医療用具の放射線滅菌の現状

(東京都立アイソトープ総合研究所) 佐藤 健二

プラスチック、蛋白質などで作られたディスプレイ医療用具の滅菌に放射線を用いる試みは 1958 年にスタートし、現在では世界に 80 余りの施設が作られ稼動するまでになった。特に最近では滅菌保証が重要視されるようになり、工程管理法、滅菌線量の決め方などについて世界的な規格化の動きが出てきた。わが国でも ^{60}Co γ 線照射装置をもった施設も 3 箇所となり、人工腎臓透析器、注射針、手術用糸など 20 品目をこえる医療用具が放射線滅菌法を導入して製造され、実用に供されている。

I. はじめに

放射線に殺菌作用のあることは、Roentgen が X 線を発見して間もなく見出された。その後、放射線の生物に対する作用の解明のための対象試料としていろいろな微生物が用いられ、殺菌作用の存在は幅広く証明されてきた。

この放射線の殺菌作用を産業面で利用しようとする試みの一つとして、医療用具の滅菌*への導入に関する研究が 1950 年代に入るとともに活発に行われはじめた。その結果、1958 年にアメリカの Ethicon 社における腸線縫合糸の滅菌への利用で、医療用具の放射線滅菌の幕がおとされた。この腸線縫合糸は、は乳動物(主として羊、牛)の小腸を原料として作られており、手術後体内で徐々に吸収されるため、いわゆる抜糸といった処置が不要となる。このため吸収性縫合糸と呼ばれ、古くから優れた手術用材料として使用されてきていた。しかしながら、原料の関係で付着菌が多く、しかも蛋白質系の素材のため煮沸など熱による殺菌ができない、などのため術後感染を引き起こすことが多いという難点をもって、外科分野の悩みとされてきていた。このため、放射線により滅菌し得たということが、画期的なこととして製品ともども、その技術は関係方面で高く評価された。

その後、院内感染防止の重視傾向が高まり、滅菌済み使い捨て医療用具の使用頻度が増すとともに、これら医療用具の主材として多用されているプラスチックの滅菌にも適した方法として各国の間に普及した。

本稿では、わが国のものを中心にして医療用具の放射線滅菌の現状について記述する。なお、本題に関連する成書⁽¹⁾⁻⁽⁶⁾もいくつか出されていることを付記しておく。

II. 放射線滅菌のための施設

医療用具の放射線滅菌は多くの場合 ^{60}Co γ 線を利用しており、これが放射線滅菌の特色・長所として挙げられている“本法の殺菌エネルギーは深部まで到達しやすいので最終包装した製品を一定量まとめてケースに入れ、多量のものを同一条件で処理できる”という点の基盤になっている。

一方、医療用具の製造工程という面からみると、2 つのタイプに分かれる。1 つは自社内に製造装置の一つとして照射装置・放射線滅菌装置を作り処理するタイプであり、他の一つは滅菌工程を他に委託する、すなわち照射サービス機関に依頼して滅菌してもらうというタイプである。このため、照射施設の地理的分布、装置の構造などにそれぞれ工夫がなされている。

1. 放射線滅菌施設

放射線滅菌が可能な施設は、1960 年に Wantage に建設されたのが最初といわれている。その後

1967 年の報告⁽⁷⁾では 9 ヶ国 14 箇所

1974 年の報告⁽⁸⁾では 24 ヶ国 50 箇所

1980 年の調査⁽⁹⁾では 37 ヶ国 89 箇所

1982 年の調査⁽¹⁰⁾では 38 ヶ国 115 箇所

といったように、実用規模の ^{60}Co γ 線照射施設は増加している。

このほか、電子線加速器を用いて滅菌を行なっているところもあると聞かすが、正確な数値は不明で 10 箇所前後といわれている。

国内においては、医療用具の放射線滅菌を主目的と

Present Status in Radiation Sterilization of Medical Products: Kenji SATO.

(1982 年 8 月 4 日 受理)

* 対象とする品物につくあらゆる微生物を殺滅または除去することをいう。

** AECL(Atomic Energy Canada Ltd.)資料

したものとしては1969年の日本アイソトープ照射協同組合の施設(栃木)が最初であり、ついで1973年ラジエ工業(群馬)、1981年日本 RI 協会甲賀研究所(滋賀)の各施設の建設がなされ、保有線源量も200万 Ci近くになっている。さらに、近い将来には自社製品の製造施設としての照射施設も建設されることになっている。

2. 放射線滅菌装置

多量の製品に、同一線量が、均等に、効率よく照射できるように、ということではいろいろな特色をもった装置が作られている。現在稼動中の施設は、大きさを別にすると4つのタイプに分けられる。

その1つは、モノレールに吊り下げたキャリアに被滅菌物を入れ、線源の周囲を移動させて所定の線量を当てるようにした Continuous motion system である。

第1図 Continuous motion system 照射装置
(Ethicon社)改良前の模式図

第1図は Ethicon 社 (Somerville, USA)で用いられている装置で、キャリアは4段になっている¹⁰⁾。1周するごとに下2段のケースが取り出され、その後へ上2段のケースが移動するようになっており、上で1周、下で1周、合計2周で所定線量に達するように設計されている。本装置の特色は、ケース内の線量分布幅が小さい点とされている。

次は、被滅菌物の動きは Continuous motion system であるが、平行してセットされた線源の間を通過させるタイプのものである。本装置はわが国で開発されたもので、日本アイソトープ照射協同組合、ラジエ工業が採用している。写真1は、その照射室内の線源セット部位直前の照射ケース(ダンボール箱、30×40×40 cm)を示している。線量分布幅はやや大きくなるが、複数コンベアを持つため異なった線量の製品が同時に出来る、照射ケースの長さ方向はある程度可変という

写真1 Continuous motion system 照射方式に属する装置の線源部位直前の照射ケース

第2図 Shuffle and Dwell system の照射装置模式図(AECL JS 8500)

特色を持つ。

いま1つは、製品箱をAIなどの金属ケースに一定量入れ、これが線源の周囲を押し込みシリンダーによって断続的に移動するようにした Shuffle and Dwell system である。第2図に構造図を示す。このタイプのものが日本RI協会では採用されている。本装置は、第1図の装置と同様に同種多量の場合に適しており、線源利用効率はいよといわれる。

これらのほかに、少量のものを処理するために静置式(Batch system)のものがある。国内では現在使用されていないが、初期の頃しばらく放射線照射振興協会が採用していた。

Ⅲ. 滅菌工程の管理

滅菌済み医療用具の製造に当っては、どのような滅菌法を用いても滅菌工程の管理は不可欠となる。これは、対象とする品物に生菌が残っているか否かを調べるための無菌試験法が、一種の破壊試験に属するので、使用しようとする製品には適用できないことになるため、通常は設定された条件で確実に処理されたか否かを調べて、全体の滅菌の成立を類推するという方法がとられる。ここでいう設定条件で確実に処理されたか否かのチェックが、いわゆる工程管理であり、一般には物理化学的手段と生物学的手段とが用いられる。

放射線滅菌法の場合には、製品各部位の照射線量のチェックと指標菌を用いて作った Biological indicator の使用となる。このことは、滅菌済み医療用具製造に関する指導指針 AAMI (Association for the Advancement of Medical Instrumentation) の Process Control-Guideline for Radiation Sterilization of Medical Devices 等にも明記されている。

線量測定法としてはいろいろな線量計が用いられており、完全な統一はない。AAMIのガイドラインでは第1表のようなものをあげ、それぞれの長所・短所などが併記されている。Gaughran²⁰⁾は primary dosimeter としては Calorimetry または Ceric-cerous sulfate を、alternate secondary dosimeter としては Methyl methacrylate, Radiochromic dye 等の使用を例示している。

微生物を用いた管理法としては、指標菌を対象とす

第1表 最近採用されている線量測定システム

Calorimeter
Ceric sulphate
Ceric cerous
Polymethyl methacrylate(PMM) (dyed or clear)
Radiochromic dye

る医療用具またはその構成素材に塗布したものをを用いるケースと、汙紙などに塗布したものをを用いるケースとがあるが、この両者の併用を実施している例も増しきている。

ここで用いる指標菌の種類がしばしば論議を呼ぶが現在では一部を除いて *B. pumilus* ATCC 27142(E601) を用いる例が多くなっている。これは、工程管理用指標菌の保持している要件としてあげられている、①当該滅菌法に対して強い抵抗性を持ち、②非病原性であり、③医療用具製造という面での常在菌に含まれ、④通常の技法で取り扱いうる、といった条件を満たすものであることに起因している。そのほか例は少ないが、北欧でとりあげられている *Str. faecium*, フランスでの *B. spheericus* (ただし高線量域)がある。

これらのチェック手段をとる場合の課題としては、チェック部位があげられるが、原則的には滅菌されるものについてということになる。このため同じ製品を詰めて作られたダミーボックスを設け、この中の滅菌されにくいところに配置してチェックするという手段がとられる例が多い。しかしながら、照射システムの違いがあり、自社製品でない例(滅菌の受託)もあり、さらに滅菌工程の確立の仕方が異なっている例もあるので、今後の検討に待つところも多い。

Ⅳ. 滅菌条件(滅菌線量)

放射線滅菌法における滅菌条件は、照射する放射線の量で表わされ滅菌線量と呼ばれる。通常は Mrad で表示される。

1. 滅菌線量の現状

この滅菌線量については、2.5 Mrad という値を公定書またはこれに準ずるものに明示しているイギリス、オーストラリア、慣例として2.5 Mrad を多用しているドイツ、フランスなど西欧諸国、2.5~4.5 Mrad を唱えている北欧、また最近、従来採用していた慣例としての2.5 Mrad から、対象とする医療用具の用途によって sterility assurance を決め(例えば、体内に入れるものでは 10^{-6} 、ガウン等創傷と接しないものでは 10^{-3} または 10^{-4})^{*}、これを保証する線量とすべきであると変更し始めているアメリカ、カナダのようにまちまち

* 滅菌保証の度合を示す値で、 10^{-6} は滅菌処理済みの100万個の品物のうち、生残菌が見付かるものがあったも1個またはそれ以下ということを示す。体内に入るものは少なくともそのくらいの保証度合が必要と考えられ、入らないものは多少あまくても実害は少ないということから 10^{-3} ~ 10^{-4} とされている。

である。

わが国の場合には、一律の線量は決めず、対象とする製品の汚染状態、目的とする滅菌成立の確率の確保などを重視し、そのつど算出決定すべきであるとしている。結果的には2.5Mradが多くなっているようであるが、bioburdenの調査と管理、医薬品のGMP (Good Manufacturing Practice, 製造および品質管理に関する基準) 準用など、製造工程管理の徹底化により2.0 Mradの採用が認められている例もある。

2. 滅菌線量の算出方法

公定書に決められている国以外では、それぞれ滅菌線量は算出することになる。わが国では

$$SD = D \times \log N_0 / N$$

ただし、 D : 製品に負荷した時の指標菌の D 値

N_0 : 滅菌前の汚染菌数(bioburden)

N : 滅菌処理後の生残菌数(sterility assurance)

を用いて算出する例が多い。この式の適用に当たっての留意点としては、次のような点があげられる。 N_0 では、長期にわたるbioburdenの調査によって得られた有意である最大値というのが原則とされ、最低でも月日を異にする10ロット前後のものについての調査が必要となる。 N は自由選択となるが、体内と直接または間接を問わず接触する可能性のある製品では、無菌となっている確率99.9999%、すなわち 10^{-6} を選択するのが一般化している。 D については問題が多く、指標菌についてはbioburdenで見出された高抵抗性菌またはそれと同等の常用菌を選ぶ。 D 値の算出にあたっては、微生物の放射線抵抗性は照射時の雰囲気によって異なった値を示すということを考慮して、通常時の汚染状態を再現するかたちで、指標菌を製品に負荷したものを試料とする、などがあげられている。

一般論としては、この方法はGMP適用施設・設備・作業によって製造され、bioburdenの調査が充分なされかつ厳重な管理によりbioburdenの一定化—低減化が保たれている、といった場合には非常に合理的な方法といえる。

前述のAAMIのガイドラインでは、Appendix BにGamma Radiation Dose Setting and Auditingの項を設け、線量算出法として次の4方法を示している。

- (1) Dose setting using bioburden information
- (2) Dose setting using fraction positive information from incremental dosing and a tabled extrapolation factor ($DS+A$)
- (3) Dose setting using fraction positive information

and the most resistant isolate observed

- (4) Dose setting using natural product bioburden resistance

これらはわが国においても関係者の間で関心を呼び、北沢ら⁽⁴⁾によるディスポーザブル注射筒、注射針などに関する資料をもとにした比較検討結果に関する報告も出されている。

3. 滅菌線量による処理と素材の変化

以上は、滅菌線量の算出を殺菌効果の面からとらえたもので、滅菌済み医療用具の場合には、譲れない重要事項というように考えられている。しかしながらこれらの前提には、医療用具の安全性を滅菌処理によって損なわないということが存在している。このことは、滅菌法の選択時の問題とともとれるが、滅菌線量算出後に、素材の変化の有無とそれによる安全性の変動の有無を調べることの義務づけで担保されている。

基本的な試験の項目・試験の方法は、薬事法に基づく製品ごとの基準により、これの定められていないものは、素材と使用様式の類似性から近いと思われる製品のものを準用することになっている。また試料は、算出した滅菌線量とその倍の2線量を当てたもののおのについて、照射直後と6ヵ月経過後のものとされている。

現在までの経験から、この照射による素材の変化に関しては、プラスチックの場合には、いろいろな配合剤の配合比が異なると照射によって起こる変化はそれぞれ異なるため、そのつど実測することと、原料チェックとが不可欠と提言しうる。

V. 微生物の放射線抵抗性

すでに述べたように、放射線には殺菌作用があるが、受ける影響の大きさは微生物によって異なる。すなわち、微生物の放射線抵抗性は微生物の種類によって異なる。ごく大ざっぱにみると、細菌の栄養細胞、カビおよび酵母、細菌の胞子の順に抵抗性は大きくなるといえる。しかしながら、*Str. faecium*, *M. radiodurans*といったように、栄養細胞系のもので強い抵抗性を示すものも見出されているので、形態のみによる推測をすることなく、滅菌条件算出時などの場合には、すべてのbioburdenについて調べる必要が出てくる。

1. 微生物の放射線抵抗性の数的表示としての D 値

微生物の放射線抵抗性を表す方法には、線量に対する菌の生残率の対数的変化を示す不活化定数(inactivation constant) k 、生残菌を一定の比率まで減らすに要する線量(inactivation dose)、一定線量に対する殺菌

率, 90% を殺滅させるに要する線量 D 値(decimal reduction dose)などいろいろある。放射線滅菌の分野では, これらのうち D 値表示法が繁用されている。この D 値の算出法としては, 生残菌数の測定結果をもとにした最小二乗法, 生残曲線法—直接法および 2 測定点の利用法, 無菌試験結果を用いる方法などがある。

2. D 値の変動とその要因

微生物の放射線抵抗性を表わす D 値は, 照射時の微生物の状態・雰囲気によって大きく変動することがあることは当該分野ではよく知られている。

- (1) 酸素の有無: 好気状態照射時<嫌気下照射時の関係が成立する。関連事項では, 乾燥状態<水浸漬状態も知られているが, 他の要因の関与も考えられる。
- (2) 共存物: 孢子水懸濁液の場合には, 溶解して共存する化学物質, 医療用具素材の共存などによって D 値の変動の起こることが知られている。水溶性蛋白質の共存時には特に著しい。
- (3) 菌濃度と菌の純度: 菌濃度が高くなると D 値は大きくなり, 菌の純度が高くなると D 値は低くなることが第 2 表からわかる。本項は共存物でとらえることもできる。

第 2 表 芽胞懸濁液の濁度, 蒸発残留物と D 値

微生物		吸光度		蒸発残留物	D 値
		10^6 (spores/ml)	10^7 (spores/ml)	(mg/ml) 10^9 spores/ml	($\times 10^5$) R/ 10^9 spores/ml
B. subtilis PCI 219		0.16	0.48	11.2	3.1
B. subtilis var. niger	A† ¹	0.14	0.97	39.3	3.4
	B† ²	0.01	0.27	4.7	2.9
	C† ³	0.19	0.98	40.3	3.4
B. pumilus	A† ⁴	0.05	0.30	10.1	3.2
	B† ⁵	0.17	0.39	13.2	3.4

†¹ 4,000 G 遠心 (第 1 回) 流動性菌沈殿

†² 4,000 G 遠心 除去菌沈殿

†³ 10,000 G 全菌沈殿, †⁴ 10,000 G 精製

†⁵ 100,000 G 精製にリゾチーム, ラウリル硫酸ナトリウム処理追加

- (4) 温度: 液体チッ素温度, ドライアイス温度では D 値の上昇が認められ, Bacillus 属の孢子を用いた実験で 80°C 以上の場合, D 値の低下が認められている。

- (5) 水分: 雰囲気湿度, 微生物の保有水分の影響が調べられているが, 実験方法に差があるため必ずしも一致した結果とはなっていない。

以上のほか, pH, 線量率, 線質などをとりあげる例もあるが, 統一の見解とはなっておらず, 今後の検討に待つところ大ということになる。

IV. 放射線滅菌処理されている医療用具

1958年に第 1 号として送り出された腸線縫合糸について, ディスポーザブル注射筒・注射針が対象とされ, 現在ではディスポーザブル医療用具のほとんどの種類のものに拡がっている。放射線滅菌施設が 27 箇所と国別では最も多いアメリカでは, 滅菌処理されている医療材の 25% に当るものが放射線滅菌されている¹⁰⁾といわれている。

わが国では, ディスポーザブル注射筒・注射針でスタートを切ったが, その後手術用絹縫合糸, PVC (polyvinyl chloride) 製チューブなどが続き, 現在では人工腎臓透析器, 血液加温コイルなど大型の医療用具までがその対象とされ 1978 年末で 30 種類となっている。

また, 実際に放射線滅菌されたものの量の動きをみると, 1977 年→2,300 m², 1978 年→2,700 m², 1979 年→3,400 m², 1980 年→2,800 m², 1981 年→4,000 m² といったように着実な伸びが見られる。1982 年秋には, 日本 RI 協会の施設が業務を開始し, さらに現在検討されている自社製品用の ⁶⁰Co γ 線滅菌施設が稼動すれば, 放射線滅菌処理される製品量は急増して 10,000 m² を超えるものと見込まれる。

1. コストの問題

Sterility assurance が得られやすい, 工程管理が容易で正確, 最終包装後のものを多量に同一条件で処理しうる, 残留毒性がない, 等々放射線滅菌法の長所はいろいろあげられるが, 実際に導入するとなるとコストは無視できない。このコストの算出にはいろいろな考え方がとられるが, 従来の報告をみると, 滅菌処理そのものにかかる費用 (製造サイドからみた場合には滅菌工程の直接費) の比較がなされてきた。その結果, エチレンオキサイドガス (EOG) 滅菌法に比べて 2~3 倍という値が出されてきた。

しかしながら, 製品製造という立場からは, 品質管理および医療用具・包装の素材・製法, 全体としての製造ラインなどに関する費用を含めた上での検討である必要があり, この方式に基づいた場合には, 両者のコスト差は縮まってくる。このことは, 奥村⁽¹¹⁾のランニングコストを考慮の上導入したとするコスト概説や放射線滅菌処理製品の増加などからも予測できる。第 3 表に, ディスポーザブル注射針 5,000 万本/月, 概算量として 500 m²/月の生産をするとし, 医療用具そのものの素材費, 包装費などは同じと仮定して試算した場合の値を示す。誌面の都合で詳細は省略するが, ⁶⁰Co 装置は Shuffle and Dwell system, 線源は 50 万 Ci (0.96

\$/Ci)とし、EOG 滅菌器は、滅菌コントロールの正確さを考えて10m²に抑え、残留ガス対策のためのエアレータ、公害防止に合わせた廃ガス処理設備などを含めるものとして考えた。また品質管理試験は滅菌ロットを最低単位とし、製造作業は月480 h/月としてある。さらに滅菌条件としては、放射線滅菌は2.5 Mrad、EOG 滅菌はガス濃度 600 mg/lで6 h 処理とし、滅菌処理効率は、放射線滅菌法 80 %、EOG滅菌 50 %とした。

第3表 医療用具の放射線滅菌法の場合と
EOG滅菌法の場合のコスト (千円/年)

費 目	EOG	⁶⁰ Co
滅菌装置(償却)	5,000	16,400
運転費	40,000	45,000
建物(償却)	800	6,000
試験関係	57,000	43,000
計	103,000	110,000

この表の値は、線源の値上がり、滅菌条件の変化などによって変動するが、従来いわれてきたほど大きな差はなくなってきていることを物語っている。

Ⅶ. 今後の展望

前述のように、放射線滅菌法を導入する医療用具は、種類の上ではともかくとして、量の上では今後増加しつつ、アメリカ等で見られる滅菌済み医療用具全体

の20~30%という域に到達することが予測される。

また放射線滅菌法の他分野での利用では、すでに商業規模軌道にのっている無菌動物の飼料の滅菌があるが、今後、医薬品・食品の包装材の滅菌、生薬の汚染菌対策を初めとする、耐熱性に乏しい医薬品の滅菌への利用が考えられる。これとともに、線源として電子線加速器の利用の検討も必要になると思われるが、国内でも電子線の殺菌効率についての検討も実施され始めており、この面での実用化も期待されるところである。

—参考文献—

- (1) 日本医科器械学会監修：滅菌法・消毒法4集(改訂版)，(1981)，文光堂，
- (2) GAUGHRAN, E.R.L., GOUDIE, A.J.: "Sterilization by Ionizing Radiation (I)", (1974), Multisci. Publ.
- (3) GAUGHRAN, E.R.L., GOUDIE, A.J.: *ibid.*, (II), (1977).
- (4) GAUGHRAN, E.R.L., KERELUK, K.: "Sterilization of Medical Products (I)", (1977), Johnson & Johnson.
- (5) GAUGHRAN, E.R.L., MORRISSEY, R.F.: *ibid.* (II), (1981), Multisci. Publ.
- (6) IAEA 編: "Manual on Radiation Sterilization of Medical and Biological Materials", (1973).
- (7) JEFFERSON, S., CRAWFORD, C.G.: "Radiosterilization of Medical Products", p. 361 (1967), IAEA.
- (8) SZTANYI, L.B.: 前出(2), p. 6.
- (9) ARTANDI, C.: *Isotop. Radiat. Technol.*, 4, 399 (1967).
- (10) GAUGHRAN, E.R.L.: 医科学誌, 52, 259 (1982).
- (11) 北沢裕子, 他: 医器学会発表, (1982); 医科学誌, 投稿中.
- (12) 佐藤健二, 細瀬和成, 木川秋子: 医科学誌, 48, 392 (1978).
- (13) 奥村静江: 放射線と産業, No. 2, 36 (1976).

○溶接データシステムに関する講習会○

主 催 日本溶接協会、後 援 本会ほか13学協会

会 期 11月30日(火) 9:00~17:00

会 場 日本電機工業会

(東京都千代田区永田町2-4-15, Tel. 03-581-0391)

○プログラム○

開催挨拶 (溶接協会長) 木原 博

1. WDS 委員会の経過と活動の紹介 (名大) 益本 功

2. WDS 委員会開発プログラムの概説 (新日鉄) 百合同信孝

3. 薄板防脱板のすみ肉溶接によるたわみ量の計算

(東大) 野本敏治

休 憩(電卓、パソコンによる溶接技術計算の実演)

4. 数値計算による溶接パラメータ推定の試み (阪大) 黄地尚義

5. 溶接パラメータ設定アルゴリズム

CO₂ 溶接, Al 合金の TIG 溶接 (神戸製鋼) 山田忠昭

昼食・休憩(電卓、パソコンによる溶接技術計算の実演)
特別講演「研究開発活動におけるコンピュータの利用」

(富士ファコム制御) 井関 明

6. 溶接熱影響部の冷却時間の計算 (日立造船) 暮石正義

7. 溶接熱影響部の最高硬さの計算 (三井造船) 松永恒文

休 憩(電卓、パソコンによる溶接技術計算の実演)

8. 溶接構造用鋼の低温ワレ防止必要予熱温度の計算

(新日鉄) 百合同信孝

9. 継手性能データベース (IHI) 菊島 信

10. 電子ビーム溶接に関するアルゴリズム (名大) 杵名宗春

閉会挨拶 (東大) 藤田 譲

申込締切 所定用紙で11月15日(定員次第締切), 定員 100名

参加料 30,000円(「溶接データシステム」に関する

テキスト(A 4判100頁)を含む)

申込先 (〒101) 東京都千代田区神田佐久間町1-11 産報佐久間ビル

日本溶接協会 WDS委員会(Tel. 03-257-1521)