抗 菌 加 工

高 麗 寛 紀

徳島大学工学部生物工学科 〒770 8506 徳島県徳島市南常三島町 2-1

(2001年5月7日受理)

Antimicrobial Finishings

Hiroki KOURAI

Department of Biological Science and Technology, Faculty of Engineering, The University of Tokushima
2-1 Minamijosanjima-cho, Tokushima 770 8506

(Received May 7, 2001)

Antimicrobial finishings of industrial materials, products, foods, clothings and shelters have been remarkably developed in Japan and is now progressing. In addition, frequent occurrence of the infectious diseases such as Vero cytotoxin-producing *Escherichia coli* O-157, *Legionella pneumophila*, *Staphylococcus aureus* and resistant bacteria against antibiotics brings a boom of antimicrobial finishing and goods. The first aim of antimicrobial finishing for industrial materials and products is to protect from microbial deterioration and degradation. The second is to inhibit the growth of harmful microbes on the surfaces of industrial products. The third is to maintain hygiene in living environment. In future, highly functional antimicrobial chemicals will be developed and a greater number of industrial products will be processed with the chemicals. However, it is necessary for the chemicals processed to change into biodegradable and environmentally friendly substances immediately in a moderate condition.

1. 抗菌加工の歴史的背景

世界最初の抗菌加工は古代エジプトの「ミイラ」である。死体を腐敗から守るために抗菌性を有するアスファルト、タール、乳香、クローブ及び肉桂が使用された。さらに、紅花で染めた麻布（抗菌加工布）の包帯でミイラを覆って棺に安置した。その後、中世までは衣食住を微生物劣化から守る目的で抗菌加工が行われてきた。しかし、当時流行したペスト等の疫病の予防目的で香辛料、硫酸銅、水銀塩、イオウ及び亜ヒ酸等が環境抗菌剤、消毒剤として使用された¹⁻³⁾。

近代的な抗菌加工は細菌類に対して強い殺菌活性を示す第四アンモニウム塩が1935年にDomagk⁴⁾によって発明されて以降である。第四アンモニウム塩は親水基と疎水基を有するために界面活性を示し、それまでの界面活性剤がアニオン性であったのに対してカチオン性であるため逆性石鹸と呼ばれた。第二次世界大戦下のドイツにおいて軍服の悪臭発生防止と衛生化の目的で第四アンモ

ニウム塩が使用され、画期的な効果を示した。我が国では、1955年に抗菌加工繊維製品の製造が始まった。「サニタイズ加工」あるいは「衛生加工」と称され、衣服上で汚れや汗を栄養源として増殖し、悪臭成分を生産する細菌群の抑制を目的とした抗菌加工である。しかし、当時の社会的ニーズの低さと技術的な要因が重なり製造が中止となった。1965年頃に水銀、錫、銅、亜鉛等の金属塩及びそれらの有機金属化合物を用いた抗菌加工繊維製品が開発された。これら薬剤は強い殺菌効果を示したが、固有の毒性と人体に対する皮膚障害等の安全性が問題となって市場から消滅した。しかし、1970年頃から安全性の高い加工薬剤を用いたサニタイズ加工が再開した。この加工薬剤はトリメトキシシリル基を有する第四アンモニウム塩及びビフェニルエーテル系薬剤である。前者は非溶出型と呼ばれ、トリメトキシシリル基により繊維表面に共有結合を介してアンモニウム塩が結合する固定化殺菌剤である。後者は溶出型と呼ばれ、薬剤を化学繊維に練り込み法あるいは表面に樹脂加工し、薬剤が除放性を示す製品であった。丁度この時期は、生活水準と生活環境衛生思想の向上に加えてアメニティー指向と

E-mail: kourai@bio.tokushima-u.ac.jp

社会的ニーズが相乗的に作用し、サニタイズ加工製品の市場規模が急速に拡大した。これを受けて抗菌加工繊維製品の安全性の更なる向上を目指して1971年にアパレル製品等品質性能対策協議会(通商産業局長の諮問機関)が設立され、サニタイズ加工を含めた各種繊維加工の本格的な検討が開始した。1983年には繊維製品衛生加工協議会が設立され、加工効果、耐久性、安全性、加工薬剤の分析方法の確立ならびに表示方法が統一されて「抗菌防臭」の用語が誕生した。しかし、1990年頃より、病原性大腸菌 O-157、サルモネラ、黄色ブドウ球菌、ボツリヌス及びカンピロバクター等による食中毒、クーリングタワー中のレジオネラが原因する肺炎、抗生物質耐性菌の MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) 及び VRE (Vancomycin-resistant *Enterococcus*) による院内感染症や寝たきり老人の褥瘡(床ずれ)、住宅内のカビ孢子が原因とされる小児喘息等有害微生物が関係する感染症が多発した。今日では、生活環境の衛生化を目指した抗菌加工が進展し、老人ケア製品、電化製品、住宅建材、住宅設備、住環境製品、サニタリー製品、自動車、そして文房具までも抗菌加工され、生活環境中の有害微生物の制御までも包含する「抗菌加工」に変遷した。

2. 抗菌関連用語の定義

抗菌加工を解説する前に抗菌 (Antimicrobe) を定義する必要がある。微生物制御分野の関連用語を Table 1 に示した。滅菌 (Sterilization) とは対象物質、表面及び対象空間に存在する細菌芽胞(耐熱性が高い)を含む全ての微生物を殺滅あるいは完全に除くことを意味する。滅菌方法は加圧下の加熱処理(121℃, 15分間以上)及びメンブランフィルターを用いた濾過滅菌である。一方、殺菌 (Killing of microbes) は、狭義にはパスツリゼーション (Pasteurization, 低温殺菌) を意味し、栄養細胞(耐熱性が低い)のみを熱死滅させる方法である。広義には熱ならびに薬剤処理により、対象物質中の生菌数が僅かでも減少あるいは全てを殺滅しても殺菌と称する。消毒

(Disinfection) とは病原性微生物の一部を殺菌あるいは殺滅することを意味する。静菌 (Microbiostasis) とは対象物中に存在する微生物の増殖を阻止あるいは抑制(生菌数は変化しない)することを意味する。制菌 (Control of microbes) とは特定の有害微生物の増殖阻止を意味する。除菌 (Removal of microbes) とは目的とする対象物から微生物の除去を意味し、濾過除菌、沈降除菌、洗浄除菌及びふき取り除菌がある。「抗菌」とは滅菌、殺菌、消毒、除菌、制菌、静菌、防腐及び防カビ全てを包含した広い意味を持っている。さらに「滅菌」や「防腐」等の語句も使用されている。

3. 抗菌加工の目的と範囲

3.1 工業材料の微生物劣化

微生物が関係した重大な事故は1954年の自衛隊のジェット練習機の墜落事故である。この原因は石油資化細菌が生産した有機酸がジュラルミン製燃料タンクを腐食して燃料漏れを引き起こしたものである。1960年にはアポロ宇宙船の生命維持装置のウレタンセルター内で微が着生し、セルターが使用不可能となった事故が発生した。1990年にはスペースシャトルの排水系ステンレスパイプラインに微生物腐食による穴の発生事故があった。近年、工業材料及び製品にも多数の微生物劣化が見受けられる。微生物劣化の事例を Table 2 にまとめた。金属材料、無機材料、ガラス、プラスチック、石油製品、電子材料、接着剤、塗料、繊維、ゴム、香料、油脂、医薬品、木材、皮革、食品及び紙、パルプ製品が微生物劣化を受ける。言い換えると生活必需品の全てが微生物劣化を受けていると言っても過言でない。

3.2 抗菌加工の目的

微生物は固体表面を増殖の場、固体材料及び汚れを栄養源として利用する。微生物による資化、分解及び代謝物により固体表面を劣化し、工業製品の本来の性質や機能を極めて低下させる。抗菌加工の本来の目的とは工業製品の微生物劣化(微生物分解、微生物腐食、変色、変

Table 1 Technical terms of antimicrobial fields.

Sterilization	Killing and removal of all microbes
Killing of microbes	Reduction of a part of microbes
Pasteurization	Killing of vegetative microbes by heating
Disinfection	Destruction, inactivation and removal of infectious microbes
Microbiostasis	Growth inhibition of microbes
Control of microbes	Growth inhibition of infectious and harmful microbes
Prevention of molds	Growth inhibition of molds
Removal of microbes	Reduction of a part of microbes by filtration and washing out
Antimicrobe	Sterilization, pasteurization, disinfection, removal of microbes, microbiostasis, control of microbes, prevention of microbes and prevention of molds

Table 2 Microbial deterioration and degradation of industrial materials and products.

Industrial materials	Products	Microbes	
		Bacteria: B Molds: M	Microbial deterioration
Inorganic materials	Aluminum, Duralumin, Copper and Stainless steel	B	Microbial corrosion
	Concrete and Glass	B, M	Crack and Frosted lens
Plastics	PVA, PVC, Polyvinyl acetate, Urethane, Epoxy resin,	B, M	Discolored, Hydrolysis and Degradation
	Polystyrene, Gum, Bonding agents, Toiletries and Paints		
Fine chemicals	Medicine and Cosmetics	B, M	Hydrolysis and Degradation
Petrochemicals	Kerosene, Petroleum and Gasoline	B, M	Degradation
Electronic device	IC, Printed circuit	B, M	Short-circuit
Textile	Polypropylene, Cellulose acetate, Nylon, Polyester,	B, M	Discolored, Hydrolysis and Degradation
	Cotton, Wool, Silk and Hemp		
Woods	House and Paper products	M	Decay and Degradation
Foods	Perishables and Processed foods	B, M	Decay and Degradation
Leather	Leather article	M	Discolored and Deterioration
(Fine arts)	Sculpture and Oil painting	B, M	Deterioration

質、悪臭発生、強度低下、腐敗）から製品を守ると共に有害微生物を効果的に制御し、生活環境の衛生を保つことである。一方、1999年に通商産業省生活産業局から提示された抗菌加工製品ガイドライン⁵⁾によると抗菌加工製品における「抗菌」とは「当該製品の表面における細菌の増殖を抑制すること」とすると記載されている。さらに抗菌の副次的効果についても言及されており、「汚れ」、「臭い」、「ぬめり」及び「カビ」等を防止又は抑制する効果については「抗菌」の範疇に含めないが別途その内容を定義し、表示する必要があるとしている。

3.3 抗菌加工の範囲と効果

抗菌加工は抗菌製品の使用目的に応じた最適の抗菌効果を付与しなければならない。過度の抗菌加工は弊害を招くことが多い。例えば、一般衣料用繊維製品に細菌類に対して強力な殺菌力示す溶出型薬剤の過剰な抗菌加工は、薬剤の皮膚移行により、皮膚常在細菌群⁶⁾を減少させて真菌感染症の危険性を高くする。繊維製品新機能評価協議会（JAFET）では、抗菌防臭加工は繊維上で増殖して悪臭を発生させる細菌の増殖抑制に限定し、範囲と加工効果を厳しく規定している⁷⁾。製品の表示方法について靴下や肌着は、「水虫に効果がある」や「アトピー性皮膚炎に効果がある」等の表示は薬事法に抵触することより、一般の抗菌製品は医薬品、医薬部外品あるいは医療用具とは明確に目的、用途及び表示を区別し、薬事法に抵触しないようにしなければならない。住環境製品に対する抗菌加工は、壁紙、絨毯、畳、床、天井、押入、浴室及び洗面台等の黴の増殖を抑制する加工、キッチンセットやトイレタリー製品等では黴と細菌の増殖を抑制あるいは減少させる加工で十分である。飲料水の腐敗防止を目的としたポリタンクやペットボトル内面の抗菌加

工は、水中への薬剤溶出による危険性が非常に高い。抗菌加工の主たる目的と範囲を要約すると「物質表面上で増殖する有害微生物を効果的に抑制し、衣食住を微生物劣化から守ると共に衛生的かつ快適な生活環境を提供する」ことである。

4. 抗菌加工薬剤

4.1 抗菌剤の種類

日本防菌防黴学会での抗菌剤の調査結果は、我が国においては約110種類の抗菌剤（原体⁸⁾）が販売されており、抗菌剤数が700品目以上⁹⁾であることを報告している。Table 3に主な有機系抗菌剤及びTable 4に主な天然物系抗菌剤及びその抗菌活性を示した。表中のMIC（Minimum Inhibitory Concentration）は最小発育阻止濃度であり、静菌活性の指標である。この値が低い薬剤ほど高い静菌活性を有する。Table 5に主な無機系抗菌剤及びその毒性を示した。

1990年頃までは主として有機系抗菌剤が利用されてきた。しかし、耐熱性の高い無機系抗菌剤が開発されて以来、プラスチック製品に対する抗菌加工が著しく増加し、いわゆる「抗菌ブーム」を作った。これらの無機系抗菌剤は、担体としてゼオライト、シリカゲル、ガラス、リン酸カルシウム、リン酸、ケイ酸塩系、酸化チタン及びウイスカ等にイオン交換、インターカレーション、水熱合成、焼成、吸着及びメッキや蒸着等により銀、銅あるいは亜鉛担持させた製品である¹⁰⁾。無機系抗菌剤は、経口急性毒性（Acute oral toxicity: LD₅₀）が非常に低く、変異原性（Amesテスト）及び皮膚刺激性（一次刺激性指数PII値）も陰性あるいは極めて弱い等の優れた特徴を有している。ここでLD₅₀とは、ラットあるいはマウ

Table 3 Organic antimicrobial agents and their activities.

Group	Antimicrobial agents	Antimicrobial activity, MIC (ppm)
Amine	Bis (3-aminopropyl) dodecylamine	<i>S. aureus</i> (500), <i>E. coli</i> (100), <i>P. aeruginosa</i> (50)
	Ethyl alcohol	<i>S. aureus</i> (5%), <i>E. coli</i> (5%), <i>A. niger</i> (5%), <i>P. notatum</i> (5%)
	Iso-propyl alcohol	<i>S. aureus</i> (5%), <i>E. coli</i> (5%), <i>A. niger</i> (5%), <i>P. notatum</i> (5%)
Alcohol	Propyl alcohol	<i>S. aureus</i> (5%), <i>E. coli</i> (5%), <i>A. niger</i> (5%), <i>P. notatum</i> (5%)
	Tris (hydroxymethyl) nitromethane	<i>S. aureus</i> (65-125), <i>E. coli</i> (500-1000), <i>P. aeruginosa</i> (1500)
	1,1,1-Trichloro-2-methyl-2-propanol	<i>S. aureus</i> (625), <i>E. coli</i> (625), <i>C. albicans</i> (2500), <i>A. niger</i> (5000)
	2-Bromo-2-nitropropane-1,3-diol	<i>S. aureus</i> (30), <i>E. coli</i> (50), <i>A. niger</i> (400), <i>C. albicans</i> (50)
Aldehyde	α -Bromocinnamic aldehyde	<i>P. aeruginosa</i> (200), <i>A. flavus</i> (10), <i>C. globosum</i> (10), <i>A. niger</i> (30)
	2- <i>n</i> -Octyl-4-isothiazolin-3-one	<i>B. subtilis</i> (8), <i>E. coli</i> (125), <i>A. niger</i> (8), <i>C. albicans</i> (2)
Isothiazolin	Mixture of 5-Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one and 2-Methyl-4-isothiazolin-3-one	<i>B. subtilis</i> (1), <i>E. coli</i> (0.5), <i>P. aeruginosa</i> (1), <i>A. niger</i> (1), <i>C. albicans</i> (5)
	1,2-Benzisothiazolone-3	<i>S. aureus</i> (8), <i>E. coli</i> (9), <i>A. niger</i> (70), <i>C. albicans</i> (19)
	N- <i>n</i> -Butyl-1,2-benzisothiazolone-3	<i>S. aureus</i> (2), <i>E. coli</i> (16), <i>C. albicans</i> (8), <i>P. funiculosus</i> (1)
Isothiocyanate	Allyl isothiocyanate	<i>S. aureus</i> (2), <i>E. coli</i> (<20), <i>P. aeruginosa</i> (<20), <i>A. niger</i> (21)
Imidazole	2-(4-Thiazolyl)-benzimidazole	<i>A. niger</i> (10), <i>C. globosum</i> (10), <i>C. herbarum</i> (5), <i>R. stolonifer</i> (50)
	Methyl-2-benzimidazole carbamate	<i>A. niger</i> (20), <i>A. tenuis</i> (>800), <i>C. globosum</i> (<1), <i>C. herbarum</i> (<1)
Ester	Glycerol laurate	<i>S. aureus</i> (78), <i>E. coli</i> (5000), <i>P. aeruginosa</i> (>1000), <i>C. albicans</i> (312)
Oxazolidine	4,4-Dimethyl-1,3-oxazolidine	<i>S. aureus</i> (250), <i>A. niger</i> (500), <i>A. oryzae</i> (500), <i>P. funiculosus</i> (500)
Carbanilide	3,4,4 -Trichlorocarbanilide	<i>S. aureus</i> (0.5), <i>E. coli</i> (10), <i>C. albicans</i> (500), <i>A. niger</i> (500),
	4,4 -Dichloro-3-(3-fluoromethyl)-carbanilide	<i>S. aureus</i> (5), <i>E. coli</i> (200), <i>C. albicans</i> (1000), <i>A. niger</i> (2000)
Carbamate	3-Iodo-2-propynylbutyl carbamate	<i>S. aureus</i> (156), <i>E. coli</i> (100), <i>A. niger</i> (5), <i>C. albicans</i> (39)
	Benzoic acid	<i>S. aureus</i> (100), <i>E. coli</i> (200), <i>C. albicans</i> (1000), <i>A. niger</i> (1000)
Carboxylic acid	Hexa-2,4-dienoic acid	<i>S. aureus</i> (100), <i>E. coli</i> (100), <i>C. albicans</i> (50), <i>A. niger</i> (500)
	Propionic acid	<i>S. aureus</i> (2000), <i>E. coli</i> (2000), <i>P. aeruginosa</i> (3000), <i>A. niger</i> (2000)
	Zinc undecylenate	<i>S. aureus</i> (1000), <i>T. mentagrophytes</i> (50), <i>C. albicans</i> (250)
Quinoline	8-Hydroxyquinoline	<i>S. aureus</i> (4), <i>E. coli</i> (64), <i>P. aeruginosa</i> (128), <i>A. niger</i> (512)
Sulfide	Bis (dimethylthiocarbamoyl)di-sulfide	<i>S. aureus</i> (10), <i>B. subtilis</i> (10), <i>E. coli</i> (10), <i>A. niger</i> (100)
Diphenylether	2,4,4 -Trichloro-2 -hydroxydi-phenyl	<i>S. aureus</i> (0.1), <i>E. coli</i> (5), <i>C. albicans</i> (10), <i>A. niger</i> (100)
Sulfamide	N,N-Dimethyl-N -(fluorodichloro-methylthio)-N -phenylsulfamide	<i>A. niger</i> (20), <i>P. citrinum</i> (6), <i>E. coli</i> (15), <i>C. globosum</i> (5)
	N-Dichlorofluoromethylthio-N, N -dimethyl-N- <i>p</i> -tolylsulfamide	<i>A. niger</i> (10), <i>P. roqueforti</i> (3), <i>C. globosum</i> (10), <i>C. herbarum</i> (10)
Thiazole	2-(4-Thiocyanomethylthio)benzo-thiazole	<i>A. niger</i> (50), <i>C. utilis</i> (30)
Thiocarbonate	Sodium N-methyldithiocarbonate	<i>S. aureus</i> (200), <i>E. coli</i> (200), <i>P. putida</i> (200), <i>A. niger</i> (500)
Triazine	Hexahydro-1,3,5-tris(hydroxy-ethyl)-S-triazine	<i>A. niger</i> (50), <i>C. herbarum</i> (50), <i>C. globosum</i> (50)
Triazole	α -[2-(4-Chlorophenyl)ethyl]- α -(1,1-dimethylethyl)-1 H-1,2,4-triazole-1-ethanol	<i>S. aureus</i> (8), <i>B. subtilis</i> (10), <i>A. niger</i> (500), <i>P. expansum</i> (500)
	2,4,5,6-Tetrachloroisophthalonitrile	<i>B. subtilis</i> (5), <i>B. megaterium</i> (10), <i>E. coli</i> (10), <i>S. cerevisiae</i> (5)
Nitrile	1,2-Dibromo-2,4-dicyanobutane	<i>S. aureus</i> (0.5), <i>E. coli</i> (1), <i>P. aeruginosa</i> (60), <i>A. niger</i> (200)
	1,1 -(Hexamethylenebis[5-(4-chlorophenyl)biguanide]digluconate	<i>S. aureus</i> (1), <i>B. subtilis</i> (5), <i>E. coli</i> (25), <i>P. aeruginosa</i> (100)
Biguanide	Poly (hexamethylene biguanide) hydrochloride	

Hydantoin	1,3-Bis-(hydroxymethyl)-5,5 -dimethyl hydantoin	<i>S. aureus</i> (291), <i>E. coli</i> (291), <i>P. aeruginosa</i> (291), <i>A. niger</i> (1455), <i>S. aureus</i> (1), <i>E. coli</i> (8), <i>C. albicans</i> (4), <i>P. notatum</i> (2), <i>A. niger</i> (2)
Pyridine	Sodium pyridine thiol-1-oxide	<i>S. aureus</i> (4), <i>E. coli</i> (16), <i>C. albicans</i> (0.25), <i>P. vermiculatum</i> (1)
	Zinc bis-(2-pyridylthio-1-oxide)	<i>Chlorella</i> (0.00025), <i>S. obliquus</i> (0.5-1.6), <i>Phormidium</i> (0.00006)
Phenol	Copper bis-(2-pyridylthio-1-oxide)	<i>A. pullulans</i> (2.5), <i>C. globosum</i> (2.5), <i>P. notatum</i> (1), <i>F. solani</i> (1)
	2,3,5,6-Tetrachloro-4-(methylsulphonyl)pyridine	<i>S. aureus</i> (200), <i>E. coli</i> (100), <i>C. albicans</i> (100), <i>A. niger</i> (100)
	3-Methyl-4- <i>iso</i> -propylphenol	<i>S. aureus</i> (50), <i>E. coli</i> (500), <i>A. faecalis</i> (50), <i>A. niger</i> (100)
	<i>o</i> -Phenylphenol	<i>S. aureus</i> (120), <i>E. coli</i> (150), <i>C. albicans</i> (125), <i>A. niger</i> (150)
	Butyl- <i>p</i> -hydroxybenzoate	<i>S. aureus</i> (500), <i>E. coli</i> (600), <i>C. albicans</i> (800), <i>A. niger</i> (400)
Phthalimide	Ethyl- <i>p</i> -hydroxybenzoate	<i>S. aureus</i> (800), <i>E. coli</i> (800), <i>C. albicans</i> (1000), <i>A. niger</i> (600)
	Methyl- <i>p</i> -hydroxybenzoate	<i>S. aureus</i> (150), <i>E. coli</i> (300), <i>C. albicans</i> (250), <i>A. niger</i> (200)
	Propyl- <i>p</i> -hydroxybenzoate	<i>S. aureus</i> (250), <i>E. coli</i> (1000), <i>C. albicans</i> (50), <i>P. citrinum</i> (50)
	4-Chloro-3,5-dimethylphenol	<i>S. aureus</i> (625), <i>E. coli</i> (1250), <i>C. albicans</i> (2500)
Iodine	2-Methyl-3-chlorophenol	<i>A. niger</i> (100), <i>P. brevicaulis</i> (10), <i>C. globosum</i> (20)
	N-(Fluorodichloromethylthio)-phthalimide	<i>S. aureus</i> (6), <i>B. subtilis</i> (10), <i>A. niger</i> (0.4), <i>P. citrinum</i> (0.8)
Ammonium	Diiodomethyl- <i>p</i> -trylsulfone	<i>A. niger</i> (0.1), <i>C. herbarum</i> (0.5), <i>F. moniliforme</i> (5), <i>T. viride</i> (0.1)
	<i>p</i> -Chlorophenyl-3-iodopropagyl formal	<i>S. aureus</i> (6.2), <i>E. coli</i> (< 1.5), <i>A. niger</i> (< 1.5), <i>R. stolonifer</i> (2.9)
	3-Bromo-2,3-diiodo-2-propenyl-ethylcarbonate	<i>S. aureus</i> (< 0.5), <i>E. coli</i> (2.5), <i>A. niger</i> (10), <i>C. globosum</i> (0.5)
	4,4 -(Tetramethylenedicarbonyldiamino)bis(1-decyl pyridinium bromide)	<i>S. aureus</i> (10), <i>E. coli</i> (10), <i>P. aeruginosa</i> (100), <i>A. niger</i> (200), <i>S. aureus</i> (15), <i>E. aerogenes</i> (15), <i>S. cheraeusis</i> (16), <i>A. niger</i> (625)
	Decyldimethylbenzyl ammonium chloride	<i>S. aureus</i> (0.5), <i>E. coli</i> (5), <i>C. albicans</i> (1.5), <i>A. niger</i> (5)
	N-Alkyl-N,N-dimethyl-N-benzyl ammonium chloride	<i>E. coli</i> (62.5), <i>S. typhimurium</i> (62.5), <i>P. aeruginosa</i> (125)
	Didecyldimethyl ammonium chloride	<i>S. aureus</i> (15), <i>E. aerogenes</i> (15), <i>A. niger</i> (60), <i>P. aeruginosa</i> (128)
	Diisobutylphenoxethoxydimethylbenzyl ammonium chloride	<i>S. aureus</i> (1), <i>B. subtilis</i> (0.5), <i>E. coli</i> (2.5), <i>A. niger</i> (10), <i>P. funiculosus</i> (2.5)
	Hexadecyl trimethyl ammonium bromide	<i>S. aureus</i> (12.5), <i>P. aeruginosa</i> (50)
	N,N -Hexamethylenebis (4-carbamoyl-1-decyl pyridinium bromide)	<i>S. faecalis</i> (10), <i>E. coli</i> (100), <i>P. aeruginosa</i> (100), <i>A. niger</i> (1000)
	N-Decyl-N-isononyl-N,N -dimethyl ammonium chloride	<i>S. aureus</i> (2.5), <i>E. coli</i> (10), <i>S. pyogenes</i> (2.5), <i>P. vulgaris</i> (10)
	3-(Trimethoxysilyl)propyldimethyloctadecyl ammonium chloride	
	Hexadecyl pyridinium chloride	

Table 4 Natural antimicrobial agents and their activities.

Group	Antimicrobial agents	Antimicrobial activity, MIC(ppm)
Protein	Protaine	<i>B. subtilis</i> (200), <i>S. lactis</i> (1000), <i>E. coli</i> (400), <i>P. decumbens</i> (300)
Troporon	Hen egg lysozyme	<i>L. heterohiochii</i> (10), <i>L. homiochii</i> (20), <i>L. acidophilus</i> (100)
	4-Isopropyl-2-hydroxycyclohepta-2,4,6-triene-1-one	<i>S. aureus</i> (100), <i>P. aeruginosa</i> (200), <i>E. coli</i> (100), <i>B. subtilis</i> (50)
Peptide	ε-Poly-L-lysine	<i>S. aureus</i> (12), <i>E. coli</i> (50), <i>B. subtilis</i> (3), <i>S. cerevisiae</i> (50)
Saccharide	β-1,4-Poly-D-glucosamine	<i>S. aureus</i> (500), <i>E. coli</i> (200), <i>E. aerogenes</i> (200)

Table 5 Inorganic antimicrobial agents and their toxicities.

Inorganic antimicrobial agents		Acute oral toxicity	Mutagenicity	Skin irritation
Carrier	Metal	LD ₅₀ , (mg/kg)	(Ames test)	
Zeolite	Silver and Zinc	> 5,000, (rat)	Negative	Negative
	Silver	> 5,000, (rat)	Negative	Negative
	Copper and Zinc	> 5,000, (rat)	Negative	Negative
Silica gel	Silver complex	> 2,000, (mouse)	Negative	Negative
	Silver, Zinc and Copper	> 2,000, (mouse)	Negative	Negative
	Silver, Zinc and Copper	> 5,000, (mouse)	Negative	Negative
Glass	Copper	> 2,000, (mouse)	Negative	Negative
	Silver	> 5,000, (rat)	Negative	Negative
Calcium phosphate	Silver	> 5,000, (mouse)	Negative	Negative
Zirconium phosphate	Silver and Zinc	> 5,000, (mouse)	Negative	Negative
	Silver	> 2,000, (rat)	Negative	Negative
Calcium silicate	Silver	> 2,000, (rat)	Negative	Negative
Titanium oxide	Silver	> 2,000, (mouse)	Negative	Negative
Whiskers	Silver	> 2,000, (mouse)	Negative	Negative

Table 6 Mode of action of antimicrobial agents.

Group	Mode of antimicrobial action
Amine	Inhibition of cell membrane function
Alcohol	Denaturation of protein and destruction of cell membrane
Aldehyde	Denaturation of cytoplasm and protein
Isothiazolin	Inhibition of dehydrogenase in TCA cycle, protein synthesis and thiol-enzyme
Imidazole	Inhibition of respiration system and DNA synthesis system
Ester	Inhibition of cell membrane function and denaturation of protein
Oxazolidine	Inhibition of cell wall function
Carbamate	Inhibition of thiol-enzyme
Carbonic acid	Inhibition of dehydrogenase and binding to CoA
Quinoline	Inhibition of thiol-enzyme
Diphenylether	Inhibition of cell membrane function and denaturation of protein
Thiocarbonate	Inhibition of thiol-enzyme
Thiazol	Inhibition of thiol-enzyme and nucleic acid synthesis system
Triadine	Inhibition of cell wall function
Nitrile	Inhibition of thiol-enzyme
Biguanide	Denaturation of protein
Hydantoin	Denaturation of protein
Pyridine	Inhibition of thiol-enzyme
Phenol	Denaturation of protein, destruction of cell
Phthalimide	Inhibition of thiol-enzyme
Iodine	Denaturation of protein
Ammonium	Destruction of cell membrane and wall structure
Zirconium phosphate/silver	Oxidation of protein, cytoplasm and cell wall
Titanium oxide	Oxidation of protein, cytoplasm and cell wall

スに経口で薬剤を投与後、一定時間後に 50 % が死滅する薬剤投与量 (mg) / 体重 (1 kg) であり、LD₅₀ 値が大きいほど毒性が低い。

4.2 抗菌剤の作用機構

抗菌剤の作用機構を Table 6 に示した。無機系抗菌剤は遊離した金属イオン (銀, 亜鉛, 銅) が細胞表層タンパク質の機能阻害に加えて光触媒反応により強い殺菌作用を示す。著者らが開発した銀担持リン酸ジルコニウム

は強い殺菌活性を示す。この ESR スペクトルを Fig. 1 に示す。スピントラッピング剤として DMPO を用いたスペクトルはヒドロキシルラジカルの生成を示した。さらに、ヒドロキシルラジカルトラップ剤の I⁻ イオン共存下ではスーパーオキシドアニオンのスペクトルを示し、さらに I⁻ イオンと SOD (スーパーオキシドジスムターゼ) 共存下ではシグナルが消失したことより、銀担持リン酸ジルコニウムはスーパーオキシドアニオンラジカ

Fig. 1 ESR spectra of DMPO adducts of silver-loaded zirconium phosphate under white light irradiation (a) control, (b) 4.4 mM I^- ion, (c) 4.4 mM I^- ion and 13.5 unit SOD.

ルとヒドロキシルラジカルを同時に生成する^{11, 12)}。殺菌機構は、スーパーオキシドアニオンラジカルとヒドロキシルラジカル及びこれから生成する過酸化水素が殺菌化学種となっている。なお、このヒドロキシルラジカルは寿命が非常に短く、生成した過酸化水素も銀担持リン酸ジルコニウム結晶表面のカターゼ作用により速やかに分解され、結晶表面近傍でのみ強い殺菌活性を示す特徴を持っている。

5. 将来の抗菌加工薬剤

5.1 固定化殺菌剤

固定化殺菌剤は1972年 Isquith ら¹³⁾によって最初に開発された。ガラス板の表面に3-(トリメトキシシリル)プロピルジメチルオクタデシルアンモニウムクロライド (Fig. 2) を脱メタノール反応により結合させたもので、殺菌剤が溶出することなく殺菌活性を示す。固定化殺菌剤は繊維製品の抗菌防臭加工薬剤として既に使用されて

Fig. 2 Chemical structure of 3-(trimethoxysilyl) propyldimethyloctadecyl ammonium chloride.

Fig. 3 Chemical structure of 4,4'-(1,6-hexamethylenedithio) bis(1-octylpyridinium iodide).

おり、我が国における最初の応用例でもある。固体表面に接触した微生物に対してのみ殺菌活性を示すことより、固定化殺菌剤を構築し得る薬剤の種類は非常に限られ、殺菌活性を示す薬剤は、第四アンモニウム塩¹⁴⁻¹⁷⁾、ペタイン類¹⁸⁾及びピグアナイド類¹⁹⁻²¹⁾であり、これらは全て微生物細胞表面に作用する薬剤である。固定化殺菌剤の詳細は既に総説^{22, 23)}としてまとめたので省略する。

5.2 環境調和型抗菌剤

環境調和型抗菌剤は低毒性かつ環境低負荷分子構造を待たせる必要がある。必要条件は、1) 殺菌力を従来よりも10~50倍強化し、使用量の低減による総量毒性の低下を図る。2) 穏和な環境条件で速やかに化学変化し、生分解性物質に変化する。3) 化学変化した物質は殺菌抗力が1/10~1/100に低減する。4) 生分解後の二次代謝物も環境毒性ならびに環境ホルモン活性を示さない。著者らはピリジニウム系の定量的構造活性相関を用いた解析から分子内に2個のピリジニウムヘッドをメチレン鎖で結合した非常に高い殺菌活性を示す新規ビス型化合物を開発した (Fig. 3)²⁴⁾。ビス型薬剤はTable 7に示すように非常に高い抗菌力と広い抗菌スペクトルを有する。また、リード化合物では効果を示さなかった真菌及び細菌芽胞までも非常に高い殺菌活性を示した。さらに、その殺菌活性は環境pHの影響を全く受けず、かつ、温度依存性を示さない優れた特性を示した²⁵⁾。なお、マウスに対する急性経口毒性はLD₅₀: 4,050 mg/kgであった。ビス型ピリジニウム構造のチオエーテル結合をエステル結合に変換すると中性領域では非常に安定であるが、弱アルカリ性領域で速やかに加水分解し、ヘキサメチレングリコールと4-カルボキシピリジニウムを生成する。この加水分解生成物は活性汚泥により容易に生分解を受

Table 7 Bacteriostatic activity of 4,4'-(α,ω -hexamethylenedithio) bis (1-octylpyridinium iodide) and benzalkonium chloride.

Bacteria	MIC (μ M)	
	S-6,8 ^{a)}	BAC ^{b)}
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27583	5.1	53.7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 3080	5.1	67.1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883	2.1	64.0
<i>Proteus rettgeri</i> NIH 96	2.1	53.7
<i>Proteus mirabilis</i> IFO 3849	8.0	205
<i>Escherichia coli</i> K 12 W 3110	2.1	21.0
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.7	6.6
<i>Bacillus cereus</i> IFO 3001	0.8	6.6
<i>Bacillus megaterium</i> IFO 3003	0.7	6.6
<i>Micrococcus luteus</i> IFO 12708	0.3	6.7
<i>Staphylococcus aureus</i> IFO 12732	0.2	5.4
<i>Staphylococcus aureus</i> JC 1 (MRSA)	0.3	13.1

^{a)} 4,4'-(α,ω -Hexamethylenedithio) bis (1-octylpyridinium iodide), ^{b)} Benzalkonium chloride.

ける²⁶⁾。すなわち殺菌剤でありながら生分解性化合物に変化する優れた性質を付与することができた。さらにビス型ピリジニウム系化合物の殺菌活性を高め、これまでの欠点であった温度依存性及びpHの影響を解決し、細菌及び真菌を含めた殺菌スペクトルを拡大し、加えて殺菌活性と相反する生分解性をも付与することが可能となった²⁶⁻²⁸⁾。

6. 抗菌加工の将来

人間生活にかかわる製品の微生物劣化を防止するための微生物制御技術は今後、益々進展すると思われる。生活環境衛生分野では、細菌、真菌のみならず病原性ウイルス不活性化機能を付与した抗菌フィルターの開発、MRSAに代表される抗生物質耐性菌感染予防のための病院用抗菌繊維の開発、また褥瘡予防としての老人介護用抗菌繊維の開発、食中毒菌を増殖させない抗菌機能性布巾や抗菌機能を付与した食品製造機械の開発、さらにインテリアに使用されるクロスや自動車の内装繊維製品のひとつが抗菌加工されると思われる。また、電化製品に関しても微生物やウイルスを排出しないエアコンや掃除機、住宅では、長期にわたって腐朽しない建材が開発されるものと思われる。しかしながら、現在のファッション的とも思われる「抗菌グッズ」はやがて消滅し、抗菌の目的・範囲・レベルがさらに明確化され、不必要あるいは過剰な抗菌加工が廃止される。将来の抗菌加工は、選択抗菌（微生物の種類を判別し、目的の有害微生物のみ制御する）が可能、かつ、地球環境低負荷の薬剤分子設計がなされ、環境に調和した抗菌加工製品が開発されるものと期待される。

文 献

- 1) 高麗寛紀他：“抗菌防臭”（繊維社，1989）。
- 2) 高麗寛紀他：“人にやさしい繊維と加工”（繊維社，1995）。
- 3) 高麗寛紀他：“抗菌のすべて”（繊維社，1997）。
- 4) G. Domagk: Dtsch. Med. Wochenshr. **61**, 829 (1935).
- 5) 通商産業省生活産業局編：“抗菌加工製品ガイドライン”（1999）。
- 6) M.E. McBride, W.C. Duncan and J.M. Knox: Appl. Environ. Microbiol. **33**, 603 (1977).
- 7) 佐藤賢三：加工技術 **33**, 487 (1998).
- 8) 西原 力，高麗寛紀他，日本防菌防黴学会編：防菌防黴刑事典，防菌防黴誌，臨時増刊 **26** (1998).
- 9) 高麗寛紀他，日本防菌防黴学会編：防菌防黴刑事典，防菌防黴誌，臨時増刊 **22** (1994).
- 10) 西村民男，高麗寛紀他：“抗菌・防黴剤の使用技術と抗菌力試験・評価”（技術情報協会，1996）。
- 11) H. Miyoshi, T. Maeda and H. Kourai: J. Chem. Soc. Faraday Trans. **94**, 283 (1998).
- 12) H. Miyoshi, M. Ieyasu, T. Yoshino and H. Kourai: J. Photochem. Photobiol. A: Chem. **112**, 239 (1998); **113**, 243 (1998).
- 13) A.J. Isquith, E.A. Abbott and P.A. Walters: Appl. Microbiol. **24**, 859 (1972).
- 14) Y. Nakagawa, H. Hayashi, T. Tawaratani, H. Kourai, T. Horie and I. Shibasaki: Appl. Environ. Microbiol. **47**, 513 (1984).
- 15) Y. Nakagawa, Y. Yamano, T. Tawaratani, H. Kourai, T. Horie and I. Shibasaki: Appl. Environ. Microbiol. **43**, 1041 (1982).
- 16) Y. Nakagawa, T. Tawaratani, H. Kourai, T. Horie and I. Shibasaki: Appl. Environ. Microbiol. **43**, 88 (1984).
- 17) Y. Nakagawa, T. Tsukasaki, T. Tawaratani, H. Kourai, T. Horie and I. Shibasaki: J. Antibact. Antifung. Agents **12**, 329 (1984).
- 18) 高麗寛紀，中河貴世：防菌防黴 **19**, 53 (1991).
- 19) T. Ikeda and S. Tazuke: Macromol. Chem. **185**, 869 (1984).
- 20) T. Ikeda, A. Ledwith, C.H. Bamford and R.A. Hann: Biochem. Biophys. Acta **769**, 57 (1984).
- 21) T. Ikeda, S. Tazuke and M. Watanabe: Biochem. Biophys. Acta **735**, 380 (1983).
- 22) 高麗寛紀：化学と生物 **26**, 834 (1988).
- 23) 高麗寛紀：防菌防黴誌 **21**, 331 (1993).
- 24) K. Okazaki, T. Maeda, H. Nagamune, Y. Manabe and H. Kourai: Chem. Pharm. Bull. **45**, 1970 (1997).
- 25) T. Maeda, K. Okazaki, H. Nagamune, Y. Manabe and H. Kourai: Biol. Pharm. Bull. **21**, 1057 (1998).
- 26) T. Maeda, Y. Manabe, M. Yamamoto, M. Yoshida, K. Okazaki, H. Nagamune and H. Kourai: Chem. Pharm. Bull. **47**, 1020 (1999).
- 27) T. Maeda, M. Yoshida, Y. Manabe, K. Okazaki, H. Nagamune and H. Kourai: Biocontrol Sci. **4**, 75 (1999).
- 28) M. Yoshida, T. Maeda, K. Okazaki, H. Nagamune, K. Kunikata, H. Tsuchiya, T. Namba and H. Kourai: Biocontrol Sci. **5**, 65 (2000).