高密度プラズマの医療分野への応用*

Application of High Density Plasma to Medical Field

永津雅章**
Masaaki NAGATSU

Key words high density plasma, plasma sterilization, chemical modification, medical application

1. はじめに

近年、低圧力放電プラズマの生成技術の発展により、生成されるプラズマの大きさもメートルサイズにまで面積化が行われている。その一方、プラズマディスプレイのように、大きさ数 $100\ \mu\text{m}$ 程度のマイクロプラズマの生成およびその応用が注目され、大気圧に近い圧力で生成される高密度プラズマの研究も近年精力的に行われている¹⁾。**図1**は自然界のプラズマも含め、人工的に生成されるプラズマの典型的な電子密度と電子温度の分布を示している²⁾。

一般に、低圧力放電で得られるグロー放電プラズマでは、電離度（供給した放電ガスの粒子密度に対する電離によって生じたイオン密度の比）は $10^{-6}\sim 10^{-4}$ 程度の弱电離プラズマと呼ばれる領域にあり、電子密度は $10^{16}\sim 10^{18}\ \text{m}^{-3}$ と比較的高い密度を有している。これに対して、将来のエネルギー源として研究開発が進められている核融合プラズマでは、電子密度は $10^{18}\sim 10^{22}\ \text{m}^{-3}$ と非常に高密度であり、電子温度も数 keV から数 10 keV と極めて高温である。これらの低圧力放電プラズマに対して、大気圧での放電では真空排気系に対する制約がなくなるため、近年、産業応用に向けて幅広く研究がなされている。大気圧放電では、一般に電子温度と中性粒子温度がほぼ等しくなる熱平衡状態のアーク放電になりやすいが、プラズマ生成条件に特殊な配慮（放電時間の制約や熱の散逸を促進するなど）を行うことによってアークに移行せず、グロー放電を実現することができる³⁾。ちなみに、アーク放電では電子密度は $10^{21}\sim 10^{25}\ \text{m}^{-3}$ と高密度であり、電子温度は 0.1

eV～数 eV と低い。

低圧力および大気圧放電の如何にかかわらず、プラズマを材料表面プロセスに使用する場合、プラズマと材料表面との相互作用は極めて重要な役割を果たしている。**図2**はプラズマと材料表面の主な相互作用を図解的に示したものである。プラズマを生成する供給ガスによって、化学的な反応を主に用いる表面相互作用と物理的な反応を主に利用した表面相互作用が考えられるが、一般的にはこれらが共存した表面相互作用が生じている。化学的・物理的相互作用

図1 各種放電プラズマの電子密度と電子温度²⁾

図2 プラズマによる材料表面との相互作用

*原稿受付 平成 19 年 7 月 17 日

**静岡大学（静岡県浜松市中区城北 3-5-1）

永津雅章

1982 年名古屋大学大学院工学研究科博士課程電気電子工学専攻単位修得退学。1986 年工学博士（名古屋大学）。プラズマ生成と応用に関する研究に従事。現在、静岡大学創造科学技術大学院ナノビジョンサイエンス部門教授、創造科学技術研究部長。

表 1 各種滅菌方法の比較

	エチレンオキシドガス 滅菌		高圧蒸気滅菌 (オートクレーブ)		過酸化水素プラズマ滅菌 (STERRAD)		低圧力放電マイクロ波 プラズマ滅菌	
安全性	有毒で可燃性のガス を使用	×	水を使用するため安全	○	カートリッジ式ではあるが、危険な高濃度過酸化水素を使う	△	空気と水を使用するため安全	○
滅菌温度	～60℃程度	○	～135℃程度	×	～45℃	○	～70℃程度	○
滅菌時間	～5時間程度	×	～1時間程度	○	～1時間程度	○	～1時間程度	○
材料劣化	ほとんどなし	○	熱劣化あり	×	若干あり	△	ほとんどなし	○
後処理	エアレーション必要 (24時間～)	×	乾燥	×	なし	○	なし	○
適応材質	金属、プラスチック、 ゴムなど幅広く滅菌可能	○	プラスチックやゴムは種類によっては使用不可	△	紙製包装材料は滅菌不可	△	金属、プラスチック、 ゴムなど幅広く滅菌可能、紙製包装材料も滅菌可能	○

は、プラズマ中の活性種（ラジカル）と表面部分との間で生じるエッチング反応や酸素ラジカルによる酸化反応、官能基を供給ガスに含む場合には、アミノ基やカルボキシル基などの化学修飾などの化学的な相互作用が挙げられる。また、プラズマ放電により生成した電子やイオンを加速して材料表面に加速させスパッタリングを生じさせる場合や、表面の原子・分子結合を解離させるなどの物理的プロセスを利用する場合、さらに滅菌応用などのようにプラズマから放射される紫外線などの光を表面反応に利用する場合もある。

本稿では、高密度プラズマの応用として著者らがこれまで行ってきた低圧力マイクロ波放電を用いた滅菌実験の研究成果について次章で紹介する。また、3章ではカテーテルなどの医療用ポリマー表面のプラズマ化学修飾を利用したアミノ基修飾に関する最近の研究成果について簡単に紹介する。なお、紙面の都合で記述を割愛したが、医療分野へのプラズマ応用として、プラズマを用いた先端的なテーラーメイド製薬技術に関する研究開発も精力的に行われている。詳細は文献4)を参照されたい。

2. 高密度プラズマの滅菌応用

ここで、「滅菌（sterilization）」とは、“病原性および非病原性を問わず、芽胞を含むすべての微生物を殺滅（芽胞をも死滅させることを含む）あるいは除去すること”と定義されている。とはいえ、菌の死滅過程は確率的であって処理時間とともに生存菌個数が指数関数的に減少するため、無菌性保証レベル（sterility assurance level: SAL）を定義し、現在ではSALの値として 10^{-6} の数値が国際的に広く採用されている。すなわち、初期菌個数が6桁以上減少した場合に、滅菌が保証されることになる。現実には、安全性を踏まえ、この2倍である12桁に減少するまでの時間をもって滅菌保証を行う場合が多い。

放電を用いて細菌などを殺滅する研究の歴史は意外に古く、1960年代後半にはすでにパルスRF源を用いた大気圧コロナ放電によるガラス瓶の内面滅菌処理に関する提案がなされている。その後、JacobsとLinは過酸化水素を放電ガスとして用いたRF放電を1987年に提案した。こ

れが、1993年に米国メーカから製品化され、現在、市場を拡大しつつあるSTERRADと呼ばれる過酸化水素ガスを用いたRFプラズマ装置の原型である⁵⁾。その後、1990年代から低圧力放電プラズマを用いた滅菌実験^{6)～11)}や大気圧放電プラズマを用いた滅菌実験^{12)～17)}など、様々なタイプのプラズマを用いた低温滅菌に関する研究が活発に行われるようになった。

従来、医療現場あるいは医療関連製品メーカにおいて用いられている主な滅菌方法としては、エチレンオキシドガス（EOG）や過酸化水素を用いるガス滅菌法、オートクレーブを用いる高圧蒸気滅菌法、 γ 線などの放射線、波長260～280 nmの紫外線、高エネルギーの電子線を用いる照射滅菌法、ろ過フィルターを用いるろ過滅菌法などがあり、滅菌対象物の材質、形状にそれぞれ適した滅菌方法が用いられている。これらの中で現在広く用いられている主な滅菌法の比較を表1に示す。EOG滅菌では、用いるガス自身が極めて毒性であり、また発がん性が指摘されており、滅菌後の残留量も極めて重要な問題となっている。電子線やガンマ線を用いる滅菌では、常温での滅菌が可能で包装したままで滅菌できる利点はあるが、設備が極めて大型となるため、一般に滅菌コストが高くなるなどの問題がある。さらに滅菌対象物の改質のためカテーテルのようなきわめてデリケートな柔軟さが必要とされる樹脂材には適していないといわれている。また、オートクレーブに代表される高圧蒸気滅菌法は、病院などの医療現場で広く用いられており、滅菌コストが低い利点はあるが、滅菌温度が121℃と高温になるため金属やガラス類の医療器具に使用が制限され、プラスチックのような樹脂材には使用できない問題がある。このように、従来の滅菌方法ではそれぞれ一長一短があり、これらの問題を解決する新しい滅菌技術が、病院などの医療施設や医療品をはじめ飲食料品などの製造メーカなどから求められている。このような背景のもと、有害な物質を用いず、低温下において高速に滅菌処理が可能な新しい滅菌法としてプラズマを用いた低温滅菌法に期待が寄せられている。

著者らのグループでは、マイクロ波励起表面波プラズマ装置を用い、各種ガスにおけるプラズマ照射による滅菌特

性の評価を行ってきた¹⁰⁾¹¹⁾¹⁸⁾。図3はマイクロ波パワー700 W、ガス圧力50~100 mTorrにおいて酸素および窒素ガスを用いてプラズマ照射した *Geobacillus Stearothermophilus* 菌のコロニーカウントの測定結果を示している。図から分かるように、酸素プラズマおよび窒素プラズマの両者において、ともに3~5分間の照射で 10^6 個の枯草菌を70℃以下の温度において死滅させることが可能であることを示している。走査電子顕微鏡 (SEM) を用いた形状解析により、酸素プラズマ照射の場合の菌形状は照射時間とともに小さくなり、死滅時では照射前の菌の大きさに比べ、長さおよび幅ともに約1/2程度に縮小することが確認されている。このような酸素プラズマを用いた場合の菌形状の変化は、他の多くの論文でも報告されており、生成された酸素ラジカルにより菌細胞壁がエッチングされたためであると考えられている。

一方、窒素プラズマの場合においても酸素プラズマよりは時間は若干かかるものの高速な滅菌特性の結果が得られている。これは、窒素プラズマでは窒素分子の second positive system による紫外線発光が観測されており¹⁸⁾、紫外線が主な滅菌要因であると考えられる。最近の我々の研究では、放電ガスを酸素100%から空気組成比の窒素・酸素混合ガスに置き換えたプラズマ照射実験を行っており、酸素ガスのみの場合よりも高速の滅菌結果が得られ

る¹⁸⁾。この要因としては、窒素・酸素混合ガスを用いた場合、酸素ラジカルによるエッチング効果にプラズマから放射される紫外線の殺菌効果が相乗的に作用するためであると考えられ、これらの結果から我々はプラズマ滅菌機の放電ガスとして単に空気を用いる方式を提案している。

図4はマイクロ波を励起源とした大容積プラズマ滅菌装置の外観を示している。現在の医療現場のように、あらかじめ滅菌袋に入れたまま医療器具をEOGガス滅菌あるいはオートクレーブ滅菌処理して保管している状況から、これをプラズマ滅菌で置き換えるにはTyvek紙などの通気性樹脂シートに包装された容器の内部を滅菌処理する技術が必要となる。

著者らのグループでは、低圧力マイクロ波放電を用いた包装容器の内部滅菌を進めており、ここではそれらの結果を簡単に紹介する。Tyvek包装用紙内にセットしたバイオロジカルインディケータの滅菌の可能性を調べるため、図4に示したマイクロ波プラズマ実験装置を用いてプラズマ照射実験を行った。実験ではHe (250 sccm), N₂ (200 sccm), O₂ (50 sccm) の混合ガスを用い、プラズマによるTyvek包装紙の熱的損傷を避けるため、マイクロ波をオン時間30秒、オフ時間60秒で時間変調してプラズマ生成を行った¹⁹⁾。図5は *Geobacillus Stearothermophilus* 菌を用いたコロニーカウントの測定結果を示している。 10^6 個の菌の死滅は80分の正味処理時間で達成できていることが分かる。Tyvek包装紙を透過する中性ラジカルおよび紫外線が主な滅菌要因と考えられるが、この実験的な検証を現在進めている。

3. プラズマ処理によるポリマー表面のアミノ基修飾

プラズマの医療分野への別な応用例として、カテーテルなどのポリマー材料やキトサンなどのバイオポリマー材料の生体適合性向上を目的としたプラズマ処理が挙げられる。ポリマー表面とプラズマとの表面相互作用については、プラズマによる物理的な反応のみならず、化学的な反

図3 コロニーカウント法による生残曲線の測定結果 (上図: 酸素プラズマ, 下図: 窒素および酸素ラジカル照射)¹¹⁾

図4 大容積マイクロ波プラズマ装置の外観と放電写真 (右上)

図5 Tyvek 包装用紙内のバイオロジカルインディケータのコロニーカウント法による生残曲線の測定結果¹⁹⁾

図6 プラズマ処理により添加されたアミノ基に TFB を結合し、 CF_3 を誘導体化する方法の説明図

応が極めて重要であり、両者の効果を利用することにより効率的な官能基の化学修飾が可能となると考えられる。著者らのグループでは、近年、ポリウレタンやポリエチレンなどの樹脂材料や、キトサンなどの生体適合材料のプラズマ表面修飾によるアミノ基修飾に関する研究を進めている²⁰⁾。ここでは、マイクロ波励起プラズマを用いたポリエチレン表面のアミノ基修飾に関する実験結果を簡単に紹介する。なお、アミノ基 NH_2 の測定では、プラズマ処理したポリエチレンシートに Trifluoromethyl benzaldehyde (TFB) 溶液を浸してアミノ基 NH_2 とアルデヒド基 ($-\text{CHO}$) を結合させることにより、アミノ基 1 個に対して CF_3 を結合させる化学的誘導体化法²¹⁾を用いた。図 6 に、アミノ基修飾したポリエチレンの化学的誘導体化の様子を示す。この方法では XPS 解析により F 原子の組成比を解析することによりアミノ基修飾の割合を間接的に評価することが可能となる。

図 7 はアンモニアプラズマによるアミノ基修飾したポリエチレンに誘導体化を行ったサンプルの XPS 解析結果と、プラズマ処理を行う前のポリエチレンシートの XPS 解析信号の比較を示している。図から分かるように、アンモニアプラズマ処理によって導入されたアミノ基が置換したフッ素原子のスペクトル成分が検出されている。ここで、アミノ基 NH_2 の炭素原子数に対する比は、フッ素原

図7 プラズマ処理前のポリエチレンシートの XPS 解析信号 (上) とアミノ基修飾したポリエチレンシートの誘導体化を行った後の XPS 解析信号 (下)²²⁾

図8 各種放電ガスを用いた場合のプラズマ処理によるアミノ基修飾率の比較²²⁾

子の信号強度に 3 分の 1 を掛け合わせ炭素原子の信号強度で規格化した値として求められる。

図 8 はポリエチレンシートに対して、窒素 100%、窒素 95%・水素 5%、窒素 90%・水素 10%、およびアンモニア NH_3 100% の各場合に対するプラズマ処理を行ったときのアミノ基修飾率の比較を示している。窒素 100% の場合には、窒素原子を含む何かがしらの修飾は見られるものの、アミノ基修飾率は約 10% 程度である。これに対して水素を添加すると水素原子によるエッチングとアミノ基修飾が同時に行われ、水素添加量の増加とともにアミノ基の修飾率の増加がみられる。アンモニアプラズマを用いた場合には、窒素修飾物はほとんどすべてがアミノ基となっている興味ある結果を示している²²⁾。アミノ基をどこまで添加できるか、など理論的な考察も併せて、今後、アミノ基修飾率の最適化を図る必要がある。なお、キトサンのアミノ基修飾の実験では血液の凝固時間が、修飾をしないものに比べ 55% にまで短縮できる結果が現在までに得られている²³⁾。

5. おわりに

本稿ではマイクロ波プラズマを用いた低温滅菌の最近の

研究および医療用ポリマー材料表面のプラズマによるアミノ基修飾に関する研究について紹介した。プラズマを用いたバイオ材料の低温プロセス技術に関する研究は、まだ始まったばかりの学術分野であり、今後、学術的な研究はもとより、それらの医療分野あるいはその他の様々な産業分野への応用に向けて、ますます研究開発が行われていくものと期待される。

謝 辞

本研究は平成 16～18 年度日本学術振興会科学研究費基盤研究 B、平成 18～19 年度特定領域研究公募研究、平成 16～17 年度経済産業省「地域新生コンソーシアム研究プロジェクト」および平成 19 年度科学技術振興機構「地域イノベーション創出事業」育成研究の採択を受け行われた。本研究の遂行に際し多大なるご協力をいただきました浜松医科大学の小出幸夫教授、ジーマ株式会社の倉脇一郎氏、株式会社ニッシンの各位をはじめとする関係者各位に厚く謝意を表します。また、実験に協力いただいた研究室の荻野明久氏および徐蕾氏に謝意を表します。

参 考 文 献

- 1) 橘邦英：マイクロプラズマの基礎と展望，応用物理，**75**, 4 (2006) 399.
- 2) 菅井秀郎：プラズマエレクトロニクス，オーム社，(2000)。
- 3) 板谷良平：非平衡大気圧プラズマ (NTAPP) の課題と展望，プラズマ・核融合学会誌，**79** (2003) 1029.
- 4) 葛谷昌之：プラズマによるテーラーメイド製薬，応用物理，**76**, 4 (2007) 357.
- 5) P.T. Jacobs and S.M. Lin: Disinfection, Sterilization and Preservation, Ed. S.S. Block, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, (2000), Chap. 38, 747-763.

- 6) M. Moisan, J. Barbeau, S. Moreau, J. Pelletier, M. Tabrizian and L'H. Yahia: International J. of Pharmaceutics, **226** (2001) 1.
- 7) V.A. Khomich, I.A. Soloshenko, V.V. Tsiolko and I.L. Mikhno: Proc. of 12th Int'l. Conf. on Gas Discharges & Their Applications, Greifswald, Germany, **2** (1997), 740.
- 8) I.A. Soloshenko, V.V. Tsiolko, V.A. Khomich, V. Yu. Bazhenov, et al.: Proc. of 15th Int'l. Symposium on Plasma Chemistry, Orleans, France, **II** (2001) 735.
- 9) M. Moisan, J. Barbeau, M.-C. Crevier, J. Pelletier, N. Philip and B. Saudi: Pure Appl. Chem., **74** (2002) 349.
- 10) M. Nagatsu, F. Terashita and Y. Koide: Jpn. J. Appl. Phys., **42** (2003) L 856-L859.
- 11) M. Nagatsu, F. Terashita, H. Nonaka, L. Xu, T. Nagata and Y. Koide: Appl. Phys. Lett., **86** (2005) 211502.
- 12) O. Kylian, T. Sasaki and F. Rossi: Eur. Phys. Appl. Phys., **34** (2006) 139.
- 13) M. Laroussi, I. Alexeff and W.L. Kang: IEEE Trans. Plasma Science, **28** (2000) 184.
- 14) T.C. Montie, K. Kelly-Wintenberg and J.R. Roth: IEEE Trans. Plasma Science, **28** (2000) 41.
- 15) B.J. Park, D.H. Lee, J.C. Park, I.S. Lee, K.Y. Lee, S.O. Hyun, M.S. Chun and K.H. Chung: Phys. of Plasmas, **10** (2003) 4539.
- 16) Q.S. Yu, C. Huang, F.H. Hsieh, H. Huff and Y. Duan: Appl. Phys. Lett., **86** (2005) 013903.
- 17) M. Laroussi: Plasma Process. Polym., **2** (2005) 391.
- 18) L. Xu, H. Nonaka, H.Y. Zhou, A. Ogino, T. Nagata, et al.: J. Phys. D: Appl. Phys., **40** (2007) 803.
- 19) M.K. Singh, K. Ninomiya, L. Xu, A. Ogino, Y. Koide, S. Nanko, I. Kurawaki and M. Nagatsu: submitted to Plasma Processes and Polymers, (2007).
- 20) A. Ogino, M. Kral, K. Narushima, M. Yamashita and M. Nagatsu: Jpn. J. Appl. Phys., **45**, 10B (2006) 8494-8497.
- 21) D.S. Everhart and C.N. Relley: Anal. Chem., **53** (1981) 665.
- 22) M. Kral, A. Ogino, K. Narushima, M. Yamashita and M. Nagatsu: Proc. of 28th Int. Conf. on Phenomena of Ionized Gases, Prague, Czech, (2007).
- 23) A. Ogino, U.M. Král, M. Yamashita and M. Nagatsu: Proc. of 28th Int. Conf. on Phenomena of Ionized Gases, Prague, Czech, (2007).