医用高分子材料の滅菌

医用高分子の滅菌方法は従来の高圧蒸気滅菌法に代わって非加熱のエチレンオキシドガス滅菌法ならびに放射線滅菌法が実施されており、ディスポーザブル製品が流通している。この3方法の概要と得失ならびにそれによって受けるプラスチックの材質変化について述べた。

高圧蒸気法では熱による変形および失透に、またエチレンオキシドガス法ではガスの吸着に問題がある。放射線法の場合には、テフロン[®]の強度劣化がいちじるしく、ポリ塩化ビニルおよびポリプロピレンは分解による着色がみられ、ことに前者は塩化水素の発生により、部品の金属が腐蝕されることもある。そのため溶出液の pH、過マンガン酸カリウム消費量に影響があった。特にポリ塩化ビニルに対する照射線量とその際の着色度および安定剤の溶出量との関係について詳細に記した。

大 場 琢 磨*

1. ま え が き

医用高分子の材料は、古くは天然ゴム、天然繊維および羊腸線^①を主体としていたが、合成ゴムを含めた合成高分子物質の開発によって各種のものがつくられるようになった。そしてさらに加熱滅菌法では処理できないプラスチックに、低温でのエチレンオキシドガス滅菌法あるいは放射線滅菌法が確立されたため、ディスポーザブル医療用具の発展となった。このディスポーザブル医療用具は使用直前に滅菌する手間がはぶけること、および細菌感染が防止されることなどの利点をもっているため現在では、注射針、注射筒、カテーテル・チューブ類、輸血・輸液セット、採血セット、血液セット、縫合糸、人工心肺セット、人工腎臓回路、人工弁など広範囲にわたって使用されている。

2. 滅 菌 方 法

ディスポーザブル医療用具の滅菌方法にはつぎに述べる三つの方法が実際に行なわれているが、それらの概要と得失について記す。

2-1. 高圧蒸気滅菌法

* Takuma ŌBA 国立衛生試験所療品部 (158 東京都世田谷区上用賀 1-18-1) 部長・薬博
Sterilization of Polymers for Medical Devices

日本薬局方^②には『高圧蒸気滅菌器を用い 115°C (0.7 kg/cm²) で 30 分間、121°C (1.0 kg/cm²) で 20 分間あるいは 126°C (1.4 kg/cm²) で 15 分間のうちのいずれかの条件で加熱する。この際、滅菌器中の空気は排気口から完全に排除し、物品の中心部まで飽和水蒸気を満たす』と記されている。したがって本法は 115°C 以上の湿熱に耐えるものに対して行なうものであるが、一般にプラスチックは熱に弱いので変形、失透などに問題がある。

この方法で滅菌が行なわれるものの一例として 500 ml 以上の容量のブドウ糖などの輸液のプラスチック容器がある。通常ポリエチレン、ポリプロピレンでつくられ、破損がないため広く使われるようになっているが、最近その欠点の透明性も二軸延伸法の応用によりガラスに近いものに改良された。

2-2. エチレンオキシドガス滅菌法

ガス滅菌法はエチレンオキシド (以下 EO と略)、ホルムアルデヒド、プロピレンオキシドなどのガスが用いられるが、現在では EO ガスに代表されている。EO ガスは引火性を低める目的で通常二酸化炭素またはフッ化炭化水素などの不活性ガスに 10~30% 混合して市販されている。

EO ガス滅菌法のおもな特長は次のとおりである。

1) 非常に強い殺虫殺菌力をもっている。

- 2) 透過性, 拡散性がよい.
- 3) 40~60°C の比較的低温で処理できる.
- 4) 毒性が少ない. EO ガスはホルマリンの約 1/5 の毒性であるが大量吸入してはならない.
- 5) 腐食性なく臭気も残らない.
- 6) 処理時間は温度, 湿度 (通常 30~50%) およびガス濃度によるが, 2~4 時間でも可能であるが汚染度によっては 6~12 時間が必要とされている.

以上のことからプラスチックをはじめとして, 紙, 綿, 革, ガーゼ, メスなどの金属類, 食品, 薬品原料などにも利用されている.

プロピレンオキシドは EO の滅菌力の 1/3 程度の効果しか持っていないが, EO に比べ毒性が低く水に溶解して残留しても毒性がないことが優れている.

高圧蒸気滅菌法は滅菌は完全であるが, 材質の熱変化が起こりうるのに対し EO ガス法は材質の変化は皆無に近いが, ガスが末端の細い部分にまで十分に行き渡りにくいことと EO ガスがプラスチックに吸着され, これが完全になくなるのに日数がかかるのが欠点である.

2-3. 放射線滅菌法

放射線滅菌法はコバルト 60 などの放射性物質から発生するガンマ線または加速による電子線を照射して滅菌する方法で, 企業規模として取り入れたのは 1953 年腸線縫合糸を対象にして電子線照射を行なったアメリカのエチコン社である. その後コバルト 60 によるプラスチック注射筒, 注射針の滅菌が企業化され, この方法が発展し, 現在わが国でも許可された商品が出されている.

前記のガス滅菌法に比べ透過力のはるかに強く, ガスが拡散, 透過しがたい部位にまでその効果が及ぶ利

大塚琢磨氏 昭和20年9月名古屋帝国大学工学部応用化学科卒業. 昭和23年国立衛生試験所入所, 現在に至る. 著書に「赤外吸収スペクトル法」田中・戸田共著, 広川書店 (1964), 「医療用機器基準解説」伊東らと共著, 薬業時報 (1972).

点があり, また透過力が大きいからフィルム包装したのちに照射しても, その殺菌力は内部に及ぶので, あらかじめ材料を密封したままで滅菌できるため, 滅菌後の無菌的包装作業工程が不要になる. 他方, 欠点としてはかなり大きなエネルギーの放射線を照射するため取扱者の防護に十分な配慮が必要であることと照射設備および線源に多額の費用を要することである. また過剰な照射はプラスチックの劣化を招く. ことにフッ素樹脂は他に比べて著しく強度が劣化しやすく, ポリ塩化ビニル, ポリプロピレンは黄~褐色に着色しやすい. そのため医療用具の滅菌のための照射線量はイギリスでは 2.5 Mega rad, デンマークでは 4.5 Mega rad と決められている. わが国では滅菌前の製品の付着菌数を極力少なくして, 2.5 Mega rad 以下で照射したとき無菌試験に適合するように指導していて, 滅菌線量についての数値は示していない.

無菌とは 1 個の品物の場合, これに生きた菌がないことで, 多数の製品の場合は, 百万個 (10^6) の製品中に発育しうる 1 匹以下の微生物しか残存していないものを滅菌済みと基本的に考えている. オートクレーブに最も強い抵抗性を示す *B. stearothermophilus* は 120°C, 20 分で 10^{12} の inactivation factor 略して IF (殺菌前の菌数 / 殺菌後の菌数) で殺滅される. それより弱い菌の IF は 10^{12} 以上である. ディスポーザブル医療用具の滅菌度は現今病院自身で滅菌し使用している用具のそれに近いものでありたい. すなわちオートクレーブで得られる滅菌度に近いものでなければならない.

3. 滅菌による材質変化

3-1. 高圧蒸気滅菌による材質変化

(1) 透明性

前述の輸液用プラスチック容器は高圧蒸気滅菌法により滅菌される. この際滅菌後にはその透明性が少し悪くなるため内容液の異物の有無を検査するのに障害となる. 一例としてポリエチレン (以下 PE と略) 製容器の場合, この切片を水に浸漬し, 水を対称としてその透過率を分光光度計により測定すると, 滅菌前に 450 mμ における透過率が 73% であったものが, 滅菌後には 59% に低下する²⁾. ポリ塩化ビニル (以下 PVC と略) は失透白濁してしまうものもある. なお二軸延伸法を応用したポリプロピレン (以下 PP と略) 製容器の透過率は 89% であって, ガラスの 93% に近い透明性をもっている.

(2) 強度

高圧蒸気滅菌処理による引張り強さの変化は, PP およびポリエステルは変化なく, ナイロン, PVC および PE では約 10% 低下する³⁾.

3-2. ガス滅菌によるガスの吸着

EO ガス滅菌処理による高分子材料の強度の変化および変質はほとんど認められない。この点、熱滅菌あるいは放射線滅菌法に比べ優れた特長といえる。しかしプラスチックの構成成分特に可塑剤の種類および添加量によりその表面から EO ガスが吸着され、EO またはエチレングリコールとして残留することが、しばしば報告されている⁴⁾。現在滅菌済みのディスポーザブル医療用具の大半は EO ガスによる滅菌法が適用されていることから、吸着された EO の量は溶血などの為害作用から重要なことである。第1表にプラスチックに残存する EO の量 (mg) を示す。

この表から 24 時間放置後の滅菌直後に対する EO ガスの残存率 (%) を算出すると、PVC が最もガスの抜けが悪く、70% で、ついで PP の 58%、ポリカーボネート (以下 PC と略) の 57%、高密度 PE の 20% であり、低密度 PE の 12% が最も小さく、PE はガスの残存が少ない。

通常輸液セットなど PVC が主体となっているものは、ガス滅菌後、滅菌器内を真空にして EO ガスを抜くが、なお 2 週間ぐらい保管したのち販売している。EO ガスが残留していると溶出物試験の過マンガン酸カリウム消費量が規格値よりも多くなる。

芦田⁵⁾ はガーゼを PP 袋に入れ、滅菌後これを密封したときと非密封のときとの EO ガス吸着量をガスクロマトグラフィーにより測定し、第1図のごとき結果をえている。

非密封のものと密封のものとでは 3 日間までは吸着量が変わらないが、9 日後では非密封のガーゼに含まれる EO ガスの量は密封されたものの約 1/4 となり、

第1表 各種プラスチックに吸着された EO ガスの量 (mg/g)

材質	PC	PVC	PP	高密度 PE	低密度 PE
滅菌直後	4.0	2.1	2.7	1.6	2.0
滅菌24時間後	2.8	1.7	1.4	0.3	0.3

第1図 保存条件の相違によるガーゼのガス吸着量

結局密封袋に入ったガーゼに吸着された EO ガスが測定限界になるのは 15 日を要すると報告している。

3-3. 放射線滅菌による材質変化

(1) プラスチック製注射筒

ディスポーザブル注射筒は主としてわが国では PP 製が使われ、外国ではポリスチレン (以下 PS と略) 製が使用されている。PP は PS に比べ化学的に安定で溶出物も少なく軟化点も高いが透明性が悪い。筆者らは、市販品に 0.5~10 Mega rad (以下 Mr と略) の放射線を照射し、10~12 カ月間放置したときの物理的変化を測定した (第2表)。

これをみるに PP は一部黄色になるものもあり、気密度は PS にモレが認められた。外筒の圧縮強度測定の結果は第2図のように PP では 2.5 Mr 以上ではかなり強度が低下し、また落下試験でも 2.5 Mr で破損するものがあるため、PP については 2.5 Mr が限度と考えられる。

次に注射筒を適当数とり、その内容量の総計が 50 ml 以上になるようにし、各注射筒に水を最大目盛ま

第2図 プラスチック注射筒の強度変化

第3図 腸線縫合糸の強度 (乾燥状態)

第2表 ディスボーザブル プラスチック製注射筒の物理的性質

試 験 項 目	試 料 (材質および容量)	照 射 線 量 (Mega rad)					
		未照射	0.5	1.0	2.5	4.5	10.0
外 観	A (PP, PS)		変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	B (PP)		〃	〃	〃	〃	〃
	C (〃)		〃	〃	〃	〃	〃
	D (〃)		〃	〃	〃	〃	〃
寸 法	A (PP, PS)		変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	B (PP)		〃	〃	〃	〃	〃
	C (〃)		〃	〃	〃	〃	〃
	D (〃)		〃	〃	〃	〃	〃
色 の 変 化	A (PP, PS)		変化なし	変化なし	変化なし	微に黄色	微に黄色
	B (PP)		〃	〃	〃	変化なし	変化なし
	C (〃)		〃	微に黄色	微に黄色	黄 色	黄 色
	D (〃)		〃	〃	淡黄色	〃	〃
気 密 度	A (PS)	良	わずかモレ	わずかモレ	わずかモレ	わずかモレ	わずかモレ
	A (PP)	〃	良	良	良	良	良
	B (〃)	〃	〃	〃	〃	〃	〃
	C (〃)	〃	〃	〃	〃	〃	〃
	D (〃)	〃	〃	〃	〃	〃	〃
吸子の移動試験 (kg/cm ²)	A (PS 2 ml)	0.45	0.53	0.55	0.48	0.63	0.51
	A (PP 5 ml)	1.04	1.07	1.15	1.04	0.98	1.24
	B (〃 〃)	0.71	0.73	0.68	0.71	0.75	0.84
	C (〃 6 ml)	0.87	0.73	0.72	0.71	0.86	0.97
	D (〃 5 ml)	1.19	1.20	1.25	1.25	1.13	1.34
	A*(PS 2 ml)	<3			<3		
	C*(PP 2 ml)	<3			<3		
ゴム栓の硬度 (Shore)	A	60.0	61.3	62.3	63.1	63.0	64.7
	B	—	62.8	61.4	59.6	62.9	63.1
外筒の圧縮強度 (kg)	A (PS 2 ml)	25.5	23.0	22.0	24.3	22.2	25.5
	A (PP 5 ml)	34.0	21.3	27.7	24.8	6.8	7.5
	B (〃 〃)	32.8	29.9	28.3	9.3	6.6	6.5
	C (〃 6 ml)	34.7	—	19.3	15.3	15.0	6.8
	D (〃 5 ml)	40.6	36.2	29.3	31.5	11.3	7.8
落 下 試 験	A (PS 2 ml)	良	良	良	良	良	良
	A (PP 5 ml)	〃	〃	〃	〃	〃	破 損
	B (〃 〃)	〃	〃	〃	〃	〃	〃
	C (〃 6 ml)	〃	〃	〃	〃	〃	〃
	D (〃 5 ml)	〃	〃	〃	破 損	破 損	〃

PS: ポリスチレン製注射筒

PP: ポリプロピレン製注射筒

*: 照射3年後試験; 他は 10~12 カ月後試験

で吸込み、筒先に金属製針基注射針を装着し、垂直に保持したまま 70±1°C の恒温槽中で 30 分間加熱したのち、各注射筒の内容液を 50 ml とり試料液とし、この試料液の外観、にがり、pH、過マンガン酸カリ

ウム消費量、重金属、蒸発残留物を測定し、第3表のごとき結果を得た。

これをみると、2.5 Mr 以上の照射で若干の過マンガン酸カリウム消費量が増加し、有機物質の溶出が多

第3表 ディスポーザブル・プラスチック製注射筒の化学的性質

試験項目	試料 (材質および容量)	照射線量 (Mega rad)					
		未照射	0.5	1.0	2.5	4.5	10.0
外観	A (PS, PP)	—	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	B (PP)	—	〃	〃	〃	〃	〃
	C (〃)	—	〃	〃	〃	〃	〃
	D (〃)	—	〃	〃	〃	〃	〃
にごり	A	—	なし	なし	なし	なし	なし
	B	—	〃	〃	〃	〃	〃
	C	—	〃	〃	〃	〃	〃
	D	—	〃	〃	〃	〃	〃
pH	A	5.8	5.8	5.8	5.8	5.8	5.4
	B	5.8	5.8	5.8	5.8	5.9	5.6
	C	6.4	6.4	6.4	6.3	6.3	6.2
	D	5.9	6.0	5.9	6.2	5.9	6.0
過マンガン酸カリウム還元性物質 (ml)	A	0.16	0.20	0.30	0.48	0.55	0.68
	B	0.16	0.10	0.13	0.15	0.28	0.40
	C	0.20	0.43	0.43	0.45	0.50	0.68
	D	0.18	0.18	0.23	0.28	0.30	0.30
重金属	A	限度内 ($<2.0 \mu\text{g/ml}$)					
	B	〃	〃	〃	〃	〃	〃
	C	〃	〃	〃	〃	〃	〃
	D	〃	〃	〃	〃	〃	〃
蒸発残留物	A	限度内 ($<1 \text{ mg}$)					
	B	〃	〃	〃	〃	〃	〃
	C	〃	〃	〃	〃	〃	〃
	D	〃	〃	〃	〃	〃	〃
シリコーン付着量 (mg)	A (PP 5 ml)	1.9	1.6	1.5	1.1	1.4	1.9
	B (〃 〃)	1.8	1.8	1.1	1.2	0.6	0.5
	C (〃 〃)	4.8	—	—	—	—	—
	D (〃 6 ml)	5.0	5.9	5.2	4.7	3.4	2.4

くなる傾向がわかる。

プラスチック製針基を有するディスポーザブル注射針についてもほぼ同様の結果が得られている。

(2) 腸線縫合糸および非吸収性縫合糸

放射線照射した腸線縫合糸の乾燥状態での引張り強度は第3図のように 2.5 Mr まではほとんど変化ないが、それ以上の照射ではタンパク質の分解が起こって劣化する。

しかしこれを水に浸漬したときの引張り強さは、未照射の 25 kg/cm^2 に対し 2.5 Mr 照射したものは 16 kg/cm^2 と約 40% 低下している。

非吸収性縫合糸には絹、ポリエステル、ナイロン、PP、テフロンなどの種類があるが、前4者の照射による強度の変化はほとんどなく、テフロンが放射線に

第4図 市販輸液セット (A~M) 塩ビチューブの照射による着色度

第4表 照射線量と輸液セットから溶出される亜鉛の量 (μg) との関係

試料	線量 (Mrad)				
	0	1	2.5	4.5	10
A	68.1	75.3	86.1	100.6	140.2
B	33.8	37.5	43.1	50.7	71.4
C	51.7	56.1	62.7	71.5	95.7
D	18.6	35.4	60.8	94.5	187.2
E	19.7	30.7	47.2	69.2	129.7
F	43.9	58.8	81.2	111.0	193.0
G	3.0	6.4	11.6	16.7	37.2
H	21.9	25.9	31.8	39.6	61.3
I	2.4	9.6	20.2	34.8	74.4
J	19.2	23.4	29.7	38.0	60.9
K	13.8	22.9	36.5	54.7	104.7
L	23.1	27.5	34.0	42.7	66.7
M	11.3	13.0	15.5	18.9	28.2

より解重合されるため著しい劣化を示している。

(3) 輸液セット

輸液セットはその主要部分であるチューブが PVC 製であり、この PVC は照射によって一部分解して塩酸を遊離し、黄色に着色しやすい。

著者ら⁹⁾は市販品を 1, 2.5, 4.5, 10 Mr 照射し、その着色の度合をヒストグラムとして第4図に示した。

このヒストグラムの長さの長いものは着色が強いことを示していて、たとえば A の製品は照射しても、ほとんど着色せず微黄色の程度であるが、M の製品では 1 Mr でもかなり着色し、10 Mr では褐色になっ

た。

このチューブの溶出液の pH は照射により酸性になり、過マンガン酸カリウム消費量も増加している。

PVC には安定剤として一般にステアリン酸亜鉛が使われているので、これらのチューブから溶出される亜鉛の量を測定したところ第4表のような結果を得た。

第4図の着色と第4表の溶出亜鉛の量との関係を考察するとき、着色度の強い B, I, J, L, M は、第4表での亜鉛の溶出量が少ないのに反し、着色度の弱い A, C, D, E, K はいずれも亜鉛の溶出量が多いことがわかる。したがって、PVC を放射線滅菌する際には、PVC の分解を抑制する安定剤の種類、配合量に特別の配慮が必要であることがわかった。

ディスプレイザブル人工心肺セット、人工腎臓回路セットも PVC 製であるから同様のことがいえる。

文 献

- 1) 厚生省編：第八改正 日本薬局方，一般試験法 41.-(7) 滅菌法
- 2) 岡 恒ら：医薬品研究，3，322 (1972)
- 3) 大場琢磨ら：衛生試験所報告，87，13 (1969)
- 4) R.K.O'Leary: *J. Pharm. Sci.*, 57, 12 (1968)
- 5) 芦田 真ら：第48回日本医科器械学会第48回大会講演
- 6) 大場琢磨ら：衛生試験所報告，88，19 (1970)
- 7) 大場琢磨ら：同上，88，14 (1970)
- 8) 大場琢磨ら：同上，90，15 (1972)