロース合成酵素	CAA 殺菌剤 (カルボン酸アミド)	桂皮酸アミド	ジモトルフ	フェスティバル	低～中	40
			バリニアミドカーバメート	ベンチアバリカルブイソプロピル	プロボーズ、ベトファイター等の成分		
			マンデル酸アミド	マンジプロバミド	レーパス		
	I 1：メラニン生成の還元酵素	MBI-R	イソベンゾフラノン	フサライド	ラブサイド	耐性菌未発生	16.1
			ピロキノリノン	ピロキノン	コラトップ		
P：宿主植物の抵抗性誘導			トリアゾロベンゾチアゾール	トリシクラーゾール	ビーム		
	I 2：メラニン生成の脱水酵素	MBI-D	シクロプロパン-カルボキサミド	カルプロバミド	ウィン	中	16.2
			カルボキサミド	ジクロシメット	テラウス		
			プロピオンアミド	フェノキサニル	アチーブ		
	P 2	ペンゾイソチアゾール	ペンゾイソチアゾール	プロベナゾール	オリゼメート	耐性菌未発生	P
U：不明	P 3	チアジアゾールカルボキサミド	チアジアゾールカルボキサミド	チアジニル	グイグット		
				イソチアニル	スタウト、ルーチン		
	不明	シアノアセトアミド・オキシム	シアノアセトアミド・オキシム	シモキサニル	カーゼート、プリザード等の成分	低～中	27
	不明	ホスホナート	エチルホスホナート	ホセチル	アリエッティ	低	33
	不明	ベンゼン-スルホン酸	ベンゼン-スルホン酸	フルスルファミド	ネビジン	耐性菌未発生	36
	不明	フェニルアセトアミド	フェニルアセトアミド	シフルフェナミド	バンチョTFの成分	うどんこ病耐性菌発生。耐性菌対策が必要。	U6
	アクチン菌叢 (提案中)	アリルフェニルケトン	ベンゾイルビリジン	ピリオフェノン	プロバティ	低感受性のコムギうどんこ病が発生している。中リスク。耐性菌対策が必要。	U8
	不明	チアゾリジン	シアノメチレンチアゾリジン	フルチアニル	ガッテン	耐性菌未発生	U13
	不明	ビリミジンヒドラゾン	ビリミジンヒドラゾン	フェリムゾン	ブラシンの成分	耐性菌未発生	U14
	不明	種々	種々	マシ油、有機油、炭酸水素ナトリウム、天然物起源		耐性菌未発生	NC
M：多作用点接触活性	多作用点接触活性	無機化合物	無機化合物	銅	コサイド等	低	M1
		無機化合物	無機化合物	硫黄	サルファー等		M2
		ジチオカーバメート	ジチオカーバメート	マンゼブ	ジマンダイセン、ベンコゼブ		M3
				マンネブ	エムダイファー		
				プロビネブ	アントラコール		
				チウラム	チウラム		
				ジラム	バルノックス		
		フタルイミド	フタルイミド	キャプタン	オーソサイド		M4
		クロロニトリル (フタロニトリル)	クロロニトリル (フタロニトリル)	TPN	ダコニール		M5
		グアニジン	グアニジン	イミノクタジン酢酸塩	ペフラン		M7
				イミノクタジンアルベシル酸塩	ベルコート		
		キノン (アントラキノ)	キノン (アントラキノ)	ジチアノン	デラン		M9
		キノキサリン	キノキサリン	キノキサリン系	モレストン		M10
		マレイミド	マレイミド	フルオリミド	ストライド		M11