

本研究では、LC-MS/MS を用いて、PVC 製医療用具から溶出する DEHP 及びその分解物である MEHP, PA の迅速かつ簡便な同時分析法を構築し、その方法を各種滅菌処理を施した PVC シートに適用した。滅菌処理には、市販医療用具に施される主な滅菌方法である高圧蒸気滅菌、エチレンオキサイドガス(EOG)滅菌、ガンマ線照射滅菌の3つを選択し、滅菌方法も市販医療用具への適用に準拠した。

各種滅菌処理法の異なる PVC シートからの DEHP, MEHP 及び PA の溶出を測定した。DEHP では、3 種類の各滅菌方法に顕著な差は観察されなかった。また MEHP はガンマ線照射 PVC シートにおいて、顕著な溶出が観察された。

材質試験の結果では、実際の PVC シート中 DEHP 及び MEHP 存在量を算出した。滅菌処理の違いによる PVC シート中 DEHP 含量に差は認められなかったものの、MEHP 含量においては、ガンマ線滅菌試料からのみ MEHP が検出されたことから、ガンマ線照射による MEHP 生成が示唆された。DEHP 量と比較して、MEHP 存在量は極少量であることから、DEHP から MEHP への分解が生じていても、DEHP 量の著しい減少という結果として現れなかったと考えられる。また、今回の測定では DEHP 量に合わせて高倍率で希釈しているにもかかわらず、ガンマ線照射試料から MEHP を検出することが可能であったことから、ガンマ線照射試料の MEHP 存在量は他の試料と比較して著しく多いことが確認できた。これらることより、ガンマ線照射滅菌を施すことにより、PVC 材質中での DEHP 分解が生じていることが明らかとなった。

さらに、市販されているガンマ線照射滅菌 PVC 製輸液セット及び同セットの未滅菌品について、PVC シートと同様に溶出試験及び材質試験を実施した。これらについても、シートと同様の結果であり、ガンマ線照射試料での MEHP 溶出量が顕著に多かった。

これまでの MEHP の毒性に関する報告から、米国 FDA は、その毒性を DEHP の約 10 倍であると報告している¹⁰⁾。本実験において、HCO-60 を溶出溶媒として、ガンマ線照射 PVC シートからの MEHP 溶出を測定したところ、876 ng/ml の溶出が確認された。これを FDA の毒性報告に従い、DEHP 量に換算すると 8760 ng/ml の DEHP が溶出したと同じことになる。さらに PVC シート単位面積あたりからの溶出は、7300 ng (8760 ng/ml x 5 ml / 6 cm²) となる。DEHP の TDI は 40-140 µg/kg/day であり、非経口経路による TDI は 600 µg/kg/day であることを考慮すると、今回の暴露料は TDI 以下である。一方、ガンマ線照射 PVC シートからは、PA までも観察されており、これらの考慮も必要となる。

これまで医療用具は DEHP の溶出を中心とした研究が主に行われてきたが、今後は MEHP や PA の溶出も考慮したりスクアセスメントが必要であると考えられる。

E. 結論

本研究で構築した方法は、DEHP 及びその分解物である MEHP, PA のハイスループットな同時分析法として、医療行為に伴う DEHP リスク評価への適用が可能である。

今回得られた結果では、ガンマ線照射によって DEHP から MEHP 及び PA が生成し、

水などの DEHP 溶出力のない溶媒に対しても溶出することが判明した。

今後、この点については、引き続き PVC 製品の安全性についての検討課題になると考えられ、今度のリスクアセスメントは、DEHP や MEHP, PA の溶出量と毒性を勘案することで考えられるべきであり、これら溶出に関する詳細な研究を進めるとともに、毒性評価を行っていく必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究成果

- 1) 瀬下文恵, 伊藤里恵, 山崎晴子, 井之上浩一, 小椋哲雄, 斉藤貢一, 中澤裕之. LC/MS/MS による PVC 製医療用具から溶出する可塑剤の分析. 日本分析化学会第 53 年会 (2004 年 9 月・千葉)
- 2) 配島由二, 瀬下文恵, 伊佐間和郎, 長谷川千恵, 矢上 健, 土屋利江, 中橋敬輔, 井之上浩一, 伊藤里恵, 中澤裕之. PVC 製医療用具の光照射・熱処理による DEHP 溶出挙動の解析. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2004 (2004 年 11 月・茨城)
- 3) 配島由二, 樋口多恵, 瀬下文恵, 長谷川千恵, 矢上 健, 土屋利江, 中橋敬輔, 井之上浩一, 伊藤里恵, 中澤裕之. PVC 製医療機器からの DEHP 溶出リスクを予測する簡易分析法の開発. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2004 (2004 年 11 月・茨城)
- 4) 瀬下文恵, 配島由二, 伊藤里恵, 伊佐間和郎, 長谷川千恵, 矢上 健, 土屋利江, 中橋敬輔, 井之上浩一, 斉藤貢一, 中澤裕之. 光照射及び加熱処理を施した PVC 製医療機器からの DEHP 溶出に対する影響. 日本薬学会第 125 年会 (2005 年 3 月・東京)
- 5) 配島由二, 瀬下文恵, 長谷川千恵, 矢上 健, 土屋利江, 中橋敬輔, 伊藤里恵, 井之上浩一, 斉藤貢一, 中澤裕之. PVC 製医療機器からの DEHP 溶出リスクを予測する簡易分析法の有用性評価. 日本薬学会第 125 年会 (2005 年 3 月・東京)
- 6) 伊藤里恵, 三浦直子, 川口 研, 岩崎雄介, 斉藤貢一, 中澤裕之. PVC 製医療用具に含まれるフタル酸ジ-2-エチルヘキシル及びその分解物の一斉分析. 日本分析化学第 54 年会 (2005 年 9 月・名古屋)
- 7) Rie Ito, Fumie Seshimo, Naoko Miura, Migaku Kawaguchi, Yusuke Iwasaki, Koichi Saito, Hiroyuki Nakazawa. High-throughput determination of mono- and di(2-ethylhexyl)phthalate migration from PVC tubing to drugs using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Pittcon 2006 (2006 年 3 月・オーランド)
- 8) 三浦直子, 伊藤里恵, 瀬下文恵, 岩崎雄介, 斉藤貢一, 浦富恵輔, 中橋敬輔, 山本章博, 井口博文, 中澤裕之. ポリ塩化ビニル製医療機器からの可塑剤溶出に及ぼす滅菌処理の影響. 日本薬学会第 126 年会 (2006 年 3 月・仙台)
- 9) R. Ito, F. Seshimo, N. Miura, M. Kawaguchi, K. Saito, H. Nakazawa: Effect of sterilization process on the formation of mono(2-ethylhexyl)phthalate from di(2-ethylhexyl)phthalate. *J. Pharm. Biomed. Anal., in press*
- 10) R. Ito, F. Seshimo, Y. Haishima, C.

- Hasegawa, K. Isama, T. Yagami, K. Nakahashi, H. Yamazaki, K. Inoue, Y. Yoshimura, K. Saito, T. Tsuchiya, H. Nakazawa: Reducing the migration of di-2-ethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride medical devices. *Int. J. Pharm.*, 303 (2005) 104-112.
- 11) R. Ito, F. Seshimo, N. Miura, M. Kawaguchi, K. Saito, H. Nakazawa: High-throughput determination of mono- and di(2-ethylhexyl)phthalate migration from PVC tubing to drugs using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 39 (2005) 1036-1041.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし
- 【参考文献】
- 1) Demore B., Vigneron J., Perrin A., Hoffman M.A., Hoffman M. *J. Clin. Pharm. Therap.*, 27, 139-142 (2002)
 - 2) Hanawa T., Muramatsu E., Asakawa K., Suzuki M., Tanaka M., Kawano K., Seki T., Juni K., Nakajima S. *Int. J. Pharm.*, 210, 109-115 (2000)
 - 3) Kambia K., Dine T., Gressier B., Germe A.F., Luyckx M., Brunet C., Michaud L., Gottrand F. *J. Chromatogr. B*, 755, 297-303 (2001)
 - 4) 厚生省 生活衛生局食品化学課長通知：塩化ビニル製手袋の食品への使用について 衛化第31号 (2000.6.14)
 - 5) Center for Devices and Radiological Health, U.S. Food and Drug Administration (Web at <http://www.fda.gov/cdrh/newpgp.html>.) September (2001)
 - 6) Health Canada Expert Advisory Panel on DEHP in Medical Devices (Web at <http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgpps/therapeut/htmleng/whatsnew.html>) January (2002)
 - 7) 廣川書店刊行 “第14改正 日本薬局方解説書” (2001)
 - 8) 小林寛伊 編 “[改訂]消毒と滅菌のガイドライン” ヘルス出版, pp 103-123 (2004)
 - 9) 中村宣男 監修 “医療用高分子材料の展開” シーエムシー出版 (2003)
 - 10) 斎藤 明：ダイアライザーと滅菌., *人工臓器*, 18(6) 1618-1625 (1989)
 - 11) Heindel J.J., Chapin R.E. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 97, 377-385 (1989)
 - 12) Li L.H., Jester W.F. Jr., Orth J.M. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 153, 258-265 (1998)
 - 13) FDA, CDRH reports, Safety assessment of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) released from PVC medical devices. <http://www.fda.gov/cdrh/safety/dehp.html>
 - 14) Tanaka M., Kawano K., Hanawa T., Suzuki M., Nakajima S.: Dissolution of DEHP from PVC administration tube -Estimation of DEHP dissolution based on HCO-60 concentration and drip conditions-, *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, 27(2), 132-136 (2001)

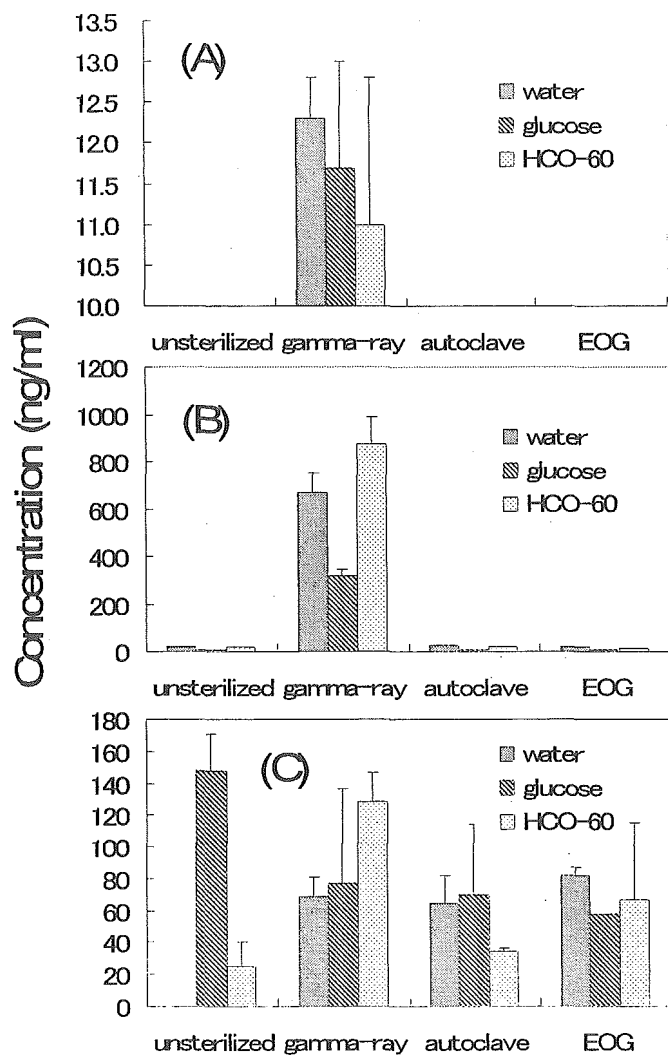


Figure 1 各滅菌 PVC シートからの PA(A), MEHP(B)及び DEHP(C)の溶出量

Table 1 PVC シート及びチューブの滅菌法及び条件

Form	Sterilization	Condition
PVC sheet	Gamma-ray (^{60}Co)	24.2 kGy
	Autoclave	115 °C x 40 minutes
	EOG	50 °C x 8 hours
PVC tubing	Gamma-ray (^{60}Co)	20-25 kGy

Table 2 LC/MS/MS におけるタイムプログラム

Time (min)	Solvent A (%)	Solvent B (%)
0	85	15
4	85	15
4.01	10	90
15	10	90
15.01	85	15
25	85	15

Solvent A: 0.05% Formic acid in water

Solvent B: Acetontrile

Table 3 マトリックス試験

compound	Spiked amount (ng/ml)	Average recovery \pm SD (%)	
		5 % glucose solution	0.02 mg/ml HCO-60
PA	100	100.4 \pm 1.8	98.9 \pm 8.2
MEHP	100	103.4 \pm 9.5	102.9 \pm 5.6
DEHP	100	86.6 \pm 9.0	110.2 \pm 17.7

Table 4 各種滅菌 PVC チューブから溶出する DEHP 及び MEHP 濃度

	DEHP 濃度 (mean ± SD, ng/mL)	
	未滅菌	γ 線照射滅菌
精製水	49.0 ± 10.4	74.8 ± 33.7
5 %糖液	55.9 ± 5.2	57.0 ± 11.5
HCO-60	786.9 ± 58.3	607.7 ± 21.8

	MEHP 濃度 (mean ± SD, ng/mL)	
	未滅菌	γ 線照射滅菌
精製水	63.9 ± 4.7	2484.3 ± 108.9
5 %糖液	72.2 ± 1.2	2103.7 ± 832.9
HCO-60	71.9 ± 2.3	2950.4 ± 186.8

(n = 3)

Table 5 PVC シート中 DEHP 及び MEHP 含量

	未滅菌	γ 線照射滅菌	高圧蒸気滅菌	EOG 滅菌
DEHP (w/w %)	32.1 ± 5.7	27.8 ± 0.8	26.8 ± 1.6	26.8 ± 0.8
MEHP* (mg/g)	ND	0.38 ± 0.05	ND	ND

(mean ± SD, n = 3)

*: 100 倍希釈, ND<0.25 mg/g (MEHP)

Table 6 PVC チューブ中 DEHP 及び MEHP 含量

	未滅菌	γ 線照射滅菌
DEHP (w/w %)	44.7 ± 2.9	53.9 ± 2.5
MEHP* (mg/g)	ND	ND (0.23 ± 0.00)

(mean ± SD, n = 3)

*: 100 倍希釈, ND<0.25 mg/g (MEHP)

Ⅲ. 分担研究報告書

2. 滅菌処理の違いによるポリ塩化ビニル製 医療材料の表面状態変化

主任研究者	中澤 裕之	星薬科大学 薬品分析化学教室
分担研究者	荻野 純一	東レリサーチセンター
協力研究者	大石 学	東レリサーチセンター
	増田 昭博	東レリサーチセンター
	高橋 久美子	東レリサーチセンター
	武中 彩	東レリサーチセンター
	竹田 正明	東レリサーチセンター
	奥村 治樹	東レリサーチセンター
	森脇 博文	東レリサーチセンター

平成 16-17 年度 厚生労働科学研究費補助金
(医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
プラスチック製医療用具の適正使用に関する研究

分担研究報告書

滅菌処理の違いによるポリ塩化ビニル製医療材料の表面状態変化

主任研究者	中澤裕之	星薬科大学教授
分担研究者	荻野純一	東レリサーチセンター
協力研究者	大石学	東レリサーチセンター
	増田昭博	東レリサーチセンター
	高橋久美子	東レリサーチセンター
	武中彩	東レリサーチセンター
	竹田正明	東レリサーチセンター
	奥村治樹	東レリサーチセンター
	森脇博文	東レリサーチセンター

研究要旨

ポリ塩化ビニル(PVC)樹脂製の医療用具を滅菌処理した際に、生じる可能性のある表面構造変化について、電子顕微鏡観察、XPS 分析、3次元表面粗さ計測、表面硬さ計測、切削サンプリング-熱脱着 GC/MS の各分析手法を用いて検討した。PVC 製医療用具のモデルとしてシート状の製品を用い、現在行われている代表的な滅菌法である、放射線(γ 線)滅菌、エチレンオキサイドガス(EOG)滅菌、高圧蒸気滅菌処理を実施して、未処理のものと比較した。

その結果、医療用 PVC シートを γ 線滅菌 (γ 線照射量 20~25kGy) することにより、表面からの深さ 10 μm 以下の領域で、PVC に架橋反応と思われる化学反応が起こっていることが明らかとなった。反応はこの領域でのみ起こっていると考えられ、シート内部には及んでいない。この反応により、表面 Cl モル分率がわずかに減少し、表面付近の硬さが顕著に増大する。これに対し、EOG 滅菌品、高圧蒸気滅菌品では、 γ 線滅菌品で見られたような顕著な変化は観察されず、PVC 樹脂に大きな化学変化は起こっていないと推定された。

また、滅菌処理した PVC シートでは、最表面のジエチルヘキシルフタレート (DEHP) 量が、未処理のものに比べ、減少することが判明した。この現象も、 γ 線滅菌品で、もっとも顕著に見られた。

このように γ 線照射により、PVC 表面に構造変化が起きることが確認されたため、 γ 線照射量 25 kGy と 50 kGy の試料を作製して、ナノインデンテーション法により PVC 表面および表層の室温における弾性率および硬さの変化を調べ、照射量と構造変化の関係を明らかにすることを試みた。

その結果、 γ 線照射による PVC の架橋反応に起因すると思われる弾性率および硬さの増大は、表面 (γ 線の照射面) に近い領域ほど顕著であることが確認されたが、本研究で処理した条件の中では、 γ 線照射量と構造変化の間に有意な関係を見出すことはできなかった。

A. 研究目的

PVC 樹脂は、廉価で、加工性及び滅菌操作に対する耐久性に優れており、各種医療用具に広く使用されている。

しかし、この樹脂には、内分泌系をかく乱することが示唆される化学物質である DEHP が、可塑剤として数 10% 添加されていることから、医療行為に伴い、DEHP が人体に暴露されることが懸念される。

この問題に関しては、PVC 製医療用具から脂溶性薬品などへの DEHP の溶出挙動の調査などを進めるだけでなく、PVC 樹脂の表面状態の解析を進めていくことが重要である。

一方、医療用具は使用前に滅菌処理されることから、PVC 樹脂の表面状態解析に際しては、滅菌処理により生じる表面構造変化についても調査が必要である。

現在行われている滅菌法として、放射線 (γ 線) 滅菌、エチレンオキサイドガス (EOG) 滅菌、高圧蒸気滅菌などがある。これまでの研究で UV 照射などにより PVC 表面構造が変化し、その結果、DEHP の溶出が抑制されることが明らかとなっていることから、 γ 線照射や EOG 暴露、高圧蒸気処理などによっても、同様に表面構造が変化し、DEHP 溶出挙動に影響を及ぼす可能性がある。

そこで、本研究では、PVC 製医療用具の滅菌処理に着目し、処理法の違いによる、PVC 表面の構造変化を明らかにすることを目的とした。

また、さらに γ 線照射滅菌については、照射線量と表面構造変化の関係についても調査した。

B. 研究方法

B・1 試料

(1) 滅菌処理の異なる試料

PVC 製医療用具のモデルとして、シート状の製品を用い、次の滅菌処理を実施したものを対象とした。

- ① 未処理 (滅菌処理していないもの)
- ② γ 線滅菌 (γ 線照射量 20~25kGy)
- ③ エチレンオキサイドガス (EOG) 滅菌

④ 高圧蒸気滅菌

(2) γ 線照射量の異なる試料

PVC 製医療用具の γ 線滅菌試料モデルとして、シート状の製品に、次の照射量で γ 線照射を実施したものを対象とした。

- ① 未照射 (γ 線処理していないもの)
- ② 25kGy γ 線照射
- ③ 50kGy γ 線照射

B・2 分析評価

滅菌処理の異なる試料については、次の 5 項目の分析・評価を実施した。また γ 線照射量の異なる試料については、表面硬さ計測のみを実施した。

(1) 電子顕微鏡観察

滅菌処理による表面付近の PVC 粒子の形状変化、DEHP の存在状態変化の観察を目的に、透過電子顕微鏡 (TEM) 観察を実施した。

装置には日立製 H-7100FA 透過型電子顕微鏡を用い、加速電圧 100kV の条件とした。観察のための試料調整法として、PMMA 包埋超薄切片法¹⁾、およびエポキシ包埋 RuO₄ 染色超薄切片法を用いた。ここで PMMA 包埋超薄切片法とは MMA モノマーを塩ビに含浸させ膨潤させた後、

硬化して切片を作製する方法である。

(2)XPS分析

滅菌処理による表面付近の元素組成変化を分析する目的で、X線光電子分光分析(XPS)を実施した。

装置にはVG Scientific社製 ESCALAB220iXLを用い、励起X線 monochromatic AlK_{α1,2}線(1486.6eV)、X線径1 mm、光電子脱出角度(試料表面に対する検出器の傾き)90°の条件とした。

(3)3次元表面粗さ計測

滅菌処理による表面の凹凸変化の有無を分析する目的で、3次元表面粗さ計測を実施した。

装置にはKLA-Tencor社製触針式3次元表面粗さ計(P-15)を用い、視野サイズ:2 mm角、スキャン速度:100 μm/s、探針半径:2 μm、荷重:5 mg、データ数:X=1000ポイント(2 μm間隔)、Y=250ライン(8 μm間隔)の条件とした。

(4)表面硬さ計測

滅菌処理による、シート表層の弾性率と硬さの評価を以下の方法により実施した。

測定は、MTSシステムズ社製超微小硬度計 Nano Indenter XPを用い、ナノインデンテーション法の一つである連続剛性測定法により実施した。ナノインデンテーション法は、先端の尖った圧子を試料表面に押し込んでいく負荷工程と、戻していく除荷工程の際の荷重と変位(圧子の押し込み深さ)の関係から、試料表層の弾性率や硬さを求める手法である²⁾。

連続剛性測定法は、負荷と除荷の工程を微小レベルで繰り返しながら、平均的には圧子をより深くに押し込んでいく測定方法であり、それにより弾性率や硬さの押し込み深さ依存性に関する情報を提供できる手法である。

本研究では、使用圧子にダイヤモンド製正三角錐圧子を用いた。試料B-1(1)の測定に際しては、測定雰囲気は21±℃、60±5%RH、最大押し込み深さは約50 μmとした。試料B-1(2)の測定に際しては、測定雰囲気は23±1℃、55±5%RH、最大押し込み深さは約55 μmとした。

(5)切削サンプリングおよび熱脱着GC/MS分析

試料表面を、厚みを変えて薄く切削し、切削片中のDEHPを定量する事で、滅菌処理によるDEHPの深さ方向分布の変化を分析した。

切削片中のDEHPの定量は、熱脱着GC/MS分析により実施した。熱脱着GC/MS分析装置は、日本電子製JMS-AMSUN300型GC/MS分析装置およびフロンティア・ラボ社製PY-2020D型ダブルショットパイロライザーである。定量に用いた切削試料片は0.06~0.2 mg、熱脱着温度は300℃とした。

なお、当該研究の実施に際しては、扱った試料および用いた分析方法に、人権擁護などに関する倫理面の問題はない。

C. 研究結果

C・1 電子顕微鏡観察

(1)PMMA包埋超薄切片法

PVC粒子の存在状態を観察するために、シートをPMMAモノマーに含浸後硬化して包埋し、超薄切片を作成し、観察した。

図1~4の各図上段に、PMMA包埋超薄切片法により観察したTEM写真を示した。この方法でPVC粒子の大きさ1 μ m程度のも存在すれば、比較的明瞭な粒子が観察されることがわかっているが、今回観察した4試料では、PVC粒子の境界部分はやや不明瞭であり、粒子サイズがかなり小さいことが明らかとなった。写真で、PVC粒子はやや色の濃い部分として観察されている。

PMMA包埋超薄切片法TEM写真観察から得られた結果は次のとおりである。

- ①PVCの一次粒子サイズは10~200nmであり、その範囲でさまざまな大きさのものが存在している。
- ② γ 線滅菌のシートでは、未処理シートや他の滅菌処理シートに比べ、やや一次粒子が不明瞭である。 γ 線により何らかの構造影響を受けている可能性がある。

(2)RuO₄染色凍結超薄切片法

DEHP分子のみを選択的にRuO₄染色してコントラストをつけ、可視化することにより、DEHPの存在状態を観察した。

図1~4の各図下段に、RuO₄染色凍結超薄切片法により観察したTEM写真を示す。写真でDEHPは黒い点として観察されている。また、表面に黒い塊が見られているのは、RuO₄染色の影響によるもので、本来の構造とは無関係である。

RuO₄染色凍結超薄切片法TEM写真観察から得られた結果は次のとおりである。

①いずれの試料もDEHPが粒子状(ドメインを形成して)に分布しており、分布の状態には差が認められない。

②DEHPの粒子サイズは、未処理品、 γ 線滅菌品、高圧蒸気滅菌品で7~8 nmであるのに対し、EOG滅菌品では、やや小さく、5 nm程度と考えられる。

③コントラストの状態から、DEHPは表面付近で濃度が高い可能性があるが、TEM観察上のアーティファクトの可能性もあり、この分析だけでは断定できない。

C・2 XPS分析

表1に、XPS分析より求めた表面元素組成(atom%)を示した。

その結果、すべての試料から、PVCおよびDEHPに由来する炭素(C)、塩素(Cl)、酸素(O)が検出された他、微量のシロキサンないしSiO₂などの無機充填材由来と推定されるケイ素(Si)が検出された。

n=3測定の標準偏差を考慮すると、各試料の表面元素組成には、ほとんど有意差がないが、その中で γ 線滅菌処理品では、他の3試料と比較して、わずかにClが少ない傾向にあった。

γ 線滅菌処理品では塩素がわずかに減少していることは、PVC表面をプラズマ処理した際に、大幅に塩素や酸素が減少しているという過去の報告例³⁾と、傾向が一致している。

C・3 3次元表面粗さ計測

図5,6に、各試料の3次元粗さ測定結果(高さ像)、

表2にその測定結果から求めたRa(算術平

均粗さ), R_q (二乗平均粗さ), R_{max} (最大最小粗さ)を示した。ここで R_a は、定量面で中心面から表面までの偏差の絶対値の平均値, R_q は、定量面で中心面から表面までの偏差の二乗の平均値の平方根, R_{max} は、定量面で最も高い山から最も低い谷までの垂直距離を意味する。

得られた結果は、下記のとおりである。

①図5,6において判断できる表面形状について、4試料間に定性的に有意な差は見られない。

②表2より、4検体とも、

$$R_a(\mu\text{m})=3.9\sim 4.6$$

$$R_q(\mu\text{m})=5.4\sim 6.0$$

の表面粗さであり、定量的にも試料間に有意な差は見られない。

なお、 R_{max} については、像内にたまたま入った高い突起や深い穴の影響を直接受けるため、ばらつきが大きく試料間の精密な比較には不向きと判断した。

以上より、 γ 線滅菌、EOG滅菌、高圧蒸気滅菌のいずれの処理においても、表面粗さや形状には影響がないと考えられる。

C・4 表面硬さ計測

(1)滅菌処理の異なる試料の評価

図7に、滅菌処理の異なる4試料について、ナノインデント測定で得た荷重-押し込み深さ線図を、表3の上段に、その結果から求めた各試料の表面硬さおよび弾性率を示した。

測定に際しては、得られたデータのバラツキが非常に大きかったため、測定 n 数を増やして($n=8\sim 10$)特異的な挙動を呈したデータを除き、平均的な挙動が得

られるように努めた (図7では、データを見やすくするため、 $n=3$ 測定分のみを示した)。なお、測定値のバラツキが大きくなった主原因は、今回の試料の表面粗さが非常に顕著であったため、圧子と試料の接触状態のバラツキが大きくなったこと、と推測される。

表3上段に示したように、各試料で得られた弾性率・硬さには深さ依存性が見られ、押しこみ深さ=約 $10\mu\text{m}$ 以下の領域では試料間差が見られた。

得られた結果は次のように解釈できる。

① γ 線滅菌品では、表面付近(表面からの深さ約 $10\mu\text{m}$ 以下)で、未処理品や他の滅菌処理品に比べて硬さが増している。表面 $1\mu\text{m}$ までの硬さは、未処理品で 0.80MPa 、 γ 線滅菌品で 4.9MPa である。

②この硬さ変化は表面に特有であり、内部(表面からの深さ約 $10\mu\text{m}$ 以上)には大きな影響は及んでいないと推定される。

③未処理品とEOG滅菌品は、硬さにはほぼ差がなく、高圧蒸気滅菌品はやややわらかい傾向があるが、その差はごくわずかであり、有意な差であると断言できない。

(2) γ 線照射量の異なる試料の評価

図8~10に、 γ 線照射量の異なる各試料の荷重-押し込み深さ線図を示し、表3の下段に、その結果から求めた各試料の表面硬さおよび弾性率を示した。なお、この試料についても、表面粗さの影響のため線図が非常にばらついたため、各試料とも測定は20回実施した。各図ではそ

れぞれの荷重-押し込み深さ線図を重ねて描いている。

表 3 から分かるように、 γ 線未照射試料は、ばらつきを考慮すると、弾性率にはあまり大きな深さ依存性は認められないが、 γ 線照射試料では、有意な押し込み深さ依存性が見られた。

得られた結果は次のとおりである。

- ①未射試料は、弾性率にあまり大きな深さ依存性は認められず、表面から 20 μm 程度の深さまでは概ね 100 \pm 30 MPa 程度の弾性率を有している。
- ② γ 線滅菌品では、表面から押し込み深さ 10 μm ないし 20 μm 程度までの領域で、弾性率は押し込み深さの増大とともに減少し、深さが 20 μm において弾性率は 25 kGy, 50 kGy γ 線照射試料ともに、未照射試料と同等の 100 MPa になる。すなわち、25 kGy, 50 kGy γ 線照射試料ともに、表層の弾性率は未照射試料に比べて有意に高くなっている。
- ③表面から押し込み深さが 10 μm ないし 20 μm 程度までの領域で 25 kGy γ 線照射試料と 50 kGy γ 線照射試料の弾性率を比較すると、25 kGy γ 線滅菌品の弾性率の方が平均値はやや高いが、ばらつきを考慮すると有意な差とは言えない。
- ④硬さについても、弾性率と同様の傾向があり、表面から押し込み深さ 10 μm ないし 20 μm 程度までの領域で、25 kGy, 50 kGy γ 線照射試料の硬さは、未照射試料の硬さよりも大きく、押し込み深さが深くなるにつれて、その差は小さくなっている。

C・5 切削法サンプリングー熱脱着 GC/MS 分析

表 4 に、本法により求めた DEHP の深さ方向分布を示した。ここで、PVC シート全体の DEHP 含有量は別途星薬科大にて求めた定量値とした。

各試料とも、程度の差はあるが、試料全体の DEHP 濃度に比して、表面付近 (0~100 μm 付近) で DEHP 濃度が 高くなる傾向がある。

表面付近 (0~100 μm 付近) をさらに 2 層 (0~50 μm 付近, 50~100 μm 付近) に分けて考察すると、いずれの試料も最表面 (0~50 μm 付近) の方が、その下の層に比べてやや DEHP 量が少なくなる傾向が見られた。

このことは、DEHP が試料表面付近で高濃度になるものの、最表面では逆に少なくなっていることを意味している。これは本試料の表面加工と関係があるのではないかと思われる。

試料間の比較をすると、 γ 線滅菌品では、未処理品に比べ、試料全体の DEHP 量 (星薬科大測定) が約 4.3%、最表層の DEHP 量が約 2.1Wt%、その下の層の DEHP 量が約 1.0Wt%減少している。このように試料全体の DEHP 減少を反映して、表層の DEHP が減少しており、このことは、HCO-60 への溶出試験 (星薬科大実施) において DEHP 溶出量が少なかった事実に対応している。

EOG 滅菌品では、未処理品に比べ、試料全体の DEHP 量が約 5.3%減少しているが、最表層の DEHP 量は約 1.8Wt、その下の層の DEHP 量は約 0.5Wt%の減少

にとどまっている。また、 γ 線滅菌品と比較すると、全体の DEHP 量が少ないにもかかわらず、表層の DEHP 量は逆に多く、このことは、HCO-60 への溶出試験において DEHP 溶出量が γ 線滅菌品よりも多かった事実に対応している。

高圧蒸気滅菌品では、未処理品に比べ、試料全体の DEHP 量が約 5.3%、最表層の DEHP 量が約 1.2Wt%減少していたが、その下の層の DEHP は逆に約 2.9Wt%増加していた。高圧蒸気滅菌では、他の試料に比べ DEHP の偏在が著しいように思われる。最表層に存在している DEHP は γ 線滅菌品や、EOG 滅菌品よりも多く、このことは HCO-60 への溶出試験において DEHP 溶出量が γ 線滅菌品や、EOG 滅菌品よりもやや多かった事実に対応している。

D. 考察

各測定の結果より、滅菌処理の違いによる PVC の表面構造変化について、PVC 樹脂自体の構造変化と、可塑剤 DEHP の構造変化の両面から考察する。

PVC 樹脂自体への影響については、まず、電子顕微鏡観察で、 γ 線滅菌により PVC の一次粒子の形状が不明瞭になることから、PVC に何らかの化学変化が起きていることが示唆された。

また、XPS 測定でも、 γ 線滅菌品でごくわずかに表面元素組成変化があり、化学変化が起きていることが示唆された。この化学変化は Cl 原子の脱離などを伴う可能性がある。

さらにナノインデントによる表面硬さ計測の結果、やはり γ 線滅菌品におい

て、表面からの深さ 10 μm 以下の領域で顕著な硬さ増大が確認された。

以上の結果より、医療用 PVC シートを γ 線滅菌することにより、表面からの深さ 10 μm 以下の領域で PVC に何らかの化学反応が起きていることが明らかとなった。一次粒子が不明瞭になること、Cl の脱離の可能性があること、硬さが増すことなどの情報から、PVC が一部架橋反応を起こしている可能性がある。なお、内部の硬さに変化がないことから、反応は表層部に限定されていると考えられる。

一方 3 次元表面粗さ計測では試料間に顕著な差はなく、 γ 線による化学変化は表面形状に影響を与えるほどではないことがわかった。

なお、EOG 滅菌品、高圧蒸気滅菌品では、 γ 線滅菌品で見られた顕著な変化は観察されず、PVC 樹脂に大きな化学変化は起こっていないと推定される。

DEHP への影響については、電子顕微鏡観察で、EOG 滅菌により、PVC 中の DEHP の粒子サイズがやや小さくなっており、分散状態に変化が起きていることが示唆された。これは、EOG の化学的影響の可能性もある。その他の滅菌方法ではこのような現象はみられなかった。

また DEHP の深さ方向分布は、滅菌方法により異なっており、その結果、最表層の DEHP 量に試料間差が生じることが判明した。

いずれの滅菌方法でも、滅菌後シート全体の DEHP 含有率は 4~5%減少するが、この全体の DEHP 含有率は、最表層の DEHP 含有率とは必ずしも対応していない。例えば γ 線滅菌品では、全体の DEHP が滅

菌後比較的多く残存しているにもかかわらず、最表層の DEHP 含有率は他の滅菌法のものより低い。

なお、 γ 線滅菌品で、最表層の DEHP 含有率が低いことは、この試料で表面付近の PVC が化学反応して硬くなっていることと関係している可能性がある。

なお、別途測定した溶出試験の結果では、DEHP の HCO-60 への溶出しやすさの傾向は、試料全体の DEHP 量よりも、最表層の DEHP 量の間、関連が見られる。このことは、溶出に關係する DEHP が最表層に存在するもののみであることを示唆していると思われる。

このように γ 線照射により、PVC 表面に構造変化が起きることが確認されたため、 γ 線照射量 25 kGy と 50 kGy の試料を作製して、ナノインデンテーション法により PVC 表面および表層の室温における弾性率および硬さの変化を調べ、照射量と構造変化の関係を明らかにすることを試みた。

その結果、 γ 線照射による PVC の架橋反応に起因すると思われる弾性率および硬さの増大は、表面 (γ 線の照射面) に近い領域ほど顕著であることが確認されたが、本研究で処理した条件の中では、 γ 線照射量と構造変化の間に有意な関係を見出すことはできなかった。

E. 結論

医療用 PVC シートを γ 線滅菌 (γ 線照射量 20~25kGy) することにより、表面からの深さ 10 μm 以下の領域で、PVC に架橋反応と思われる化学反応が起こっていることが明らかとなった。

反応により、表面付近の硬さが顕著に増大し、その程度は表面からの深さ 1 μm までの領域では、未処理品で 0.80MPa に対し、 γ 線滅菌品で 4.9MPa である。この反応は表層部に限定されている。なお、この結果から γ 線照射線量によって PVC 表面の架橋反応を制御することができるのではないかと考えたが、本研究で処理した条件の中では、 γ 線照射量と構造変化の間に有意な関係を見出すことはできなかった。

これに対し、EOG 滅菌品、高圧蒸気滅菌品では、 γ 線滅菌品で見られた顕著な変化は観察されず、PVC 樹脂に大きな化学変化は起こっていないと推定された。

また、滅菌処理した PVC シートでは、最表面の DEHP 量が、未処理のものに比べ、減少することが判明した。この現象は、 γ 線滅菌品でもっとも顕著であり、EOG 滅菌品、高圧蒸気滅菌品でも確認された。

別途測定した溶出試験の結果と比較すると、この最表層の DEHP 量は DEHP の脂溶性薬品への溶出し易さと関係していることが示唆された。

参考文献

- 1) (社)近畿化学協会ビニル部会：
「ポリ塩化ビニル-その基礎と応用」214 (1988)
- 2) W.C.Oliver and G.M.Pharr：
J.Mater.Res., 7(6),1564-1583(1992)
- 3) 飯井忠臣, 京大卒業研究 (2004)

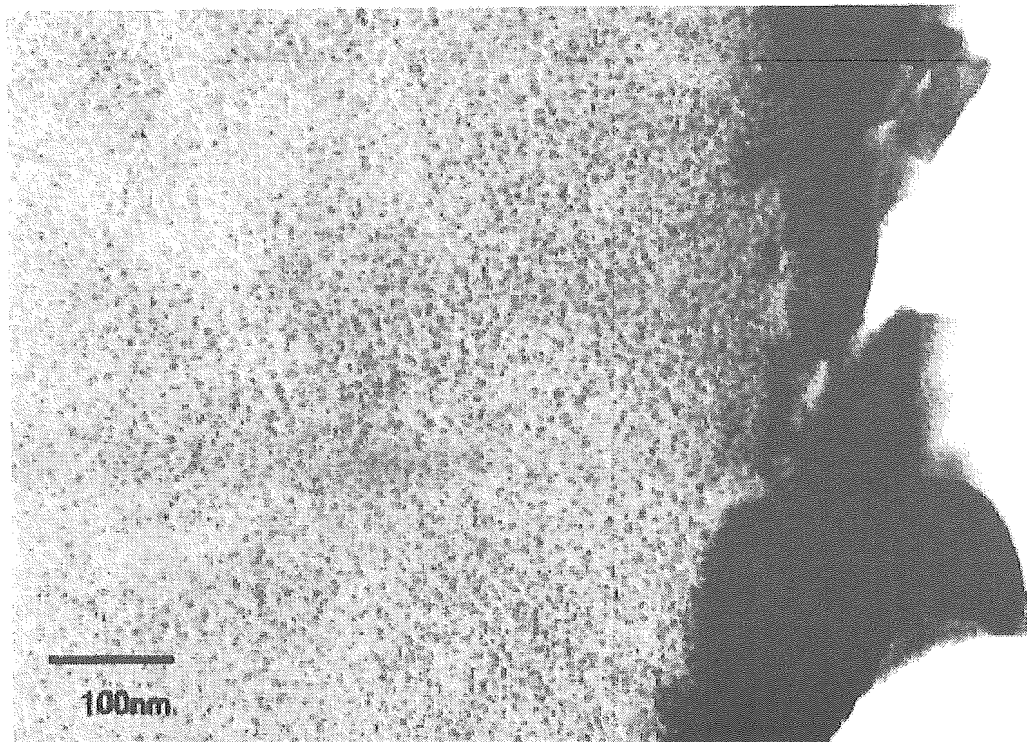
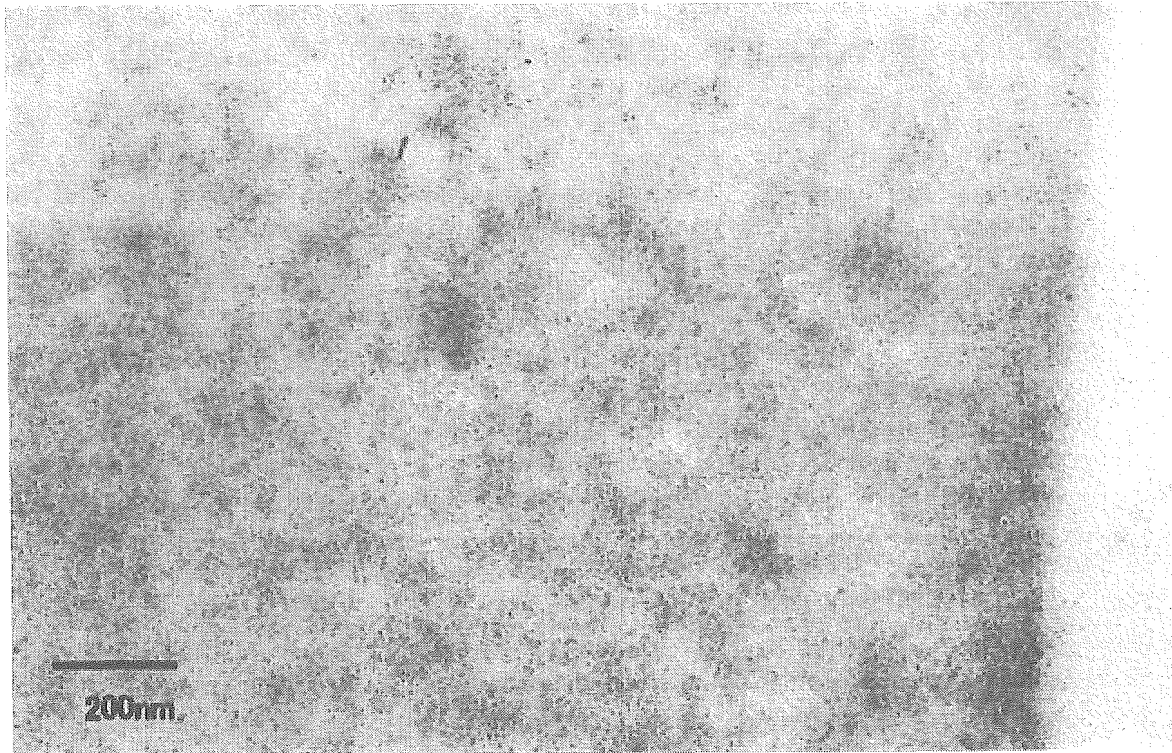


図1. 「未滅菌」の断面 TEM 写真

上段：PMMA 包埋超薄切片法

下段：RuO₄ 染色凍結超薄切片法

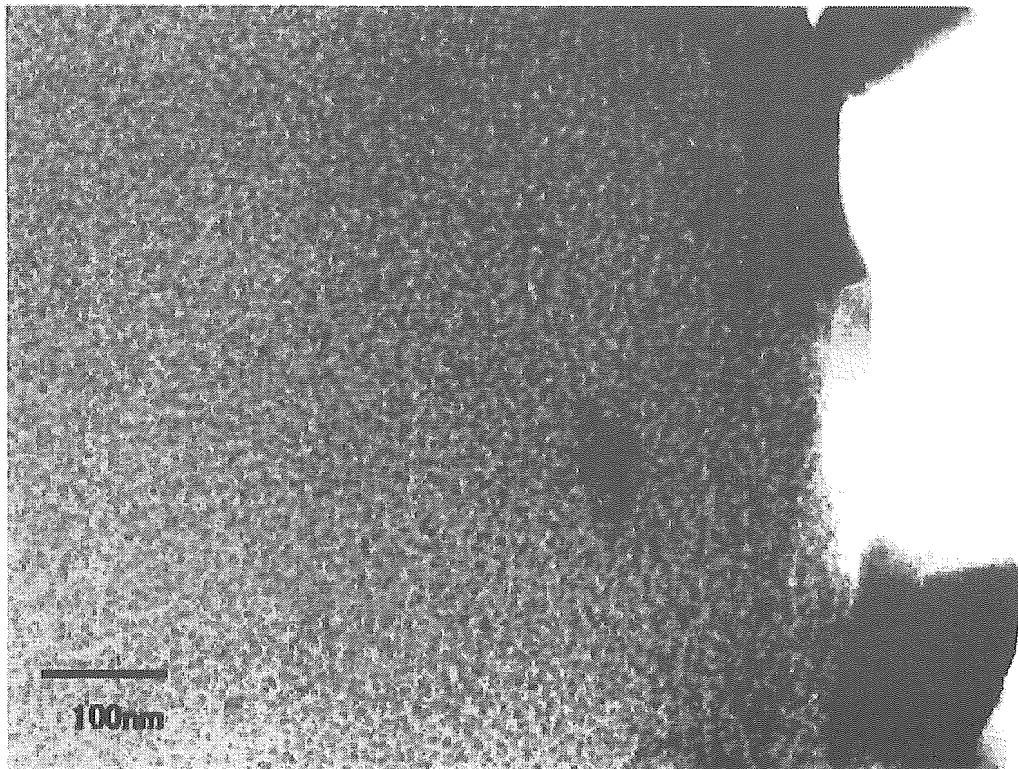
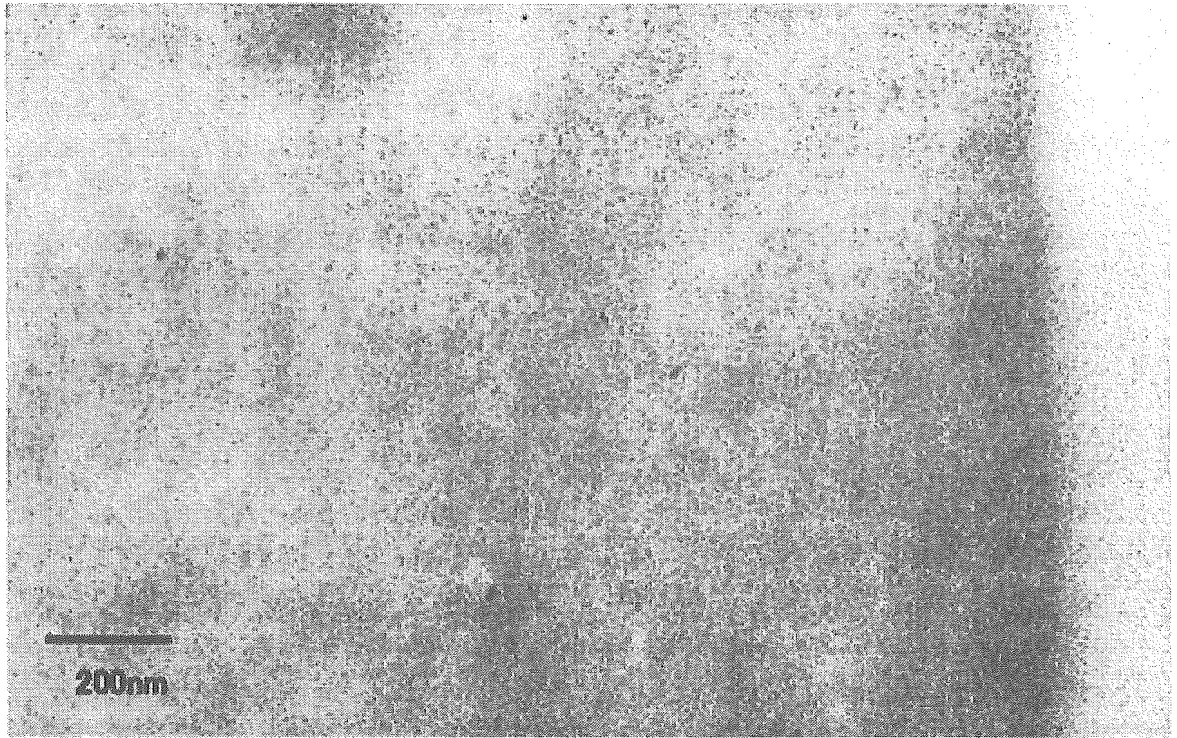


図 2. 「 γ 線滅菌」の断面 TEM 写真

上段：PMMA 包埋超薄切片法

下段：RuO₄ 染色凍結超薄切片法

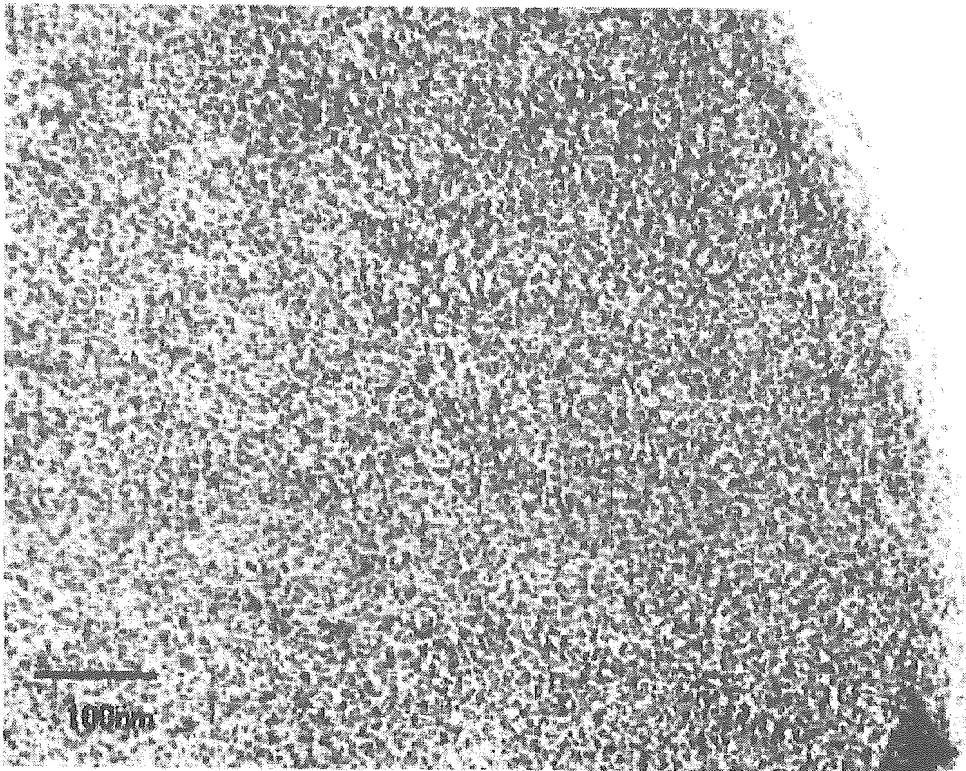
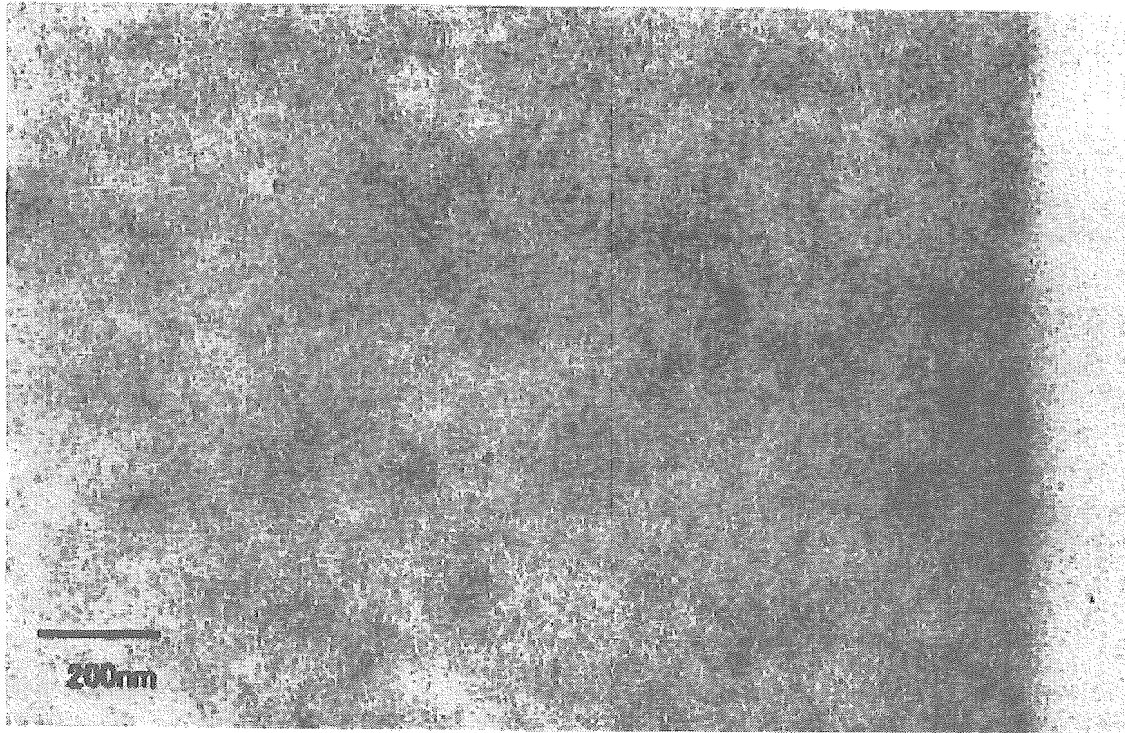


図 3. 「EOG 滅菌」の断面 TEM 写真

上段：PMMA 包埋超薄切片法

下段：RuO₄ 染色凍結超薄切片法

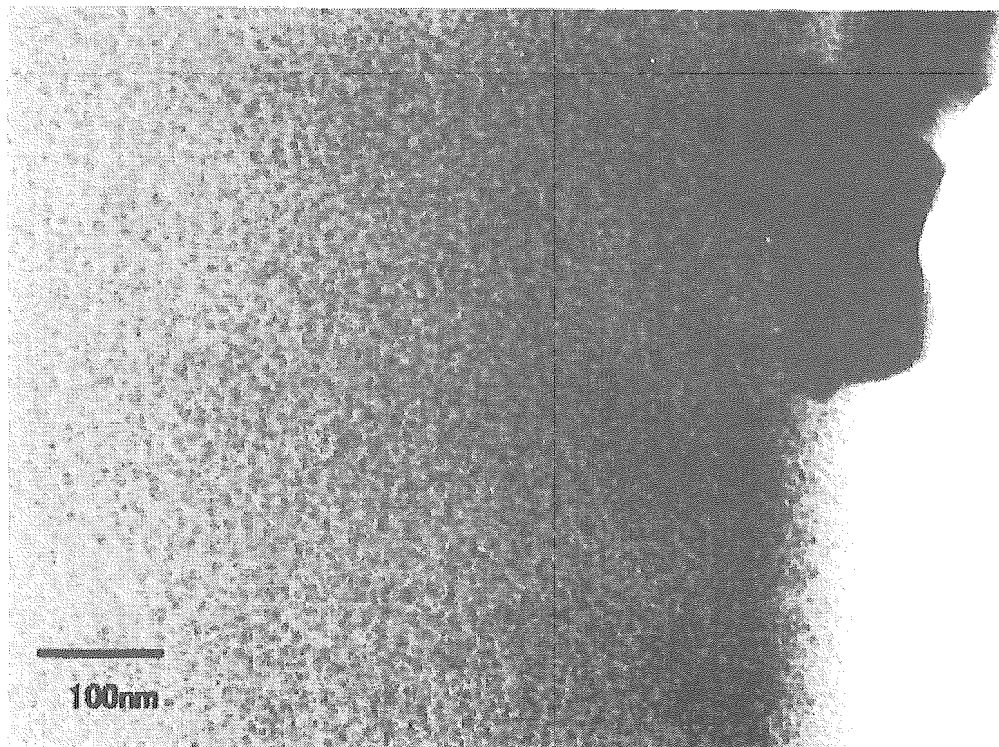
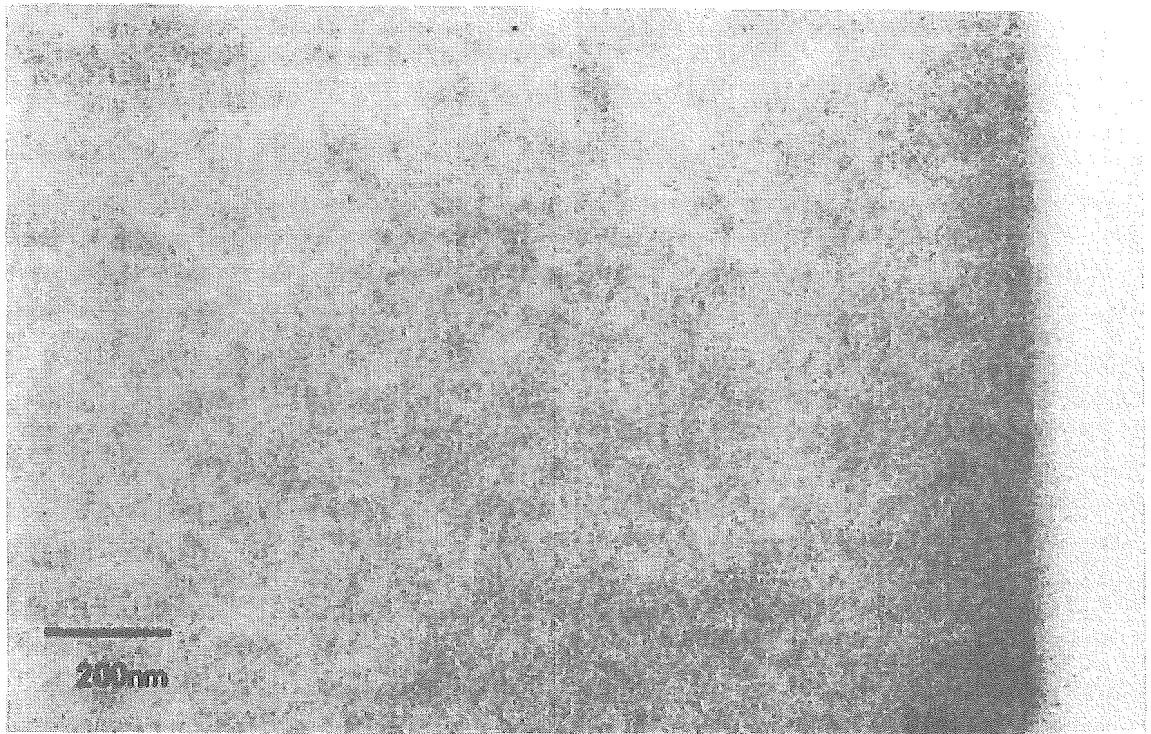


図 4. 「高圧蒸気滅菌」の断面 TEM 写真

上段：PMMA 包埋超薄切片法

下段：RuO₄ 染色凍結超薄切片法

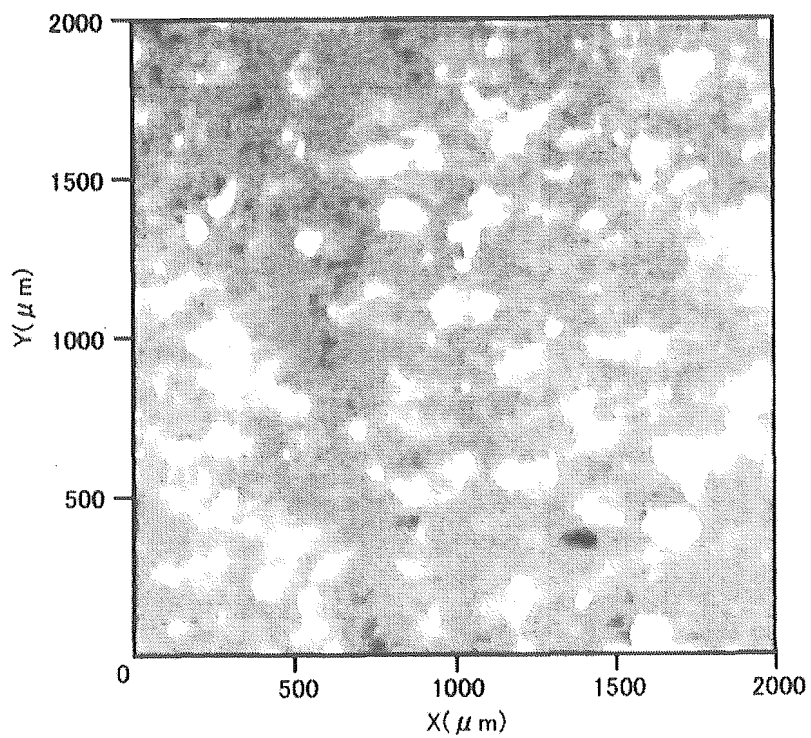
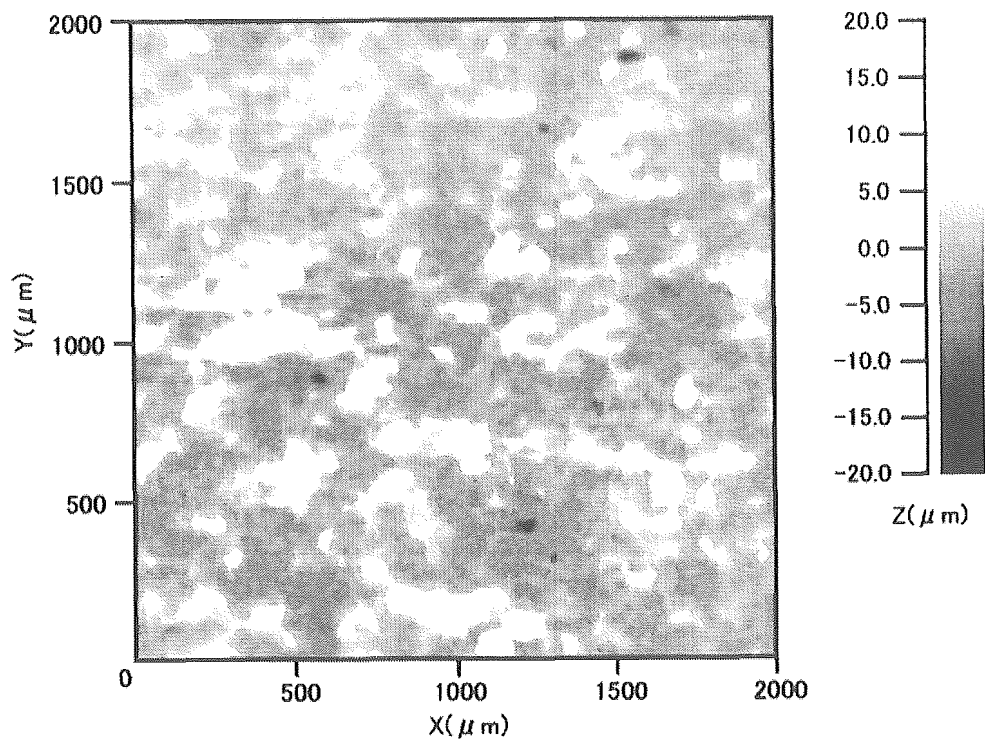


図 5. 3次元表面粗さ測定結果 (高さ像)

上段：未滅菌

下段： γ 線滅菌