抗菌性界面活性剤の現状と動向

渡 辺 昭 一 郎

北里大学衛生学部 (相模原市北里 1-15-1)

Present Status and Trends of Antimicrobial Surface Active Agents

Shōichirō WATANABE

School of Hygienic Sciences, Kitasato University (1-15-1, Kitasato, Sagami-hara-shi, Kanagawa-ken)

1 はじめに

界面活性剤は、「2つの物質の間の界面に吸着し、その界面の性質を著しく変えるもの」といわれており、その結果、例えば水溶液の表面張力を低下させたり、また乳化、分散、可溶化、浸透、湿潤、あわ立ちなどの現象を引き起こすものである。そしてこれらの性質を利用し、洗浄剤をはじめとして、乳化剤、分散剤、帯電防止剤、柔軟剤、抗菌剤など極めて多くの分野で用いている。前記の色々な界面活性作用のうちの、どういうものが抗菌性と関連しているかは、まだ良くわかっていない。抗菌性界面活性剤は抗菌スペクトルや抗菌性の強さで評価されており、乳化とか可溶化のような界面活性は、ほとんど問題にされない。抗菌性の強さは、菌の発育を阻止する最低の濃度 (Minimum Inhibitory Concentration, MIC) で示されることが多く、この値が小さいものほど、その菌に対する抗菌性が強いことを意味している。MIC では静菌作用 (発育または増殖を阻止する作用) と殺菌作用 (殺滅する作用) を区別することはできない。しかし界面活性剤は、一般に低濃度では静菌作用を、高濃度では殺菌作用を示し、実際には両作用が同時に働いている場合が多い。ここでは両者をとくに区別せず、あわせて抗菌作用と呼ぶこととする。

今日界面活性剤のうち、抗菌剤として市販されているものは、カチオン及び両性界面活性剤であり、多くの場合、抗菌性だけが利用されている。したがって界面活性をもたない他の抗菌剤と、同じ土俵の上で評価されている。抗菌性界面活性剤の今後を考える場合、安全性や廃棄後の問題を考慮しなければならない。今まではただ抗菌スペクトルの広いものを追求する傾向が強かったが、これからは必ずしも抗菌性の強いものばかりを求めるとは限らず、菌に対して選択性のあるもの、あるいは抗菌作用とは別の界面活性も同時に利用されるようなものも要求されるであろう。最近の研究もそのような方向をむ

きはじめたようである。

表題は「抗菌性界面活性剤の現状と動向」であるが、今日の課題や将来の方向を考えて行くために、抗菌作用の機作について多少ふれてみたい。なお界面活性剤の抗菌作用機作については不明な点が多く、解明が要求されている問題がいくつも残されている。

2 抗菌作用

2.1 抗菌作用の機作

抗菌剤の作用機作については、今までに数多くの報告があるが、それらを総合してみると大体次のようなことになる。まず抗菌剤が菌の表面の細胞壁ないしは細胞膜上に濃縮され、次いで作用部位に移動し、例えば半透過性など膜の正常な働きを妨げたり、膜を透過して細胞内部にはいり込み、酵素系を不活性化して核酸やタンパク質の合成を阻害したり、タンパク質を変性させたり、あるいは細胞壁や膜の一部を破壊するなどにより菌細胞を死滅させる。最近、分析機器の進歩もあって、さらに詳細な研究もなされており、例えば Godfrey¹⁾ は、まず、界面活性剤が菌の表面に吸着し、それに伴って表面の脂質膜の破壊やリポタンパク膜の浸透調節機能の障害がおこったり、あるいは菌の表面に形成される界面活性剤皮膜による呼吸作用の障害がおこると述べている。芝崎らは、第四級アンモニウム塩が、細菌の各種合成系、呼吸系及び膜機能のうち、呼吸系に阻害作用をもつこと²⁾、またヨウ化 *N*-メチル (又はエチル)-*N*-アルキルピペリジニウムなどが特異的に大きい呼吸阻害作用をもつこと³⁾を報告している。大林は⁴⁾、各種タイプの界面活性剤の抗菌性と菌の透過性の関係について検討した。著者らは⁵⁾、各種界面活性剤を *E. coli* (大腸菌、以後菌の日本語名については、表中を参照) に作用させたのち、電子顕微鏡により菌の形態学的変化を調べ、抗菌性のあるものを作用させた場合には、細胞膜の破壊が起こっていることを認めた。

界面活性剤が菌の表面に吸着することが第一段階であることは確かであり、界面活性剤の基本的性質である吸着が、抗菌作用の必要条件となっている。この吸着の機構を明らかに示す実験データは少ないが、カチオン界面活性剤の場合、負の電荷をもつ菌の表面に、第四級アンモニウムカチオンが静電的に吸着すると以前からいわれており、引き続いて何らかの抗菌作用を及ぼすと考えられている。McQuillen は⁹⁾、いろいろな濃度のカチオン界面活性剤溶液の一定量を菌浮遊液に加えて電気泳動を行い、ある濃度で菌の表面の負電荷が中和され、電気泳動を行わなくなることを報告している。これは前述の説を裏付けるものである。一方 Hamilton は⁷⁾、フェノール類やサリチルアニリド類はイオン性分子であるが、菌に作用するのは未解離の分子であり、第四級アンモニウム塩の場合も、アルカリ性水溶液中で抗菌性を増すことから、同様に未解離の分子が菌に作用するのであろうと述べている。また Dubos は⁸⁾、菌細胞を一種のタンパク質とみなし、動物繊維に対する酸性や塩基性染料の染着の場合と同様な理論により、界面活性剤と菌細胞の結合を説明している。すなわち、アルカリ性でカチオン界面活性剤が抗菌性を増すのは、タンパク質の COOH 基がアルカリ (NaOH) により COO⁻Na⁺ となり、このため第四級アンモニウム塩、R₄N⁺Cl⁻ が結合しやすくなり、COO⁻・N⁺R₄ を生じるためとしている。いずれにせよ、第四級アンモニウム塩と菌との結合は、それぞれの陽、負電荷による静電的なものであると思われる。

細胞に対する界面活性剤の作用の一つに溶血がある。これはすべてのタイプの界面活性剤についてみられる現象であり、近藤らは^{9), 10)}、カチオン界面活性剤は、負電荷をもつコタンパク質との静電結合、リン脂質との疎水結合の両方により赤血球に吸着し、アニオン系の場合は、タンパク部分と、静電結合及び疎水結合の両方で吸着すると推論している。また非イオン界面活性剤はコレステロール部分に透入して膜を破壊すると同時に、コレステロールの溶出もおこると述べている。

菌の表面は、赤血球と異なり、細膜壁から成っており、最外層の構成々分は菌により異なるが、多くは多糖体であり、そのほかはポリペプチド、タンパク-多糖体-リピド複合体、リポ多糖体などである。化学構造上からは、赤血球表面との間に本質的な相異はないと思われる。したがって、赤血球表面に吸着するアニオン系や非イオン系界面活性剤のうちには、菌の表面に吸着するものがある筈であると考え、著者らは¹¹⁾、各種界面活性剤溶液を菌浮遊液に加え、菌に吸着した界面活性剤の量を求めた。その結果、抗菌性がほとんど無かった ABS の吸着量が最も少なく、*p*-ノニルフェニル=ポリオキシエチレン=エーテル (PN) が次であった。後述するように、強い抗菌性をもち、非イオン系とみなされるアルキルジ

ヒドロキシ安息香酸=ポリオキシエチレン=エステルは、PN の約 2 倍以上吸着している。一方第四級アンモニウム塩は、強い抗菌性をもちながら、吸着量は PN よりやや少なかった。このことから、溶血の場合と同じく、カチオン系と非イオン系界面活性剤の菌に対する吸着機構は異なっていると考えられる。また菌及び界面活性剤によって差はあるが、菌にかなり吸着するならば、非イオン系のものでも抗菌性をもち可能性があることが示唆された。

2・2 定量的構造活性相関 (QSAR)

ある化合物が抗菌性をもつ時、その抗菌活性と構造との関係を、その化合物の物理化学的性質から定量的に求めようとする方法が、Hansch, 藤田¹²⁾ によって提案された。この方法は定量的構造活性相関 (Quantitative Structure Activity Relationship, QSAR) と呼ばれている。Hansch らは^{12), 13)}、物理化学的定数と生物活性の関係を次式で表した。

$$\log \frac{1}{C} = -K(\log P)^2 + K' \log P + K'' \log K_x + K'''$$

ここで $\log K_x = K_1 \log P + K_2$ (電子効果) + K_3 (立体効果) + K_4 、 C は、抗菌剤の場合、MIC をモル濃度で示した値、 P は 1-オクタノール-水系に対する分配係数、 K_2 としてはハメット定数 σ が、 K_3 としては Taft の立体パラメーター E_s が多く用いられる。

抗菌性が菌の表面に吸着してから作用部位まで移動する際、この間には多くの親油性部分と親水性部分があるため分配が繰り返される。したがって親油性と親水性のいずれかが、かたよって大き過ぎると、作用部位までの移動が妨げられる。これが P に関する項として示されている。界面活性剤の性質を示す一つの目安として HLB があり、抗菌剤にも同様に親油性と親水性との間の適当なバランスが必要であることを意味しており、抗菌性と界面活性の関連性がこの点にもみられる。Hansch らの唱えた QSAR の式は、経験に基づいており、数多くのデータをコンピューターで処理して定数を得ている。以下に一、二の例を示す。

Asp. niger に対する塩化ベンザルコニウムの殺かび活性は次式により示される¹⁴⁾。

$$\log \frac{1}{C} = -0.223(\log P)^2 + 1.027 \log P + 2.592 (\pm 0.83)$$

$$n=10, r=0.720, s=0.477, \log P_0=2.3$$

n はサンプル数、 r は重相関係数、 s は標準偏差、() 内は 95% 信頼限界、 $\log P_0$ は最適 $\log P$ の値であり、上式を $\log P$ について微分することにより求められる。またピリジニウム塩の *Staph. aureus* に対する静菌活性を示す式は次のようである¹⁵⁾。

$$\log \frac{1}{C} = -0.060\pi^2 + 0.909\pi + 2.920$$

$$n=20, r=0.961, s=0.291, \pi_0=7.63$$

π は分配係数に関する置換基定数である。

脂肪族アミンの拮菌活性を示す式で、グラム陽性菌と陰性菌に対する $\log P_0$ の値は、色々なアミンについてそれぞれほぼ一定であり、グラム陽性菌に対する最適分配係数 ($\log P_0$) の値は、グラム陰性菌に対する値より大である。このことは陰性菌の細胞壁の脂質含量が、陽性菌のそれよりも大であるため、脂溶性の高い分子はここに吸着されやすく、作用部位に到達しにくいということを示唆しており¹⁶⁾、グラム陰性菌の方が、一般に抗菌剤の作用を受けにくいのは、このような脂質に富む保護層があるためと考えられている。

3 各界面活性剤の抗菌性

各種界面活性剤の抗菌性に関しては、極めて数多くの報告があり、それらの多くは、著作¹⁵⁾⁻¹⁸⁾、便覧¹⁹⁾、ハンドブック^{20), 21)}などに引用されているので、ここでは省略することにする。

3.1 カチオン界面活性剤

この種の界面活性剤で強い抗菌性を示すものは、第四級アンモニウム塩のうちに見いだされるが、それらは逆性セッケンとして広く殺菌用に使用されている。とくに、塩化ベンザルコニウム ($C_6H_5CH_2N^+(CH_3)_3R \cdot Cl^-$, R は C_8H_{17} ~ $C_{18}H_{37}$ で主として $C_{12}H_{25}$ 及び $C_{14}H_{29}$) と塩化ベンゼトニウム ($CH_3C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2C_6H_4OC_2H_4OC_2H_4N^+(CH_3)_3CH_2C_6H_5 \cdot Cl^-$) が、我が国では薬局方で定められている。

多くの報告のなかで、同族列のうちで最大の抗菌性を示す炭素数のあること、また菌によってその炭素数や構造に多少の差があることが述べられている。これは親油性と親水性のバランスの問題であり、菌により細胞壁の構造などに多少の違いがあることが推測される。

第四級アンモニウム塩のほかに抗菌性のあるものとして、ピリジニウム塩、イミダゾリニウム塩、イソキノリニウム塩などがある。これらのカチオン界面活性剤は、抗菌スペクトルが広く、抗菌作用も強い。また無臭で水溶性が大であり、刺激性も高くないという長所をもっているが、次のような欠点も有している。(1) 洗浄力が極めて弱い。(2) タンパク質、リン脂質、重金属イオンなどが共存すると効果が低下する。すなわち、クレゾールセッケン液と異なり、繰り返し同じ溶液で手などを洗うと、1回目は強い抗菌性があるが、2回目以降は効力が激減する。これは汚れや皮膚代謝物に由来するタンパク質が溶液に含まれるようになり、界面活性剤がこれらに吸着してしまうためと考えられる。またリン脂質、タンパク質などを含む血清や酵母などによっても同様な結果を生じ、硬水中でも Ca^{2+} などにより効力が低下する。(3) 洗浄力を与えるために、セッケンなどアニオン

界面活性剤を加えると、不溶性物質を生じ、抗菌作用も洗浄作用も低下する。

最近の研究のうちから二、三の例を次に示す。小森らは、含有機金属界面活性剤として、シロキサン系の化合物を合成し、 $Bu_3Si(CH_2)_3N^+(CH_3)_3 \cdot Cl^-$ 及び Si を Sn に置換したもの²²⁾、また硫黄原子を含む数種の化合物 (R と $CH_2CH_2NH_3Cl$ の間に S, SO または SO_2 が存在するもの) が、*Staph. aureus* に強い抗菌性を示すことを見いだした²³⁾。根来らは、アルキルエチルメチルスルホニウム=ヨージドは、ぬれ力、分散力、乳化力などの界面活性が大きく、かつ *Staph. aureus* や *E. coli* に対し、ペンタクロロフェノールと同程度の抗菌性を示すこと²⁴⁾、また *p*-クレゾールからの Mannich 塩基の Menshutkin 反応により得たアンモニウム化合物の抗菌性が、市販品に劣らない事²⁵⁾を報告している。松原らは²⁶⁾⁻²⁸⁾、テルペニル基をもつ界面活性剤を数多く合成し、それらの抗菌性について検討している。Kabara は²⁹⁾、新しい型の界面活性剤であるアミンイミドの抗菌性を調べ、N原子につくアルキル鎖の炭素数が 16 の化合物が、グラム陽性菌と酵母に対し、最も強い抗菌性を示し、一方グラム陰性菌に対しては炭素数 16 以下のものが多少抗菌性をもつと報告している。このことは、2・2の終わりの部分で述べたことと相通じる内容である。芝崎らは³⁰⁾、薬剤殺菌の新しい利用形態として、第四級アンモニウム塩をカチオン交換樹脂に固定することを試み、パッチ式と連続方式の両方で殺菌作用特性を調べ、遊離する界面活性剤の量が、連続方式の場合の方が少ないことを認めた。また殺菌効果は界面活性剤の固定化量に依存し、低濃度の有機物が共存してもあまり影響を受けないことなどを報告している。著者らは、微生物に対して強い吸着性をもつマラカイトグリーンに、アルキル基を導入し、第四級アンモニウム塩の形にしたもののうち、アルキル基の炭素数が4のものがかなり強い抗菌性（とくにかびに対し）をもつこと、またこれで染色したガーゼの抗かび性も同様に強いことを認めた³¹⁾。またこれらの化合物のベンゼン核にオキシエチレン鎖を結合させたものは、ロイコ塩基の形では吸着量が少なく、抗菌性もほとんど認められなかったが、第四級アンモニウム塩とすると、吸着量は急増し、かなり抗菌性も大きくなることが見いだされた³²⁾。

3.2 アニオン界面活性剤

アニオン界面活性剤の抗菌性についても数多くの報告があるが、一般にこの型の界面活性剤の抗菌性は弱く、とくにグラム陰性菌に対しては、ほとんど作用を示さない。石関は³³⁾、色々なアニオン界面活性剤の、*Staph. aureus* と *B. subtilis* に対する MIC は、ほとんどの場合 1,000~10,000 $\mu g/ml$ であると述べている。阿部らは³⁴⁾、種々のアルキルベンゾイルアクリル酸誘導体を

合成し、そのうちに、グラム陽性菌に対してかなりの抗菌性をもつものを見いだしたが、グラム陰性菌に対しては、いずれも効果があまりないことを報告している。最近、刺激性が極めて低く、人皮膚と同じ程度の弱酸性をもつ洗浄剤として、*N*-アシルアミノ酸塩が開発された。1947年に亀田らは³⁵⁾、*N*-ラウロイル-DL-アラニンなどが、*E. coli* と *Staph. aureus* に対し、発育阻止作用をもつことを発見している。この型の界面活性剤は、安全性が非常に大きく、人皮膚に対する刺激性がほとんどないため、化粧セッケンや食器用洗剤や化粧品品の基剤などに用いられ始めているが、抗菌剤としてはまだ未開発といえよう。しかし抗菌性の検討も行われ始めており、吉田らによれば³⁶⁾、*N*-アシル-L-アルギニンエステル塩は、あわ立ち力やぬれ力が大であり、*Staph. aureus* に対する抗菌性も大きい。久保らは³⁷⁾、アシル部分の炭素数が 8~18、アミノ酸部分がグルタミン酸、バリンあるいはリシンであるアシルアミノ酸を作り、グルタミン酸塩をのぞき、アシル基の炭素数が 12 付近のものが、最大の抗菌性を示すこと (図-1)、及びいずれもかなりの生分解速度をもつことを報告した。

ID₅₀: 検定物質を添加しない場合に比べ、生育が50%にとどまる時の検定物質の濃度

図-1 *N*-長鎖アシルアミノ酸 (*N*-Acyl-L-valine) の抗菌性

3.3 両性界面活性剤

3.1 で抗菌性カチオン界面活性剤の欠点について述べたが、それらの欠点をおぎなうものとして両性界面活性剤が登場した。この型のものには、Tego で代表される

ポリアミノモノカルボン酸系(グリシン型)、モノアミノモノカルボン酸系 (アラニン型)、アルキルベタイン系 (ベタイン型) のほかに、イミダズリン系、ピペリジン系など環状構造をもつものがある。これらは酸性溶液中ではカチオンとして、アルカリ性ではアニオン界面活性剤として作用する。両性界面活性剤は次のような点で、第四級アンモニウム塩よりも優れているとされている。(1) ある程度の洗浄力や浸透力をもつ。(2) pH による影響が少ない。(3) タンパク質が共存しても効力があまり変わらない。(4) さび止め力があり、金属性器具の洗浄、消毒に適している。

抗菌性が強く、この型の代表的なものである Tego 系両性界面活性剤は、セッケンとほぼ同じ程度の洗浄力をもつともいわれ、血清タンパク質の共存下で、Tego-51 と塩化ベンザルコニウムを比較すると、前者の方が明らかに抗菌作用が強いという報告³⁸⁾ がある。また 10%全乳存在下でも Tego 系界面活性剤は、充分な抗菌性を示す³⁹⁾。芝崎らによれば⁴⁰⁾、ポリオクチルポリアミノエチルグリシン (A) と塩化ベンザルコニウム (C) を比較したところ、抗菌力では C が優れていたが (表-1)、pH の影響の少ないこと、ペプトンや肉エキスの共存下でも抗菌力があまり低下しないことなどでは、A が勝っていた。しかしゼラチンが存在する場合には、C の抗菌力の方が大である (表-2)。

いずれにしても、実際の使用にあたっては、タンパク質やその他の物質が必ず共存しており、このような条件を考慮に入れて抗菌性の大小を論じなければならない。

Gucklhorn は⁴¹⁾、カチオン界面活性剤あるいは非イオン界面活性剤と併用しても、効力の低下は少ないとしており、また第四級アンモニウム塩との併用では、最適の混合比があるともいわれている⁴²⁾。阿部らは、エーテル結合やチオエーテル結合をもつ両性界面活性剤として、 $C_{12}H_{25}O(CH_2)_nNHC_2H_4COOH \cdot HCl$, $C_{12}H_{25}O(CH_2)_nN(C_2H_4COONa)_2$ のそれぞれ $n=2$ のもの、及び O の代

表-1 カチオン及び両性界面活性剤の抗菌性

Test organisms	MIC (μ g/ml)	
	A*	C**
<i>Staph. aureus</i> (黄色ぶどう状球菌)	12.5	6.25
<i>B. subtilis</i> (枯草菌)	10.0	—
<i>Sar. lutea</i> (黄色八連球菌)	10.0	2.5
<i>E. coli</i> (大腸菌)	12.5	12.5
<i>Ps. aeruginosa</i> (緑膿菌)	>100	100
<i>Sacch. cerevisiae</i> (ビール酵母)	12.5	6.25
<i>Asp. niger</i> (黒かび)	50	25
<i>Asp. oryzae</i> (こうじ菌)	100	25
<i>Pen. citrinum</i> (青かび)	100	50

A*: 「Polyoctylpolyaminoethylglycine」を主成分とする製剤

C**: 市販の塩化ベンザルコニウム製剤

表-2 有機物または無機塩のカチオン及び両性界面活性剤の抗菌性に及ぼす影響

Test organisms and initial cell numbers	Drug	D (min)*		
		Phosphate buffer	Peptone 1%	Meat extract 1%
<i>E. coli</i> about 10 ⁷ /ml	A**	2.1	2.4	3.2
	C***	3.7	>10.0	>10.0
<i>Can. utilis</i> about 10 ⁶ /ml	A	5.3	Meat extract 0.1% 6.3	Meat extract 0.1% 10.1
	C	8.8	12.9	13.4
<i>Sar. lutea</i> about 10 ⁶ /ml	A	7.8	Gelatine 0.1% 10.0	Gelatine 0.1% 60.8
	C	5.5	5.2	9.1

D (min)*; 90% 死滅時間

A**; Polyoctylpolyaminoethylglycine を主成分とする製剤

C***; 市販の塩化ベンザルコニウム製剤

Drug concentration; 10 µg/ml

Temperature; 20°C (*E. coli*), 30°C (*Can. utilis*, *Sar. lutea*)

ドロキシ安息香酸=ポリオキシエチレン=エステルのうち、アルキル基の炭素鎖長と、オキシエチレン鎖長の間に適当なバランスをもつものが、とくに強い抗菌性をもつことが見いだされた⁴³⁾ (表-3)。ここにも親油性と親水性のバランスの問題が顔を出している。確実な証拠はないが、このバランスは HLB と多少異なり、単なる比ではなく、親油基部分と

わりにSをもち、 $n=3$ のものを合成し、一塩基酸型の方が表面張力低下能が大きく、また抗菌性も一塩基酸型だけに認められたと述べている⁴³⁾。またエーテル結合を含むアミノスルホン酸塩である $C_{12}H_{25}OC_2H_4NH(CH_2)_nSO_3Na$ ($n=2$) は、相当するアミノスルホン酸 ($n=1$) よりもはるかに大きい抗菌性を示すこと⁴⁴⁾、さらにチオエーテル結合を含む N -置換アミノ酸型界面活性剤では、 β -アラニン型とグリシン型のうちに、顕著な抗菌性をもつものがあることが報告されている⁴⁵⁾。

3.4 非イオン界面活性剤

従来、ポリエチレングリコール型非イオン界面活性剤の抗菌性は、全くないかあるいは極めて弱いとされており、抗菌性に関する報告の数は少ない。結核菌に対する Triton 系界面活性剤の抗菌性は、MIC でほぼ 1,000 µg/ml であり⁴⁶⁾、石関は³³⁾、約 90 種の非イオン界面活性剤の抗菌性を調べたが、グラム陰性菌に対してはいずれも抗菌作用を示さず、陽性菌に対しても、二、三のものが MIC で 100 µg/ml の抗菌性を示したに過ぎないことを報告している。著者らは⁴⁷⁾、アルキルレソルシノールの1個のヒドロキシル基にオキシエチレン鎖を結合させたところ、これらの表面張力低下能が大きく、水溶液中でミセルを形成し、相当するアルキルレソルシノールよりも強い抗菌作用をもつものがあることを見いだした。1分子当たりのフェノール性ヒドロキシル基の数が半分減少したが、オキシエチレン鎖により界面活性が付与され、また適当な親油性と親水性のバランスをもつことにより、抗菌性が増大したと思われる。またアルキルジヒ

表-3 アルキルジヒドロキシ安息香酸=ポリオキシエチレン=エステルの抗菌性

Test organisms	MIC (µg/ml)					
	C ₇ E ₃	C ₈ E ₃	C ₇ E ₄	C ₈ E ₄ *	AQ**	HD***
<i>B. subtilis</i>	100	100	25	10	25	10
<i>Sar. lutea</i>	25	50	25	10	25	100
<i>Sal. typhi</i> (チフス菌)	25	50	50	25	25	100
<i>E. coli</i>	50	50	50	50	10	50
<i>Shi. flexneri</i> (赤痢菌)	10	25	25	25	10	10
<i>Sacch. cerevisiae</i>	50	50	50	25	—	—
<i>M. gypseum</i> (石膏状白癬菌)	10	10	50	25	—	—
<i>Tri. interdigital</i> (趾間白癬菌)	10	25	50	25	—	—

C_nE_m*; n はアルキル基の炭素数、 m はエチレンオキシドの付加モル数

AQ**; ヤシアルキルイソキノリニウムブロミド

HD***; ヘキサデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド

して、ある適当な炭素鎖長があるように思われる。これら一連の化合物は、構造上厳密には非イオン系のものとはいえないが、第四級アンモニウム塩と混合した場合、抗菌作用の低下は全く見られず、むしろ一、二の菌に対して相乗効果があったこと⁴⁸⁾ から、界面活性剤としては、非イオン系とみなし得る。市販の p -ノニルフェニル=ポリオキシエチレン=エーテルのベンゼン核に、ホルミル基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基などを結合させたものは、その水溶液の表面張力は、もとのエーテルとあまり変わらず、色々な基のついたもののうちには、かなりの抗菌性をもつものがあることが見いだされている⁵⁰⁾。2・1でもふれたように、非イオン界面活性剤でも抗菌性をもつものがあることが認められたわけである。芝崎らは⁵¹⁾、アルキル基(R)の炭素数が、12, 14 または 16 の $RO(C_2H_4O)_nH$ のうち、 $R=C_{12}H_{25}$, $n=1 \sim 2$ のもの、及び $R=C_{14}H_{29}$, $n=2 \sim 3$ のものがグラム陽性菌に強い活性を示すことを見いだした (表-4))。また p -ノニルフェニル=ポリオキシエチレン=エーテルの

表-4 アルコール及びそのエチレンオキシド付加物の抗菌性

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)					
	EO 0		EO 1		EO 2	
C ₁₂ 1-OH	20	20	10	20	10	20
C ₁₂ 2-OH	80	80	20	20	20	20
C ₁₂ 6-OH	80	>160	20	80	20	40
C ₁₄ 1-OH	40	40	80	>160	20	80
C ₁₄ 2-OH	80	160	40	160	20	80
C ₁₄ 7-OH	>160	>160	80	>160	40	80

* *Staph. aureus*, EO n***; エチレンオキシドの付加モル数

** *B. subtilis*

2~3 分子を、それぞれのベンゼン核の間で、CH₂ の橋かけにより重合させ、そのうちの 1 個のベンゼン核にホルミル基などを結合させたものが、ある程度の抗菌性をもち、とくにかびに対して活性が強いことが見いだれた⁵²⁾。これらの化合物の分子量は 1,000~1,500 であり、これらが細胞膜内へ透入することについては疑問があり、新しく別の抗菌作用機作を考えねばならないかもしれない。

非イオン界面活性剤の他の種類とし、多価アルコールの脂肪酸エステルがある。抗菌剤としてのモノアシルグリセリン及びその他の脂肪酸エステルに関しては、戸田による詳細な著作¹⁸⁾がある。ジアシルグリセリンは概して抗菌性をもたないが、モノアシルグリセリンのうち、アシル基の炭素数が 10, 12, 14 のものに、とくに強い抗菌性が認められた⁵³⁾。またアシル基の炭素数が 10 のものが、かびや酵母に対し最も効果があり、グラム陽性菌に対しては、炭素数 12 のものが最も活性が強いといわれている⁵⁴⁾。またアシル基の炭素数が 14 のものの抗菌性は、pH 5~8 の範囲内ではほとんど不変であるという報告⁵⁵⁾もある。しかし、食品に添加した場合、他の成分のため抗菌性が阻害されることが多く、この傾向は炭素数の多いもの程強いようで、現在実用的には、C₈ のアシル基をもつモノアシルグリセリンが最も有効とされている¹⁸⁾。モノアシルグリセリンは、グラム陰性菌にはあまり効果的ではないが、クエン酸、ポリリン酸、エチレンジアミン四酢酸、グルタミン酸、ナトリウムなどと併用すると抗菌性が著しく増加する^{56), 18)}。

モノアシルグリセリンのほかには、プロピレングリコール、ソルビタン、ショ糖の各低級脂肪酸エステルに抗菌性がある。ショ糖のエステルのうちでは、C₈ 酸のジエステルが最も強い抗菌性をもつという⁵⁷⁾。

これらモノアシルグリセリンを含めて、多価アルコールの脂肪酸エステルについては、抗菌性だけの評価がほとんどで、界面活性についてのデータはわずしか少ない。したがって、これらのものが界面活性剤に属するか否かは不明である。C₆, C₈, C₁₀, C₁₂ のアシル基のついたモ

ノアシルグリセリンの水溶液の表面張力は、10⁻³ M の濃度でそれぞれ 38, 32, 22, 27 dyn/cm で、表面張力の低下は認められるが、表面張力-濃度曲線から判断すると、ミセルはあまり形成されていないようである。いずれにしても抗菌性が強いモノアシルグリセリンの界面活性作用は、かなり弱いと思われる。

4 今後の課題

今までに述べたように、吸着作用があること、親油性の基と親水性の基の両方をもっていること、さらに浸透力などをもっていることから考えると、界面活性剤は、イオン性、非イオン性を問わず、抗菌性を有する資格のある物質であり、今後も界面活性剤に属する新しい抗菌剤の開発が行われると思われる。では今後どのような方向に発展して行くであろうか。北沢は⁵⁸⁾、理想的な抗菌剤としての条件をいくつか上げているが、それらを全部満足するようなものは、到底得られないが、主な条件をあげると、次のようなものである。(1) 抗菌スペクトルが広く、かびやウィルスにも有効であるもの。(2) 低濃度で有効であり、効果発現までの時間が短いもの。(3) タンパク質、汚物、セッケン、Ca²⁺ などが共存しても、また pH が多少変わっても、効果があまり低下しないもの。(4) 抗菌作用に選択性のあるもの。(5) 人の皮膚に刺激性のないもの。(6) 使用後に投棄しても環境汚染物質とならないもの。(7) 容器や器具などに、損傷を与えないもの。

これらの条件とは別に、現在、耐性菌や緑膿菌などに対してとくに強い抗菌性をもつものが要求されている。また、あまり有効な薬剤がないものとしてかびがある。食品工場などや都会におけるコンクリート住宅の浴室の壁などに発生するかびを防ぐことが望まれている。これらは住宅構造や建材の変遷に伴う新しい要望である。また香粧品の防菌、防かびのために第四級アンモニウム塩が用いられているが、人皮膚に対する刺激性のため、その量をできる限り減らすことが要求されており、これに代わる無刺激性のものの開発が望ましい。

すでに述べたように、最近の研究では、抗菌性だけではなく、表面張力低下能をはじめとし、ぬれ力などの界面活性作用についてもデータが報告されている。今後の抗菌性界面活性剤として、従来のように抗菌性だけが要求されるもの以外に、洗浄力や乳化力のような他の界面活性性を併せもつものも開発されるであろう。抗菌性両性界面活性剤が洗浄力をもつという点で、また洗剤に使用される N-アシルアミノ酸塩が抗菌性をもつという点で、これらは上記の例ともいえる。また固定化などにより、環境に悪い影響をあまり及ぼさないような新しい利用形態も生まれるであろう。

ある抗菌剤の、種々の菌に対する作用が異なるという事実から考えると、菌の表面の構造、あるいは抗菌作用

の機作についてもっと正確な知識が得られるならば、要求されるような抗菌性をもつ新しい界面活性剤のデザインを決めることが、ずっと容易になる可能性もあるが、そのような段階に達するには、まだ長い年月が必要であろう。しかし今日においても、菌に対する親和力、親油性と親水性のバランス、あるいは QSAR のような考え方などをもとにしてデザインを考え、研究を進めて行くのも一つの方法であろう。

いずれにしても界面活性剤の本質は、抗菌剤の本質とかなりの点で重なっており、今後新しいタイプの抗菌性界面活性剤の出現が期待される。

(昭和 55 年 3 月 31 日受理)

文 献

- 1) K.M. Godfrey, *J. Soc. Cosmetic Chemists*, **17**, 17, (1966)
- 2) 芝崎 勲ら, 醸工, **50**, 34 (1972)
- 3) 芝崎 勲ら, 防菌防黴, **6**, 109 (1978)
- 4) 大林 晃, 農化, **35**, 61 (1961)
- 5) 渡辺昭一郎ら, 油化学, **24**, 116 (1975)
- 6) K. McQuillen, *Biochem. Biophys. Acta*, **5**, 463 (1950)
- 7) W.A. Hamilton, "Inhibition and destruction of the microbial cell" ed. W.B. Hugo, Academic Press, New York (1971) p. 77
- 8) R.J. Dubos, *J. Exp. Med.*, **86**, 215 (1947)
- 9) 富沢みち子, 近藤 保, 表面, **9**, 321, 389 (1976)
- 10) 近藤 保, 富沢みち子, 薬誌, **86**, 251 (1966)
- 11) 渡辺昭一郎, 内堀 毅, 防菌防黴, **5**, 527 (1977)
- 12) C. Hansch, T. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.*, **11**, 199 (1968)
- 13) C. Hansch *et al.*, *J. Med. Chem.*, **11**, 1 (1968); *Mol. Pharmacol.*, **5**, 333 (1969)
- 14) R.A. Cutler *et al.*, *Spec.*, **43**, 102 (1967) のデータ
- 15) W. Ciusa, A. Buecell, *Gazz. Chim. Ital.*, **95**, 1455 (1965)
- 16) 西村民男ら, "新界面活性剤総合資料集" 経営開発センター出版部, 大阪 (1980) p. 289
- 17) 堀口 博, "新界面活性剤" 三共出版 (1975)
- 18) 戸田義郎, "食品用乳化剤と乳化技術" 衛生技術会編, 衛生技術会, 東京 (1979) p. 363
- 19) 西 一郎ら編, "界面活性剤便覧" 産業図書 (1955)
- 20) 高橋越民ら編, "界面活性剤ハンドブック" 工学図書 (1965)
- 21) 日光ケミカルズ編, "ハンドブック" (1977)
- 22) 小森三郎ら, 油化学, **19**, 1029 (1970)
- 23) 小森三郎, 佐伯周二, 油化学, **20**, 887 (1971)
- 24) 根来健二, 木村 守, 油化学, **27**, 47 (1978)
- 25) 根来健二ら, 日化, 1978, 1123
- 26) 松原義治ら, 油化学, **23**, 810 (1974)
- 27) 松原義治, 笠野雅信, 油化学, **24**, 680 (1975)
- 28) 松原義治ら, 油化学, **24**, 56 (1975)
- 29) J.J. Kabara, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **54**, 202, 316 (1977)
- 30) 芝崎勲ら, 防菌防黴, **7**, 511, 551 (1979)
- 31) 渡辺昭一郎ら, 油化学, **26**, 715 (1977)
- 32) 内堀 毅, 防菌防黴, **6**, 489 (1978)
- 33) 石関忠一, 衛生試験所報告, **88**, 75 (1970)
- 34) 阿部芳郎ら, 油化学, **26**, 540 (1977)
- 35) 亀田幸雄, 豊浦悦子, 薬誌, **67**, 3 (1947)
- 36) 吉田良之助ら, 油化学, **25**, 404 (1976)
- 37) 久保正毅ら, 防菌防黴研究会第 2 回年次大会要旨集 p. 40 (1975)
- 38) A. Schmitz, *Fette, Seifen, Anstrichm.*, **55**, 10 (1953)
- 39) F. Hermann, H. Preuss, *Desinfektion und Schadlings bekampfung*, **42**, 41 (1950)
- 40) 芝崎 勲, 鈴木正国, 醸工, **45**, 750 (1967)
- 41) I.R. Gucklhorn, *Manufacturing Chemist and Aerosol News*, Dec., 43 (1969)
- 42) I. Shafiroff, *Soap and Chem. Specialities*, **1961** (12), 75
- 43) Y. Abe *et al.*, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **49**, 357 (1972), **51**, 385 (1974)
- 44) 阿部芳郎, 小山内州一, 油化学, **25**, 102 (1976)
- 45) 阿部芳郎, 小山内州一, 油化学, **25**, 419 (1976)
- 46) J.W. Conforth *et al.*, *Nature*, **188**, 150 (1951)
- 47) 渡辺昭一郎ら, 油化学, **22**, 667 (1973)
- 48) 渡辺昭一郎ら, 油化学, **25**, 399 (1976)
- 49) 小山内州一, 内堀 毅, 防菌防黴, **3**, 211 (1975)
- 50) 渡辺昭一郎ら, 油化学, **28**, 31, 36 (1979)
- 51) 芝崎 勲ら, 防菌防黴, **6**, 527 (1978)
- 52) 渡辺昭一郎ら, 第 18 回油化学研究発表会講演予稿集 p. 110 (1979)
- 53) A.J. Conley, J.J. Kabara, *Antimicrob. Ag. Chemother.*, **4**, 501 (1973)
- 54) 加藤信行, 芝崎 勲, 防菌防黴研究会第 2 回年次大会要旨集, p. 27 (1975)
- 55) J.J. Kabara, R. Vrable, *Lipids*, **12**, 753 (1977)
- 56) 芝崎 勲, 加藤信行, 防菌防黴, **3**, 355 (1975), **4**, 254 (1976), **5**, 473 (1977)
- 57) 加藤信行, 芝崎 勲, 醸工, **53**, 793 (1975)
- 58) 北沢式夫, 防菌防黴, **5**, 442 (1977)