

放射線滅菌法과 개스滅菌法の 比較研究

鄭海元 · 劉永秀

韓國에너지 研究所

A Comparative Study of Radiation and Gas Sterilization.

Hai Won Chung, Young Soo Yoo.

Korea Advanced Energy Research Institute.

Abstract

Ethylene oxide gas has been used as a cold sterilant for heat-sensitive medical equipments and as a fumigant for food for more than 30 years, and it is used more widely than radiation although radiation sterilization has made significant inroads in recent years.

But according to recent studies of toxicities such as mutagenicity, haemolytic effect and possible carcinogenicity of Ethylene oxide (ETO) and its two main reaction products, Ethylene chlorohydrin (ETCH) and Ethylene glycol (ETG), Environmental Protection Agency in U.S.A. has suggested some regulations on residual gas in drug products and medical devices for human use.

The mutagenic activity of ETO compared with that of X-ray has an equivalency of 1 ppm/hr for ETO as compared to 20 mrad for X-ray, and one could suggest the present maximum allowable concentration for ETO (50 ppm) should be 400 times lower than the radiation standard (2.5 mrad/hr).

Although radiation sterilization has advantages of simplicity of operation and complete reliability, changes of physico-chemical properties with possible formation of toxic substances may occur.

It is therefore necessary to make some regulations of our own for residual toxicities originated from each sterilization method.

I. 序 論

醫藥品, 醫療用具, 衛生用品 등의 醫療製品이나 食品容器, 食品 등에 대해서는 일정한 수준의 衛生清潔도가 요구되며 특히 醫療製品은 完全滅菌을 必要로 한다.

微生物을 일정한 수준으로 滅菌시키는 것을 消毒이라고 말하며, 完全히 殺菌하는 것을 滅菌이라고 부르는데, 과학의 발달과 더불어 많은 滅菌法이 開發되었다. 滅菌法은 대상製品의 特性에 따라 여러가지 方法이 있으며, 크게는 加熱滅菌法과 冷滅菌法의 두가지로 大別되는데 加熱滅菌法에는 高壓蒸氣滅菌法(Autoclave), 乾熱滅菌法(Dry heat), 間歇滅菌法이 一般

의므로 사용되며, 냉滅菌法에는 濾過滅菌法(Filtration), 개스나 化學藥劑을 利用하는 化學的滅菌法 그리고 放射線이나 紫外線을 使用하는 照射滅菌法이었다. 滅菌對象製品에 따라서는 플라스틱이나 고무製品等 耐熱性이 弱해서 一般的으로 널리 使用되어온 加熱滅菌法으로는 滅菌이 곤란하든지, 또는 滅菌後材質의 變化를 초래하는 경우가 있어서 滅菌에 적합하지 않은 경우가 많다. 熱을 加하지 않는 化學的滅菌法으로서 Ethylene Oxide(ETO)나 Propylene Oxide, formaldehyde가 使用되어 왔으며 특히 Ethylene Oxide가 主로 使用되어 왔다.

最近에는 放射線滅菌法이 各광을 받아서 世界 42 個國에서 使用하고 있으나 ETO의 使用에 比해서는 滅菌處理되는 量은 미미한 形편이다. Ethylene Oxide는 1859年 發見되었으나 1920年代에 들어와서 消毒劑나 燻蒸劑(Fumigant)로 使用되기 시작하였는데 Cotton¹⁾ 등이 殺蟲劑로서의 效果를 처음 報告한 이래 1922年과 1933년에는 ETO의 殺菌力에 對한 特許가 出願되었다. 그후 여러 微生物에 對한 ETO의 殺菌作用은 많이 研究되었으며 특히 2차대전중에는 美國에서 生物學戰에 對비한 殺菌劑로서의 效果를 研究함으로써 1940年 후반부터는 그의 價値가 많은 주의를 받게 되었다. 1952年에 醫療品의 滅菌劑로서의 ETO에 對한 研究가 Kaye²⁾에 의해 처음으로 發表되었고 이후로 ETO를 滅菌劑로서 使用하게 되었으며 많은 研究가 이 分野에서 進行되었다.^{3,4)}

ETO는 強力한 alkylating agent로서 生物體內的 核酸, Amino 酸 그리고 蛋白質의 nucleophilic group을 alkylation 시킴으로서 致死效果를 나타낸다. ETO의 作用은 溫度, 濕度, 개스의 濃度, 壓力, 滅菌時間等에 따라 크게 變化하기 때문에 滅菌工程에서 다른 滅菌法보다 많은 주의가 必要하며 특히 殘留개스 및 그의 主된 두가지 反應產物인 Ethylene chlorohydrin (ETCH)와 Ethylene glycol(ETG)의 有害性, 即 突然變異誘發性, 溶血性, 發癌性等이 크게 問題點으로 지적되어서 美國의 NIOSH(National Institute of Occupational Safety and Health)와 EPA에 依해 이에 對한 研究가 進行되고 있다. ETO 개스 使用을 놓고 美國에서는 環境廳(Environmental Protection Agency, EPA)과 개스滅菌事業者(Health Manufacturers Association, HIMA)간에 논쟁이 벌어지고 있다. EPA는 1978年 1월에 Ethylene Oxide 使用에 對한 規制案⁵⁾(rebuttable presumption)을 내놓아 그

의 使用에 對한 規定을 制定하겠다고 하였다. 여기에 對해 HIMA는 強力하게 反撥을 하며 1978年 5월에 反對案⁶⁾을 내놓았는데 ETO 使用時의 危險度(risk)는 利益(benefit)에 比해 적고, 또한 ETO가 現在까지 醫療製品의 大部分을 滅菌處理해 오고 있기 때문에 이의 使用을 전면 폐지하게 된다면 人類의 保健에 큰 악영향을 주게 된다고 주장하고 있고, 또 다른 反對의 理由로서 새로운 滅菌法이 채택된다면 이 滅菌法에 適合한 材質을 개발한다든지 이들의 生體實驗等 安全의 妥當性을 立證할 때는 엄청난 비용이 들기 때문에 ETO를 規制하기 위해 規定을 新設한다는 것은 부당하다는 반응을 나타냈다. 그럼에도 불구하고 EPA는 1978年 6월에 ETO와 그의 두가지 反應生成物인 ETCH와 ETG에 對한 規制案⁷⁾을 設定하여 提案하고 있다.

ETO와 함께 大量滅菌法으로 등장한 放射線滅菌法은 처음에는 食品保存을 위해 研究開發되었으며 이로 인해 1940年代에는 産業用電子加速裝置가 美國에서 開發되었다. 電子加速裝置는 透過力이 弱하기 때문에 주로 Co-60이나 Cs-137에서 나오는 gamma 線을 利用하며 1950年代 부터는 本格的인 實用化에 들어가서 1956년에는 美國의 Ethicon社에서 腸線縫合糸의 滅菌을 産業적으로 하기에 이르렀으며, 그후 放射線滅菌施設의 世界 여러곳에 設置되어 醫療製品이나 食品의 保存에 利用되고 있다.⁸⁾ 放射線滅菌 操作이 單純하고 높은 透過力으로 完全한 滅菌을 이룰수 있는데 滅菌時間만이 重要한 要素가 되며 滅菌前에 이미 包裝되어 있기 때문에 再汚染의 機會가 전혀 없으며 眞空이나 壓力의 變化가 없어서 包裝이 파괴될 염려가 없다. 또한 조사된 線량을 測定하기가 수월하기 때문에 언제나 滅菌效果를 確認할 수 있으며 滅菌劑의 流出入이 전혀 없고 거의 같은 條件下에서 滅菌이 可能하다. 또한 개스滅菌과는 달리 폭발의 위험이 없으며, 油價上昇에 따른 장래의 滅菌費用도 有利하게 될 전망이다. 그러나 滅菌對象製品의 材質에 따라서는 材質의 變化가 나타날수 있어서 物理的 性狀의 變化가 올수 있으며, 毒性物質이 生成될수 있는 可能性이 있고 放射線照射後 保存期間에 따른 製品의 老化 現象이 일어날 可能性이 많기 때문에 放射線滅菌에 適合한 材質을 선택하는 데에는 많은 研究가 必要하게 된다. 또한 初期施設投資가 ETO에 比해서 훨씬 많이 들게되고 放射線汚染에 對한 두려움 때문에 施設을 建立할 때에는 地域住民의 여론조사도 원칙적으로

先行되어야 하는 문제도 있다.

아직도 우리 나라에서는 國民의 保健意識이 낮아서 市販되는 醫療製品的 滅菌여부를 가리지 않고 구매하기 때문에, 그리고 滅菌에 드는 費用은 製品的 價格 上昇 要因이 되기 때문에 대체로 영세성을 띄고 있는 製造業者들의 滅菌에 대한 관심은 별로 크지 않다고 생각되나 앞으로 경제성장에 따른 保健意識의 增大와 더불어 外國으로의 輸出을 爲해 大量滅菌施設의 導入, 利用이 예상된다.

本研究는 放射線滅菌法과 ETO滅菌法에 關한 國內外的 研究結果를 微生物學的 面, 安全性, 經濟性等의 觀點에서 考察하여 比較하고자 한다.

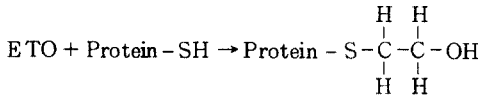
II. 滅菌法의 比較

1. 滅菌法의 一般의 特性

가. 滅菌機作

1) ETO 개스滅菌法

Ethylene oxide는 強力한 alkylating agent로서 生物體內的 核酸, amino酸, 그리고 蛋白質의 親核性group(nucleophilic group)을 alkylation 시킴으로써 致死效果를 나타낸다. ETO는 purin과 pyrimidine 염기의 nitrogen과 作用하며 아미노산, 蛋白質의 amino group과 carboxyl group 과도 反應한다.⁴⁾



2) 放射線滅菌法

放射線에 의한 細胞의 致死效果는 다음의 두가지 概念으로서 說明되는데 直接作用說이 그 첫번째로서 細胞 또는 그밖의 組織內的 有機物이 放射線에 의하여 直接 構造의 變化나 그 機能을 잃게되어 直接效果를 나타낸다는 것이며, 두번째는 放射線에 의해 細胞內的 內容物인 水分이나 기타 다른 物質들이 反應하여 Free radical과 活性化된 分子들이 間接적으로 生成되어 細胞의 損傷을 가져온다는 說인데 실제로는 두번째의 間接作用說이 더욱 큰 效果를 나타낸다.⁹⁾

나. 生存曲線^{9, 10)}

微生物을 滅菌시키는 過程은 放射線滅菌의 경우 線量-生存曲線으로 나타내며 熱이나 개스滅菌法의 경우에는 時間-生存曲線으로 나타낼 수 있다. 生存曲線은 指數的으로 나타내어지며 放射線量의 增加에 따른 微生物의 減少曲線은 다음과 같이 表示되어진다.

$$-\frac{dN}{dD} = KN$$

$$N = N_0 e^{-KD}$$

여기서 N_0 : 最初에 生存한 生物의 數.

N : 線量 D 를 照射後에 살아남은 生物의 數

K : 比例常數

즉 一定線量 D 照射後 N_0 였던 微生物數는 N 만큼 生存하게 된다.

이를 다시 쓰면

$$S = \frac{N}{N_0} = e^{-KD} \quad \ln S = -KD$$

즉 放射線量을 增加시킬수록 生存率은 급격히 떨어진다. 加熱滅菌法이나 개스滅菌法에서는 $N = N_0 e^{-KT}$ (T : 滅菌時間)으로 나타내어서, 加熱滅菌法의 경우 使用되는 溫度, 그리고 개스滅菌에 있어서 개스의 濃度가 一定한 경우 生存率은 滅菌時間에 比例하는 것을 알 수 있다.

微生物의 種類에 따라 感受性이나 개스 또는 熱에 대한 感受性이 各各 다르며 이러한 感受性을 나타내기 위해 D_{10} 이라는 單位를 주로 使用하게 되는데 그림 1⁹⁾에서 보는바와 같이 90% 致死線量를 나타낸다.

一般的으로 滅菌效果를 보기 위하여 Inactivation factor (IF)라는 單位를 使用하는데 放射線滅菌의 경우는 $IF = 10^{2.303}$ 으로 나타내어지며 개스滅菌이나 熱滅菌에서는 $IF = 10^{2.303}$ 으로 나타내어진다. 보통 放射線의 경우 IF 는 $10^{50} \sim 10^{175}$ 程度가 되며, 高壓 蒸氣滅菌法의 경우 $10^{15} \sim 10^{20}$, 그리고 ETO 개스

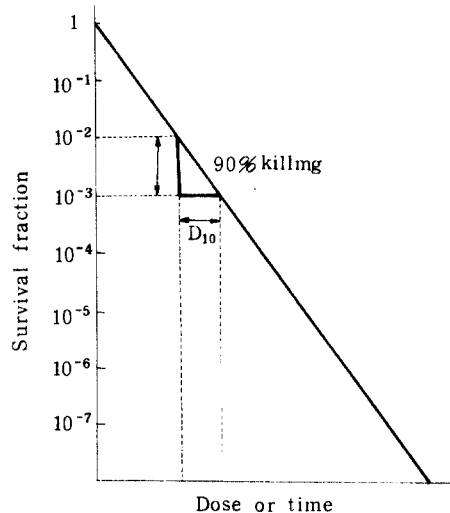


Fig. 1. Survival curve

경우 10^9 정도라고 알려져 있으므로 放射線滅菌의 경우 他滅菌法보다 훨씬 높은 IF를 가지고 있다.¹¹⁾

2. 滅菌에 影響을 미치는 要因

가. 개스滅菌法

Ethylene oxide는 無色 可燃性의 氣體로서 순수한 개스는 폭발성이 높기 때문에 실제 滅菌에 使用할 때는 주로 CO₂나 dichlorodifluoromethane 와의 混合 개스로 使用한다. ETO개스 滅菌時에 影響을 미치는 要因으로서 重要한 것은 개스의 濃度, 滅菌時間, 溫度 濕度, 壓力等을 들수 있으며 다음으로는 微生物의 乾燥狀態, 개스와 水蒸氣의 擴散速度, 包裝狀態等이 考慮되어야 한다.

1) 微生物 種에 따른 差異

一般的으로 細菌의 胞子는 營養形(vegetative)보다 化學滅菌劑에 대한 抵抗性이 매우 큰것으로 알려져 있으나, 種類에 따라서 差異가 많이 나타난다. 表 1¹²⁾에서 보는바와 같이 胞子を 形成하는 細菌인 *Bacillus subtilis var. niger*는 ETO 개스에 대한 抵抗性이 매우 크며, 胞子を 形成하지 않으며 放射線에 대한 抵抗性이 큰 *Micrococcus radiodurans*와 *streptococcus faecalis*도 개스에 대한 抵抗性이 比較的 큰것으로 나타났다. ETO 개스에 대한 抵抗性은 *staphylococcus epidermidis*이 가장 큰것으로 報告되고 있으며, 이들의 개스에 대한 抵抗性은 그들의 乾燥狀態에

따라서도 크게 變化한다고 報告하고 있다.

2) 溫度效果

溫度에 따라 滅菌效果는 크게 變化해서 그림 2에서 보는 바와같이 *Bacillus subtilis var. niger*를 가지고 한 實驗結果를 보면 一定濕度(40%)와 一定한 개스 濃度(1,200mg/l)下에서는 溫度가 높을수록 滅菌効

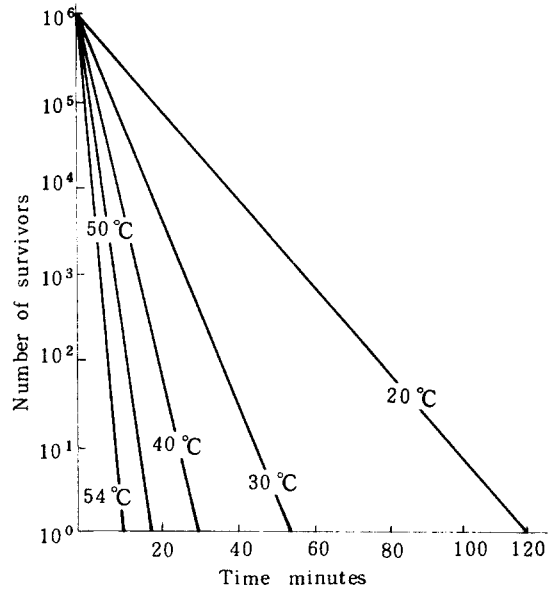


Fig. 2. Inactivation rates at various temperatures for *Bacillus subtilis var. niger* spores on paper strips in gaseous ethylene oxide at 1200 ml/liter and 40% relative humidity.

Table 1. Decimal reduction values of various sporeforming and nonsporeforming organisms exposed to ethylene Oxide

Organism	NHS ^b	HS ^c
<i>Bacillus subtilis var. niger</i> (Ft. Detrick)	6.66	4.30
<i>Clostridium sporogenes</i> (ATCC 3584)	3.67	3.30
<i>C. sporegenes</i> (ATCC 7955)	3.25	2.80
<i>B. stearothermophilus</i> (ATCC7953)	2.63	2.63
<i>B. pumilus</i> (ATCC 7061)	2.81	2.21
<i>Micrococcus radiodurans</i>	3.00	2.25
<i>M. phlei</i> (ATCC 11728)	2.40	1.40
<i>Streptococcus faecalis</i> (ATCC 349)	3.04	
<i>S. faecalis</i> (Ethicon F ₆)	3.75	
<i>S. faecalis</i> (Ethicon A ₂ I)	3.13	
<i>S. faecalis</i> (Ethicon Q ₁₂)	2.00	

a Values are expressed as D values at 54.4C and a concentration of ethylene oxide of 500 mg/liter.

b Nonhygroscopic surface.

c Hygroscopic surface.

果가 높아지는 것을 報告하고 있다.^{13, 20)} 常溫에서도 滅菌이 可能하지만 그 速度는 매우 느리며, 溫度의 上昇이 ETO 개스의 滅菌作用을 촉진시켜 주므로 一般의 49°~60°C의 溫度가 使用되고 있다.

3) 水分効果

水分은 ETO 개스滅菌에 있어서 필수적인 것으로 알려져 있으며,^{14, 15)} 滅菌되는 細菌自體의 水分의 量과 이 細菌을 둘러싸고 있는 環境內(microenvironment)의 水分의 含量이, 滅菌될 製品을 둘러싸는 環境內의 水分의 含量보다 훨씬 重要하다고 알려져 있다.^{16, 17)} 그러나 乾燥狀態인 細菌의 경우 滅菌되기가 어려우나 滅菌前 미리 加濕(75~98% 濕度)處理를 하게 되면 쉽게 滅菌할 수 있다고 報告하고 있다.¹⁶⁾ 또한 너무 높은 濕度는 개스가 회석되는 效果를 가져 오기 때문에 滅菌效果가 떨어지는 것으로 나타났으며 表2에서 보는 것처럼 50% 濕도가 가장 좋은 效果를 나타내는 것으로 報告되고 있다.¹⁶⁾ 또한 一定한 壓力과 溫度下에서는 개스의 濃도가 높을수록 滅菌效果가 높아지며 滅菌對象品の 材質에 따라 개스가 内部 깊숙히 침투될 수 있도록 壓力이 重要的 役割을 하게 된다.¹⁶⁾

나. 放射線滅菌

1) 微生物 種에 따른 差異

一般的으로 放射線에 대한 微生物의 抵抗性은 virus가 가장 크며, 그 다음으로 孢子를 形成하는 細菌(spore-forming bacteria), fungus, 孢子를 形成하지 않는 細菌(Vegetative bacteria)의 順으로 알려져 있다.^{18, 19, 20)} 그러나 微生物의 種類에 따라 放射線抵

抗性은 크게 差異가 나서 孢子를 形成하지 않는 細菌이 Micrococcus radiodurance, Streptococcus faecium 등은 매우 큰 放射線抵抗性을 나타내게 되며, 이들 感受性을 D₁₀으로 表示하면 表3과 같다.²¹⁾ Christensen²²⁾은 空氣中에서 매우 放射線抵抗性이 큰 菌珠인 Micrococcus radiodurance, Bacillus sphaericus, streptococcus faecium, Bacterium onitratum 등과 여러 種의 Micrococcus 種을 分離하여 報告하고 있으며 Matsuyama,²³⁾ 鄭²⁴⁾ 등도 매우 抵抗性이 큰 Micrococcus 種을 報告하고 있다. 같은 種類의 微生物이라도 그의 狀態에 따라서 感受性에 많은 差異가 있으며 外部環境要因에 따라서도 크게 變化한다.

2) 溫度效果

營養形細菌(Vegetative bacteria)은 冷凍狀態에서 放射線에 대한 抵抗性이 增大된다고 알려져 있으며 Pseudomonas, streptococcus faecium, E. coli B/r을 대상으로 한 實驗을 보면 -79°C의 冷凍狀態에서는 10°~13°C의 경우보다 크게 抵抗性이 增大되며²⁵⁾ S. typhimurin의 경우도 1.5倍의 抵抗性을 나타낸다.¹⁸⁾ 그러나 孢子를 形成하는 微生物인 Clostridium welchi, Bacillus pumilus E 601을 대상으로 한 實驗에서는 冷凍狀態에서도 抵抗性의 增加는 거의 없었다고 報告하고 있다.²⁶⁾ Grecz 등의 Clostridium botulinum을 가지고 한 實驗結果를 보면 0°C에서 가장 抵抗性이 弱하며 -20°C 以下에서 -196°C까지, 그리고 48°~80°C까지는 放射線에 대한 抵抗性이 增大된다고 報告하고 있으며 0°C 以下에서는 放射線에 의

Table 2. Decimal reduction values of *B. subtilis* var. *niger* spores exposed to various concentrations at various humidities and 54.4°C

Amt of ethylene oxide (mg/liter)	Decimal reduction values at relative ^a humidities of exposure									
	15%		30%		50%		60%		90%	
	NHS ^b	HS ^c	NHS	HS	NHS	HS	NHS	HS	NHS	HS
200	5.75	6.75	7.50	7.50	6.25	5.00	7.00	7.50	7.25	5.50
400	4.00	3.50	3.75	3.75	3.75	3.50	3.00	3.75	4.75	4.50
600	4.25	2.75	3.75	3.25	3.75	2.75	3.50	3.00	3.75	3.00
800	2.75	2.50	3.25	2.25	3.25	3.50	4.00	2.25	2.50	2.25
1,000	2.50	1.75	2.25	2.00	2.00	2.50	1.50	1.50	2.25	1.50
1,200	1.25	1.75	1.50	1.75	1.25	1.50	1.50	1.75	1.75	1.50

a Expressed in minutes as D values at 54.4C-specified concentration of ethylene oxide.

b Nonhygroscopic surface.

c Hygroscopic surface.

Table 3. Radiation Resistivities of Certain Biological Units

Species	D ₁₀ (Mrad)	Irradiation Menstruum
Anaerobic Spore Formers		
Clostridium botulinum		
Type A NCTC 7272	0.12	Water
Type A 36	0.33	Buffer
Type A 1192y	0.14	Water
Type B 213	0.11	Water
Type B 53	0.33	Buffer
Type D	0.22	Water
Type E Beluga	0.08	Water
Type E 16/63	0.16	Water
Type F	0.25	Water
Clostridium sporogenes		
PA 3679/S ₂	0.22	Water
NCTC 532	0.16	Water
Clostridium welchii		
Type A	0.12	Water
Type B	0.17	Water
Type C	0.18	Water
Type E	0.12	Water
Type F	0.20	Water
Clostridium tetani	0.24	Water
Aerobic Spore Formers		
Bacillus brevis	0.05	Buffer
Bacillus subtilis	0.06	Saline + 5% gelatin
Vegetative Bacteria		
Salmonella typhimurium	0.02	PO ₄ buffer
Escherichia coli	0.009	PO ₄ buffer
Pseudomonas species	0.003-0.006	PO ₄ buffer
Flavobacterium species	0.003-0.006	PO ₄ buffer
Lactobacillus brevis NCDO 110	0.12	PO ₄ buffer
Lactobacillus planterium NCDO 343	0.008	PO ₄ buffer
Staphylococcus aureus	0.02	PO ₄ buffer
Streptococcus faecium	0.28	Dry state
Micrococcus radiodurans R.	0.22	PO ₄ buffer
Micrococci (Smooth Strain 248)	0.52	Water
Micrococci (Rough Strain 249)	0.41	Water
Yeast		
Saccharomyces cerevisiae	0.05	Saline + 0.5% gelatin

4) 水分効果

여러 연구結果에서 乾燥狀態의 微生物이 溶液狀態의 微生物보다 放射線抵抗性이 크다고 報告하고 있는데 E. Coli 는 溶液狀態에서 D₃₇ 이 3.6krad 이고 乾燥狀態에서 12.4krad 로 報告하고 있으며³⁷⁾ Staphylococcus aureus 도 乾燥狀態에서 溶液狀態보다 더큰 放射線抵抗性을 나타낸다고 報告하고 있다.³⁸⁾

3. 安全性

가. 殘留개스의 毒性

ETO 개스滅菌法이 요즘을 주의를 받고 있는 것은 滅菌後 개스가 상당기간 殘留되어 毒性을 나타낼수 있기 때문이다. 또한 ETO는 chloride ion 과 反應하며 Ethylene chlorohydrin (ETCH) 과 Ethylene glycol (ETG) 를 生成하는데 이들도 毒性을 나타낸다. 表 5를 보면 몇가지 plastic 과 고무등은 ETO滅菌後 殘留된 개스를 表示하고 있는데 이는 壓力에 의해 그리고 時間이 경과함에 따라 除去되는 데 보통 包裝되어 있는 狀態이므로 除去하는데는 많은 時間이 必要하다. 殘留개스는 여러가지 plastic 을 使用한 實驗에서 보면 24時間 지나도 haemolysis 를 나타내었으며^{40~43)} 細胞培養實驗에서 細胞의 致死를 나타내었다고 報告하고 있다.⁴⁰⁾ 또한 rubber glove 에 殘留된 개스는 2,000ppm 以上일 때 사람의 손가락에 水泡를 誘發시키며⁴⁴⁾ Silicon rubber membrane oxygenator 는 滅菌直後 8,400ppm, 24時間後 1,000ppm 의 殘留개스濃度를 나타내어 rat 에서 系球體의 濾過機能과 sodium 의 再吸收率의 低下를 나타낸다.⁴⁵⁾

2) 突然變異誘發性

ETO의 突然變異誘發性에 대해서는 여러 研究結果

가 報告되고 있는데 prokaryote 나 eukaryotic 細胞에서 모두 突然變異를 確認하였다. Ethylene oxide 는 DNA 와 反應하여 guanosine 의 N-7 位置와 作用하며 N-7-hydroxy-ethylguanine 을 形成한다.⁴⁶⁾ Rat 를 使用한 實驗에서 보면 1,000ppm 의 ETO에 4時間 被曝되면 優性致死突然變異(dominant lethal mutation)을 일으키며 Salmonella typhimurium 을 使用한 實驗에서 base pair substitution 性 突然變異를 일으킨다고 報告되고 있다.⁴⁷⁾ ETO는 高等植物인 보리,⁴⁸⁾ 쌀⁴⁹⁾ 등과 초파리,⁵⁰⁾ Neurospora crassa⁵¹⁾ 에서도 突然變異를 誘發한다고 報告하고 있다. ETO가 發癌源으로 作用하는 가에 대해서는 아직 實驗的으로 證明되지는 않고 있지만, 이와 비슷한 구조를 가진 propylene oxide, propan-1, 3, epoxide ethylene sulfide, ethyleimine 은 發癌物質로 報告되고 있으며^{46, 52)} 또한 發癌性의 90%가 突然變異 誘發성과 關係가 있기 때문에⁵³⁾ 이에 대한 研究는 계속진행되고 있다. ETO 이외의 Ethylene chlorohydrin 과 Ethylene glycol 에 대해서도 그의 突然變異誘發性이 報告되어 있으나 ETO 보다는 약한 突然變異誘發源으로 作用한다고 알려져 있다.^{52, 7)}

3) 作業從事者에 對한 安全性

Ehrenberg 등(1974)⁴⁶⁾는 ETO의 遺傳障礙를 放射線障害 정도와 비교하였는데 사람에게 있어 1mM·h 의 ETO tissue dose는 80rad 의 low LET 放射線에 該當되며 ETO作業場에서 40h/wk 동안 5ppm 의 ETO를 받는 사람은 4rad-equivalent 에 該當하는 放射線을 生殖線에 받는셈이 된다고 하였다. 또한 ETO 개스는 감시하기가 힘들기 때문에 被曝程度를

Table 5. The amounts of ethylene oxide absorbed by different materials

Material	Amount, mg, of ethylene oxide absorbed/g of material
Polythene	2
PVC	19.2
Bakelite	Nil
Brown paper & board	6-10.4
Wood	18.4
Cotton wool	3.5-4
Rubbers (various)	5.5-15.2
Starch glove powder	10.5
French chalk	0.15
Sulphanilamide	0.8

Torulopsis candida	0.04	Saline + 0.5% gelatin
Molds		
Aspergillus niger	0.047	Saline + 0.5% gelatin
Penicillium notatum	0.02	Saline + 0.5% gelatin
Viruses		
Foot-mouth	1.3	Frozen at -60°C
Vaccinia	0.17	In vacuo

해 生成된 radical 이 擴散되지 못하기 때문에 방어효과가 나타나며 0°C 以上에서는 生成된 radical끼리의 再結合에 의해 방어효과가 나타난다고 說明하고 있다.^{27, 28)} 실제로 冷凍狀態에서는 酸素 효과가 크게 減少하기 때문에 放射線에 대한 방어효과가 나타난다.²⁵⁾

放射線照射後 熱處理效果에 대해서는 E. Coli, pen. exparisum, Sal. typhimurium, B. megaterium, B. subtilis 등을 사용한 實驗에서 殺菌作用의 上昇效果를 報告하고 있지만 Sal. typhimurium 과 B. subtilis 168은 放射線照射後의 加熱에서만 上昇作用을 報告하고, B. megaterium은 照射前後의 加熱에서 殺菌效果가 오히려 低下되었다고 報告하고 있다.²⁹⁾ Saccharomyces cerevisiae,³⁰⁾ Bacillus subtilis,³²⁾ Aspergillus flavirns³¹⁾ 등에서 放射線과 加熱의 上昇作用을 報告하고 있다. 실제로 菌珠에 따라 많은 差異가 나타난다고 報告하고 있다.

3) 酸素效果

酸素는 放射線損傷을 더욱 加增시킨다는 事實은 잘

알려져 있으며 salmonella를 가지고 한 實驗結果를 보면 表 4에서 보는 바와같이 酸素는 3倍의 損傷效果를 나타낸다.¹⁸⁾ 또한 Bacillus pumilus에서도 2倍의 差異를 나타낸다고 보고하고 있다.^{33, 34)} 酸素의 效果는 照射溫度와 關係없이 나타나며²⁵⁾ 이는 水分의 存在와도 큰 關係가 있다. 매우 큰 放射線抵抗性의 差異는 Bacillus megaterium을 사용한 實驗에서 볼 수 있는 酸素의 存在없이 放射線을 照射하고 그 直後 H₂S로 處理하면 放射線抵抗性이 커서 酸素의 存在없이 放射線照射後에 酸素에 露出된 경우보다 5倍나 큰 抵抗性을 나타낸다. 또한 이는 酸素下에서 放射線을 照射하고 그後에도 계속 酸素下에 露出된 경우보다는 15倍나 크다.³⁶⁾ 그러므로 酸素는 放射線照射中이나 照射後에 매우 重要한 作用을 하는 것을 나타낸다. 이러한 것은 放射線照射에 의해 高分子物質에 radical 이 生成되는데 酸素의 存在는 酸化性 分解를 촉진시키기 때문이라는 事實로 說明된다.³⁵⁾

Table 4. The D₁₀-Values (krad) for Various Serotypes of Salmonella Suspended in Phosphate Buffer

Media	<u>S. gallinarum</u>	<u>S. sentftenberg</u>	<u>S. typhimurium</u>	<u>S. paratyphi B</u>
Aerated	13.2 (12.3-14.3)	13.0 (12.7-13.3)	20.8 (19.1-22.9)	19.0 (17.0-21.5)
Non-aerated	13.2 (11.3-15.7)	12.9 (11.6-14.4)	17.7 (15.5-20.5)	17.1 (16.4-17.8)
Anoxic	36.1 (34.6-38.1)	38.9 (35.5-42.8)	61.9 (58.9-65.3)	65.9 (62.6-69.5)

95% confidence limits in brackets.

明確히 알기가 어렵고 또한 700ppm 아래에서는 냄새를 認知하기 어려운데 이 濃度는 世界各國의 MAC (Maximum acceptable Concentration)인 50ppm 보다 15 배나 된다.

ETO의 突然變異誘發能力은 1ppm/hour는 20mrad의 X-線과 비견할만 하다고 말하고 있으며 X-線의 最大許容線量이 2.5mrad/hr인 것을 생각하면 지금 정해진 ETO의 最大許容濃度인 50ppm은 이 基準의 400 배나 超過하게 된다는 結果라고 報告하고 있다.⁵⁴⁾ Ehrenberg等(1967)⁵⁵⁾은 ETO 개스工場의 作業從事者들로부터 lymphocyte의 染色體異狀等을 포함한 조직학적인 研究를 한 結果 ETO 개스에 露出된 사람들은 對照群보다 많은 數의 淋色球를 나타내었고 hemoglobin의 低下, 그리고 많은 染色體異狀을 나타낸다고 報告하고 있다.

4) 安全性管理對策

사람에게 利用되는 醫藥品이나 醫療用具에 대해 ETO가 滅菌劑로서 使用될 때의 安全性에 대해서는 美國의 1973年 11월에 나온 Federal Register (38 FR 25213)에 이미 警告文(notice)이 制定된바 있으며 FDA의 Ethylene oxide 評價委員會에서는 이 警告文에 대한 여러 資料를 入手하여 Ethylene oxide 使用에 대한 評價를 시작하였다. 그리하여 이 委員會에서는 이러한 資料를 모아 1975年 5월에 報告書(FDA Ethylene oxide review committee memorandum, May 30, 1975)를 作成하여서 Ethylene oxide와 그의 두 가지 反應產物인 Ethylene chlorohydrin과 Ethylene glycol에 대한 最大殘留限界를 設定하는 勸告案을 내

어 놓았다. 1977年 4월에는 Department of Health, Education, and welfares Committee(HEW)의 報告書에서는 ETO는 매우 有用한 化學物質이나 不幸하게도 突然變異誘發性을 가지고 있다고 報告하였으며, 이는 動物實驗結果 癌誘發源으로 作用하지는 않지만 계속적인 實驗이 이들의 發癌性에 대해 進行中이라고 報告하였다.

美國環境廳(EPA)은 이러한 HEW의 報告書와 다른 文獻等을 檢討한 後에 1978年 1월에 Federal Register(43 FR 3801)에 Notice of Rebuttable Presumption으로 提起하기에 이르렀다. 이는 EPA가 ETO 使用을 規制하기 위한 첫 움직임이며 이는 ETO를 殺菌劑로서의 使用을 禁止시키게 하는 結果를 가져올지도 모른다. ETO가 醫藥品이나 醫療用具 등에 대한 殺菌劑로서 使用되는 以外에 FDA의 食品添加物法에는 食品 등에 대한 微生物과 곤충을 구제하기 위한 熏蒸劑로서 設定되어 있기 때문에 이에 관해서는 별도로 Federal Register에 規定될 전망이다. 1978年 1월에 提起된 EPA의 rebuttable presumption에 대해 HIMA는 強力한 反발을 하였지만 EPA는 1978年 6월에 ETO와 그의 두가지 反應生成物인 ETCH와 ETG에 대한 사람과 動物에 使用되는 醫藥品과 사람에게 使用되는 醫療用品에서의 最大殘留物濃度와 醫藥品에 대한 最大一日被曝濃度를 設定하여 提案하였다.⁷⁾

즉 "Code of Federal Regulation"의 Title 21, Chap I를 다음과 같이 수정한다고 提案하였다. Part 221의 "Current Good Manufacturing Practice for finished pharmaceuticals"의 Subpart C에 ;211.70 條

Table 6. Maximum residue limit of drug product (unit : ppm)

Drug product	Ethylene oxide	Ethylene chlorohydrin	Ethylene glycol
Ophthalmics (for topical use)	10	20	60
Injections (including veterinary intramammary infusions)	10	10	20
Intrauterine device (containing a drug)	5	10	10
Surgical scrub sponges (containing a drug)	35	250	500
Hard gelatine capsule shells	35	10	35

項을, 그리고 part 821의 "Current Good Manufacturing Practice for medical devices :sterile devices"에 821,100 條項을 새로 삽입하여 最大殘留物限界, 一日最大被曝濃度を 明示하고자 하였다.

§ 211.70: Ethylene Oxide, Ethylene Chlorohydrin 그리고 Ethylene Glycol에 대한 最大殘留物限界(Maximum residue limit)와 一日最大被曝濃度(Maximum daily level of exposure)

㉔ 殘留物限界: 完製品 製造時에 殺菌劑로서 ETO가 사용된 아래 表 6에 기재된 藥品들에 대해 그의 構成物 또는 包裝容器는 包裝된 상태에서 檢査할때 다음의 殘留物限界를 초과해서는 안된다.

㉕ 各 藥品은 流通過程에서 明示한 限界를 유지하여야 한다.

㉖ 위의 ㉔, ㉕의 條件에 맞지 않는 어떤 藥品도 販賣될 수 없다.

d) 이 項에 열거된 藥品들의 製造業者는 Ethylene oxide가 藥品 그의 構成物 또는 包裝容器의 殺菌劑로서 사용되었을 때는 各製造工程에서의 殘留개스의 減少曲線(dissipation curve)을 작성하여야 한다.

㉗ 使用하기 前에 再分配 또는 稀釋되는 藥品들은 再分配 또는 稀釋된 상태에서 ㉔項의 限界에 不합되어야 한다.

㉘ ㉔項에 明示된 藥品들의 Ethylene oxide와 그의 反應生成物의 殘留量에 대한 一日最大被曝濃度は (藥品의 勸告 또는 認可된 標識로 사용하는 條件下에서) 다음의 3가지 限界를 초과해서는 안된다.

Ethylene oxide : 30ug /kg/day/ 30days

Ethylene chlorohydrin : 15ug /kg/day/ 30days

Ethylene glycol : 2.5ug /kg/day/ 30days

㉔項의 條件에 不합되는 藥品은 위의 條件에도 不합되어야 한다.

§ 821.00 : Ethylene oxide, Ethylene chlorohy-

Table 7. Maximum residue limit of medical devices (unit : ppm)

Medical device	Ethylene oxide	Ethylene chlorohydrin	Ethylene glycol
Implant :			
Small (< 10 grams)	250	250	5,000
Medium (10-100 grams)	100	100	2,000
Large (> 100 grams)	25	25	500
Intrauterine device	5	10	10
Intraocular lenses	25	25	500
Devices contracting mucosa	250	250	5,000
Devices contracting blood	25	25	250
Devices contracting skin	250	250	5,000
Surgical scrub sponges	25	250	500

Table 8. Recommended Aeration Time

Product	Recommended aeration time
Glass, paper, and thin rubber articles	24 hrs. at room temperature
Gum rubber (thicker than 1/8 inch) and polyethylene articles	48 hrs. at room temperature
All other plastics except polyvinyl chloride	96 hrs. at room temperature
Polyvinyl chloride	168 hrs. at room temperature
All materials aerated in an aerator	8-12 hrs. at 50-60°C.

drin 그리고 Ethylene glycol 에 대한 最大殘留物限界

㉔ 完製品 製造時에 殺菌劑로서 ETO가 사용된 아래 表에 기재된 醫療用品(人體用)에 대해 그의 構成部分 또는 包裝容器는 包裝된 상태에서 檢査할 때 다음 表 7의 殘留限界를 초과해서는 안된다.

㉕ 위의 ㉔項 條件에 맞지 않는 어떠한 醫療用品도

販賣될수 없다.

㉖ 이 項에 열거된 醫療用品 製造業者는 Ethylene oxide 가 醫療用品, 그의 構成部分 또는 包裝容器的 殺菌劑로서 使用되었을 때는 各製造工程에서의 殘留개스의 減少曲線을 作成하여야 한다.

또한 ETO 滅菌時 유의사항도 制定되어 있는데 表

Table 9. Acceptable contamination limit

Contaminant	Acceptable contamination limit
Ethylene oxide	25 ppm - blood dialysis units, blood oxygenators, heart-lung machines, and implants 250 ppm - all topical medical devices
Ethylene glycol	250 ppm - blood dialysis units, blood oxygenators, heart-lung machines, and implants 1,000 ppm - all topical medical devices
Ethylene chlorohydrin	25 ppm - blood dialysis units, blood oxygenators, heart-lung machines, and implants 250 ppm - all topical medical devices

Table 10. Summary of relative resistance of plastics to radiation

Plastic	Resistance to radiation	Suitability for sterilization	
		One dose	Several doses
Polyethylene (HD and LD)	Good	Yes	Yes
Polypropylene	Fair	Borderline	No
Poly (4-methylpentene)	Fair	Yes	No
Ethylene/vinyl acetate	Good	Yes	Yes
Polystyrene	Excellent	Yes	Yes
SAN	Good	Yes	Yes
Poly (methacrylate)	Fair	Yes	No
Poly (vinyl chloride)	Fair	Yes	No
Poly (vinylidene chloride)	Poor	No	No
Poly (tetrafluoroethylene)	Very Poor	No	No
Polyamides	Fair	Yes	No
Poly (ethylene terephthalate)	Good	Yes	Yes
Cellulose acetate	Fair	Yes	No
Phenol formaldehyde	Good	Yes	Yes
Urea formaldehyde	Good	Yes	Yes
Epoxy resins	Excellent	Yes	Yes
Acetal copolymers	Poor	No	No
Polycarbonate	Fair	Yes	No
ABS	Fair	Yes	No
Poly (phenylene oxide)	Good	Yes	Yes

8, 9를 보면 특히 滅菌後 標準換氣時間과 殘留物限界가 FDA⁵⁶⁾에 의해 勸告되고 있다.

一般的으로 美國等 선진국에서는 病院單位에서 ETO 滅菌器를 保有하고 있는 곳이 많기 때문에 滅菌施設 使用時 여러가지 주의사항을 설정하고 있고 作業從事者에 대한 문제도 매우 重要視하여서 정기적인 교육이나 신체검사가 필요하다고 말하고 있다.^{57, 58)}

나. 放射線 滅菌法

1) 放射線에 의한 材質變化

放射線에 의해 充分한 滅菌效果는 볼수 있다 하더라도 放射線量이 增加함에 따라 滅菌製品의 材質의 變化程度가 심해진다. 一般的으로 醫療製品의 滅菌時의 適正線量인 2.5Mrad에서는 材質의 變化가 醫療製品의 基準에 適合하게 되나 특정 plastic 製品이나 고무製品, 蛋白質製劑等에 대해서는 材質이나 添加劑에 따라 物理的인 強度나 化學的組成에 큰 變化가 나타나서 이들이 毒性을 띄게되는 경우가 있다. 高分子物質은 放射線의 높은 에너지에 의해 架橋結合, 分解等을 일으키는데 高分子物質의 種類에 따라 이들이 일어나는 比率이 다르게 나타나게 되어 放射線에 대한 抵抗性이 다르게 된다. 表 10⁵⁹⁾을 보면 各種 plastic 과 고무의 放射線抵抗性을 나타내었는데 放射線抵抗性이 약한 경우라도 安定劑나 可塑劑等 添加劑를 적당히 조절하면 放射線抵抗性이 강한 材質의 開發이 可能하다. 固體狀態인 高分子物質은 放射線 照射에 의해 Free radical 이 生成되면 運動性이 없어져서 오랜기간 trap 되어 있어서 放射線照射後 時間經過에 따라 aging 效果를 나타내게 된다. 실지로 이러한 aging 效果는 放射線滅菌된 製品이 保管時間이 經過함에 따라 점점 色을 나타내거나, 分解, 경직效果等이 나타나는 경우가 많으므로 매우 重要的 要素가 된다. 그러므로 放射線照射後 時間經過에 따른 材質變化와 또한 수반될지도 모를 毒性物質의 生成可能性에 대해 檢討가 있어야 한다.

放射線 照射後 酸素의 存在는 이들이 高分子物質속으로 침투되어 酸化性 分解를 촉진하게 되나 고무製品에 있어서는 radical 의 運動性은 매우 커서 放射線照射後의 生存期間은 그리 길지 않다. 放射線 照射後 trap 된 radical 에 의해 야기되는 손상은 적당한 溫度로 加熱해주면 最少限으로 줄일수 있다.³⁵⁾ Polymer 에 放射線을 照射하면 Polymeric radical 과 水素 radical 이 生成되며 Polymeric radical은 酸素와 反應하여 PO₂가 되며 이것이 다시 Polymer 와 反應하면

Polymeric hydroperoxide(PO₂H)로서 存在할수 있어서 이는 酸性으로 물에 용해될 수 있다고⁶⁰⁾ 알려져 있으며 실지로 Polyethylene 을 放射線 照射하면 그 溶出物의 pH는 상당히 떨어진다고 報告하고 있다.^{61, 62, 24)} 봉대나 탈지면등의 主成分인 Cellulose 도 放射線 照射에 의해 分解가 나타나서 強度가 低下되고 水溶性物質이 增加, 그리고 황색으로 變한다고 報告하고 있으며 특히 水分含量이 많을 수록 황색으로 變하는 程度를 減少시킨다고 報告하고 있다.⁶³⁾

2) 毒性問題

放射線 照射後 Plastic 容器에 대한 安全性 實驗의 結果를 보면 polyethylene 이 材質인 容器에 生理食鹽水를 넣은 것과 Plastic 容器만을 放射線 照射後 2~3個月 後에 實驗한 結果 2.5Mrad, 5Mrad에서 毒性, 發熱性, 피부반응, 안구반응 및 溶血實驗 등이 모두 安全하게 나타났다고 報告하였다.⁶¹⁾ 또한 polystyrene 이 材質인 plastic 주사기에 生理食鹽水를 주입시켜 2.5Mrad의 放射線 照射後에 사람의 눈에 처리하여도 毒性을 발견할 수 없었다고 報告하고 있으며⁶⁴⁾ Polystyrene 이 材質인 petridish 에 2.5Mrad에서 10 Mrad 까지 放射線 照射를 한 결과 7.5Mrad까지는 動物細胞의 배양실험에서 전혀 毒性을 나타내지 않았다고 報告하고 있다.⁶⁵⁾ Moore⁶²⁾도 Polyethylene Ampoule 에 生理食鹽水를 넣고 2.5 Mrad의 放射線 照射를 한 後 毒性實驗을 한 結果 毒性을 관찰하지 못했다고 報告하고 있다. 그러나 PVC는 放射線에 의해 材質의 變化가 심하게 나타나서 2.5Mrad의 線量에서 分解가 일어나서 HCl이 유리되기 때문에 溶血現象이 나타난다고 報告하고 있다.^{66, 67)} 各製造業體에 따라 plastic 製品이나 고무製品 등에 넣는 添加劑의 量은 差異가 있으므로 放射線滅菌에 適合한 製品의 開發은 放射線滅菌 直後뿐만 아니라 保存期間에 따른 材質의 變化를 實驗하는 것이 必要하다. 國產材質인 polyethylene과 polystyrene을 대상으로 2.5Mard의 放射線을 照射後 毒性實驗, 피부반응실험, 안구반응실험, 용혈실험, 발열성실험을 한 결과 대체로 만족할 만한 결과를 報告하고 있으며²⁴⁾ PVC材質인 Infusion set는 용혈현상을 나타내었다.⁶⁷⁾

4. 經濟性 比較

經濟性을 比較할 때 고려해야할 要因으로서는 施設投資費, 運營費, 無菌試驗等 여러 試驗費 등의 基本經費는 물론이고 滅菌의 경우 追加包裝費, 作業從事者에 대한 安全檢査, 專門要員의 人件費等과 개스除去

時的 包裝의 파손에 드는 經費 또는 滅菌對象製品에 따른 개스의 감쇄곡선 작성을 위한 實驗費等 殘留개스에 따른 문제, 그리고 개스價格의 不安全性, 國家에서 法的 制裁의 정도(EPA의 ETO개스의 제재 可能性 때문에 많은 會社들이 放射線滅菌으로 전환하였다)等 눈에 보이지 않는 不利益 要因等도 고려하여야 한다. 反面에 放射線滅菌의 경우는 製品의 放射線에 의한 材質의 變化可能性, 즉 物理化學的 性狀의 變化, 毒性生成 可能性等에 대한 研究가 先行되어야 하는

문제가 追加費用의 要因으로 작용한다.

Brewer 等(1967)⁽⁶⁸⁾은 50萬Ci 容量의 Co-60 照射施設의 경우와 1,000ft³ 容量의 ETO개스滅菌器를 사용한 경우에 두가지의 經濟性을 比較하였다.(表 11) 이 比較에서 보면 施設投資費에서 放射線이 훨씬 비싸게 나타나며 施設維持費도 더 비싸나 無菌試驗의 경우는 개스滅菌에 비해 훨씬 經濟的이다. 이는 放射線滅菌은 時間的으로 연속성이 있는 單位로 滅菌되나 개스滅菌은 各單位 別로 해야하기 때문이며 ft³ 당으로

Table 11. Sterilization Cost Analysis

(Brewer, 1967)

Item	Radiation Sterilization		Ethylene Oxide Sterilization	
Capital Investment Required	Facility	\$200,000	Sterilizer	\$65,000
	Source	300,000	Building	85,000
	Building	100,000	Gas Storage and Disposal System	20,000
		<u>\$600,000</u>		<u>\$170,000</u>
Facility Space Required		2,500 sq. ft.		4,000 sq. ft.
Product Output (Assumption: 2.5 Mrad for radiation, 8hr. cycle for gas, 24hr. operation for 50wk. per year)	Density 0.1 (g/cc):	550,000 (ft ³ /yr)	Density 0.1-0.3 (g/cc):	650,000 (ft ³ /yr)
	0.2 (g/cc):	450,000 (ft ³ /yr)		
	0.3 (g/cc):	400,000 (ft ³ /yr)		
Operating Expenses	Maintenance	\$4,000	Maintenance	\$ 2,000
	Utilities	1,500	Utilities	2,500
	Source Replacement	45,000	Gas	27,000
		<u>\$50,500/yr</u>		<u>\$31,500/yr</u>
Product Sterility Testing		\$15,000/yr		\$45,000/yr
Capital Investment Required To Double Capacity		\$300,000		\$70,000
Total Yearly Operating Costs (Assumption: A straight 10% depreciation per year)	Depreciation	\$60,000	Depreciation	\$17,000
	Operating Expenses	50,500	Operating Expenses	32,500
	Sterility Testing	15,000	Sterility Testing	45,000
		<u>\$125,500/yr</u>		<u>\$94,500/yr</u>
Sterilization Costs Per Unit Volume	22.8 cent/ft ³ at 0.1 density		14.5 cent/ft ³ at 0.1 to 0.3 density	
	27.9 cent/ft ³ at 0.2 density			
	31.3 cent/ft ³ at 0.3 density			

환산한全體滅菌費用은 放射線滅菌이 거의 두배가 된다. 그러나 이 分析에서는 가장 큰 要因으로 作用할 수 있는 人件費等과 再包裝問題等 ETO에 不利한 要素等이 運管費에 포함되지 않았으므로 이러한 여러 要因을 다 고려하여 評價해 볼 必要가 있다. Morgans⁵⁴⁾(1977)은 放射線滅菌은 均一한 品質管理를 할 수가 있고 개스滅菌의 여러가지 제약을 생각한다면 放射線滅菌이 더욱 經濟性이 있다고 報告하고 있다. 北美地域에서 分析한 結果를 보면, 고려할 수 있는 모든 價格決定要因을 넣은 경우 滅菌工程에만 드는 費用이 放射線, 개스 모두 같다고 가정한다면 ft^3 당 放射線이 51.5¢ 절약된다고 報告하면서 50萬 ft^3 를 處理하는 경우 253 \$이 절약된다고 分析하고 있다.⁶⁰⁾ Ethylene oxide 滅菌은 單位滅菌이므로 各 單位마다 檢査가 必要한 反面에 放射線滅菌은 繼續滅菌이므로 檢査費用이 훨씬 적게 든다. 또한 개스滅菌은 放射線滅菌에 비해 工程에 관계되는 要素가 많기 때문에 滅菌의 信賴度에 있어서도 放射線滅菌보다 떨어지게 된다.

III. 結 論

개스滅菌法은 放射線滅菌法보다 먼저 使用되어 왔으며 아직까지도 熱에 弱한 醫療製品이나 食品等の 滅菌을 위해 放射線滅菌法보다 더 광범위하게 使用되고 있다.

放射線滅菌法은 높은 滅菌效果를 가지며 滅菌工程이 單純한 大量滅菌의 方法이지만 製品의 材質이나 添加劑등에 따라서 滅菌後 材質의 變化가 나타날 수가 있으며 특히 時間經過에 따른 變化가 중요하다.

개스滅菌法은 施設費가 放射線滅菌法에 비해 저렴하나 滅菌工程이 複雜하고 殘留개스의 有毒性, 즉 Ethylene Oxide(ETO)와 그의 두가지 反應生成物인 Ethylene Chlorohydrin(ETCH)과 Ethylene glycol(ETG)의 突然變異誘發性, 그리고 發癌源으로서 作用可能性等 이 크게 문제가 되고 있다.

Ethylene Oxide는 우리 나라의 경우 1979년 7월에 公布된 保社部告示, 44號⁷⁰⁾에서 食品添加物로서의 使用이 許可되어 殘留개스許容量이 規定되어 있는 정도이며 醫療品이나 醫療用具等에 대한 殘留개스限界, 換氣時間等이 制定되어 있지 않고 있는 실정이다.

그러므로 우리 나라에서도 멸균時 發生되는 잔유물 의 毒性에 關한 規制案이 설정되어야 할 것이다.

參 考 文 獻

1. Cotton, R.T. & R.C. Roark., Ind. Eng. Chem. 20, 805, 1928
2. Kaye, S., H.F. Irminger, C.R. Phillips, Journal of laboratory and clinical medicine, 40, 67-72, 1952
3. Phillips, C.R. & B. Warshowsky, Chemical disinfectants, Ann. Rev. Microbiol., 12, 525-550, 1958
4. Bruch, C.W., Gaseous sterilization, Ann. Rev. Microbiol., 15, 245-262, 1961
5. E.P.A., Dept. of Health, Education and Welfare, F.D.A., Ethylene oxide, "Rebuttable presumption against registration: Maximum residue limits and daily levels of exposure", Federal Register, Vol. 43, No. 19, Jan. 27, 1978
6. Health Industry Manufacturers Association, Response of H.I.M.A. to notice of rebuttable presumption against registration and continued registration of pesticide products containing ethylene oxide, opp-30000/22, May. 15, 1978
7. Dept. of Health, Education and Welfare, F.D.A., Ethylene oxide, Ethylene chlorohydrin and Ethylene glycol, "Proposed maximum residue limits and maximum levels of exposure", Federal Register, Vol. 43, No. 122, June 23, 1978
8. Dowson, J.O., Review of the sterilization of surgical sutures, radiosterilization of medical products, I.A.E.A., Vienna, 431-435, 1975
9. Casarett, A.P., Radiation Biology, Prentice-Hall, Inc., 1968
10. 療品研究會, 醫療用機器 基準解說, 藥業時報社, 544-572, 1976.
11. Pai, D.N., Sterility problems in camp surgery, Radiation sterilization of medical products, ISOMED Trombay, 35-65, 1973
12. Kereluk, K., R.A. Gammon & R.S. Lloyd, Microbiological aspects of ethylene oxide sterilization, II. microbial resistance to ethylene oxide, Appl. Microbiol., 19, 2, 152-156, 1970
13. Ernst, R.R., "Ethylene oxide gaseous sterilization for industrial application", in Industrial sterilization edited by Briggs, Phillips, G. and W.S. Miller, Duke University Press, Durham, N.C., 181-208, 1973

14. Ernst, R.R. & J.J. Shull, Ethylene oxide gaseous sterilization, II. Influence of method of humidification, *Appl. Microbiol.*, 10, 342-344, 1962
15. Gilbert, G.L., V.M. Cambil, D.R. Spinner, R.K. Hoffman & C.R. Phillips, Effect of moisture on ethylene oxide sterilization, *Appl. Microbiol.*, 12, 496-503, 1964
16. Kereluk, K., R.A. Gammon & R.S. Lloyd, - Microbiological aspects of ethylene oxide sterilization, III. Effects of humidity and water activity on the sporicidal activity of ethylene oxide, *Appl. Microbiol.*, 19, 1, 157-162, 1970.
17. Kelsey, J.C., Use of gaseous antimicrobial agents with special reference to ethylene oxide, *J. Appl. Bacteriol.*, 30, 90-102, 1967
18. Ley, F.J., The effect of ionizing radiation on bacteria, manual on radiation sterilization of medical and biological materials, IAEA, Vienna, 37-63, 1973
19. Pollard, E.C., The effect of ionizing radiation on viruses, manual on radiation sterilization of medical and biological materials, IAEA, Vienna, 65-72, 1973
20. Sommer, N., The effect of ionizing radiation on fungi, manual on radiation sterilization of medical and biological materials, IAEA, Vienna, 73-86, 1973
21. Silverman, G.J. & T.J. Sinsky, The destruction of microorganisms by ionizing irradiation, in disinfection, sterilization and preservation, C.A. Lawrence and S.S. Block, Eds. Lea and Febiger, Philadelphia, Pa., 741-760, 1968
22. Christensen, E.A., Radiation resistance of bacteria and the microbiological control of irradiated medical products, sterilization and preservation of biological tissues by ionizing radiation, IAEA, Vienna, 1-13, 1970
23. Matsuyama, A., Some problems on radiation resistance of micro-organisms in the radiation sterilization of medical and biological products, The IAEA advisory group meeting on radiation sterilization on medical and biological products for Asia and the Far East region, Seoul, 1978
24. 정해원, 문석형, 정문식, Gamma 선 조사에 의한 의료 제품의 멸균연구, *한국환경위생회지*, 5, 1, 1-9, 1978.
25. Matsuyama, A., M.J. Thornley & M. Ingram, The effects of freezing on the radiation sensitivity of vegetative bacteria, *J. Appl. Bact.* 231, 110-124, 1964
26. Matsuyama, A., M.J. Thornley & M. Ingram, The effects of freezing on the radiation sensitivity of bacterial spores, *J. Appl. Bact.* 27, 1, 125-133, 1964
27. Crecz, N., J. Upadhyay, T.C. Tang & C.A. Lin, Combination treatment of spores of *Cl. botulinum* with heat plus radiation, microbiological problems in food preservation by irradiation (Proc. Panel Vienna, 1966), IAEA, Vienna, 99-113, 1967
28. Crecz, N., O.P. Snyder, A.A. Walker & A. Anellis, Effect of temperature of liquid nitrogen on radiation resistance of spores of *clostridium botulinum*, *Appl. Microbiol.*, 13, 527-
29. 최연호, 미생물의 방사선 감수성과 DNA 손상에 관한 연구, 박사학위논문, 서울 대학교, 1980.
30. Stehlik, G. & K. Kaindl, Food irradiation (Proc. Symp. Karlsruhe, June 1966, IAEA/FAO), IAEA, Vienna, 299, 1966
31. 최연호, 이서래, *Aspergillus flavus* 및 *Penicillium islandicum*의 방사선 감수성에 미치는 병용처리의 효과, *한국식품과학회지*, 7, 154-158, 1975.
32. Reynolds, M.C. & J.P. Brannen, Thermal enhancement of radiosterilization, Radiation preservation of food, IAEA, Vienna, 165-176, 1973
33. Webb, R.B. & E.L. Powers, Water, glycerol and oxygen as factors in radiation sensitivity of bacterial spores, *Radiation Research* 14, 515, 1961
34. Burt, M.M. & F.J. Ley, Studies on the dose requirement for the radiation sterilization of medical equipment, I. Influence of suspending media, *J. Appl. Bact.* 26, 8, 484-489, 1963
35. Chapiro, A., Physical and chemical effects of ionizing radiation on polymeric system, *Tech. Dev. Prospects Steril. Ioniz. Radiat.*, Int. Conf. 1974, Multiscience Publ. LTD; Montreal, Que., 367-374, 1974
36. Tallentire, A., Aspects of radiation microbiology fundamental to the sterilization process, radiosterilization of medical products, pharmaceuticals and bioproducts, Technical Reports Series No. 72, IAEA, Vienna, 1-12, 1967
37. Bhattacharjee, S.B., Action of X-irradiation on

- E. Coli, Radiation Research, 14, 50-55, 1961
38. Webb, R.B., Glycerol and water effects on X-ray sensitivity in Staphylococcus aureus, Radiation Research, 18, 607-619, 1963
 39. Norris, J.R. & D.W. Ribbons, Methods in microbiology Vol. 1, Academic Press, London and New York, 105, 1969
 40. O'Leary R.K. & W.L. Guess, Toxicological studies on certain medical grade plastics sterilized by ethylene oxide, Journal of Pharmaceutical Science, 57, 1, 12-17, 1968
 41. Charlesworth, F.A., Ethylene oxide residues in sterilized medical devices, Food & Cosmetics Toxicology, 61, 1976
 42. Gunther, D.A., Safety of ethylene oxide gas residuals part 11, American Journal of Hospital Pharmacy, 31, 684-686, 1974
 43. Gunther, D.A., Safety of ethylene oxide gas residuals part I, American Journal of Hospital Pharmacy, 31, 558-561, 1974
 44. Royce, A. & W.K.S. Moore, Occupational dermatitis caused by ethylene oxide, Brit. J. Indust. Med. 12, 169-171, 1955
 45. Zamlausk, M.J. & J.J. Cohen, The effects of aortic infusion of ethylene oxide on renal function in the rat, Toxicology and Applied Pharmacology, 38, 283-295, 1976
 46. Ehrenberg, L., K.D. Hieche, S. Osterman-golkar & I. Wennberg, Evaluation of genetic risks of alkylating agent: tissue doses in the mouse from air contaminated with ethylene oxide, Mutation Research, 24, 83-103, 1974
 47. Embree, J.W. & C.H. Hine, Mutagenicity of ethylene oxide, Toxicology and Applied Pharmacology, 33, 172-173, 1975
 48. Moutschen-Dahmen, J., M. & L. Ehrenberg, Note on the chromosome breaking activity of ethylene oxide and ethyleneimine, Hereditas, 60, 267-269, 1968
 49. Jana, M.K. & K. Roy, Effectiveness and efficiency of ethyl methanesulphonate and ethylene oxide for the induction of mutations in rice, Mutation Research, 28, 211-215, 1975
 50. Fahmy, O.G. & M.J. Fashmy, Gene elimination in carcinogenesis; reinterpretation of the somatic mutation theory, Cancer Research, 30, 195-205, 1970
 51. I.A.R.C., Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man Vol. II, 157-167, 1976
 52. Bruch, C.W., "Sterilization of plastics, Toxicity of ethylene oxide residues" in Industrial Sterilization edited by Briggs, Phillips, G. & W.S. Miller, Duke University Press, Durham, N.C. 49-77, 1973
 53. McCann, J., E. Choi, E. Yamasaki & B.N. Ames, Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test; Assay of 300 Chemicals, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 72, 12, 5135-5139, 1975
 54. Morganstern, K., Gas versus radiation sterilization of medical disposable products, Formed Fabrics Industry, 20-21, 1977
 55. Ehrenberg, L. & T. Hallstrom, Comments in "A comparative study of ethylene oxide and radiation sterilization of medical devices", Radiosterilization of medical products, IAEA, Vienna, 327-337, 1967
 56. FDA Guidelines for ETO Sterilization, Hospitals, 49 (22), 81-82 1975
 57. Runnells, G., Guidelines to assist hospitals in the use of ethylene oxide, Hospitals, 52, 119-122, 1978
 58. Wisler, M.G., Guidelines for use of ethylene oxide, Hospitals, 52, 119-122, 1978
 59. Plester, D.W., "The effects of radiation sterilization on plastics", in Industrial Sterilization edited by Briggs, Phillips, G. & W.S. Miller, Duke University Press, Durham, N.C., 141-152, 1973
 60. 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.
 61. Nazly Hilmy & S. Sadjirun, 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
 62. Moore, P.W., Evaluation of polyethylene ampoules as containers for radiation sterilized solution, A.A.E.C/TM 404, Australian Atomic Energy Commission, Lucas Height, 1968
 63. Bradbury, W.C., Physical and chemical effects of ionizing irradiation on cellulosic material, Tech. Dev. Prospects Steril. Ioniz. Radiat., Int. Conf. 1974, Multiscience Publ. LTD; Montreal, Que., 387-402, 1974

64. Ogg, A.J., Gamma ray sterilization in ophthalmology, Radiosterilization of Medical Products, IAEA, Vienna, 49-54, 1967
65. Berry, R.J., Hills, P.R. & Trillwood, W., International Journal of Radiation Biology, 9, 559, 1965
66. Shri, N.G.S., Gopal, S. Rajagopalan & G. Sharma, Chemical effects of radiation on plastics and pharmaceuticals, Radiation Sterilization of Medical Products, ISOMED, Bombay, 105-147, 1973
67. 이강순, 천기정, 김기수, 전리방사선을 이용한 의료제품 멸균연구, 방사선이 수액세트의 물리화학적 성상에 미치는 영향, 한국미생물학회지, 15, 85-92, 1977.
68. Brewer, J.H. & G.H. Keller, A comparative study of ethylene oxide and radiation sterilization of medical devices, Radiosterilization of Medical Products, IAEA, Vienna, 311-337, 1967
69. Masfield, J., G.R. Dietz & W.M. Owens, Overview on gamma sterilization in North America, AECL Technical Paper No. 15, 1980
70. 보건사회부 고시 44 호, 식품첨가물 규격기준, 127의 2, 1979.