資 料

放射線滅菌における医療機器材料の選定方法

染川憲一

社団法人 日本アイソトープ協会 甲賀研究所 520-3403 滋賀県甲賀市甲賀町鳥居野 121-19

Key Words: radiation sterilization, chemical component of medical tools and devices, sterilization of medical tools and devices

1. はじめに

医療機器の滅菌では、従来、高圧蒸気滅菌や エチレンオキシドガスによる滅菌がその大半を 占めていたが、現在では γ 線や電子線を用い た放射線滅菌へ移行する傾向がある。

このような背景に基づき需要の高まる放射線 滅菌を導入するにあたって注意しなければなら ないことは、医療機器の多くはプラスチックで 成型加工され、一つの製品に1種類、あるいは 数種類のプラスチックが使用されている点であ る。例えば, 医療機器本体のプラスチック以外 にも, 部材の接着剤, コーティング処理, ラミ ネート処理, 表面蒸着等の技術が施され, 製品 化されている。これらプラスチック及び類似の 高分子材料(当資料では、以下、このような類 似高分子材料も含めて単に「プラスチック」と 標記する)のうち一つでも放射線による強度劣 化が起こると, 製品としての価値が損なわれ, 放射線滅菌が適用できなくなる。したがって, 放射線滅菌を導入する場合に、はじめに検討し なければならないのは「材質の検討」である。 この点に関しての「注意点や評価試験」を以下 に紹介する。

Kenichi Somekawa: Koka Laboratory, Japan Radioisotope Association, 121-19, Toriino, Kokacho, Koka-shi, Shiga Pref. 520-3403, Japan.

2. 医療機器に多く使用されるプラスチック

一般的に医療機器で用いられているプラスチック素材を表 $1^{11,2}$ に示した。医療機器に使用されるプラスチックには,体内で使用されるものと体外で使用されるものとがある。体内で使用されるものの大半は「生体内埋め込み式」であり,例えば人工骨,人工関節(膝,肘,指,肩)の軟骨部分に用いられているポリエチレン(PE),人工血管(ポリエチレンテレフタレート(PET)),縫合糸(合成繊維はポリアミド(PA)製,天然繊維は腸線製)(図1参照)等である。これらの製品には γ 線滅菌が用いられることが多い。

一方、体外で使用される代表的なプラスチックはカテーテルチューブ類、三方活栓、血液回路類、真空採血管、血液バッグ、注射筒、留置針、人工腎臓(人工透析用ダイアライザー)、人工肺、手術用手袋、ブラッドランセット等がある(図1参照)。これらの素材は、ポリ塩化ビニル(PVC)、ポリカーボネート(PC)、ポリスチレン(PS)、ポリプロピレン(PP)、ポリエチレン(PE)、ポリウレタン(PU)、アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン共重合体(ABS 樹脂)等で、放射線照射による着色や強度劣化の面からは比較的安定している(一部は添加剤の使用で安定する)。

従来から用いられてきた高圧蒸気滅菌やエチ レンオキシドガス滅菌ではプラスチックの耐熱

[†] Selection of Medical Device Materials for Radiation Sterilization.

	プラスチックの種類機器の種類	ポリ塩化ビニル(PVC)	ポリエチレン(PE)	エチレン酢酸ビニル(EVA)	ポリプロピレン(PP)	ポリカーボネート(PC)	ポリウレタン(PU)	ポリスチレン(PS)	シリコーン樹脂(SI)	ポリメチルメタクリレート(PMMA)	四フッ化エチレン樹脂(PTFE)	ポリエチレンテレフタレート(PET)	ナイロン樹脂(PA)	ポリスルホン(PSU)	ABS樹脂(ABS)	ポリアセタール(POM)	各種エラストマー
注射	-				0			0									0
注射					0												
採血	•				0												
	用留置針	0			0	0		0	0		0		0		0		
留置	•		ĺ		0	0		0			0						
輸液	セット	0	0		0	0		0			0					0	0
1	・輸血フィルター	0				0		0			0	0	0		0		
血液	バッグ	0			0	0											
	栄養用	0					0		0								
<u>+</u>	胃·食道用	0							0								
1	胆管用	0	0						0								
チューブ・カテ	呼吸器用	0							0								
2	泌尿器用	0							0		0						0

表1 医療機器によく用いられるプラスチック素材

性や耐薬品性を考慮しなければならなかったが、 γ 線や電子線滅菌では放射線に対して安定なプラスチックを用いる必要がある。

0 0

0

0

0

0 0

0

0

0 0

0

0

0

0

0 0

0

0

0

0

0

3. 放射線照射によるプラスチックへの影響

3・1 放射線着色について

血管用

心臟用

透析用ハウジング

体外循環用血液回路

透析用中空糸

人工血管

手術用手袋

コンタクトレンズ

吸入·注入·排液用

放射線着色の原因はポリマー中に生成された ポリマーラジカルによるものと,放射線分解生 成物等によるものとがある。放射線照射でポリ マーラジカルが生じ、酸化や分解が加速されると、プラスチック中の非結晶部では主鎖が切断され、着色反応(薄黄色⇒茶色⇒黒化)が加速する³。また、放射線分解生成物(酸化生成物)による着色影響として、プラスチック中に含まれる添加剤があげられる。特に酸化防止剤として用いられるフェノール系添加剤による着色反応が知られている。また、分解生成物の例としては塩化ビニル(PVC)と放射線の反応によ

0

0 0

0

0 0

0



人工関節用軟骨部に用いられる 超高密度ポリエチレン(PE)



縫合糸・合成繊維(ナイロン(PA)製)



三方活栓



注射筒



ブラッドランセット (血糖値を測定する際に使用)



人工腎臓(人工透析用ダイアライザー)

図1 医療機器によく用いられるプラスチック素材



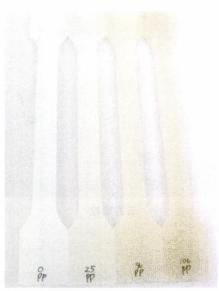
ポリアセタール ポリオキシメチレン(POM)の着色例



ポリエチレン 低密度ポリエチレン(LDPE)の着色例



ポリカーボネート(PC)の着色例



ポリプロピレン(PP)の着色例

図2 放射線照射による各種プラスチックの着色例

り脱塩酸が促進された後、ポリエン(長鎖の共 役二重結合で有色になる)が生成され³⁾,色調 が黄色から赤褐色化、ひいては黒化することが 知られている。

代表的なプラスチック (ISO 多目的試験片)

の着色変化を図 2 に示し図 3 で YI 値 (イエローインデックス)⁴⁾を比較した。左から 0 kGy, 25 kGy, 50 kGy, 100 kGy を γ 線で照射した試験片である。ポリアセタール (POM (ポリオキシメチレン))では 25 kGy 以上照射した場合,

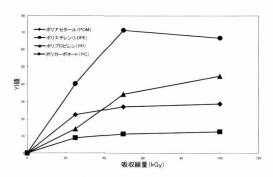


図3 放射線照射による各種プラスチック素材の YI 値比較

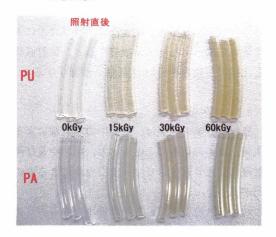


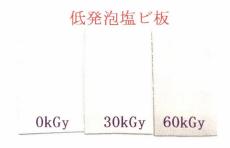
図4 ポリウレタン (PU) とナイロン (PA) の着 色例

着色変化は少ない。同様に、ポリエチレン(PE) の場合は 100 kGy 照射しても着色効果が少ない。一方、ポリカーボネート (PC) では、25 kGy から着色効果が顕著に現れて線量の増加とともに黄色に変化している。ポリプロピレン (PP) の場合は、線量の増加とともに薄黄色に着色している。図4はポリウレタン (PU) とポリアミド (PA) のチューブである。左から0 kGy、15 kGy、30 kGy、60 kGy 照射したチューブで、ポリアミド (PA) よりもポリウレタン (PU) の方が、着色効果が著しい。図5はポリプロピレン製ボトルの着色例で、左のコントロールに対して、右は30 kGy 照射したものである。ISO 多目的試験片と同様に薄黄色に着色している。

図6は低発泡された塩化ビニル板 (PVC)



図5 ポリプロピレン (PP) 製ボトルの着色例



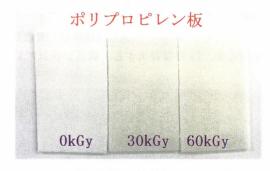


図6 低発泡樹脂の放射線による着色例

と白色ポリプロピレン板 (PP) である。いずれも $30 \text{ kGy} \ge 60 \text{ kGy}$ を照射後,温度 60 度,湿度 50% の恒温層に入れて 1 週間の加速試験を行ったものである。この条件は常温で,約



(照射 24 時間後)

図7 退色現象 (フェーディング) の例

180日後の経過に相当する⁵⁾。塩化ビニル板 (PVC) の方は赤褐色気味でポリプロピレン板 (PP) の方は黄色味を帯びている。塩化ビニル板 (PVC) は照射線量の増加とともに脱塩酸が促進されてポリエンが生成されるため、白色から黄色を経て赤褐色に変色した。このように加速試験や実際の経過試験を行い、着色効果の影響を確認することが可能である。

一方、プラスチックの中にはその分子の構造上、放射線着色がほとんど生じないものがある (γ線 50 kGy 程度での照射)。また放射線による着色反応が著しく認められた場合でも、生成されたポリマーラジカルが不安定な状態から安定な状態へ移行する際に退色する現象が認められ、これをフェーディングという。図7で人工腎臓(人工透析用ダイアライザー)のフェーディング現象を示した。照射直後は黄色く着色しているが、24 時間経過すると黄色が抜けてい

RH ⇒ (放射線照射) ⇒ R·+ H· (1)
H· + RH ⇒ R· + H₂ (2)
R· +
$$O_2$$
 ⇒ ROO· (3)
ROO· + RH ⇒ ROOH+ R· (4)
 O_2 ROO· ⇒ ROOR + O_2 + others (5)

ROOH
$$\Rightarrow$$
 R₁COH + R₂ + ・OH (6)
ROOH \Rightarrow R₁ (C=0) R₂+ ・OH + H・ (7)
(RH とはポリオレフィンを示す。)

図8 ポリオレフィンの酸化劣化の反応式について

るのが観察できる。このように、ラジカルによる着色の場合、しばらく放置すると、照射直後と比べて着色の度合い(YI値)が減少する。

3・2 放射線分解について

放射線分解の原因は、照射中の放射線による 主鎖、側鎖の切断によるものと、照射中及び照 射後に生成されるポリマーラジカルによるもの とがある。

図8に医療機器で最も多く使用されるポリオレフィンの酸化劣化の反応式について示した60-80。 (1)(2) 式の反応を繰り返すことによって, (3) 式であるポリマーラジカルが生成され(3) 式と(4) 式の反応を繰り返し増大させる。また(6) 式や(7) 式の反応により,主鎖の切断や酸化物の蓄積が進行し放射線分解が促進される。この一連の反応はポリオレフィンの中でも,特にポリプロピレンが著しい。

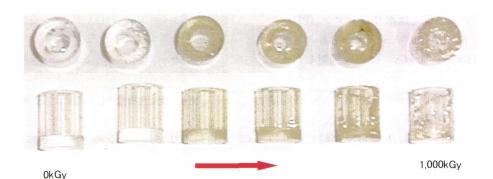


図9 クラック (亀裂) の線量依存性



図 10 高線量照射下において, 小断片化されたメ タクリル樹脂の様子 (15 000 kGy: 30 kGy/ hで約 500 時間照射)

これら放射線分解の例として図9でメタクリル樹脂のγ線による劣化を示した。クラック(亀裂)の入り方は照射線量が増加するにつれて著しい。照射直後は薄黄色であったが、照射後しばらく放置すると、フェーディング効果により退色した。図10のように30kGy/hの線量率で500時間照射した場合にはメタクリル樹脂が放射線分解により小断片に破壊された。

3・3 放射線照射臭について

照射臭の原因は、放射線によってプラスチックの主鎖や側鎖の切断と酸素との反応から、アルデヒド、ケトン、カルボン酸等(主に酢酸)の揮発性物質が検出されることによる。以下に、50 kGy 照射した場合の代表的なプラスチック製品の揮発性物質について記す。

低密度ポリエチレン (LDPE) 製品では、酢酸とアセトンが最も多く、ついで、t-ブタノール、酪酸、プロピオン酸等が検出される。これらは未照射製品では検出されることがないため、放射線分解生成物であることが言える⁹⁾。

ポリプロピレン製品では、ポリエチレンと同様に酢酸、アセトンが検出され、他には、4-メチル-2-ペンタノン、2-メチルプロピオン酸、4-ヒドロキシ-4-メチル-2-ペンタノン等の枝分かれした化合物が多く検出される。揮発性物質としては、ポリエチレンと比べ、量も種類も多い

ことが知られており、耐放射性については劣ることを示唆している¹⁰。

ポリスチレン製品では、微量のエチルベンゼンやスチレンが分解され検出されるが、それ以外は検出されない⁹⁾。すなわち耐放射線性にすぐれていることを示唆している。

また、フッ化物や塩化物は放射線分解により、 フッ素ガスや塩素ガスが検出される。

3・4 放射線溶出物について

放射線分解による主な溶出物試験として¹⁰⁾,蒸発残留物試験、PbやCd等の重金属試験、過マンガン酸カリウム還元試験による酸素消費量の算出等があるが、通常ポリオレフィンではこのような試験において、有意な差は認められない。一般に問題視されるのは可塑剤(環境ホルモン)等の添加剤が多く含まれる塩化ビニルや、骨格に環境ホルモンが含まれる、ポリカーボネート(PC)等である。これらは放射線により主鎖や側鎖が切断され溶出されるため、評価試験を行う必要がある。

上記の放射線着色、照射臭、放射線分解はプラスチックの種類によって異なることを、放射線照射に対する「耐性、安定性」として表 2 ¹¹⁾⁻¹⁴⁾で示した。また、医療機器では通常 25 kGy という滅菌線量が採用されることを根拠に耐放射線性の分類を記した。◎は 25 kGy 照射後も未照射と比べて変化がほとんど認められないもの。○は未照射と比較して有意な差はないが、多少の影響があるもの。×は「不適合」を示す。また、放射線に対して不適合な素材でも添加剤の配合により、25 kGy でも安定している耐放射線用のプラスチックが市販化(ポリエチレン(PE)、塩化ビニル(PVC)、ポリプロピレン(PP)、ポリカーボネート(PC))されている。

4. 放射線劣化の要因

放射線による強度劣化の原因³⁾は、内的要因 (放射線の反応に基づいたもの)と外的要因(放

表 2 放射線に対する材質の耐性と安定性

材 質	耐放射線性	備考
ポリ塩化ビニル	0	25kGyでほぼ安定 添加剤で着色解消
ポリ塩化ビニリデン	0	PVCに対しては弱いが25kGyでほぼ安定
ポリエチレン	0	25kGyでは安定
ポリエチレンテフレタレート	0	25kGyでは安定
ポリプロピレン	×	着色、硬化問題があるが添加剤で安定
ポリカーボネート	0	着色あるが25kGyではほぼ安定
ポリウレタン	0	25kGyでは安定
ポリスチレン	0	25kGyでは安定
シリコンゴム	0	25kGyでは安定
ポリメチルメタクリレート	×	著しい着色があるが添加剤で安定
ポリテトラフルオロエチレン	×	10kGy 以下の線量で劣化が著しい
ABS樹脂	0	25kGyでは安定
ポリアミド	0	25kGyでは安定
ポリアミドイミド	0	25kGyでは安定
ポリスルフォン	0	25kGyでは安定
ポリアセタール	×	硬化劣化が著しいが酸化防止剤で解消
天然ゴム	0	25kGyでは安定
ラテックス	0	25kGyでは安定
ブチルゴム	0	25kGyではほぼ安定
ウレタンゴム	0	200kGy まで安定
シリコンゴム	0	80~100kGy まで安定
EPDM	0	25kGyではほぼ安定
エチレン酢酸ビニル	0	PE よりは弱いが25kGyでは安定
ポリエステル類	0	PS より弱いが25kGyでは安定
セルロース類	0	25kGyではほぼ安定
エポキシ類	0	100kGy まで安定
フェノール類	0	繊維鉱物の添加で強度は安定
その他		
ガラス	0	25kGyでは着色問題以外安定
セラミック	0	25kGyでは安定
ステンレス	0	25kGyでは安定
アルミニウム	0	25kGyでは安定

◎:25kGy 照射で変化なし ○:25kGy 照射でほぼ変化なし ×:25kGy 照射では著しい劣化

射線による反応が周囲の状態に依存するもの) 成され、イオン化が起こる。これが原因となり、 に分けられる。内的要因では、プラスチックに 放射線が照射されると, プラスチックのポリマ ーに励起反応や電離反応が生じ、励起分子が生

電子間でエネルギー移動が起こり、ポリマーラ ジカル (R・) が生成される3)。この時、酸素 存在下では過酸化ラジカル(ROO・)が生成



図 11 架橋分解反応

されてプラスチックを自動酸化させる。これらのラジカルが更に間接作用を起こし、新たなポリマーラジカルを生じさせて、放射線分解生成物が生ずる。

一方,外的要因は放射線の種類,酸素濃度,照射温度,線量率,試料の肉厚等で,放射線照射による影響を左右する大きな要因である。放射線の種類は,広く使われているものでは「 γ 線と電子線」があり,電子線よりも線量率の低い γ 線では同じ線量を照射するのに照射時間が多いため,酸素との反応時間が長くなる。したがって,過酸化ラジカルの発生量が増加して,プラスチックを酸化劣化させる $^{30.15}$ 。また,プラスチックの肉厚が薄いものと厚いものとの場合では,薄いものは酸素と反応する体積が多くなり劣化しやすい。

更に、照射施設の内部では、大気中の酸素が 放射線照射によりオゾンガス (O₃) となりプ ラスチックを劣化させる要因となる。

次に架橋と分解について、その模式図を図11に示した。放射線照射によりポリマーは架橋反応(ポリマーラジカルの再結合)と分解反応(過酸化ラジカルによる酸化反応をする際にケトンやカルボキシル基等が生成されて、主鎖が分解される)が同時に起こり、「架橋型あるいは分解型」プラスチックに分類される。

5. 放射線劣化の対策について

放射線劣化の原因を検証すると、内的要因と外的要因の二つの側面から対策することが必要である。内的要因の対策は31:イオン捕捉剤の使用、2:エネルギー移動捕捉剤の使用、3:ラジカル捕捉剤の使用、4:酸化防止剤の使用、5:可塑剤等の使用がある。放射線劣化の主因はポリマーラジカルの生成による酸化反応

である。すなわち、ラジカルの生成と酸化反応 を極力抑えることが重要である。放射線が照射 されて、ポリマー中に電離、励起が起こりイオ ン化される。これを捕獲して不活性化し、ラジ カルの生成を抑える働きをするのがイオン捕捉 剤である(例:ジフェニレンジアミン、ピレン、 キノン等)。次にエネルギー移動が起こり、そ の励起エネルギーを吸収して不活性化するのが、 エネルギー移動捕捉剤である(例:アセナフテ ン等)。ポリマーラジカルが生成されて、それ を捕捉し不活性化するのがラジカル捕捉剤であ る(例:メルカプタン、オクタヒドロフェナン トレン等)。更に過酸化ラジカルが生成された 場合に自動酸化を抑制するのが酸化防止剤であ る (例:BHT, フェノール系酸化防止剤, 亜 リン酸トリエステル, ヒンダーアミン系等16)。 既に、これらの添加剤を用いたプラスチックが 市販化されているので使用することを勧める。

次に外的要因の対策としては1:電子線,γ 線の選択、2:酸素濃度の低減、3:照射中の温 度の低下, 4:線量率の検討, 5:試料の肉厚検 討である。電子線の場合は、50 kGy 程度であ れば、照射時間を数秒程度で済ませることがで きるので酸素の影響が少ない。一方、密度の高 い「粉末類、ロール類、液体(ゲル)類等」の 場合は電子線よりも, 内部まで均一に照射する ことが可能なγ線が普及している。材質劣化 を考慮し、被照射物の密度や載荷状態(ローデ ィングパターン)に応じてγ線あるいは電子 線の適用を選択する。次に用いられるのが酸素 濃度 (大気中の酸素濃度は約21%) を低下さ せる方法である。これは自動酸化を引き起こす 過酸化ラジカルの発生を防ぐためで、窒素置換 や酸素トラップ剤等を製品に封入して照射する 手法が用いられる。この手法は酸化反応を特に 嫌う「生体内埋め込み式のプラスチック」で用 いられることが多い。また、ポリマーラジカル のフェーディング効果を利用して, 照射直後に 製品を出荷せずに一定時間の保管や輸送時間を 考慮し, ユーザーの元に製品が納品される時に

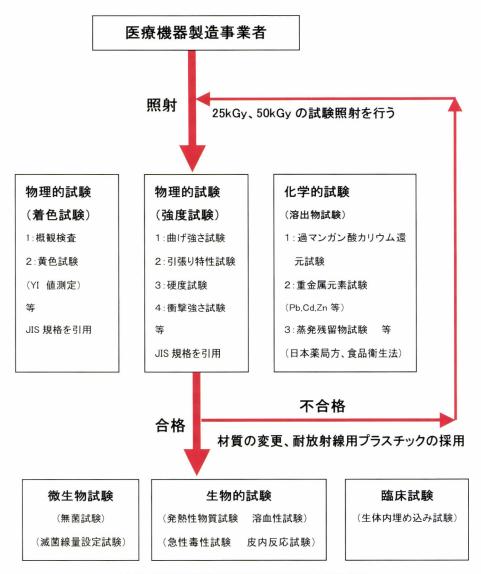


図 12 医療機器製造事業者の行う代表的な試験概要

は照射前とほぼ変わらない状態になるよう工夫 されている。

6. 放射線滅菌の導入と手順のまとめ

放射線滅菌を導入する場合には放射線劣化等が問題になるため、最初に材質劣化や着色、溶出(揮発性ガス)についての評価試験を行う。 その代表的な評価試験項目を図12に示した。 第一段階として、医療機器で通常採用されている25kGyとその倍線量である50kGyを照射

し、着色試験、強度試験、溶出物試験を行う。 この試験で、素材であるプラスチックの劣化や 着色、溶出等が著しく認められた場合、添加剤 の配合による成型あるいは耐放射線用の樹脂を 採用する。これらの評価試験は医療機器製造事 業者の自主規制となっているので、JIS 規格試 験や日本薬局方等を採用する。また、実際には 医療機器製品の構造や特性により多様な試験が 必要になる。例えば、ダイアライザー(人工腎 臓)の場合、その評価試験は複雑となる。多種 多様なプラスチック素材が組み合わされているので、放射線劣化や着色以外にも、多くの放射線分解生成物が生じる可能性がある。したがって、放射線照射後に、照射前と同等の性能を有するか否かの「性能評価試験」を行う必要がある。以上の評価試験に合格した後、微生物試験(滅菌線量設定試験)、生物試験、臨床試験を行う。

一方で近年、社会問題になっている医療用プラスチックの添加剤として使用される可塑剤(特にポリ塩化ビニルの柔軟材として使用されるフタル酸エステル類 DEHP等)の人体に対する毒性について、厚生労働省からの通知(平成 14 年 10 月)¹⁷⁾があったことは医療機器製造事業者にとって記憶に新しい。可塑剤等のリスク評価試験に関しては今後、特に注意を促す必要がある。

文 献

- 1) 日本医療器材協会編集, やさしいプラスチック 製医療機器材, p.94, 三光出版社, 東京 (1994)
- 中林宣男,医療用高分子材料の展開,p.11,CMC 出版社,東京(2003)
- 3) 幕内恵三, ポリマー放射線加工, pp.197-206, ラバーダイジェスト社, 東京(2000)
- 4) 日本工業規格プラスチックの黄色度及び黄変度 試験方法 JISK-71032-4, pp.1-4, (財)日本規格協会, 東京(1977)
- 5) 古橋正吉監修, 医療用品の滅菌方法/滅菌バリデ

- ーション/滅菌保証, p.75, (財)日本規格協会, 東京 (1996)
- 6) Kagiya, T., Nishimoto, S., Watanabe, Y. and Kato, M., *Polym. Degrad. Stab.*, **12**, 261 (1985)
- 7) Becker, R. F., Carlsson, D. J., Cooke, J. M. and Chmela, S., *Polym. Degrad. Stab.*, **22**, 313 (1988)
- Falicki, S., Gosciniak, D. J., Cooke, J. M., Cooney, J.
 D. and Carlsson, D. J., *Polym. Degrad. Stab.*, 43, 117 (1994)
- 9) 河村葉子,高橋智美,山田 隆,食品照射,**38**, 13-18(2003)
- 10) 日本医療器材協会編集, やさしいプラスチック 製医療機器材, pp.76-79, 三光出版社, 東京 (1994)
- 11) 古橋正吉監修, 医療用品の滅菌方法/滅菌バリデーション/滅菌保証, pp.77-80, 働日本規格協会, 東京(1996)
- 12) 日本材料学会編集, 照射効果と材料, p.179, 裳 華房, 東京(1994)
- 13) 日本材料学会編集, 照射効果と材料, p.185, 裳 華房, 東京(1994)
- 14) 秋葉光雄, 林 茂吉, ゴムエラストマーの劣化 と寿命予測, pp.92-93, ラバーダイジェスト社, 東京(2000)
- 15) 今井正彦, ポリエチレンとポリプロピレンの放射線による変化, コンバーテック, 19, 19-23 (1991)
- 16) Stengrevics, E. and Cooper, K. D., *Plastics compound*, SEPTEMBER/OCTOEBER, 69-70 (1989)
- 17) 厚生労働省医薬局医薬品・医療機器等安全報, 182, 厚生労働省ホームページhttp://www. mhlw.go.jp