

平成26年度戦略的基盤技術高度化支援事業

「医療関連感染対策材料の開発と材料を活かす溶射技術の開発」

研究開発成果等報告書

平成27年 3月

委託者 関東経済産業局

委託先 株式会社信州TLO

# 目次

第1章 研究開発の概要	1
1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標	1
1-2 研究体制	4
1-3 成果概要	7
1-4 当該研究開発の連絡窓口	8
第2章 本論	9
2-1 溶射原料の改良開発と最適化	9
2-2 溶射を用いて各種材料表面へ高機能な皮膜を形成する製造技術の開発	12
2-2-1 超高速型溶射プロセスを用いた製造技術の開発	12
2-2-2 皮膜の特性と作用効果の検証	14
2-2-3 溶出物の検証	17
2-3 院内感染対策に有効であることを、基礎評価及び臨床的評価によって検証	19
第3章 全体総括	21
3-1 最終目標に対する達成度と課題	21
3-2 事業化の展開について	22

# 第1章 研究開発の概要

## 1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標

### (1) 研究の背景

薬剤耐性菌の代表種であるMRSAをはじめとして、薬剤の効かない薬剤耐性菌による院内感染が世界的に拡大の一途をたどり、国内外で大きな問題となっている。平成24年4月に厚生労働省による診療報酬の改正があり、感染対策加算が最大でそれまでの5倍に引き上げられ、国内でも院内感染対策を行うことに対する重要性が認識されつつある。欧米諸国においては、感染は非常に深刻な問題として捉えられており、アメリカ国内においては心臓病、癌、卒中に続き、感染による死亡が死因の第4位となっている。院内感染は病院のイメージに悪影響を与えるばかりではなく、経済面においても深刻な打撃を与えており、院内感染によって発生している医療費は、日本全体では年間総額1兆7000億円と試算されている。(木村哲／「感染対策の経済性 化学療法の領域より」)

MRSA感染症のみですら入院期間の延長により、2010年度の国内損失額は約3000億円(H. Kobayashi, et al., 環境感染誌 Vol. 25 no 2, 2010 より)と試算され、年々増加傾向にある。MRSA等の院内感染の主な感染経路は接触感染によるものとされ、施設内にある頻りに触られるもの、例えばドアノブ、電子カルテのキーボード、PHS、計器のスイッチ、ベッドの柵等、全てに接触感染の対策が必要である。

接触感染対策のガイドラインによると、感染防止策は現場作業によるアルコールを用いた表面の拭き掃除が基本だが、拭いた直後は殺菌され、消毒された状態であるがすぐにアルコールが蒸発する為、継続した消毒ができない。消毒された環境を継続させるには拭き続ける必要があり、触るもの全てを常に清浄に保つ事は現実的に不可能である。現在、これに対して決定的な対応策はまだ無く、このため接触感染を抑制できていない現状がある。

また、現在までに院内感染を防止するための様々な薬剤や抗菌製品の研究が成されてきたが、殺菌剤や消毒薬などの薬剤を樹脂に練りこんだ製品がほとんどで、薬剤を機能させるには水が必要となっている。薬剤が水分中へ溶出し、その水分中の薬剤濃度に応じてその殺菌効果が発揮される。つまり、機能するためには必ず水分(薬剤が溶け出す為の媒体)が必要である。この根本的な理由から、病院内の乾いた製品表面で菌を殺す事ができず、院内感染に対しては薬剤を用いた抗菌製品は機能面で十分なものではない。川下である医療業界は医療を提供する側、される側共に、安心安全快適な環境を求めており、使用される製品には実効性の伴う感染対策が施されることが望まれている。

薬剤を用いない取組としては、物体表面での実効性のある殺菌作用という観点から、多くの企業により「光触媒」技術の研究が進められている。しかし、光触媒は世に出てから既に44年以上の歳月が経過しているにもかかわらず、十分な製品性能が得られておらず、市場は現在も形成されていない。

earthplusは、(株)信州セラミックスで開発された、画期的な殺菌材料であり、酸化チタン、ハイドロキシアパタイトと銀とを複合したものであり、酸化チタンと銀による触媒作用、ハイドロキシアパタイトのタンパク吸着作用の効果により殺菌を行っている。この材料に関しては、特許2585946「光半導体を用いた殺菌吸着機能体」特許2963657「被着処理剤」をはじめ10件以上の特許が登録されている。このearthplusの製造方法は独創的なものであり、類似する他社特許はない。

earthplusには以下のような特徴がある。

- ・ 原材料は食品添加物で構成されているため、安全である。
- ・ セラミックスであるため、薬剤のように水に溶け出す事が無い。
- ・ 消費されないため殺菌効果が持続し、環境への影響もない。
- ・ 薬剤耐性の有無に関わらず、院内感染にかかわる菌を殺菌できる。

- ・ 光の無い状況でも殺菌性を持つ。(光触媒作用だけでなく、幅広い触媒作用を利用している)

薬剤ではなし得なかった、物体表面での殺菌を可能とした本材料は、病院内での使用において実効性を持ち、より安全で環境負荷の少ない省エネルギーな微生物の制御技術である。この材料技術によって院内感染を50%減少させる事が可能であれば、その経済効果は国内のみですら年間8000億円規模の削減に繋がる。また、川下の医療機器製造業者や溶射加工業者に本材料技術を供与する事で、溶射の新たな分野を創造し、医療分野における感染対策製品として国際競争力の向上、差別化に貢献でき、結果として新規雇用の創出に繋がる。

earthplusはセラミックスの粉である為、様々な物に活用可能であるが、活用するためには、皮膜化(固定)する必要がある。皮膜化の手段としてバインダーと混ぜて塗料化して使用する場合と、溶融して表面に直接皮膜化する場合の2種類がある。

塗料化して繊維製品に加工したearthplusの細菌に対する殺菌性能については、信州大学医学部附属病院臨床検査部にて評価・検証され、院内感染の代表的な菌に対して薬剤耐性の有無に関わらず非常に有効であることが証明された(医療系英文誌「International Journal of Nanomedicine」に発表。2011年9月)。病院環境中の様々な製品に展開する事で院内感染を制御できる可能性が示唆された。一方で、接触感染の主原因となっている物の表面において、更に強力な殺菌性能が必要であり、これを実現する塗料皮膜よりも殺菌性能が高い溶融皮膜を用いた接触感染対策製品が必要とされている。

## (2) 研究の目的

従来の殺菌薬剤による拭き取りではなく、物品の表面そのものに殺菌性能を付与することで院内感染の防止を目指す。具体的には樹脂フィルムの上にearthplusの皮膜を形成し、その樹脂フィルムを物品の表面に貼り付けることで、多くの物品に手軽で安価に殺菌性能をもたせることができる。

薬剤による殺菌では、水分がその作用の基礎となっている。強力な殺菌作用を持つことが可能であるが、乾燥してしまうと殺菌能力が失われるため、定期的に水分を補給させる仕組みが必要となる。これに対し、earthplusは物品の表面において乾燥状態で殺菌性能を示す。このため長期にわたって、安定した殺菌が可能となる。このように、従来型の殺菌剤とearthplusとは補完的な関係にある。

従来型の薬剤による殺菌と、乾燥表面に強いearthplusを組み合わせることにより、病院内における画期的な感染症予防を実現することを目指す。医療従事者や医療機器販売業者から接触感染用途の新たな殺菌材料として早期の実用化を求められている。

しかしながら、従来のearthplusの生成は高温で行われるため、原材料が変質し殺菌力が低下していると考えられる。また、高温に弱い一般的なプラスチック製品に被膜することが困難である。そこでプラスチック、特に樹脂フィルムのような高温で変形変質する物体(高温弱体)表面に殺菌力を高めた新たなearthplusを皮膜する技術の研究開発が必要である。

## (3) 研究の目標

### 【高度化指針で定める高度化目標】

「(七)溶射・蒸着に係る技術」において達成すべき高度化目標として、本研究開発は「(3)川下分野横断的な共通の次項」の「②高度化目標」の内、以下の項目に寄与するものである。

### ア 皮膜・薄膜の諸特性の向上

earthplusを溶射に適した材料に改良開発し、殺菌性能を向上させると共に、この材料を樹脂のような高温弱体表面に効率的に形成する溶射技術と原材料を活かす為の溶射技術を開発する。

#### イ 溶射・蒸着作業の高速性、歩留まりの向上

earthplus皮膜の生成の低コスト化と性能の安定性を確立し、製品の高品質化と感染抑制技術普及への道筋をつける。

以上より、当研究開発では、「溶射・蒸着技術における高度化目標の達成に資する特定研究開発等の実施方法」として、「(1)高度化・高付加価値化に対応した技術開発の方向性 ①部材表面の機能付与」を実施するものである。

川下企業においては、樹脂フィルム上にearthplusの溶融被膜を形成し、そのフィルムを物品表面に貼付する方法を要望しており、これを実現できる殺菌力の強い樹脂フィルムの製造を目指している。研究開発の最終目標としては、次の3項目を目指す。

- (a) 殺菌性能としては現状、菌を99%減少させるのに6時間かかるところを、1時間以内とする。
- (b) 樹脂フィルムへの皮膜形成として、30～50  $\mu\text{m}$ のPETフィルム表面へ30  $\mu\text{m}$ 以上の溶射皮膜形成を行う。
- (c) 接触感染について病院内での臨症的な評価を行い、物体表面のMRSA数を1/2にする。

また、材料の安全性や安定性についても、検証を行う。

#### (4) 研究の成果

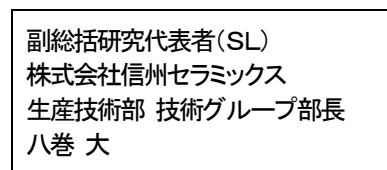
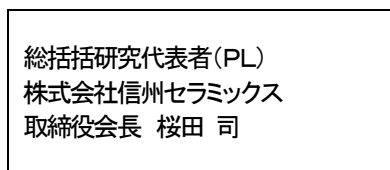
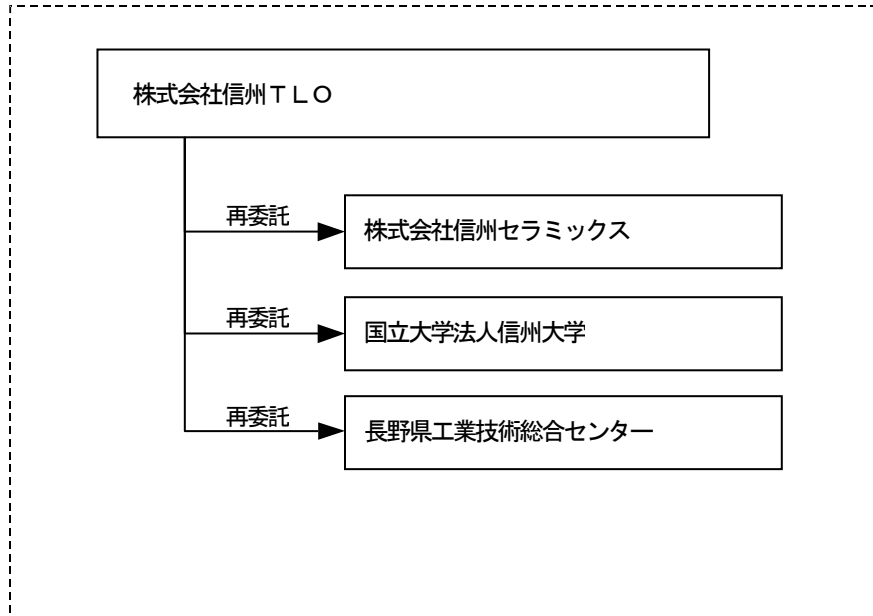
上記の目標 (a) ～ (c) については、これを達成することができた。殺菌能力では、1時間で99%の菌の減少を確認した。また、PETフィルム上への成膜については、50  $\mu\text{m}$ のフィルム上に、50  $\mu\text{m}$ の皮膜の形成に成功した。病院内での評価については、MRSAの数を0にすることができた。

安全性の面については、水への溶出物の確認を行い、銀の溶出が5ppb以下であることを確認した。また、それ以外の物質についても、水道水基準以下であった。安定性については、フィルム上への消毒剤による清掃作業で、フィルムの性能が劣化しないことを確認した。

## 1-2 研究体制

### (1) 研究組織及び管理体制

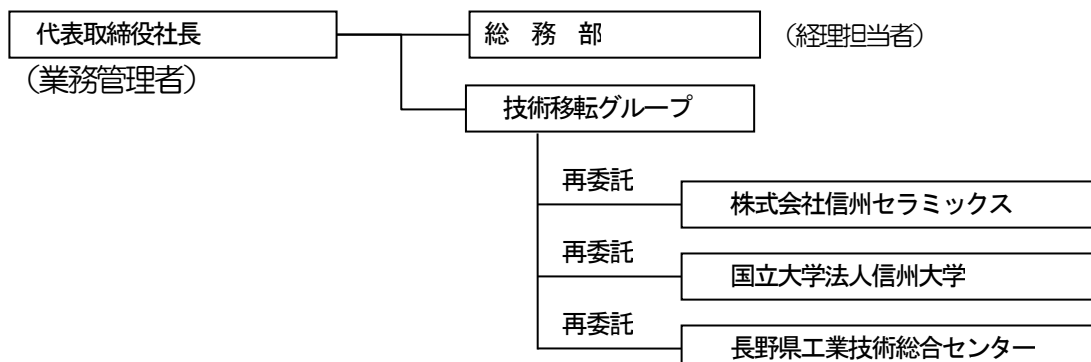
#### 1) 研究組織(全体)



#### 2) 管理体制

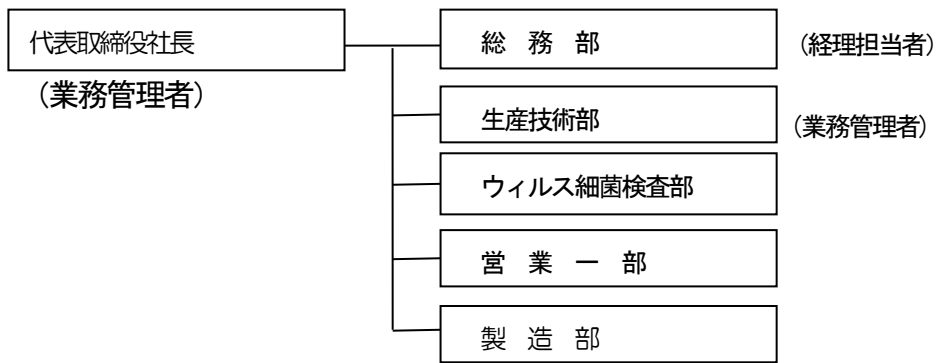
##### ① 事業管理機関

[株式会社信州TLO]

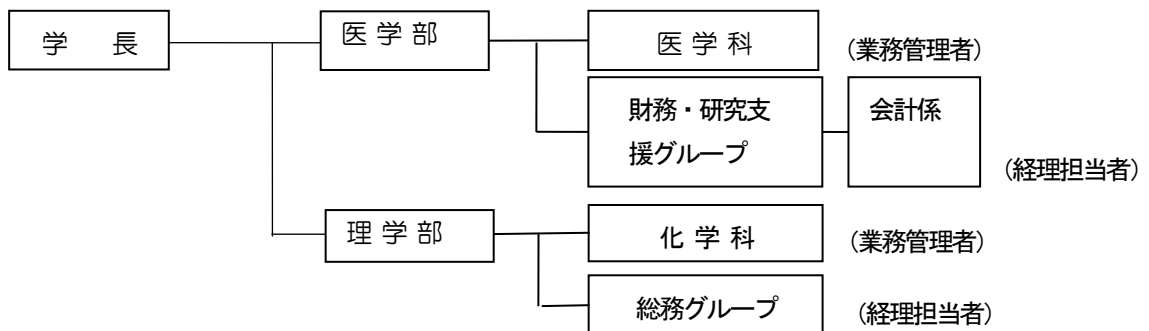


② 再委託先

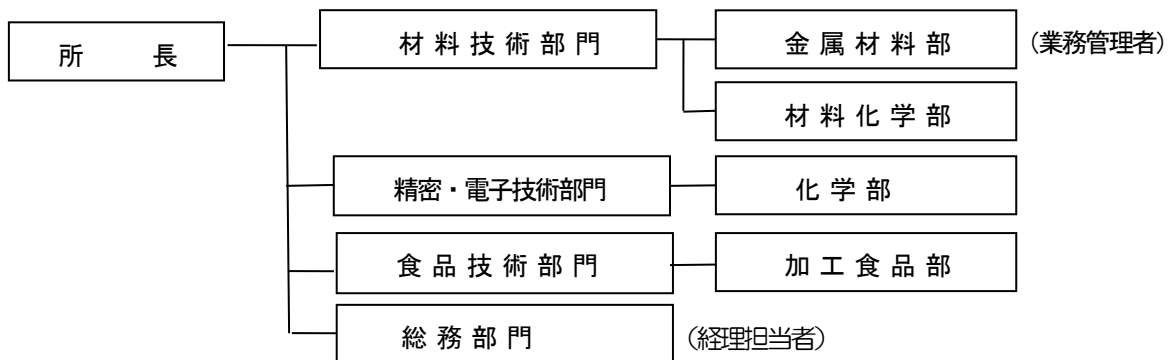
[株式会社信州セラミックス]



[国立大学法人信州大学]



[長野県工業技術総合センター]



## (2) 管理員及び研究員

### (事業管理機関)

#### 管理員

株式会社信州TLO	大澤 住夫 勝野 進一 滝澤 智子	代表取締役 社長 技術移転グループ 総務部
-----------	-------------------------	-----------------------------

### (再委託先)

#### 研究員

株式会社信州セラミックス	桜田 司 八巻 大 田代 広志 平川 慎治 中川 拓也 吉島 博 田代 敬人 塚本 裕海 小林 勇介	取締役会長 生産技術部 技術グループ部長 生産技術部長 兼 工場長 ウイルス細菌検査部 係長 ウイルス細菌検査部 製造部 製造部 製造部 生産技術部
国立大学法人信州大学	本田 孝行 春日 恵理子 金 継業	医学部 医学科 教授 医学部 附属病院 臨床検査部 理学部 化学科 教授
長野県工業技術総合センター	安澤 真一 小林 聡 栗林 剛 曾根原 浩幸	材料技術部門 金属材料部 研究員 材料技術部門 材料化学部 研究員 食品技術部門 加工食品部 主任研究員 精密・電子技術部門 化学部 研究員

## (3) 経理担当者及び業務管理者の所属、氏名

### (事業管理機関)

株式会社信州TLO	(経理担当者) (業務管理者)	滝澤 智子 大澤 住夫	総務部 代表取締役 社長
-----------	--------------------	----------------	-----------------

### (再委託先)

株式会社信州セラミックス	(経理担当者) (業務管理者)	岡田 真紀子 桜田 司 八巻 大	総務部 主任 取締役 会長 生産技術部 技術グループ部長
国立大学法人信州大学	(経理担当者) (業務管理者)	大久保 圭 古澤 和孝 本田 孝行 金 継業	医学部 財務・研究支援グループ 会計係 主査 理学部 総務グループ 主査 医学部 医学科 教授 理学部 化学科 教授
長野県工業技術総合センター	(経理担当者) (業務管理者)	坂本 周一 山本 潤一	総務部門 主事 材料技術部門 金属材料部長



#### (4)協力者

紅林 孝夫	公益財団法人長野県中小企業振興センター プロジェクト支援コーディネーター	アドバイザー
中山 幹男	NPO法人バイオメディカルサイエンス研究会 協力研究員	アドバイザー
賀来 満夫	国立大学法人東北大学 大学院医学系研究科 教授	アドバイザー
金光 敬二	公立大学法人福島県立医科大学 医学部 医学科 教授	アドバイザー

### 1-3 成果概要

本研究開発の最終的な目標は、現在のearthplusよりも強力な殺菌能力を持つ新たなearthplusを、樹脂フィルム表面上に成膜することで、今までにない殺菌フィルムを作成し、これにより病院内での接触感染の防止を行うことである。以下、サブテーマごとに成果を示す。

#### 【①】溶射原料の改良開発と最適化

earthplusの溶射原料は、酸化チタン、銀およびハイドロキシアパタイトを複合化して作成しているが、超音波プロセスを導入し、材料の粒状性および分散性の改善を実施した。これにより、溶射された earthplus の膜の均一性を向上することができた。また、高速に分散させることが可能となり、溶射材料の処理時間を短縮することができ、製造コストの削減にもつながる。

殺菌能力については、1時間で99%を殺菌する強力な殺菌能力を維持し、また材料コストについても従来の66%以下を達成することができた。

#### 【②】溶射を用いて各種材料表面へ高機能な皮膜を形成する製造技術の開発

##### 【②-1】超高速型溶射プロセスを用いた製造技術の開発

昨年度の溶射ロボットに続き、本年度は PET フィルム巻取り機を導入した。これによりロール形状のフィルムへ連続的に溶射することが可能となり、生産性が著しく向上した。PET フィルム巻取り機は、earthplus 用に新たに開発したものであり、フィルムの冷却機能やバックテンションの調整機構などを備え、フィルムを最良の状態に保つことが可能である。

これにより、従来では成膜に、1m<sup>2</sup>あたり175分かかっていたが、66分にまで短縮することができ、従来の2/5の時間での成膜が可能となった。また、上記の①でも述べたが、この状況において、殺菌力と材料コストを目標内にすることができた。

##### 【②-2】皮膜の特性と作用効果の検証

PETフィルム上に生成されたearthplusの皮膜の物理特性、化学特性、殺菌特性について、評価を実施した。これらについては、平成24年度、平成25年度に実施した測定方法を使い、材料および溶射方法を変えた際の皮膜の評価という立場から、測定を行った。

上記の①あるいは②-1でも述べたように、物理特性、殺菌力のなどの面で従来の皮膜と遜色のないearthplus 皮膜を作ることができた。

### 【②-3】溶出物の検証

earthplusは人が触れる場所に置くものであり、その安全性から水への溶出物の確認が必要である。earthplusにおいては原料に銀が使われているので、銀イオンが溶出する可能性があり、昨年度に引き続き溶出の状況を測定した。本年度新たに開発した溶射材料を使ってPETフィルムに溶射したearthplusに対して、評価を行った。

銀イオンの溶出量を測定した結果、溶射材料の配合により銀の溶出量を制御できることがわかり、銀イオンを5ppb以下に抑えることが可能であることがわかった。殺菌フィルムの使用状況によって銀イオンを増やしたい場合あるいは減らしたい場合がある。今回の発見により銀イオンの量をコントロールすることが可能となり、事業化の際に殺菌フィルムの種類を増やすことが可能となり、殺菌フィルムの多様な場面への適用が可能となる。

今年度の開発で作成された最終的な earthplus 皮膜の材料構成は、昨年と同一となった。このため、銀以外の溶出の特性も昨年と同一であり、水道水の基準値以下である。

### 【③】院内感染対策に有効であることを、基礎評価及び臨床的評価によって検証

本項目での最終的な目標は、実際の病院内での臨床的な評価の実施である。実験室での殺菌力の評価では、単一の菌を大量に塗布した条件となっている。実際の現場では、菌の種類は多岐にわたり、またその濃度もそれほど高いものではない。このような状況下において、earthplus 殺菌フィルムが十分な能力を発揮することを確認した。

ここでは、病院内の備品に earthplus 殺菌フィルムを貼り付け、一定時間後の表面の菌の数を測定した。その結果、earthplus殺菌フィルムを貼った部位ではMRSAあるいはMSSAなどの菌は観察されなかった。一方、対照実験として earthplus を成膜していない未加工樹脂フィルムを貼り付けた部位からは、MRSAやMSSAが検出される場合があった。このことから、earthplus 殺菌フィルム病院内の感染症の抑止に効果があることが実証された。

## 1-4 当該研究開発の連絡窓口

問合せ担当者 株式会社 信州TLO 勝野進一  
住所: 〒386-8567  
上田市常田3-15-1 信州大学繊維学部内 SVBL 棟 4階  
電話: 0268-25-5181  
FAX: 0268-25-5188  
E-mail: [info@shinshu-tlo.co.jp](mailto:info@shinshu-tlo.co.jp)

## 第 2 章 本 論

本研究開発においては、殺菌材料earthplusを樹脂フィルム上に成膜し、殺菌フィルムを作成することと、殺菌材料earthplusの殺菌能力を高めることが大きな目標である。このためにいろいろな角度から研究開発を進めている。

まず基本となる、最適な溶射原料の決定と最適な溶射方式・条件の決定がある。これらの決定のためには、成膜した樹脂フィルムを的確に評価しなくてはならない。評価の指標としては殺菌能力が最も重要である。一般の殺菌材料は液状(液体)であるため、殺菌能力の評価は水分のある状態で行われている。しかし earthplus は乾燥状態において殺菌能力を持つ画期的な材料である。このため、乾燥化における殺菌能力を評価しなくてはならないが、そのような研究はほとんどなされていない。今回の開発では、乾燥状態、特に実際の病院における物品の状態での殺菌能力の評価法の確立を目指す。

また、殺菌能力を高めるためには、殺菌のメカニズムを明らかにすることも必要である。先に述べたように、乾燥状態における殺菌能力については十分な研究がなされておらず、earthplus の殺菌メカニズムも正確なところは不明である。このために、earthplus の物理的解析および化学的解析も行う。物理的解析としては、殺菌にもっとも関係が強いと考えられる酸化チタンの結晶構造と溶射原材料や溶射条件との関係を調べる。化学的解析としては、殺菌メカニズムの解明のために、earthplus におけるラジカル種の解明を行う。加えて、実際に使用した際の人体への安全性を確認するため、銀イオンの溶出状態も確認する。

加えて病院内における性能評価を行う。earthplusは病院内での感染の抑制を目的としており、実際の使用場面に近い状態での性能の評価を行う。病院内の病室あるいは職員の作業場所などの実環境での評価は、事業化の際に製品の性能を高める重要な情報であり、また商品を市場に強くアピールするためにも必要な項目である。

以下の第2-1節では、微細性や分散性を改良した原材料の開発について報告する。また、第2-2-1節では、フィルム上への溶射方法について報告する。作成した殺菌フィルム上の評価として、殺菌特性、物理的特性および化学特性の評価については第2-2-2節で、フィルム上の皮膜の安全性の評価を第2-2-3節で報告する。病院内における評価については、第2-3節で報告する。

### 2-1 溶射原料の改良開発と最適化

#### 1) 概要

earthplus 材料は、酸化チタン、銀、ハイドロキシアパタイトを、溶射などを用いて複合したセラミックス複合機能材料で、今までに無い、固体の殺菌材料である。

既存の溶射用原材料は一般的な溶射の用途、例えば耐磨耗や耐熱などに適したものばかりで、殺菌機能皮膜を作る為の原料用としては、選択肢がほとんど無く、機能性を重視した材料設計は難しい。そこで、殺菌機能を重視する為の原材料設計を行い、溶射した後の皮膜の殺菌性能を満足する原材料を作成する。同時にコストを抑える為に金属銀の使用量を抑える為の材料を作成する。

#### 2) 実験方法と結果

溶射原料の開発は、2段階で行う。まず、材料粉の複合化を行い、次に複合化された材料を溶射し評価する。

(ステップ1) 原材料の作成

酸化チタンの結晶構造(ルチル型/アナターゼ型)、複合方法(製造プロセス:造粒/粉碎)、銀の配合比、粒径の組み合わせから原材料を作成した。また、原材料の分散に、超音波プロセッサを使用して、分散性の改良も試みた。

(ステップ2) 溶射および評価

実際にプラズマ溶射を用いて皮膜化し、皮膜殺菌性能の確認・皮膜の状態の確認を行い、原材料を決定した。確認項目は、皮膜からの脱落量(皮膜の強度)、組成の変化量、製造コスト、殺菌能力である。





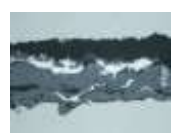






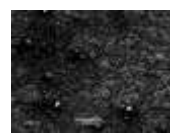
A. 原材料の組成、

酸化チタンの結晶形態、複合方法、粒径、銀の配合比により、表2. 1の6種類の原材料を作成した。その材料を用いて溶射を行った結果を表2. 2に示す。

表 2.1 作成した原材料の配合比・複合方法・粒形

No.	酸化チタンの結晶形態	複合方法 (製造プロセス)	粒径	銀の配合比
1	アナターゼ	造粒	小	小
2	アナターゼ	造粒	大	大
3	ルチル	造粒	大	小
4	ルチル	造粒	大	大
5	ルチル	粉碎	中	大
6	ルチル	粉碎	中	中

表 2.2 溶射後の状態

	1	2	3	4	5	6
溶射温度低	密着 ×	密着 ○	密着 ×	密着 ×	密着 ○	密着 ○
溶射温度中	密着 △	密着 ○	密着 ×	密着 △	密着 ○	密着 ○
溶射温度高	密着 ○	密着 ○	密着 ○	密着 ○	密着 ○	密着 ○
SEM 画像						
断面画像						

密着力の強さや SEM 画像、断面状態、および成膜後の状態から、No.6 の材料が最適であると判断した。

当初、酸化チタンの光触媒作用を最大限に活用する為、アナターゼ型酸化チタンを原材料に用い、皮膜化する方が良いと予想したが、ルチル型酸化チタンを原材料に用いた場合でも十分な殺菌性能があり、ルチル型酸化チタンを用いることとした。

材料の組成を最適化することで、材料コストを従来の2/3にすることができた。

## B. 原材料の均質化

上で定めた原材料と銀の使用量を1/2に抑えた原材料の2種を作成した。2種共に、高粘度・低粘度の2水準に調整し、合計4種の原材料を作成した。下の表2. 3の A から D である。この 4 種の材料に対して超音波プロセッサー (UP400S) を用いて原材料の分散を行った。

表 2.3 作成した原材料の配合比

名称	金属銀量	粘度特性
A	通常	低粘度
B	通常	高粘度
C	1/2	低粘度
D	1/2	高粘度

補足:

A・B の材料構成は、昨年度決定した <Rt 粉中 Ag 中> の材料構成。

C・D の材料構成は、A・B に使用している銀の 1/2 量。

材料の分散後の粒子径を動的散乱法により測定すると、超音波プロセッサーは低粘度(A 及び C) では処理直後の粗大粒子の分散に非常に有効だが、高粘度(B 及び D) の場合ほとんど効果が見られなかった。また、銀の量による分散の効果の違いはほとんど無かった。さらに分散の効果が顕著だった材料 A、C について、経時変化を調査した結果、経時での変化はほとんど認められなかった。

## 2-2 溶射を用いて各種材料表面へ高機能な皮膜を形成する製造技術の開発

超高速型溶射法であるプラズマ溶射を用いることで、熱に弱い樹脂フィルム表面にearthplusの皮膜を作ることを目指す。この樹脂フィルム上に成膜されるearthplusの皮膜は、安定した皮膜でありなおかつ殺菌力の強い皮膜でなければならない。このような皮膜を形成できる溶射条件を明らかにするとともに、このような皮膜の物理的特性、化学的特性あるいは安全性の検証を行う。

以下2-2-1節では、溶射方法の選定と溶射におけるパラメータの決定について述べる。次の2-2-2節では、成膜された皮膜の特性の評価について述べる。ここで扱う特性としては、殺菌能力、物理特性として酸化チタンの結晶構造、化学特性としてはラジカル種の測定の3種類について評価を行っている。最後の2-2-3節では溶出物の検証ということで、水への銀イオンの溶出状況の測定と、銀以外の溶出物について述べる。

### 2-2-1 超高速型溶射プロセスを用いた製造技術の開発

#### 1) 概要

殺菌複合材料である earthplus において原材料の特性を活かし、メートル幅の PET フィルム上に連続して皮膜化する溶射技術の開発を目指す。

装置としてプラズマ溶射装置を用い、溶射装置の溶射ガンを溶射用ロボット(産業用ロボット)に取り付けて、広いフィルム上に成膜を行う。また、フィルムはロールにより供給されるため、フィルムの搬送のための PET フィルム巻取り装置も導入している。

#### 2) 目的

earthplus の皮膜を樹脂フィルム上に成膜するために、各装置の条件を検討し、最適な条件を決定する。なお、溶射結果の評価は、皮膜の状態だけでなく、殺菌能力、物理特性、化学特性など多岐にわたって行う。

#### 3) 実験方法

実験に用いる機械装置類を、図2. 1に示す。図の(a)と(b)は、それぞれプラズマ溶射を行うプラズマ溶射装置の溶射ガンと制御盤である。図の(c)は、溶射ロボットとして溶射ガンを取り付けて、ガンの動きを制御する産業用ロボットである。図の(d)は、1m幅のPETフィルムのロールの巻取りを行うフィルム巻取り機である。この装置は、フィルムの供給、巻取りだけでなく、フィルムの冷却機能も有する。また、フィルムの走行にあたっては、フィルムへのテンションも制御できるようになっている。

earthplus殺菌フィルムを製造するための条件、溶射条件としては、溶射距離、材料の供給量、溶射温度などを最適化している。加えて、溶射ロボットのガンの移動制御(速度と方向)、フィルム巻取り機のフィルムの移動速度、フィルムへのテンション、冷却温度などの条件についても、最適化を行っている。

#### 4) 実験結果

各パラメータを変化させたときの溶射の結果を、図2. 2に示す。パラメータの設定が不適當であると、earthplus 皮膜にシワが入ったり、厚さが不十分、あるいはムラが発生したりしている。また、これ以外に、殺菌能力、銀の溶出、などの条件でも評価を行っている。

これらの、問題点をクリアすることで、最適な皮膜を作るためのパラメータを決定した。最終的には、50  $\mu\text{m}$  のフィルム上に50  $\mu\text{m}$  の earthplus 皮膜を成膜することができた。



(a) プラズマ溶射装置 溶射ガン



(b) プラズマ溶射装置 制御盤



(c) 溶射用ロボット



(d) PETフィルム巻取り装置

図2.1 earthplus 皮膜の製造装置



(a) 膜厚が薄く、フィルム表面にシワが多数入っている

(b) 膜厚は充分だが、シワが多く入っている



(c) シワは入っていないが、膜厚が薄く不十分

(d) ムラになっている。



(e) 最良の状態の皮膜；シワもなく、膜厚も充分

図 2.2 成膜された皮膜の状態

## 2-2-2 皮膜の特性と作用効果の検証

ここでは、樹脂フィルム上に成膜されたearthplus皮膜の殺菌性能、皮膜の結晶形態に関する物理的特性、およびラジカル量などの化学的特性について検証を行う。

殺菌性能については黄色ブドウ球菌を用いた評価を行う。物理的特性については、FT-IR・X線回折・ラマンスペクトル・SEMにより測定する。化学的特性の測定については、電気化学センサーを用いる。

### (1) 殺菌特性の評価

殺菌材料であるearthplusの皮膜を成膜した樹脂フィルムの殺菌性能を評価する。殺菌性能の評価は、JIS Z2801を元に、表2. 4に示した手順で行う。



表 2.4 殺菌性能の評価手順

工程① 前処理	面積 9c m <sup>2</sup> 以上の大きさに切断した溶射フィルムをアルコール消毒し、直径9 cmの滅菌シャーレに入れ試料とした。
工程② 菌液接種	各検体に450000個/mL 相当に調整した黄色ブドウ球菌菌液を0.2 mL滴下し面積9 cm <sup>2</sup> のポリエチレンフィルムを被せ、溶射皮膜と菌液が密着するように静置した。
工程③ 菌液洗い出し	直後、60分後に SCDLP ブイヨン培地“栄研”10mLを投入し、マイクロピペットにて試料表面上に付着した菌液を洗い出した。
工程④ 培養	洗い出した菌液を試験結果判定用として原液、10倍、100倍に薄めたものを寒天培地上に滴下し、塗りつけインキュベーターにて35°C培養した。
工程⑤ 試験結果判定	48時間後、寒天上に発育した黄色ブドウ球菌コロニーを数え、溶射板、無加工フィルム、接種直後、30分の比較を行った。

試作した4種類の earthplus 殺菌フィルムの殺菌性能を評価した結果が図 2. 3である。検体 A～C の3種類において、菌が1時間で99%以上の減少しており、残りの Dも98.9%と、ほぼ99%の減少を達成している。

菌の検査では、菌が指数関数的に増殖することから、菌数の桁数が意味を持つ。99%であると、2桁の減少ということになる。このような状況においては、99.0%と89.9%の違いはなく、両者とも2桁の減少と言って良い。

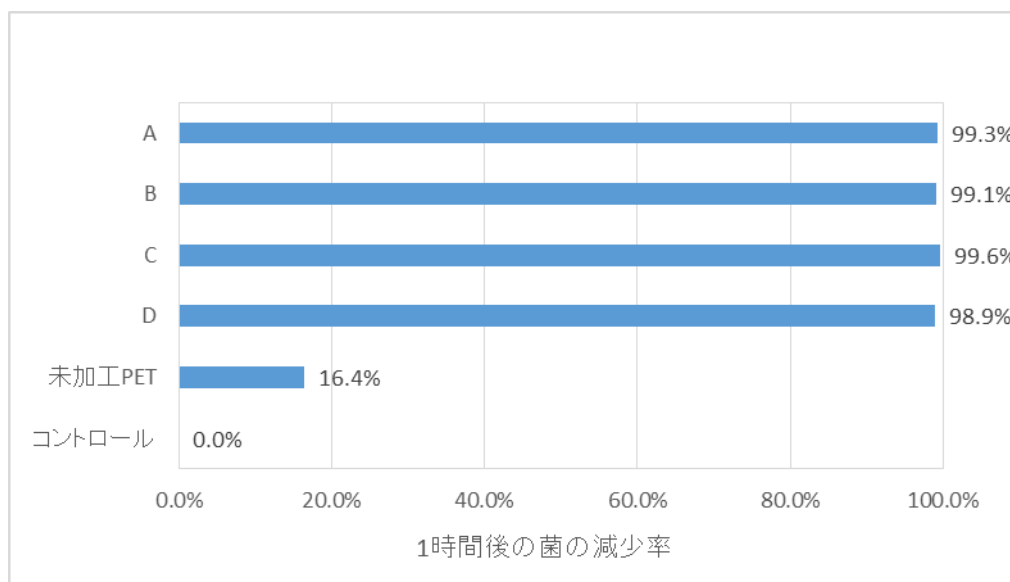


図 2.3 殺菌性能評価結果

測定方法 JIS Z 2801 準拠  
供試菌黄色ブドウ球菌 (ATCC6538)

## (2) 物理的特性(結晶形態)の解析

earthplus殺菌フィルムの溶射製膜条件を検討するため、殺菌性能に影響を与える因子の1つと考えられている酸化チタンの結晶構造(ルチル/アナターゼの存在比)、並びに溶射皮膜の構造について解析した。

具体的には試作品に対し以下の各項目を実施した。

- X線回折による酸化チタンの結晶構造(ルチル/アナターゼの存在比)確認。
- 電子顕微鏡による皮膜の表面形態観察。
- 断面観察による皮膜構造(添加成分の分布状況等)の確認。

### A) X線回折

X線回折装置のゴニオメータを用いてX線回折試験を行った。得られた回折プロファイルから、溶射皮膜中の酸化チタンについて簡易定量法である RIR 法(参照強度比法)によりルチル型とアナターゼ型の存在比を求めた。回折ピークはそれぞれの最強線(ルチル:(110)、アナターゼ:(101))を使用し、統合粉末X線解析ソフトウェアにより各ピークの積分強度からルチル/アナターゼの比率を算出した。

試作の複数サンプルを調査したところ、ルチル/アナターゼの比率はほとんど変わらず、安定的であった。

### B) 表面観察および元素マッピング

各試料について電子顕微鏡(SEM)による表面観察を実施した。撮影倍率は 200 倍とし、主に構成要素の広域的な分布状態を確認した。その際、二次電子像により主に表面形態、反射電子像により構成材料の分布状態をそれぞれ確認した。

サンプル表面の電子顕微鏡写真を図2. 4に示す。反射電子像で白い部分は銀であると思われる。複数のサンプルにおいて原料粒子の分布状態や表面形態に有意差は認められなかった。総じてマクロレベルでは各粒子の分布に顕著な偏りは無く、シート状の位置によらずほぼ均一に皮膜が形成されていると考えても良いと思われる。

### C) 断面観察

皮膜の厚さ方向の構造を確認するため、透明なエポキシ樹脂に埋め込んだ試料の垂直断面を機械研磨で仕上げ、得られた研磨面を光学顕微鏡により倍率 100 倍及び 500 倍で観察した。結果を図2. 5に示す。

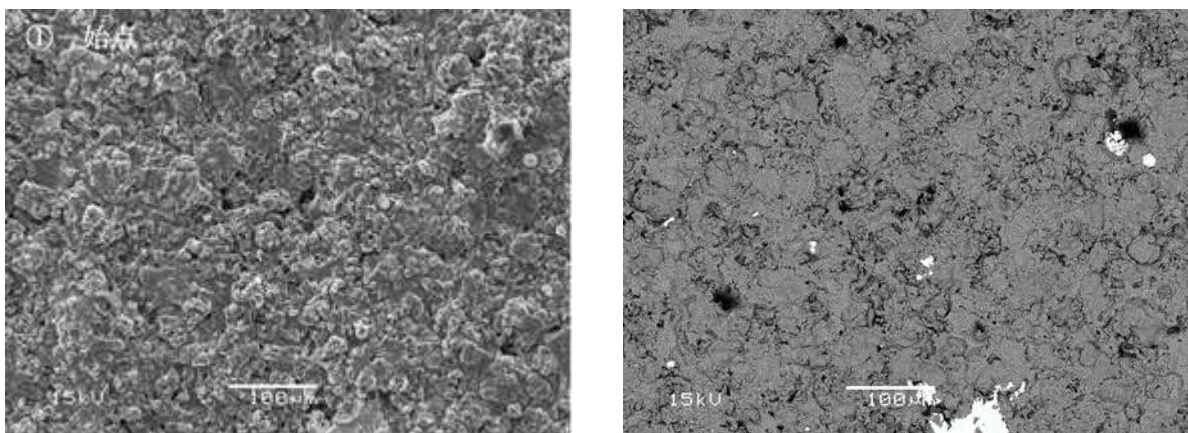


図2.49 溶射皮膜表面電子顕微鏡写真(左:二次電子像、右:反射電子像)

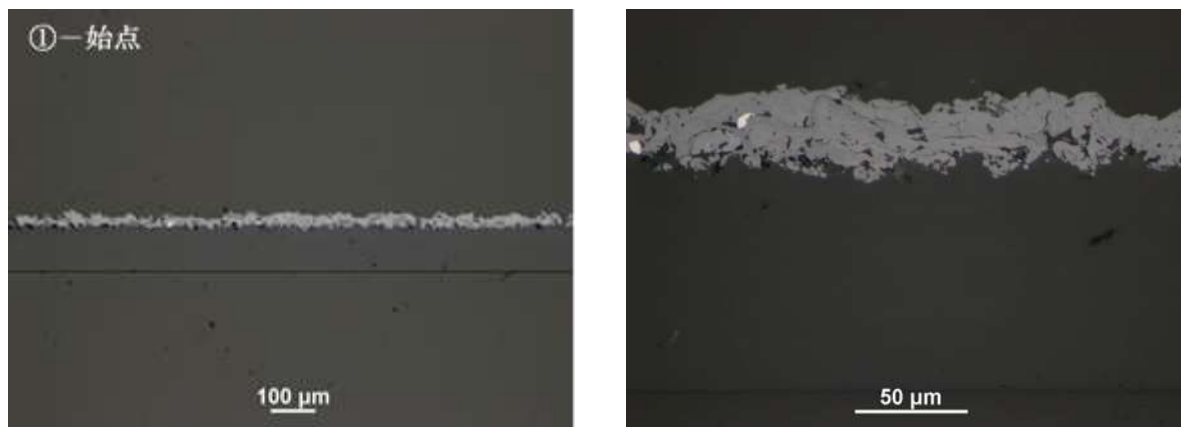


図2.5 溶射皮膜断面観察結果 (左 : 100倍、右 : 500倍)

### (3) 化学的特性：殺菌に作用するラジカル種の特定

earthplusの殺菌作用の原理を明らかにすることは、溶射材料の改良や溶射条件の決定に非常に重要な情報を提供する。また、製品化時における品質の安定化にも寄与するものである。

従来から光触媒のラジカル種については、ヒドロキシラジカル(OH)とスーパーオキシドアニオンラジカル( $O_2^-$ )の2種類のラジカル種が報告されている。今回は、電気化学発光法(ECL)により、まずスーパーオキシドアニオンラジカルにより発生する過酸化水素( $H_2O_2$ )の測定を行った。次に、金ナノ粒子を用いた電気化学バイオセンサーを開発し、これによりスーパーオキシドアニオンラジカルを測定した。

その結果、earthplusから発生したスーパーオキシドアニオンラジカルの量と、earthplusの殺菌能力との間に相関を見つけた。このことは、スーパーオキシドアニオンラジカルが、殺菌に対して強い影響をおよぼしていることを示している。今後、earthplusの改良において、この情報を活用していくつもりである。

## 2-2-3 溶出物の検証

earthplusの安全性を確認するためには、銀の溶出量を特定する必要がある。ここでは、銀イオンを迅速に高感度で検出できるための電気化学分析法の開発を行い、銀の溶出がごくわずかであることを確認している。

### (1) 銀の溶出の計測法

earthplusの安全性および皮膜の光触媒特性を評価するための分析技術の開発を目的として、銀イオンを迅速に高感度で検出できるための電気化学分析法の開発を行った。

これまで微量銀の定量法としては、原子吸光度法や誘導結合プラズマ発光質量分析法などが多く用いられてきたが、これらは操作が煩雑なうえに、現場分析に適用できない難点がある。そこで、開発現場で微量銀の溶出を定量可能な電気分析化学の手法を開発して、非溶出であることの確認を行った。

ストリッピングボルタンメトリー(stripping voltammetry, SV)という方法は目的元素を前電解することによって作用電極上に濃縮させたのち、電極から電解溶出させる際の電流電位曲線から定量を行う方法である。酸化溶出させる場合をアノディックストリッピングボルタンメトリー(anodic stripping voltammetry, ASV)法という。微量銀のASVには、前電解過程、静止過程、溶出過程(stripping process)の三つの過程を含む。溶出過程では電位をア

ノード(正電位)方向に掃引し、電極表面にあるゼロ価のAgを再酸化させる。このときに電流時間曲線が得られ、電流を電位に対してプロットしたものをstrippingボルタモグラム(SWASV)と呼ぶ。得られたSWASVのピーク電流値は銀イオンの濃度に比例するため、この値から微量銀の同定と定量に用いた。

## (2) earthplus 殺菌フィルムでの銀の溶出の確認

earthplus 殺菌フィルムからの銀の溶出の確認を行った。結果が図2. 6である。長時間水につけた状態を続けても、本研究開発の目標である5ppbを下回っており、銀はほとんど溶出していないことがわかる。これにより、earthplusが人体に対して与える影響は非常に小さく、安全であることが明らかになった。

## (3) 銀以外の溶出物：水道水基準

銀以外の溶出物については、水道水の基準を用い、水道水の基準以下であることを確認した。earthplusを浸した水を、検査機関にて分析を行った。検査項目50項目のすべてにおいて水道基準以内であることを確認した。

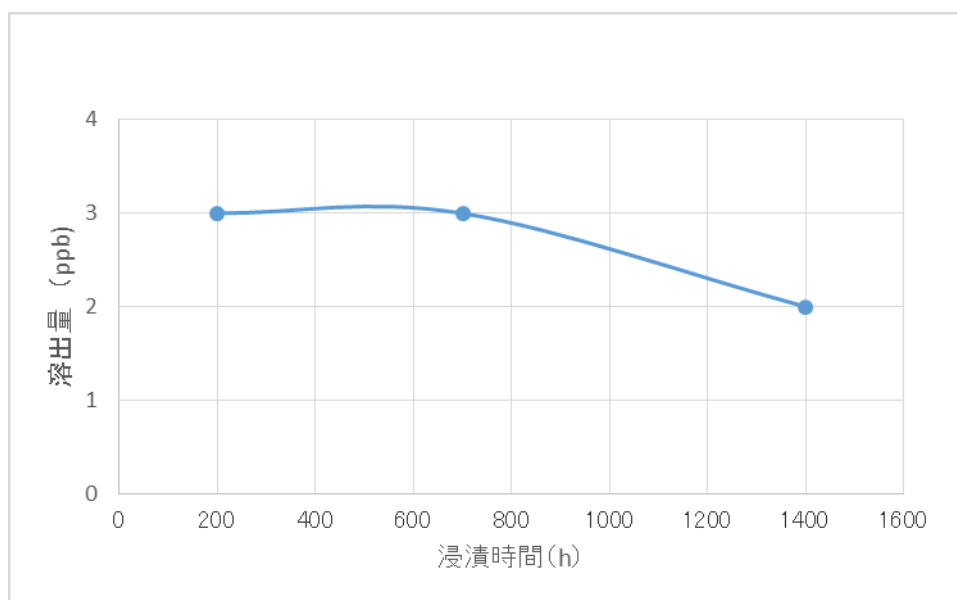


図2.6 銀の溶出量

測定条件：純水 300ml に対して溶

射皮膜 100c m<sup>2</sup>浸漬

測定機器：ASV

## 2-3 院内感染対策に有効であることを、基礎評価及び臨床的評価によって検証

earthplus が院内感染の抑制に効果があることの検証、特に病院内の実際の医療現場での評価を実施した。

従来の殺菌の評価は湿潤な環境を前提としているものである。実験室内では、培養された一種類の菌を水に分散させ、その液を殺菌フィルム上に大量に塗布あるいは噴霧し、その後の菌数の変化により観察していた。実際の病院内において earthplus 殺菌フィルムが使用されるのは物品の表面であり、その部分は乾燥していることが多い。このため、従来の殺菌能力の評価結果が、実環境での評価と同一かについては、検証されていない。今回は病院内の物品に earthplus 殺菌フィルムを貼付し、一定時間後におけるその表面の細菌の状況を観察することで、乾燥した表面における評価を実施する。

病院内での評価実験では、次を条件として実施する。

【評価対象フィルム】 earthplus 殺菌フィルム、対照物として表面に溶射未加工のフィルム

【採取方法】 スタンプ法(ISO11737-1 に準拠)

### (1) 抗菌効果の持続性の評価

病院内の物品は、通常清掃が実施される。したがって、earthplus 殺菌フィルムを貼付した場合でも、その表面の清掃が行われる。そこで、消毒薬による擦過操作を行った後での殺菌能力の評価を行った。

方法

- ① earthplus 殺菌フィルムおよび未加工フィルムに対して、エタノールを用いて10回擦過を行う。各擦過ごとに、以下の②～③の方法で殺菌能力を評価する。
- ②  $7.6 \times 10^3$  CFU/mL 程度に調整した接種菌液を  $100 \mu\text{L}$  ずつフィルムに滴下する。
- ③ 接種後 3 時間後にスタンプ培地にて採取を行う。
- ④  $35^\circ\text{C}$ 、1 晩培養後にコロニー数をカウントする。

計測結果を表 2.5 に示す。未加工のものでは、3 時間経過後に菌が増殖しているが、earthplus 殺菌フィルムでは菌の発生がない。この状態は、10 回の擦過後でも同様である。エタノールについて、earthplus の殺菌能力に劣化は認められない。

表 2.5 持続性の検討 (菌種 ATCC 株)

【 3 時間経過後 】	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目	5 回目	6 回目	7 回目	8 回目	9 回目	10 回目
加工+エタノール	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
未加工+エタノール	48	99	96	14	20	110	16	4	23	14
未加工	55	254	281	59	54	105	54	203	77	132

### (2) 病院環境における評価

病院内において、earthplus 殺菌フィルムの殺菌能力の評価を行った。院内の 22 箇所を選定し、その位置での評価実験を実施した。

方法

- ① 評価箇所にフィルムを貼付し、1 週間後にサンプリングを行う。
  - ② コロニー数のカウントおよび MALDI Biotyper(Bruker)により菌種を同定する。
  - ③ 対照として earthplus 未加工フィルム貼付でも同様の操作を実施する。
- 評価箇所に対しては、一般の場所と同等に、清掃などの作業を毎日実施する。

結果を表2. 6に示す。MRSA、黄色ブドウ球菌については、earthplus 殺菌フィルムについてはまったく検出されないのに対し、earthplus が未加工のフィルムにおいては、いずれも検出されている。このことから、本研究開発の目標である、MRSA の菌数を1/2にする、ということは達成されたと言える。

表 2. 6 病院環境における殺菌能力の評価

MRSA 検出	earthplus 殺菌フィルム	未加工フィルム
箇所A	未検出 (0)	検出 (1)
箇所B	未検出 (0)	検出 (1)
黄色ブドウ球菌 (MSSA) 検出	earthplus 殺菌フィルム	未加工フィルム
箇所C	未検出 (0)	検出 (1)

### (3) 複数菌に対する抗菌効果の評価

実験室での殺菌性能の評価と、実環境における評価とで、大きく異なる点として、菌種が一種類かという点がある。実験室においては、一種類の菌を用いて評価するが、実環境においては複数の菌種が同時に存在するので、菌種同士の相互作用の可能性がある。

#### 方法

- ① *S. aureus* と *B. cereus* の 2 種類の菌を、滅菌蒸留水でそれぞれ  $10^4$ CFU/mL、 $10^3$ CFU/mL 程度に調整する。
- ② 接種菌液を等量混合し、earthplus 加工フィルムと未加工フィルムに  $100 \mu\text{L}$  ずつ滴下する。
- ③ 接種後 0 時間後および 3 時間後にスタンプ培地にて採取する。
- ④  $35^\circ\text{C}$ 、1 晩培養後にコロニー数をカウントする。

結果を図2. 7に示す。この結果を見ると、*S. aureus* および *B. cereus* に対して、単一の菌種であっても、2 種類の菌を混合したものであっても、earthplus の殺菌能力に差がないことがわかる。

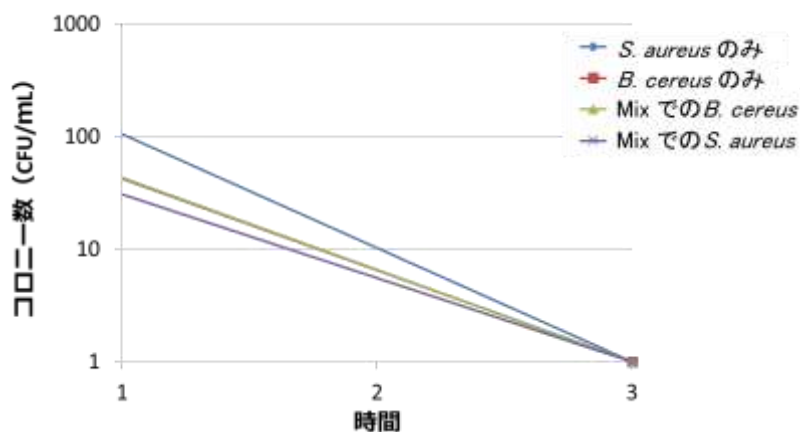


図 2. 7 2 菌種混合時での殺菌能力の比較

## 第 3 章 全体総括

### 3-1 最終目標に対する達成度と課題

病院内における感染症対策が求められているが、その中で手や物を介した接触による病原細菌の伝播防止への対応は重要な課題の一つである。本事業はその対策として、病院内において人が接触する可能性のある様々な物品の表面に殺菌性を付与する事が可能な殺菌フィルムの作成を目標に進めてきた。

殺菌フィルムを病院内の物品の表面に貼付することで、物品表面の有害菌を殺菌し、院内感染の抑止を行う。物品表面へ直接 earthplus の皮膜を着けることも可能ではあるが、すべての物品を新規にしなくてはならず、新設の病院など以外では、経済的に困難である。フィルムを貼付するという形態にすることで、既存の物品を使いながら耐院内感染環境を構築することが可能である。

このような用途の殺菌フィルムを実現させるために、本研究開発事業の最終目標として、以下の3点を目指した。

#### 1) 殺菌性能の向上

現状6時間かけて菌を 99%減少させているところを、1時間以内に 99%減少させる殺菌能力を付与する。

#### 2) 樹脂フィルムへの皮膜形成

耐熱性の低い 30~50  $\mu\text{m}$  の PET フィルム表面へ 30  $\mu\text{m}$  以上の殺菌材料 earthplus の溶射皮膜を形成する。

#### 3) 実環境での効果の検証

病院内での臨症的な評価を行い、物体表面の細菌(MRSA)数を 1/2 にする。

これらの目標に対して、いずれも達成することができた。殺菌性能については、99.6%など、非常に高い殺菌性能を持たせることができた。これは、プラズマ溶射を用いることで材料の変性が小さくなったこと、および材料の組成を変えることができたことによる。

樹脂フィルムへの成膜については、50  $\mu\text{m}$  の PET フィルム上への安定した成膜を実現した。ただし、フィルムの厚さが薄い場合、成膜の速度を落とす必要があり、生産性の面では課題が残る。厚さ100  $\mu\text{m}$  程度の PET フィルムであれば、十分なコストでの製造が可能である。

病院内の評価では、earthplus 殺菌フィルムの使用により、MRSA などの有害菌が検出されなくなることを確認した。

以上のように、今回の研究開発では当初の目標をいずれも達成することができた。しかし、商品としてみた場合にいくつかの課題も残っている。

#### A) 表面の状態

清拭を基本としている病院環境では、表面が拭き取りやすいことも重要であり、溶射面の平滑性の改良が必要である。拭き取りやすさを考慮すると、ステンレス表面の様な平滑性が理想である。

#### B) コスト面と用途

一般的な抗菌材料と比較し、機能(殺菌性能)は優位であるが、コスト面には課題が残る。さらなるコストダウンを追求する事も重要であるが、機能を優先する活用場所を見出す、あるいは皮膜を長寿命化しトータルコストを下げる、などの対応をすすめている。

### 3-2 事業化の展開について

earthplus 殺菌フィルムの展開先としては、まず医療施設である。上の3-1でも述べたように、コストと効果の関係を見極め、いくつかのラインナップを用意し、いろいろな物品への貼付を進めていく。また、その貼付をどの段階で、どこで行うかにより、いくつかのビジネスモデルが考えられる。物品を回収してフィルム加工する、あるいは現場でフィルム加工をおこなう、また定期的なフィルム加工のサービス事業を行う、などいろいろなバリエーションがある。それぞれ川下となる企業が異なるため、今後、多種の企業の中から earthplus 殺菌フィルムの事業に適した企業を見極め、共同で事業化を進めていく。