

Gamma線 照射에 의한 醫療製品の 滅菌研究

鄭海元·鄭文植·*文錫享

서울大學校 保健大學院, *韓國原子力研究所

A Study on Sterilization of Medical Products by Gamma-irradiation.

Hai Won Chung, Moon Shik Zong, *Philip. S. Moon.

School of Public Health, Seoul National University. *Korea Atomic Energy Research Institute.

Abstract

Biological safety, physico-chemical and microbiological experiments were carried out in order to study the possibility of radiation sterilization on medical products, such as polyethylene and polystyrene bottles, gauze sponges and surgical silk suture.

Results are as follows:

1. Biological test on plastic samples as to acute systemic toxicity, eye irritation, skin irritation, pyrogen, haemolysis showed satisfactory results.

But physico-chemically, the oxidizable matter, nonvolatile residues, residue on ignition seemed to be increased slightly in irradiated samples, though the experimental results were within the range of U.S.P. 19, N.F. and K.P. III.

2. After irradiation, both plastic and gauze sponges showed considerable decrease in pH.
3. Most medical products were sterilized by 1.5 Mrad.

For the sterilization of the surgical silk suture, 4.5 Mrad is required due to its radiation resistant micro-organisms.

4. Biologically, total dose of 2.5 Mrad was safe enough to sterilize the medical products, and physico-chemically the results are acceptable according to U.S.P. 19 and K.P. III.

However, better results may be expected when the quality of material and additives are improved.

I. 緒 論

醫療製品中에는 微生物에 의한 患者의 二次感染을 防止하기 爲해서 完全滅菌을 要하는 境遇가 많다.

製品에 따라서는 耐熱性이 弱해서 通常의인 加熱滅菌法으로서는 滅菌이 困難하든지, 또는 滅菌後 材質의 變化를 招來하는 等の 問題點이 있는 境遇도 많다. 大量滅菌時 現在까지 主로 使用되고 있는 滅菌法으로서는 高壓蒸氣 滅菌法과 ethylene oxide에 의한 gas滅菌法을 들 수 있다.

高壓蒸氣滅菌時에는 높은 溫度와 壓力이 必要하므로 plastic製品 等の 耐熱性이 弱한 製品에 對해 甚한 損

傷을 입혀서, 醫療用品으로서의 使用을 不可能하게 한다. gas滅菌法은 값이 高價이며, 낮은 浸透력과 殘留 gas의 突然變異誘發¹⁾, 溶血現象²⁾ 等の 有毒性 그리고 殘留 gas除去時 通風 過程에서의 再汚染可能性 等の 問題點 때문에 이의 使用에는 많은 注意를 要하게 된다³⁾

電離放射線을 利用하는 放射線滅菌法은 熱을 加하지 않는 冷滅菌法으로서 1956年 “호주”에서 腸線縫合糸를 滅菌하기 爲해 使用된 以來, 많은 分野에서 研究가 進行되어 大單位 放射線照射施設이 設置된 世界의 30여 개 國家에서 이의 利用이 增加趨勢에 있으며⁴⁾ 우리나라에서도 1975년에 100 KCi ⁶⁰Co照射施設이 導入되었고 1977년에 改正된 大韓藥典 改正 3版⁵⁾에서는 放射線

滅菌法을 정식 滅菌法으로 採擇하고 있다. 放射線滅菌法은 放射線의 높은 透過性으로 完全包裝後의 滅菌이 可能하기 때문에 包裝過程에서의 二次的인 微生物의 汚染을 防止할 수 있으므로, 使用하기 爲해 包裝을 閉封하기 前에는 絶對로 汚染의 防止를 保證할 수 있게 되어 1回用 醫療製品들인 plastic製品이나 手術用장갑 手術用縫合絲, gauze, 脫脂綿 등의 滅菌에 많이 利用되고 있다.⁶⁾ 醫療製品에서 많이 使用되는 plastic으로서는 polyethylene, polystyrene, polyvinyl-chloride, polypropylene, polyester 等等 多樣하며 이들의 放射線에 依한 材質變化에 對해서는 많이 알려져 있다.⁷⁾

Plastic容器는 採血瓶, 輸液set, 注射液容器, 眼藥瓶, 一回用注射器 등의 여러 用途로 使用되고 있으며, 이들에 對한 規格 및 品質基準에 對해서는 美國의 United State Pharmacopeia 19⁸⁾ 및 National Formulary 14⁹⁾의 plastic 容器試驗法, 日本의 日本藥局方 (JP9)¹⁰⁾의 수액用 plastic容器試驗法, 우리나라 大韓藥典(K.P.Ⅲ)의 輸液用 plastic容器試驗法에 制定되어 있다.

이들 plastic 製品들의 放射線滅菌에 對해서는 輸液set에 關한 研究¹²⁾, 一回用注射器에 關한 研究¹³⁾, Tygon tubing에 關한 研究¹⁴⁾ 등에서 利用可能性이 研究되었고 特히 容器中에 溶液을 넣은채 直接 放射線을 照射하여 그의 生物學的, 物理化學的 實驗을 통해 利用可能性을 研究한 結果^{15,16)}도 있다.

이들의 研究를 보면 放射線의 滅菌效果는 特別히 放射線에 아주 抵抗性인 菌株¹⁷⁾ 등이 多量으로 있는 境遇를 除外하고는 放射線照射線量 2.5Mard~4.5Mard에서 거의 完全하게 되나 線量이 增加함에 따라 材質의 變化를 가져와서 P.V.C.의 境遇처럼 強酸이 生成되어 pH의 低下 등의 問題가 있는 境遇도 있으나 大部分의 境遇는 滿足할만한 狀態라고 報告⁹⁾하고 있다. 本實驗에서는 plastic製品中 國產 polyethylene과 polystyrene이 主材質인 眼藥瓶을 對象으로 하였으나 이들 材質의 容器가 眼藥瓶外의 여러 다른 用途로서 使用될 수 있기 때문에 N.F.14에 記載된 眼藥瓶試驗 項目外에 U.S.P.19, J.P.8, K.P.Ⅲ, 等に 記載된 生物學的 試驗項目인 發熱性物質試驗, 急性毒性試驗, 無菌試驗, 溶血試驗, 皮膚反應試驗等과 物理化學的 試驗項目인 溶出物試驗中 KMnO₄, 還元性物質, 重金屬, PH, 蒸發殘留物 등을 試驗하였다.

또한 gauze, 生理處理用 tampon等, 綿製品를 製造會社別로 收去하여 純度試驗을 試驗하였으며, 製品에 最初汚染된 一般細菌數 測定과 汚染菌의 放射線 感受性 實驗을 하였다.

II. 材料 및 方法

1. 實驗材料

1) Plastic容器

A社製品인 polyethylene容器와 B社製品인 polystyrene容器를 使用하였다.

Polyethylene容器는 容量 10ml, 길이 5cm, 두께 0.6 mm, 무게 2.3g의 圓筒型이며, polystyrene容器는 容量 9ml, 길이 5cm, 두께 0.6mm, 무게 2.3g의 橢圓型이다. 各種類別로 約 500個의 製品이 使用되었으며 各會社로부터 任意로 蒐集하였다.

2) 綿製品과 手術用 絹製縫合絲

綿製品인 gauze sponge는 B.C.D의 3個會社製品(4 inch×4inch)을 使用하였으며, tampon은 A社제품(regular size), 그리고 手術用絹製縫合絲는 E社製品으로 各號數別로 蒐集하여 使用하였다.

3) 放射線 照射

100KCi ⁶⁰Co Irradiator를 利用하여 1×10⁴~5×10⁵ rad/hr의 dose rate로 常溫, 常壓下에서 全線量 2.5 Mard되게 照射하였고, 10KCi ⁶⁰Co Irradiator를 利用하여 1×10⁴~9.4×10⁴rad/hr의 dose rate로 全線量 0.5~4.5Mard되게 照射하였다.

2. 試料의 製造

1) Plastic容器

Plastic容器를 適當한 크기로 잘라 3次蒸溜水로 2回 洗滌하여 말린후 表面積 60cm²當 20ml의 滅菌된 生理食鹽水를 使用하여 滅菌된 pyrex容器안에서 70°C에서 24時間 溶出した 다음 室溫에서 冷却한 溶液을 生物學的 試驗을 爲해 使用하였으며 化學的 實驗時에는 3次蒸溜水를 生理食鹽水 代身 加하여 實驗하였다.^{8,9)}

2) 綿 製品

Gauze 20g을 취해 蒸溜水 500ml에 넣고 끓인 다음 이를 유리막대로 눌러 浸出液을 받고 다시 끓는물 250 ml로 두번 gauze를 씻어서 全體 浸出液을 1000ml로 하여 이中 400ml를 취하여 蒸發濃縮해서 殘留物을 測定한다.^{5,8)}

3. 生物學的 實驗

放射線에 依한 毒性物質의 生成與否를 보기 위해 다음의 實驗을 하였다.

1) 急性毒性 試驗

各 試料當 무게 17~23g인 10마리의 mouse를 사용하였으며 空試驗液試驗을 爲해서는 5마리의 mouse를 使用하였다.

各 mouse當 1ml씩의 試料液을 靜脈注射하여 0, 4, 24, 48, 72, 96, 120 時間後에 致死與否를 觀察하였다.^{5,8,9)}

2) 皮膚反應試驗

토끼의 등털을 깎은 다음 척추를 中心으로 左側에 試料溶液을 10個所, 右側에 空試驗液인 生理食鹽水를 5個所에 各各 0.2ml씩 皮下注射하였다.

注射後 24, 48, 72 時間後에 紅斑, 浮腫, 出血 等の 生成與否를 觀察하였다.^{8,9)}

3) 溶血試驗

Lawrence 等(1972)¹⁸⁾의 方法에 依해 施行하였다. 普通의 生理食鹽水를 negative control로 그리고 生理食鹽水에 1% sodium carbonate를 加한 溶液을 positive control로 使用하였다. 이 溶液은 100%의 溶血反應을 나타낸다.

各 試料溶液 10ml씩을 各各 16×150mm의 試驗管에 넣고 一定溫度를 維持시켜 주기 爲해 37°C에서 30分間 處理한 다음 抗凝固劑로서 sodium citrate를 處理한 토끼의 血液 0.2ml씩을 加한다.

다시 37°C에서 1時間 放置한 後 遠心分離하여(1000 g, Sorval) 그 上澄液을 조심히 spectrophotometer (Beckman DU.2)에 옮겨 540mm의 波長에서 optical density를 測定한다.

溶血되는 率은 다음 式에 依해 求해진다.

Percent haemolysis

$$= \frac{\text{absorbance of test sample} - \text{absorbance of negative control}}{\text{absorbance of positive control}} \times 10$$

4) Exe irritation test

試料溶液 0.2ml를 토끼의 한쪽눈에 그리고 다른쪽눈에 空試驗液으로서 生理食鹽水를 넣은 다음 24, 48, 72時間後 異常與否를 觀察하였다.⁹⁾

5) 發熱性物質試驗

무게 1.8kg 以上の 健康한 兔토끼를 試料當 3마리씩 使用하여 體重 1kg當 10ml씩의 試料溶液을 靜脈注射하였다. 注射前 24, 2, 1時間前等 3回 그리고 注射後 1時間 間隔으로 3回 體溫을 測定하였으며^{5,9)} 使用한 體溫計는 Telethermometer (Yellow spring instrument Co. MDL 43 TA, Temp. range 20~44°C)이다.

4. 物理化學的 試驗

放射線에 依한 材質成分의 變化를 보기 爲해 아래의 實驗을 施行하였다.

1) 과당간산카리 環元性物質

20ml의 試料溶液에 20ml의 potassium permanganate 와 0.8ml의 2N 黃酸을 가한 다음 6分間 加熱하여 25°C로 식히고 여기에 1ml의 10% KI溶液을 加한 後 0.01N sodium thiosulfate로 適定하였다.^{5,9)}(지시약은 澱粉試液)

2) 蒸發 殘留物

試料 50ml을 사기도가니에 넣고 蒸發 시킨다음 105°C에서 2時間 乾燥시킨다음 dessicator안에서 放冷한후 무게를 測定하였다.^{8,9)} 使用한 balance는 Mettler type M5이다.

3) 強熱殘分

4~2)의 殘留物에 진한 黃酸 0.5ml를 加하고 強熱한 다음 다시 500°C에서 1時間 強熱하여 放冷한後 무게를 測定하였다.^{8,9)}

4) pH

日製 T.O.A pH meter HM-7B로서 測定하였다.

5) 重金屬

試料 20ml를 50ml의 比色管에 넣고 2ml의 acetic acid와 3ml의 蒸溜水를 넣는다. 標準試液은 20ml의 蒸溜水를 넣고 2.0ml의 acetic acid, 2.5ml의 標準 鈉溶液(10μg/ml) 그리고 증류수 0.5ml를 넣은 것으로 한다.

위의 試液을 넣은 比色管에 sodium sulfide(Na₂S)溶液 한방울을 넣고 10分間 放置한 다음 白色背景下에서 發色程度를 比較한다.^{5,9)}

6) 外觀

색깔의 變化, 物理的인 變化 等を 肉眼으로 觀察하였다.

5. 微生物實驗

微生物에 對한 放射線의 滅菌效果를 보기 爲해 다음 의 實驗을 施行하였다.

1) 滅菌前 汚染菌數 測定

(1) Plastic容器

Cook等(1967)¹⁹⁾의 方法에 準해서 實驗하였다. 滅菌된 生理食鹽水+0.1% Tween 80 30ml를 包含하는 試驗管에 試料 1個씩을 넣고 30分 程度 흔들어 준다음 이中 10ml를 취해 滅菌 petri dish에 加한 다음, 미리 50°C로 녹인 soybean casein digest agar(成分이 2배로 增強된) 10ml를 加한 후, 섞이기 전에 굳지 않도록 잘 흔들어 준다. 40分間 乾燥시키고 35°C에 培養해서 24~48時間後에 나타나는 菌落數를 觀察하였다. 이때의 모든 操作은 두 배씩하였으며 따로 培地를 취하여 培地의 滅菌與否를 確認하였다.

(2) 綿製品과 手術用絹製縫合絲

A.P.H.A. 發行의 standard method¹⁹⁾에 依據 實施하였다. 試料 1g을 취해 滅菌된 生理食鹽水를 넣고 30分間 세게 흔든다음 該液을 10倍 희석법에 依해 24~48時間後에 나타나는 菌落數를 測定하였다.

2) 無菌試驗

1.0Mrad, 1.5Mrad, 2.5Mrad 放射線 照射한 試料製

品中 20個는 fluid thioglycollate medium에 20個는 tryptic soy broth에 넣고 各各 35°C와 25°C에서 14日間 培養하여 菌成長與否를 觀察하였다.

實驗過程에서 培地가 菌 發育에 適當한가를 檢定하기 爲해서 *Bacillus subtilis*와 *Candida albicans*를 接種하여 7日間 培養하여 成長與否를 觀察하였으며 또한 培地의 滅菌與否를 確認하기 爲해 7日間 培養하여 觀察하였다.⁸⁾

3) 細菌의 放射線 感受性實驗

醫療製品으로부터 分離한 細菌을 Tanabe等(1971)²⁰⁾의 disc-in-bag method에 準하여 菌의 disc를 만들어 各 線量別로 放射線 照射後 生存率을 表示하여 比較하였다. 即 細菌을 nutrient agar培地에서 37°C에서 24時間 培養後 이 菌을 ぬ어 모아서 2×10^8 /ml의 濃度로 만들어 3回遠心沈澱(10,000rpm, 10分, Sorvall RC-5)시킨다. 胞子를 形成하는 菌은 80°C에서 10分間 處理하여 胞子만을 얻으며 胞子를 形成않는 菌은 그대로 하

여 serum broth (nutrient broth 10ml, glucose 0.1g, serum 0.5ml)에 懸濁시켜 polyethylene film 위에 0.05 ml씩 떨어뜨린 다음 dessicator에서 24時間 乾燥시킨후 이를 放射線 照射하였다.

Ⅲ. 成績 및 考按

Plastic製品에 對한 急性毒性試驗은 表 1에서 보는바에 같이 放射線 照射된 것과 안된것 모두 陰性으로 나타나 mouse의 死亡이나 特別한 變化等을 觀察하지 못하였다. 또한 表 2에서와 같이 皮膚反應試驗에서도 浮腫이나 紅斑等の 出血을 發見하지 못하였다.

Eye irritation test도 表 3에서와 같이 모두 陰性으로 나타났다.

Nazly Hilmy 等(1975)¹⁵⁾은 polyethylene이 材質인 plastic容器를 實驗하였는데 plastic容器에 生理食鹽水를 넣고 放射線 照射한 것과 plastic容器만을 放射線 照射하여 實驗한 結果 2.5Mrad와 5Mrad의 線量에서 모

Table 1. Systemic injection test

Samples	Treatment	No. of mice	Mortality rate after injection					Visual change in mice
			0hr	24hr	48hr	72hr	96hr	
Polyethylene	Control	10	—	—	—	—	—	—
	Irradiated(2.5Mrad)	10	—	—	—	—	—	—
Polystyrene	Control	10	—	—	—	—	—	—
	Irradiated(2.5Mrad)	10	—	—	—	—	—	—

Table 2. Skin-irritation test

Samples	Treatment	No. of rabbits	Erythema			Edema		
			24hr	48hr	72hr	24hr	48hr	72hr
Polyethylene	Control	3	—	—	—	—	—	—
	Irradiated(2.5Mrad)	3	—	—	—	—	—	—
Polystyrene	Control	3	—	—	—	—	—	—
	Irradiated(2.5Mrad)	3	—	—	—	—	—	—

Observed after 24, 48, 72 hours after having been injected.

Table 3. Eye-irritation test.

Sample	Treatment	No. of rabbits	24hr	48hr	72hr
Polyethylene	Control	3	—	—	—
	Irradiated (2.5Mrad)	3	—	—	—
Polystyrene	Control	3	—	—	—
	Irradiated(2.5Mrad)	3	—	—	—

Observed after 24, 48, 72 hours after having been injected.

두 陰性으로 나타났다고 報告하고 있다.

Ogg(1967)²¹⁾는 polystyrene이 材質인 plastic 注射器에 生理食鹽水를 注入시켜 2.5Mrad의 放射線 照射後에 사람의 눈에 處理를 해도 毒性을 發見할 수 없었다고 報告하고 있으며, Berry等(1965)²²⁾은 polystyrene이 材質인 petri dish에 2.5Mrad에서 10Mrad까지 放射線 照射를 한 結果 7.5Mrad까지는 動物細胞의 培養實驗에서 전혀 毒性을 나타내지 않았다고 報告하고 있다. 또한 Moore(1968)¹⁶⁾도 polyethylene ampoule에 生理食鹽水를 넣고 25Mrad의 放射線 照射를 한 後에 實驗한 結果 毒性生成을 볼 수 없었다고 말하고 있다.

Table 4. Haemolysis test

Samples	Treatment	Haemolysis %
Polyethylene	Control	0
	Irradiated (2.5Mrad)	0
Polystyrene	Control	21.8
	Irradiated (2.5Mrad)	22.1

即 2.5Mrad의 放射線量에서는 polyethylene과 polystyrene의 境遇 빈 容器만을 照射하거나 容器에 生理食鹽水를 넣고 照射하거나 毒性物質을 生成하지 않는다는 것을 알 수 있다.

溶血試驗은 表 4와 같은데 polyethylene의 境遇에는 陰性으로 나타났으나 polystyrene의 境遇에는 放射線 處理된 것은 22.1%, 對照群에서는 21.8%의 溶血現象을 나타내고 있다. 即 2.5Mrad의 放射線 照射로서 溶血되는 率의 增加는 거의 없으며 原來的 材質自體가 溶血反應을 나타낸다는 結果가 된다. 一般的으로 polystyrene은 그 化學構造內에 benzene 고리를 包含하고 있어서 放射線에 對해 매우 安定하므로 10Mrad의 放射線 照射에서도 變化가 없다고 알려져 있으며⁷⁾ 위의 結果는 生産過程에서 添加劑의 種類, 量이나 plastic의 純度에 따르는 粗惡品인 故담으로 溶血現象을 나타내는 것으로 生覺된다. 發熱性 物質 試驗은 表 5, 6에서 보는 바와 같다. polyethylene의 境遇 對照群의 體溫 上昇 合計는 0.1°C, 그리고 實驗群의 體溫 上昇 合計는 1.0°C로서 K.P.III, U.S.P가 定한 體溫 上昇 合計의 限界인 1.4°C 未滿으로 나타났다. Polystyrene의 境遇도 各 各 0.1°C, 0.4°C로서 역시 基準 限界未滿으로 나타내 發熱性 物質 試驗은 陰性으로 나타냄을 알 수 있었다. 이는 Nazly Hilmy(1975)¹⁵⁾, Moore¹⁶⁾(1968)의 實驗에서도 마찬가지이다. plastic製品의 物理化學的 實驗은 表 7에서 보는 바와 같다.

即 과망간산카리 環元性 物質은 polyethylene의 境遇 實驗群에서는 K.P.III에 定한 1ml를 超過함을 알 수 있

Table 5. Pyrogen test of polyethylene bottle

Sample	Weight of rabbit (kg)	Mean initial temperature(°C)	Temp. after being injected(hr)			Max. temp. (°C)	Temp. diff.(°C)	Summed response of difference in temp.
			1	2	3			
Control	2.1	39.0	38.9	39.0	39.0	39.0	0.0	0.1
	2.0	39.1	39.1	39.1	39.2	39.2	0.1	
	1.9	39.0	39.0	39.0	38.9	39.0	0.0	
Irradiated (2.5Mrad)	1.9	38.9	39.3	39.3	39.3	39.3	0.4	1.0
	1.8	38.7	38.8	38.9	39.0	39.0	0.3	
	1.9	38.9	39.2	39.1	39.1	39.2	0.3	

Table 6. Pyrogen test of polystyrene bottle

Sample	Weight of rabbit (kg)	Mean initial temperature(°C)	Temp. after being injected(hr)			Max. temp. (°C)	Temp. diff.(°C)	Summed response of difference in temp.
			1	2	3			
Control	1.96	39.1	38.9	39.0	39.1	39.1	0.0	0.1
	1.83	39.2	39.2	39.2	39.1	39.2	0.0	
	2.16	39.2	39.3	39.3	39.2	39.3	0.1	
Irradiated (2.5Mrad)	1.94	39.2	39.4	39.2	39.2	39.4	0.2	0.4
	1.98	39.0	39.2	38.9	38.9	39.2	0.2	
	1.90	39.1	39.1	39.1	39.1	39.1	0.0	

Table 7. Physico-chemical test of plastic samples

Sample	Treatment	Oxidizable matter a	Nonvolatile residue (mg)	Residue on ignition (mg)	pH
Polyethylene	Control	0.05	1.6	0.6	6.6
	Irradiated(2.5Mrad)	1.35	2.0	1.3	4.7
Polystyrene	Control	9.63	1.0	0.4	3.6
	Irradiated(2.5Mrad)	9.53	1.6	1.3	3.2

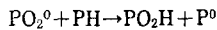
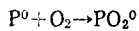
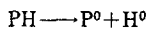
a: ml of 0.01N potassium permanganate consumed per 20ml sample.

으며 polystyrene의 境遇에는 對照群에서 限界値를 훨씬 상회하고 있고 오히려 放射線 照射에 依해 減少되는 傾向을 보여 주고 있다. 또한 蒸發殘留物과 強熱殘分의 量은 放射線 照射後 두 가지 製品에서 모두 약간 增加하는 傾向이나 無視할 程度이며, 실험군, 대조군 모두에서 U.S.P.가 定한 15mg과 5mg의 限界値에 모두 未達되고 있다.

pH는 放射線 照射에 依해 모두 낮아지고 있는데 polyethylene의 境遇는 6.4에서 4.7로, polystyrene의 境遇는 3.6에서 3.2로 떨어지는 傾向을 보여주고 있다.

이는 Nazly Hilmy(1975)¹⁵⁾와 Moore(1968)¹⁶⁾의 polyethylene實驗結果 6.12에서 5.0 또는 4.8 程度로 떨어지는 境遇와 비슷한 結果이며, Moore는 polyethylene이 放射線 照射에 依해서 非揮發性物質로서 酸性物質이 生成된다고 보며 이는 1~2ppm程度 存在한다고 報告하고 있다.

Chapiro(1975)²³⁾는 polymer가 放射線을 받으면 다음과 같은 反應을 나타낸다고 하였다.



即 polymer가 放射線에 依해 polymeric radicals(P⁰)와 水素 radical(H⁰)이 生成되며 P⁰는 酸素와 反應하여 PO₂⁰가 되며 이것이 다시 polymer와 反應하면 polymeric hydroperoxide(PO₂H)로서 存在할 수 있다고 하였다.

Hydroperoxide는 다음의 式에 依해서도 生成할 수 있다.

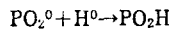


Table 8. Physico-chemical test of absorbent Gauze.

Manufacturer	pH		Water extract (mg)	
	Control	Irradiated	Control	Irradiated
A	6.38	4.50	9.30	16.2
B	9.60	8.35	6.0	11.0
C	4.80	4.00	13.0	19.4

即 이 hydroperoxide는 一部分가 酸性으로서 물에 溶解될 수 있다고 一般的으로 알려져 있다.

以上の 反應은 高分子인 cellulose가 主成分인 gauze等 綿製品인 境遇에서도 마찬가지로 일어날 수 있어서 表 8에서 처럼 pH의 低下를 볼 수 있다.

pH가 低下되는 또 다른 理由로서는 polymer製造時에 添加되는 添加劑의 影響도 生覺해 볼 수 있으며 이들 添加劑 등이 放射線에 依해 反應을 일으킬 可能性은 많다고 生覺된다.

放射線 照射後에 polyethylene은 약간의 黃色을 나타내며 polystyrene 原來 黃色을 띄고 있었는데 放射線 照射에 依해 더욱 짙은 黃色을 나타내었으며 약간의 냄새도 認知할 수 있었다. 그러나 Shri等(1973)⁷⁾은 polyethylene film과 容器에 2.5, 5, 10Mrad의 放射線 照射을 한 結果 전혀 색깔의 變化를 볼 수 없었고 약간의 냄새만을 確認했으며, 2.5Mrad 照射後의 200~800mm에서 吸收 spectrum을 觀察한 結果도 對照群과 거의 비슷하다고 報告하고 있다. 또한 polystyrene은 放射線에 對해 대단히 安定하여서 색깔의 變化를 볼 수 없다고 하였다.

純粹한 polyethylene film은 包裝材料로서 많이 使用되고 있는데 이 包裝材는 放射線 照射에 依해 약간의 냄새를 느낄 色의 變化는 없었던 것으로 보아 實驗에 使用된 plastic은 添加劑의 影響이거나 特히 polystyrene의 境遇는 最初에 添加된 發色劑 등이 放射에 依한 變化라고 生覺되어 진다. 重金屬의 量은 두가지 材質 모두 U.S.P.가 定한 標準 液의 濃度인 1ppm以下로서 2.5Mrad의 照射線量에서 安全하게 나타났다.

또한 綿製品인 gauze의 境遇도 表 8에서 보는 바와 같이 수용성 물질의 양은 U.S.P, K.P.가 規定한 20mg을 超過하지 않는다.

各 醫療製品의 一般細菌數는 表 9와 같다. gauze sponge, tampon等 綿製品은 plastic製品에 비해 훨씬 많이 汚染되어 있으며 特히 手術用絹製縫合絲의 境遇는 g當 10⁵~10⁶程度로 汚染되어 있음을 알 수 있다. 또한 製造會社別로 汚染菌數의 差異를 볼 수 있는데

Table 9. Pre-sterilization contamination of some medical products.

Sample	Manufacturer	Specification	Number of micro-organisms
Polyethylene bottle	A	10ml	less than 10/unit
Polystyrene bottle	B	10ml	less than 10/unit
Gauze sponges	B	4in × 4in	$2.9 \times 10^8/g$
Gauze sponges	C	10cm × 10cm	$9 \times 10^2/g$
Gauze sponges	D	4in × 4in	$1.6 \times 10^2/g$
Tampon	A	regular	$1.8 \times 10^8/unit$
Surgical silk suture	E	No. 3.	$2.4 \times 10^5/g$
		No. 4	$1 \times 10^6/g$

作業場의 衛生狀態나 處理工程의 差異에서 오는 結果로 生覺될 수 있으며 製品別 汚染菌數의 差異는 材質의 成分상 汚染菌의 定着可能與否와 生産過程에서 藥品處理나 加熱等 殺菌可能한 工程을 거치는가 등을 生覺해 볼 수 있다.

普通 먼지속에서 發見되는 微生物의 99%는 最初汚染菌數가 1이라던 2.5Mrad의 放射線 照射時 10^{-12} 의 safety margin을 가지게 되며¹⁷⁾ 위의 境遇 plastic製品의 境遇 10^{-11} , 그리고 綿製品의 境遇 10^{-9} 가 된다. 그러나 汚染菌의 數와 그들의 放射線抵抗性에 따라서 感受性의 差異가 있게 되는데 Darmady등(1961)²⁵⁾의 實驗을 보면 一定濃度の 細菌을 paper disc로 만들어 放射線 照射한 結果 放射線 抵抗性細菌인 Bacillus pumilus E-601은 2.5Mrad以下の 線量에서 滅菌되나 Staphylococcus aureus 등의 病原性 菌株를 包含하는 大部分의 菌株는 1.5Mrad 以下の 線量에서도 滅菌이 可能함을 알 수 있다. 그러나 Christensen等(1967)²⁴⁾은 空氣中에서 放射線抵抗性인 菌株를 多數 分離하여 이들이 多量存在할 때는 2.5Mrad의 線量으로서 滅菌이 困難하다고 報告하고 있다. 實際로 이들은 空氣中과 醫療製品들에서 放射線抵抗性 菌株를 多數 分離하였는데 가장 抵抗性이 강한 菌株로 알려진 Micrococcus radiodurans는 最初 10^8 으로 存在時 6Mrad 以上까지도 生存하며 本 實驗時 醫療用絹製縫合絲에서 分離한 細菌도 매우 강한 抵抗性을 나타내어 5Mrad까지도 生存함을 알 수 있었다.

그러나 이러한 放射線 抵抗性인 菌株는 全體 菌數의 1%를 넘지 않으며 이들은 大部分이 非病原性 菌株로 알려져 있다. 또한 實際에 있어서는 醫療製品이 10^3 이상으로 汚染되어 있는 境遇는 많지 않으며 또한 汚染菌이 放射線抵抗性 菌株만이 汚染되었다고 볼 수 없기 때문에 最初汚染菌數를 減少함으로써 滅菌線量を 훨씬 減少시킬 수도 있게 되는 것이다.

各 製品別로 1.5Mrad, 2.5Mrad, 4.5Mrad의 放射線

Table 10. Sterility test of irradiated samples

Sample	Manu- facture	Dose in Mrad		
		1.5	2.5	4.5
Polyethylene bottle	A	—	—	
Polystyrene bottle	B	—	—	
Gauze sponges	B	—	—	
Gauze sponges	C	—	—	
Gauze sponges	D	—	—	
Tampon	A	—	—	
Surgical silk suture	E	+	+	—

照射後 無菌試驗 結果를 보면 表 10과 같은데 1.5Mrad 以下の 線量에서도 거의 모든 製品이 滅菌되었음을 알 수 있으나 醫療用 絹製縫合絲의 境遇는 2.5Mrad의 線

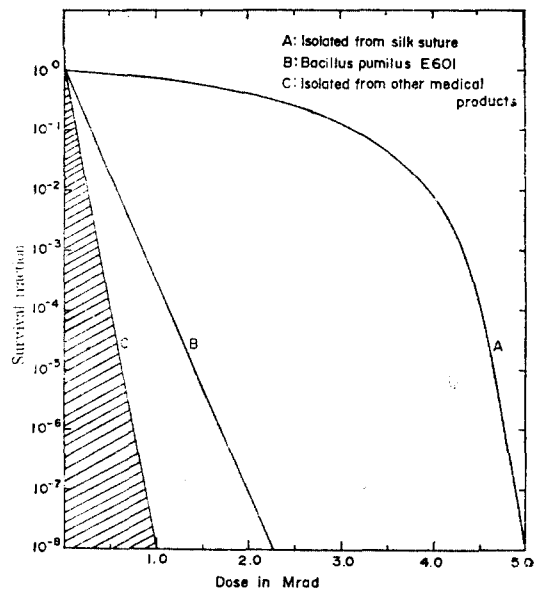


Fig. 1. Comparative radiation resistances of isolated micro-organisms.

量에서 滅菌되지 않고 4.5Mrad의 線量에서 滅菌되고 있다.

이는 醫療用絹製縫合絲에는 放射線 抵抗性인 菌株가 多數 存在하기 때문이며 이 菌株의 放射線 抵抗性은 그림 1에서 보는 바와 같다. 실제로 거의 모든 境遇에서는 2.5Mrad의 放射線量으로서 滅菌되기 때문에 美國을 비롯한 大部分의 國家에서는 이 線量を 滅菌線量으로 택하고 있으나 北歐 數個國에서 2.5~4.5Mrad까지를 滅菌線量으로 택하여 safety margin을 充分히 주는 경우도 있고 藥典에도 對象品目的 種類와 汚染菌에 따라 適切線量を 利用하라고 明示되어 있으므로 汚染菌數와 이들 菌의 抵抗性에 따라 線量の 調節이 必要하다.

IV. 總括 및 結論

Polyethylene과 polystyrene이 材質인 plastic 醫療製品과 綿製品, 그리고 手術用絹製縫合絲를 ^{60}Co gamma선 照射後, 그들의 生物學的 安定性試驗과 物理化學的인 變化를 U.S.P.19, N.F.14, B.P, K.P.III 등에 依해 實驗하였으며 最初汚染된 菌數의 測定과 이들의 放射線 感受性實驗을 하여 다음의 結果를 얻었다.

1. Plastic製品은 實驗群, 對照群 모두에서 生物學的 試驗인 急性毒性試驗, 皮膚反應試驗, 發熱性物質試驗 eye irritation test 등에서 滿足할 만한 結果를 얻었다.

溶血試驗에서는 polystyrene容器的 境遇 對照群에서 21.8% 實驗群에서 22.1%의 溶血現象을 나타내었으나 이는 原材質이 粗惡한 結果로서 放射線照射에 依한 毒性物質의 生成이라고 生覺되지 않는다. 또한 物理化學的 試驗에서는 放射線照射에 依해 溶出物의 pH의 低下, 着色, 냄새 등을 볼 수 있었으며 과망간산카리 還元性物質의 量이 增加하는 傾向을 보여주고 있다.

2. 綿製品의 境遇에도 放射線照射에 依해 溶出物의 pH의 低下, 水溶性物質의 量이 增加하는 傾向을 볼 수 있었다.

3. 醫療製品의 汚染菌數는 綿製品에서 g當 $10^2 \sim 10^3$ 程度이며 plastic製品은 容器當 10^2 未滿이나 手術用絹製縫合絲의 境遇는 g當 $10^5 \sim 10^6$ 程度로 상당히 높은 汚染度를 나타내었다.

4. 大部分의 製品은 1.5Mrad의 放射線照射로서 滅菌되었으나 絹製縫合絲의 境遇 4.5Mrad線量에서 滅菌되었으며 이는 放射線抵抗性菌株가 多數 存在하기 때문에 生覺된다.

5. 醫療製品으로부터 分離한 細菌은 10^8 으로 存在時 2.5Mrad의 放射線 照射로서 大部分 滅菌되나 몇가지 放射線抵抗菌株는 그 以上の 線量を 必要로 하는 境遇

가 있다.

6. 以上을 볼때 特別히 放射線 抵抗性 菌株가 多數 存在하는 境遇를 除外한 大部分의 製品은 2.5Mrad 放射線照射로서 充分히 滅菌目的을 이룰 수 있었으며 隨伴되는 材質의 變化로 因한 毒性物質生成等 安定性은 生物學的으로 滿足할 만하여 物理化學的인 實驗에서도 大部分 U.S.P. 等 藥典에 符合되나 生産時에 添加되는 添加劑의 量, 種類等 材質의 改善을 통해 더욱 좋은 結果를 받을 수 있을 것으로 期待된다.

參 考 文 獻

1. Ehrenberg, L., Hiesche, K.D., Osterman-golkar, S., Wennberg, I.; Evaluation of genetic risks of alkylating agent: Tissue doses in the mouse from air contaminated with ethylene oxide, mutation research 24, 83-103, 1974.
2. Charlesworth F.A.; Ethylene oxide residues in sterilized medical devices, Food & cosmetic Toxicology 14(1)61, 1976.
3. FDA issues guidelines for ETC Sterilization, Hospitals, 49(22) 81-2, 16 Nov. 1975.
4. Mukherjee, R.N, Yuan, H.C.; Factors involved in planning radiation sterilization practices and technology in the developing countries, and the agencies promotional role, Radiosterilization of medical products, IAEA, Vienna 415-430, 1975.
5. 보건사회부; 대한약전 제3 개정, 1977.
6. 砂田毅外 4人; 滅菌法, 消毒法 第4集, 文光堂 1975.
7. Shri, N.G.S. Gopal, Rajagopalan, S., Sharma, G.; Chemical effects of radiation on plastics and pharmaceuticals, ISOMED, Bombay, 105-147, 1973.
8. The United States Pharmacopeia(19th ed.), 1975.
9. The National Formulary(14th ed.), 1975.
10. 日本公定書協會; 日本藥局解設書(第九改正), 文光堂, 1976.
11. British Pharmacopoeia, 1973.
12. Emborg, C.; Equipment for preservation of blood and blood transfusion, Manual on Radiation Sterilization of medical and biological materials, IAEA, Vienna, 191-198, 1973.
13. Cook, A.M., Berry, R.J.; Pre-sterilization bacterial contamination on disposable hypodermic syringes, Radiosterilization of medical products, IAEA, Vienna, 295-308, 1967.

14. Alladine, M.F., Gibbons, J.R.P.; The use of tygon tubing sterilized by gamma radiation in Heart-Lung machines, Radiosterilization of medical product IAEA, Vienna, 285-288, 1967.
15. Nazly Hilmy, Sadjirun, S.; Polyethylene plastics as containers for water for injection and as materials for disposable medical devices sterilized by radiation, Radiosterilization of medical products, IAEA, Vienna, 145-157, 1975.
16. Moore, P.W.; Evaluation of polyethylene ampoules as containers for radiation sterilized solution, A. A.E.C./TM. 444, Australian Atomic Energy commission, Lucas Height, 1968.
17. Christensen, E.A.; Hygienic requirements, sterility criteria, and quality control, Manual on radiation sterilization of medical and biological materials, IAEA, Vienna, 131-152, 1972.
18. Lawrence, W.H., Dillingham, E.D., Turner, J.E., Autian, J.; Toxicity profile of chloroacetaldehyde, Journal of pharmaceutical science, Vol. 61, No. 1, 19-25, 1972.
19. American public health association; Standard methods for the examination of water and waste water, APHA, New York, 660-662, 1971.
20. Tanabe, S., Emborg, C., Nakano, K.; Biological indicator for radiosterilization of medical supplies and comparison of the microbiological efficiency of cobalt-60 plant, Radioisotope, Vol. 20, No. 10, 498-504, 1971.
21. Ogg, A.J.; Gamma ray sterilization in ophthalmology, Radiosterilization of medical product, IAEA, Vienna, 49-54, 1967.
22. Berry, R.J.; Hills, P.R., Trillwood, W., International journal of radiation biology, 9, 559, 1965.
23. Chapiro, A.; Mechanism of peroxidation of solid polymers as derived from the kinetics of the induced Graft copolymerization, Journal of polymer science, symposium No. 50, 181-188, 1975.
24. Christensen, E.A., Holm, N.W., Juul, F.A.; Radiosterilization of medical devices and supplies, radiosterilization of medical products, 265-283, IAEA, Vienna, 1967.
25. Darmady, E.M. Hughes, K.E.A., Burt, M.M., Freman, B.M., Powell, D.B.; Radiation sterilization, Journal of clinical pathology, 14, 55, 1961.