防菌防黴分野における薬剤利用

西 村 民 男

北里大学衛生学部化学科

(昭和55年3月5日受理)

Industrial Utilization of Antibacterial and Antifungal Compounds

Tamio NISHIMURA

*Department of Chemistry, School of Hygienic Sciences, Kitasato University
Yokohama, Kanagawa 228, Japan*

はじめに

細菌類やカビ類の増殖によって惹き起こされる災害は微生物災害とよばれ、非常に広い分野にわたって種々の問題を提起している。これらの災害の防止に防菌防黴剤が使用されているが、その数は非常に多く、応用される分野によって使用される薬剤の種類も違っている。防菌防黴剤は、応用分野から見ると、工業用、農業用、飼料用、食品用、医薬用、化粧品用および環境用に大別される。ここでは、主として工業用防菌防黴剤をとりあげ、どのような薬剤が使用されているか紹介してみたいと思う。構造式を眺めてみると、農業開発の副産物として生まれてきたと思われるものもあり、農業の開発研究に伴って合成される膨大な化合物のなかには工業用防菌防黴剤として優れた性質をもつものも存在するかもしれない。工業用防菌防黴剤に要求される諸性状は分野によって異なり、各分野において満足すべき諸性状を完備した防菌防黴剤はほとんどないのが現状である。農業研究者がこのような視点から農業開発研究を眺めることにより、新しい工業用防菌防黴剤が出現することを期待したいものである。また、工業用に用いられている薬剤の構造から、新しい農業を開発するヒントが得られれば幸いである。

工業用防菌防黴剤の備えるべき条件

一般的条件としては、(1) 抗菌抗カビ力の強いこと、(2) 人体および環境等に対して安全性の高いこと、(3) 必要とされる期間残効性のあること、(4) 価格が妥当で

あること、(5) 色や臭いのないこと、であるが、使用領域により、特殊な条件が必要とされるので分野別に簡単に説明する。

1) 木材用

(1) 木材腐朽菌、変色菌およびカビに有効なこと、(2) 処理木材の耐候性がよいこと、(3) 木材への浸透性がよいこと、(4) 吸湿性、塗装性、接着性などに支障のないこと。

2) スライム用

(1) 製紙の操作性をさまたげぬこと、(2) 紙質に影響のないこと、(3) 用水の循環使用、廃水の再利用に悪影響のないこと。

3) 繊維材料用 (主として衛生加工)

(1) 繊維の物理的性質 (強さ、柔らかさなど) に影響しないこと、(2) 繊維に吸着性があり、洗濯後にも効果を示すこと、(3) 皮膚刺激性のないこと。

4) 皮革用

(1) 染色に影響しないこと、(2) 革の物理的性質に影響しないこと。

5) 塗料用 (エマルジョン塗料などの貯蔵時の防菌剤および塗膜の防黴剤の2種がある)

(1) 塗料と相溶性のよいこと (白濁、沈殿、分離、増粘、ゲル化などを起こさないこと)、(2) 塗装のさいの熱、pH などに対し安定であること、(3) 塗膜表面に析出したり、塗膜むらを生じないこと、(4) 金属を腐食しないこと。

6) 水系組成物 (ゴム、ラテックス、切削油、金属工作油、繊維油、糊、接着剤、合成樹脂エマルジョ

ンなど)

(1) 乳化安定性のよいこと, (2) 材料の物性などに影響のないこと.

7) プラスチック用

(1) 相溶性であること, (2) 染色に影響しないこと, (3) 材料の性能をそこなわないこと.

微生物災害の具体例

1) 金属類

航空機の燃料タンクや熱交換器のアルミニウムは微生物腐食を受けることが明らかにされている. 水中や土壌中に長期にわたって埋没して使われる鉄管などは, 化学的あるいは電気化学的腐食のほかに, 鉄バクテリア, 硫黄バクテリア, 硫酸還元菌などによって腐食される. 火力発電所の冷却用水用銅製パイプの内面が, 硫酸還元菌などによってはげしい腐食を受けた例も知られている.

2) ガラス

時計や計器に使うガラス板を紙で包んで倉庫に保管しておく, 細菌やカビが繁殖してガラス板によごれが発生し, 作業能率が著しく低下した事例が報告されている. もちろん, その原因はガラスの表面を保護する目的で使用していたティッシュペーパーと包装に用いたクラフト紙の汚染であった.

またフィリッピンの新しい工場で製造したメーターを包装して出荷したところ, 数週間後にはガラスの内側にカビが発育し, 1~2 カ月後にはメーターの文字盤が見えなくなった例も報告されている. 新工場の周囲には広大なサトウキビ畑があり, 気候風土の関係でカビの発育がさかんであり, 工場内にもカビが侵入し作業室の汚染度が高まったことがその原因とされている.

光学機器のレンズやプリズムの表面にも, 湿度の低い環境でのみよく生育する珍しい性質をもつカワキアオコウジカビが繁殖して材質を腐食することが知られている.

3) 塗料

食品工場, 製薬工場, 化粧品工場, 紡績工場, 製紙工場, 印刷工場, 包装材料のメーカーなどでは, 原料倉庫, 製品の加工室, 製品倉庫などの塗装したところにカビが発育し, それが製品の2次汚染の大きな原因となっている. 合成樹脂系のペイントや一般の油性のエナメルなどのように, 表面の硬度の小さいものはカビによる作用を受けやすい. 化学的に安定なエポキシ樹脂塗料やポリウレタン樹脂塗料はカビの作用を受けないと信じられてきたが, *Fusarium* 菌, *Curvularia* 菌, *Ulocladium* 菌, *Trichoderma* 菌などによって変質劣化することが,

井上真由美氏によって明らかにされている.

無公害の画期的塗装方式ということできかんに用いられている電着塗装では, 浴槽内の温度が 25~30°C であるためスライム状の菌が繁殖しやすい好条件にあり, 特殊なフィルタやシャワのノズルがつまり作業上の障害になっているとのことである.

水系塗料やエマルジョン塗料は貯蔵中に各種の微生物が増殖して変質を起こしやすい. エマルジョン塗料中の乳化剤, 可塑剤, 増粘剤, 界面活性剤, 保護コロイドなどは菌の栄養に好適な物質である.

4) 油 剤

エマルジョンタイプの切削油には, 動植物油, エステル, リン化合物などが用いられている. このような成分は細菌やカビの好適な栄養源である. ソリューションタイプの油剤には, アミンやアミドなどの有機化合物に界面活性剤が混合されており, これらも微生物が好む成分である. これらの油剤に多くの種類の微生物が繁殖するのは, これらの栄養源に加えて, 油剤に添加されている水に原因がある. 微生物が増殖すると, 切削油ではエマルジョンが破壊され, 液が分離して黒色の浮遊物を生じようになる. 浮遊物とスライムは, コック, 配管, フィルタをつまらせ, 液の pH は急速に低下して, 工具や加工材料はさびやすくなる. 油剤のなかに増殖する微生物は細菌, カビ, 酵母などで, きわめて生活力の強い土壌菌が多い.

5) プラスチック

プラスチック材料はゴミとして捨てられた場合に, なかなか腐りにくいところから, 微生物によって分解されないと考えられているようである. しかし, 電線の被覆に用いられているポリ塩化ビニル樹脂では, 可塑剤や添加剤が多量に用いられているため, 土壌菌によって被害を受ける例がきわめて多い. これらが微生物によって利用されると, 被覆のポリ塩化ビニルはもろくなり, やがてさけて中心の導体が露出する結果となる. カビの菌糸はプラスチックのなかへ中心に向かって食いこむ性質があり, 電気絶縁性は急速に低下する. 微生物の作用で変質劣化しやすい材料は, ポリウレタン樹脂, シリコン樹脂, ポリ塩化ビニル樹脂, エポキシ樹脂, ネオプレンであることが井上真由美氏の長年にわたる研究で明らかにされている. 電気機器や自動制御装置が海外に輸出される場合, 熱帯地区を通過するさい, 船倉のなかでむれてプラスチック材料部分が微生物により被害を受ける例が多く知られている.

そのほか, 微生物災害が問題となっている分野には, 木材, 接着剤とのり, 繊維製品, 皮革製品, 包装材料,

化粧品, 医薬品, 食品, 家庭用品, 文化財などいろいろあるが, その具体例は省略する。

防菌防黴剤の種類と応用分野

市販されている多種類の防菌防黴剤をわかりやすく分類することはむずかしいが, 以下筆者の考えた分類に従って代表的薬剤とその応用分野を説明する。分類は化学構造に立脚したものであり, 防菌防黴作用を発揮する主作用団に注目している。しかし, 工業用防菌防黴剤に関しては作用機作の研究が少なく, 注目している官能基が本当に作用機作に関係しているかどうかはわかっていない場合が多いので, 主作用団はたんなる推測にすぎない。また応用分野に関しても, 実際に使用されている薬品の構造が公表されていない場合も多く, この分類に含まされていないものもあることをご承知いただきたい。

1) 第4級アンモニウム塩

現在殺菌剤あるいは防腐剤として広く利用されているものは, アルキルトリメチルアンモニウム塩 (1), アルキルジメチルベンジルアンモニウム塩 (2), およびアルキルピリジニウム塩 (3) の3種である。

アルキルトリメチルアンモニウムクロリドの殺菌力は *E. coli* に対してはアルキル基の炭素数が C_{18} のとき最

大であり, *S. aureus* に対しては C_{16} のときが最大となっている。アルキルジメチルベンジルアンモニウムクロリドでは C_{14} と C_{12} の場合が殺菌力が強い。アルキルピリジニウムハライドでは C_{16} が最大の殺菌力を示す。2 に分類される塩化ベンザルコニウムはファンサイド 930, クォーターセプトなどの市販品があり, 塗料, スライムコントロール, 殺菌消毒に用いられ, 3 に属するヘキサデシルピリジニウム塩は繊維に使用される。構造活性相関式をいくつか示す。

2 の *A. niger* に対する殺カビ活性

$$\log 1/c = -0.223(\log p)^2 + 1.027 \log p + 2.592 (\pm 0.83)$$

$$n=10, \quad r=0.720, \quad s=0.477, \quad \log p_0=2.3$$

2 の *A. niger* に対する静カビ活性

$$\log 1/c = -0.237(\log p)^2 + 1.040 \log p + 3.114 (\pm 0.26)$$

$$n=11, \quad r=0.947, \quad s=0.224, \quad \log p_0=2.2$$

2) アミン塩

西ドイツの Goldschmidt 社で開発された殺菌剤で, テゴ-51 とよばれる。食品工場などにおける有害微生物の洗浄除去と殺菌に適している。家畜の飼料に用いる各種の器材, 家畜の衛生, 微生物による飼料の変質防止などに効果があるので, 家畜の伝染病の予防にすぐれた成績を示している。

3) グアニジン誘導体

バイオチェック 60 (5) はアメリカのメルク社で開発された繊維製品, 紙, パルプ用の殺菌剤で, 繊維に対して親和性をもっている。広範囲の微生物を抑制することができ, 毒性が低く, 刺激性もないので, FDA から衣料品や乳児用品の衛生処理剤として認可されている。

バントシル 1B (6) はカチオン性の水溶性殺菌剤で, 食品工場, 製薬工場, 病院内の壁面, 天井, 作業台, 床面の殺菌剤として使用できる。

ヒビテン (7) は一般にクロルヘキシジン とよばれ, 外科手術の分野で手指, 器具, 手術前の皮膚や患部の消毒に使われ, また, 化粧品や公衆衛生用として広く用いられている。

4) α, β -不飽和カルボニル化合物

筆者らの開発した繊維用消毒剤で, BCA とよばれている。徐々に気化して密閉容器内の細菌やカビの増殖を抑制するユニークな性質がある。BCA をシリカゲルに吸着させたものは, カラーフィルムの防黴剤として使用されている。

5) フェノール類

オルトフェニルフェノール (OPP, 9) はカンキツ類の防カビ被覆剤として用いられる。p-クロロ-m-クレゾール (10) は水系塗料の防腐剤で, 商品名にプレベントール CMK がある。p-クロロ-m-キシレノール (PCMX, 11) は皮革の防菌防黴剤であるが, 糊や接着剤にも用いられる。ペンタクロロフェノール (PCP, 12) は木材防腐剤である。毒性を少なくするため, ラウリン酸とのエステル, セチルトリメチルアンモニウム塩, デヒドロアピエチルアミン塩が市販されているが, 効力は PCP の 1/2~1/3 である。8-オキシキノリン (13) も銅錯体として木材防腐に用いられる。

6) 有機ハロゲン化合物

a) 活性塩素化合物

クロラミン T (14), N-クロロサクシンイミド (15) は容易に加水分解を受けて次亜塩素酸を発生するので, 消毒剤として用いられる。

b) 反応性臭素化合物

ブロモ酢酸ベンジル (16) は水系塗料の防腐剤として用いられ, バクトール P, メルバック 35, マスガード M201 などの市販品がある。2,2-ジブromo-2'-クロロアセトフェノン (17) はスライムコントロール剤である。

c) 不活性塩素化合物

クロロナフタレン類 (18) は油溶性木材防腐剤として用いられる。テトラクロロイソフタロニトリル (19) は水系塗料の防腐剤で、商品名にはノプロサイド N-96 および N-54-D がある。4-メチルスルホニルテトラクロロピリジン (20) はダウシル S-13 として知られ、エマルジョン塗料、溶剤型塗料のほか、接着剤、目地セメント、石膏ボードなどに添加される。

7) チオシアノ系化合物

2-(チオシアノメチルチオ) ベンゾチアゾール (21) は塗料および皮革用の防菌防黴剤であり、ブサン 72 の商品名で市販されている。

8) ジチオカルバミン酸系化合物

部分構造として $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}-\text{C}-\text{S}- \\ \parallel \\ \text{S} \end{array}$ をもつ化合物を、この系列に分類した。24 もナトリウム塩でなければ、この部分構造をとる。ジメチルジチオカルバミン酸ナトリウム (22) はスライム防除剤として用いられ、商品名にはマイクロサイド 100 がある。ピス (ジメチルジチオカルバモイル) ジスルフィド (23) はテトラメチルチウラムジスルフィド (TMTD) とよばれ、水系塗料の不揮発分に対し、4~6% 添加すると塗膜の防カビに効果がある。2-メルカプトベンゾチアゾールナトリウム (24) は水系組成物に用いられ、パンサイド 51 という市販品がある。3,5-ジメチルテトラヒドロ-1,3,5-2H-チアジアジン-2-チオン (25) は主としてスライム防除に用いられ、商品名にメタゾール D3T がある。

9) アミド系化合物

a) アニリド系化合物

b) 尿素系化合物

3,5-ジブロモサリチル-4-プロモアニリド (26), N-(3,4-ジクロロフェニル)-N'-(4-クロロフェニル)尿素 (27), N-(3-トリフルオロメチル-4-クロロフェニル)-N'-(4-クロロフェニル)尿素 (28) は薬用石鹼などに混入され、皮膚の殺菌消毒に用いられる。28 にはイルガサン CF₃ の商品名がある。

c) 環状アミド系化合物

6-ヒドロキシ-2-(3,5-ジメチル-1-ピラゾリル)-4-フェニルピリミジン (29, KN 747) は真菌およびグラム陽性菌、とくに水虫菌および黄色ブドウ球菌に対し非常

に強い抗菌力を示し、またナイロンに強く吸着するうえ、柔軟化作用もあることが、筆者らにより見いだされ、靴下の衛生加工に用いられている。2-オクチルイソチアゾリン-3-オン (30) は SKANE M-8 なる市販品があり、亜鉛華と併用してエマルジョンペイントに用いられる。1,2-ベンゾイソチアゾリン-3-オン (31) はエマルジョン塗料の防腐に用いられ、市販品にはプロキセル CRL がある。

10) ヨードプロパルギル系化合物

4-クロロフェノキシメチル-3-ヨード-2-プロピニルエーテル (32) はスライム防除剤であり、商品名にはデニサイド NS 100 がある。

11) N-ハロアルキルチオ系化合物

N,N-ジメチル-N'-フェニル-N'-フルオロジクロロメチルチオスルファミド (33) はプレベントール A4 とよばれ、不活性成分として安定剤など 10~12% を含む淡灰白色粉末として市販されている。広範囲の細菌およびカビの発育を低濃度で阻止し、毒性もきわめて低い。食品工場、化粧品工場の塗装に用いられ、化粧品、日用品(マットレス、カーペット、足ふき、衣料品)、エマルジョン塗料にもよい成績を示している。N-(フルオロジクロロメチルチオ)-フタルイミド (34) はプレベントール A3 という商品名でドイツの Bayer 社より販売されている。プラスチック用の防菌防黴剤であり、塩化ビニルのシートやレザーを作るときの熱処理でも、薬剤が分解しない点が利用上のメリットになっている。N-トリ

クロメチルチオテトラヒドロフタルイミド (35) はキャプタンという名称で知られ、塗料、皮革、プラスチックに用いられる。

12) ベンズイミダゾール系化合物

2-(4-チアゾリル)ベンズイミダゾール (36) はサイアベンダゾール、TBZ などとよばれ、アメリカのメルク社からメタゾール TK-100 という商品名で販売されている。水にも有機溶剤にもきわめて溶けにくい、酸やアルカリで分解することなく、耐熱性は 300°C までである。毒性に関するデータは 10 年以上にわたる実施例があつて、現在市販されている薬剤では、もっとも安全性が高い。塗料、水系組成物、皮革、プラスチック、繊維などに広範囲に用いられている。

13) 有機金属化合物

a) 有機スズ化合物

トリ-n-ブチルスズオキシド (37)、トリフェニルスズヒドロキシド (38) は木材の腐朽を阻止し、耐候性が大い。ペンタクロロフェノール (12) と同様に、褐色腐朽菌には効力が大い、白色腐朽菌には効力が小さい。

b) 有機ヒ素化合物

Vinyzene (39) はポリ塩化ビニル、ポリ酢酸ビニル、ポリウレタンに相溶性であり、熱安定性と持続性がきわめて優れている。活性原体そのものは市販されていないが、SB-1 (ポリマー中 5% 配合体) として販売されている。

で、アルミニウムの微生物による腐食を世に紹介し、さらに防菌防黴に関する指導に活躍された井上真由美氏のパイオニア的存在も忘れることはできない。ともかく、防菌防黴学会誌や井上真由美氏の著書を通じて、微生物災害の実体を知るにつけ、防菌防黴剤に関しては、さらに理想的な性質をもった薬剤の出現が望まれるわけであるが、安全性などの問題で開発に要する経費は著しく大きくなってきており、新しい薬剤の開発は巨大企業以外では不可能に近い状態になっている。農業用殺菌剤の場合には直接的な抗菌作用によって病害防除作用を発揮するものとは限らないが、工業用防菌防黴剤を望む側からいえば、直接的抗菌活性を示す新しい農業用殺菌剤が現われて、それがどこかの工業分野で利用できる性質を備えてくれたらよいと思う。しかし、これはあまりにも虫のよい注文である。やはり、農薬メーカーが、農薬開発に伴って合成される膨大な数の化合物を工業用防菌防黴

剤という観点から眺めて、その開発に結びつけてくれることが望ましい。大型農薬とは比較にはならないかもしれないが、多くの工業分野で利用できるものであれば、その使用量はばかにならないのではないかと思う。ぜひとも、このような視点から農薬開発を進めてほしいものである。

引用文献

- 1) 井上真由美: 微生物災害と防止技術, 工学図書株式会社, 1977
- 2) 西村民男: 微生物学基礎講座テキスト, 日本防菌防黴学会, 1978
- 3) 西村民男・渡辺昭一郎・内堀 毅: 新界面活性剤の機能作用の解明とその応用製品の開発総合技術資料集, 経営開発センター出版部, p. 269, 1980
- 4) 防菌防黴誌