

平成 21 年度 琵琶湖・淀川水質保全機構研究助成事業経過概要

人為由来化学物質の変換過程を考慮した統合型流域管理手法の構築

越後信哉

京都大学大学院地球環境学堂健康リスク管理論分野

概要

X 線造影剤イオパミドールの琵琶湖・淀川水系中および配水システム内での挙動について調査を行った。その結果、中流域での水利用にとまない環境水中濃度が著しく増大すること、また配水システム内で数割程度が別の物質に変換されることを明らかにした。

1. はじめに

水系に残存する残留医薬品については、国内外において様々な知見が蓄積されつつある。琵琶湖・淀川水系もその例外ではなく LC-MS/MS による一斉分析法の整備にともなって多くの情報が収集されている¹⁾。一般に、残留医薬品および日常生活関連化学物質 (PPCP, Pharmaceutical and Personal Care Products, PPCPs) については、高い暴露量での人体との接触・摂取・吸収が想定されており、複合影響など未解明の点もあるが、基本的には安全性が十分に検討されていると考えて良い。一方、これらの物質が環境中に放出された場合のリスクについては明らかにされておらず、排出量調査、生態リスク評価が行われつつあり、一部の物質についてはその環境への排出量や環境動態について注視すべきとされている。

しかし、ある PPCP それ自体の安全性が確認されていても、浄水消毒過程のような強力な酸化剤との反応といった、他物質への変換過程により有害な物質に変換される可能性についても十分に評価が必要である。すなわち、本研究では、このような変換過程を考慮した場合、人為起源の医薬品等がヒトへの健康リスクとして顕在化しうるのではないかとこの作業仮説を立てた。この作業仮説をもとに、本研究では分子内にヨウ素を含む医薬品・医療用化合物の変換過程について実態調査と反応論・速度論的検討を行う。具体的には、イオパミドールなどの X 線造影剤 (淀川水中に最大数 $\mu\text{g/L}$ 程度といった比較的高濃度で存在していることが知られている)²⁾ の浄水処理過程における消長および反応生成物の同定を行い、これらの物質のヒトへの健康リスクについて考察を行う。ここでヨウ素を含む化合物を取り上げたのは、消毒副生成物の毒性に関する研究では一般的に有機塩素 < 有機臭素 < 有機ヨウ素の順に単位濃度あたりの毒性が高くなると考えられているためである。X 線造影剤はすでに分子内にヨウ素を含んでおり、浄水プロセス内で要素を含む有害な消毒副生成物に類似した化合物に変換される可能性がある。具体的な目的を列挙すると以下のようなになる。

- (1) ヨウ素を分子内に含む X 線造影剤の琵琶湖淀川水系における分布の詳細について明らかにする。
- (2) 浄水プロセスおよび配水過程におけるこれらの物質の挙動について速度論的に明らかにする (すなわち反応速度定数を決める)。
- (3) 塩素等との反応による分解生成物を同定する。
- (4) (1) ~ (3) の情報をもとにこれら X 線造影剤に由来するヒトへの健康リス

クについて評価を行う。

- (5) (4) の考察に基づいて、人為由来化学物質の変換過程を考慮した化学物質管理、流域管理のあり方について考察する。

本研究の実施期間は2年とし、1年目の本年度は以下の3点について検討を行った。

【検討項目1】X線造影剤イオパミドールの琵琶湖・淀川水系での存在実態について調査を行う。

【検討項目2】イオパミドールの塩素との反応速度論に関する情報を整理し、配水プロセス中のイオパミドールの変換速度について検討する。

【検討項目3】イオパミドールの塩素処理およびオゾン処理生成物の探索を行う。あわせて、実際の淀川水についてヨウ化物イオン存在下で塩素処理、クロラミン処理を行いヨウ素系消毒副生成物の生成特性について検討を行う。

2. 実験方法

2.1 実験の構成

本年度の調査・実験は、上述の検討項目に対応し3点からなる。すなわち、(1)イオパミドールの流域内分布調査、(2)イオパミドールと塩素の反応速度に関する実験、(3)イオパミドールおよび実際の原水からのヨウ素系消毒副生成物の生成特性に関する検討である。以下この順に実験方法について述べる。分析方法については、共通の部分も多いので2.5にまとめて記載することとする。

2.2 実態調査

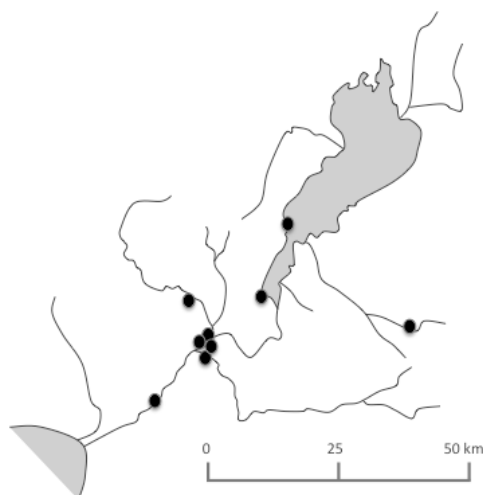


図1 調査地点概要

分析方法に関する検討の後、琵琶湖・淀川水系におけるイオパミドールの分布の把握を試みた。測定対象は、野洲川上流域（野洲川ダム直下）、琵琶湖北湖（和辻浜）、琵琶湖

南湖（大津港）、桂川中上流域（嵐山）、木津川三川合流手前、宇治川三川合流手前、桂川三川合流手前、淀川下流域（枚方大橋）の8地点と京都市鳥羽水環境保全センター放流水を合わせた9試料とした（図1）。

2.3 速度論に関する検討

塩素とイオパミドールの反応速度定数を決定することで配水システム内の挙動の予測を行った。実験は、pH7.0（1 mM リン酸緩衝液）にてイオパミドール初期濃度 1 mg/L として行った。塩素注入率は 10, 20, 30 mg Cl₂/L とし、反応時間中一定であると仮定した。各試料は、チオ硫酸ナトリウムにより反応を停止させ、固相抽出法（OASIS HLB）²⁾により精製を行い、液体クロマトグラフ-質量分析計により定量を行った。

2.4 反応生成物の検討

まず、イオパミドールと塩素およびオゾン、さらにはオゾン+塩素処理生成物の探索を行った。実験は、pH7.0（1 mM リン酸緩衝液）にてイオパミドール初期濃度 1.0 mg/L として行った。オゾン注入率および塩素注入率は 10 mg/L とした。この実験は、イオパミドールからのヨウ素系消毒副生成物の生成の可能性を調査するものであり、イオパミドール、消毒剤ともに実際の条件よりも極端に高い濃度条件で実験を行った。代表的なヨウ素系消毒副生成物であるジクロロヨードメタンとヨード酢酸（モノヨード酢酸）を検索対象とした。

次に、実際の環境水について塩素処理およびクロラミン処理を行い、ジクロロヨードメタンの生成特性について検討した。処理対象水として淀川水（枚方大橋にて採取）を用い、塩素注入率は 4 mg/L とした。また、水中のヨウ化物イオン濃度の影響見るために、一部の試料にヨウ化物イオンを 0.1 mg/L となるように添加した。

2.5 分析方法

2.5.1 イオパミドール²⁾

イオパミドールは、固相抽出法による前処理（濃縮，クリーンアップ）の後，液体クロマトグラフ-質量分析計(LC/MS, ZMD, Waters)により定量した。すなわち，OASIS HLB カートリッジ（メタノール，アセトニトリル，水でコンディショニング）した後に，所定量（環境試料については 400 mL，それ以外の高濃度試料については必要に応じて通水量を減じた）の試料を通水し，窒素で乾燥した後，メタノール 6 mL で溶出，窒素で乾固の後超純水 1 mL に溶解したものを LC/MS に導入した。LC/MS の分析条件は表 1 に示すとおりである。また，クロマトグラムを例を図 2 に示す。

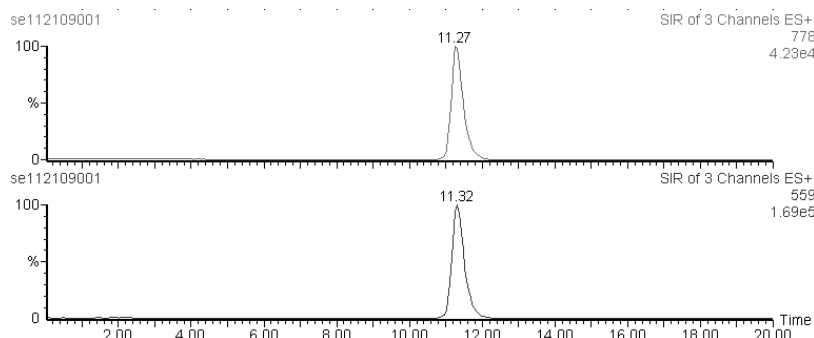


図2 イオパミドールの分析例

なお、速度論に関する実験の高濃度試料については絶対検量線法により、環境試料についてはイオパミドール-d₃を内標準物質として定量を行った。

表 1 LC/MS 分析条件

溶離液	0.05% ギ酸 アセトニトリル
分析カラム	Atlantis dC18(Waters)
カラム温度	30 °C
流量	0.2 mL/min
コーン電圧	40 V
Source Temp.	120 °C
Desolvation Temp.	400 °C
定量イオン	559
確認イオン	778

2.5.2 溶存有機炭素 (Dissolved Organic Carbon, DOC)

イオパミドールの実態調査に際しては、比較のため DOC についても測定を行った。測定には TOC-V_{CNS} を用いた。

2.5.3 ジクロロヨードメタン

ジクロロヨードメタンについては標準品が市販されていないので、Cancho et al.³⁾の方法により実験室で合成・精製したものを標準試料とした。定量・同定は、ヘキサンによる液液抽出の後、ガスクロマトグラフ-質量分析計 (GC-MS, QP-2010Plus, Shimadzu) により行った。カラムは DB-1 を用いた。

2.5.4 ヨード酢酸

市販のヨード酢酸を標準試料に、USEPA Method552.3 にしたがって、MTBE で抽出した後、酸性条件下でメチルエステル化したもの⁴⁾を GC/MS で定量した。

3. 結果と考察

3.1 実態調査

図 2 に調査結果を示す。イオパミドールについては、予測された通り、上流域で検出限界以下 (20 ng/L) であり、京都市等中流域を通過した後に濃度が上昇する傾向が見て取れる。下水処理水中の濃度が突出して高いことから、他の PPCPs と同様に都市域の人間活動 (医療行為) が、イオパミドールの環境中濃度に大きく影響を与えていることがわかる。DOC についても上流から下流に進むにつれて濃度が上昇する傾向があるが、イオパミドールの方が濃度の上昇が極端であった。また、下流域で検出された数 100 ng/L という濃度レベルは流域全体の調査に先立って行った予備調査の結果とも概ね一致している。

今回検出されたイオパミドールの濃度レベルは、環境中に存在する PPCPs の濃度としては、比較的高い。イオパミドール自体は高用量で体内に注入される物質であり、その安全には十分に確保されているとよい。しかし、分子内にすでにヨウ素を含んでおり、ヨード酢酸などヨウ素を含む消毒副生成物の毒性を考慮すれば、イオパミドールの浄水処理過程における変換過程を十分に考慮し、この物質と消毒剤との反応生成物

について十分な検討が必要であるといえる。

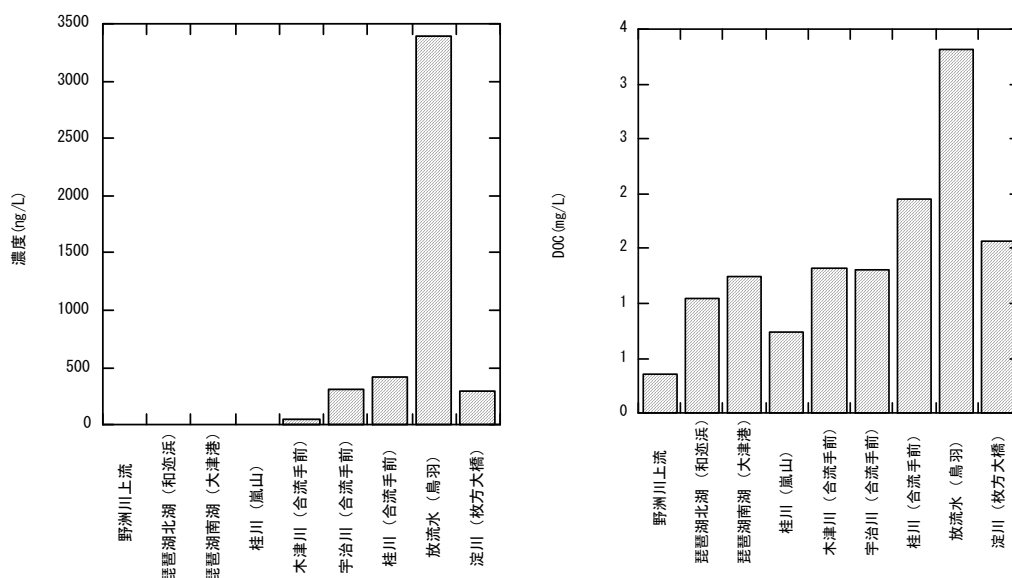


図2 実態調査結果 (左:イオパミドール (注:検出下限は20 ng/L), 右:DOC)

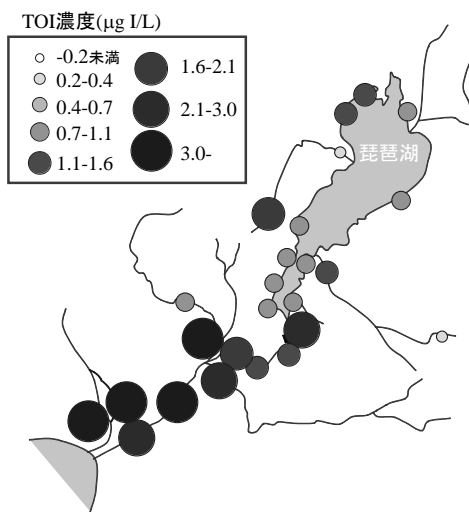


図3 琵琶湖・淀川水系における全有機ヨウ素の分布⁵⁾

なお、イオパミドールの分子量は777であり、分子内に3つのヨウ素原子が存在するので濃度に0.49を乗じれば全有機ヨウ素(TOI)との比較ができる。例えば、枚方大橋ではTOIは2 μg/L程度(図3)であるが(注:測定日が異なる)、イオパミドール由来のヨウ素はこのうち約0.15 μg/Lで高々1割程度である。TOIの流域分布を見ればイオパミドールと同様に人為由来のヨウ素化合物の寄与が大きいと考えられるが(注:イオパミドールがTOIとして検出されることは添加回収実験により確認している)、すべてがイオパミドールで説明できるわけではない。すなわち、イオパミドール以外のX線造影剤やそれ以外のヨウ素化合物についても探索を行なう必要があるといえる。

3.2 速度論に関する検討

図4に塩素存在下でのイオパミドールの濃度変化を示す。一般にイオパミドールはオゾン処理を含む水処理プロセスで除去されにくいと考えられているが、実際には塩素と反応し別の物質に変換されていることがわかる。今回の実験のように塩素が大過剰で存在する場合には、各条件で1次反応（擬1次反応）と概ねみなすことができる。すなわち

$$-dC/dt = k' C$$

ここで、 k' は擬1次反応速度定数、 C はイオパミドール濃度である。そこで、イオパミドール濃度については1次反応であると仮定し、次に塩素濃度に対して擬1次反応速度定数をプロットした（図5）。この結果、擬1次反応速度定数は塩素濃度（反応中一定濃度と仮定できる）に比例することがわかった。すなわち、

$$k' = k ([HOCl] + [OCl])$$

ここで k は反応速度定数である。以上のことから、塩素とイオパミドールの反応は少なくとも中性付近ではそれぞれについて1次、あわせて2次反応と考えてよい。以上の仮定にもとづき、反応速度定数(k)を計算すると、 $k = 0.25 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ が得られた。

この速度定数と配水システム内で塩素濃度が大きく変化しないという仮定を合わせると、配水システム内でのイオパミドール濃度の変化が予測できる。図7の結果と実際の配水システム内での塩素濃度を考えると、イオパミドールの半減期は数日程度あるいはそれ以上ということになる。

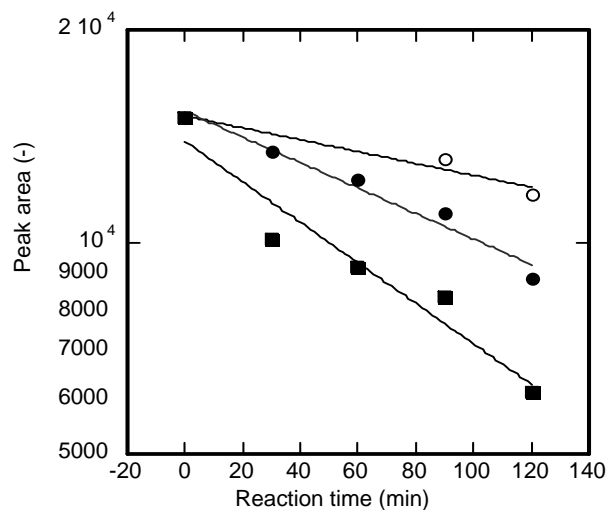


図5 塩素存在下でのイオパミドールの濃度変化 (○, 10 mg Cl₂/L; ●, 20 mg Cl₂/L; ■, 30 mg Cl₂/L. イオパミドール初期濃度, 1 mg/L)

すなわち、配水システム内でイオパミドールは、一部が別の物質に変換され、一部がそのまま残存するということがわかる。例えば残留塩素がシステム内を通じて 0.5 mg Cl₂/L であるとすると 48 時間でおよそ 30% が反応すると予測できる。

以上まとめると、イオパミドールは配水システム内でゆっくりとではあるが別の物質に変換されると予測された。浄水直後のイオパミドール濃度が100 ng/Lであると仮定すると、ヨウ素換算で10-20 ng/Lの別のヨウ素化合物が生成しうる。この濃度レベルは、現在基準となっている消毒副生成物の濃度よりも数桁低く、消毒副生成物の総量としてはそう大きくない。今後は、ヨード酢酸など毒性が高いとされる特定の化合物について高効率で変換されうる確認する必要があるといえる。

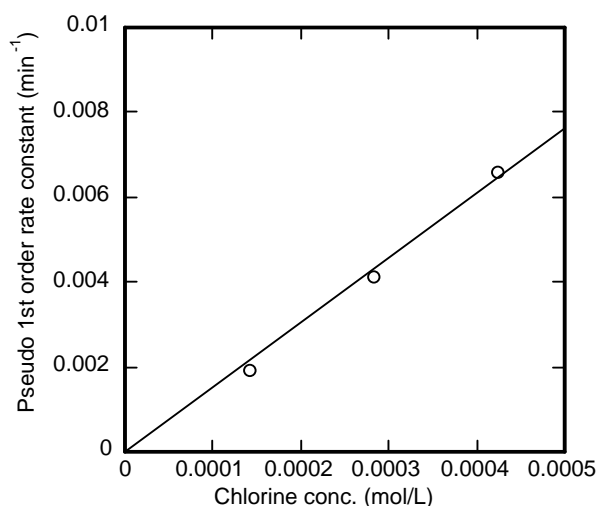


図6 擬1次反応速度定数と塩素濃度の関係 (pH7)

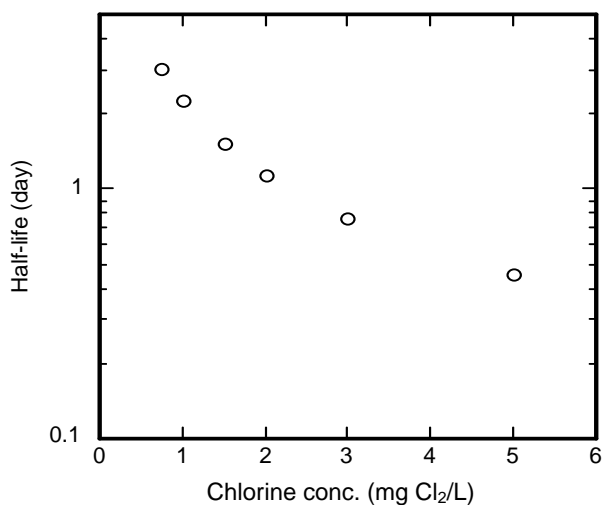


図7 塩素濃度とイオパミドールの半減期の関係

3.3 反応生成物に関する検討

まず、イオパミドールと消毒剤から、ヨード酢酸およびジクロロヨードメタンが生成するか検討を行ったが、塩素、オゾン、オゾン+塩素から高効率（すなわち%オーダーの収率）で生成することはなかった。したがって、環境中での存在濃度とあわせて考えるとイオパミドールはこれらの物質の主要な前駆体ではないと考えられた。

次に、淀川水をいくつかの条件で処理した場合のジクロロヨードメタンの生成特性を

調査した（表 2）。実際の水道原水からは、ヨウ化物イオン濃度が極端に高い場合か、クロラミン処理を行う場合以外は、ジクロロヨードメタンは生成しにくいことが確認できる。

表 2 ジクロロヨードメタンの生成特性（淀川水，塩素注入率 4mg Cl₂/L）

条件	ジクロロヨードメタン (µg/L)
塩素	0.1未満
塩素 + ヨウ化物イオン 100 µg/L	2
クロラミン	0.3
クロラミン + ヨウ化物イオン 100 µg/L	10.5

4. まとめ

本研究では X 線造影剤イオパミドールの琵琶湖・淀川水系中および配水システム内での挙動について調査を行った。その結果，中流域での水利用にともない環境水中濃度が著しく増大すること，また配水システム内で数割程度が別の物質に変換されることがわかった。その一方で，具体的な生成物については特定ができなかった。また，イオパミドールは全有機ヨウ素の高々10%程度を説明できるに過ぎないことも明らかになった。今後は，このような点についてさらなる検討を進めていく予定である。

参考文献

- 1) 花本征也，杉下寛樹，山下尚之，田中宏明，宝輪勲，小西千絵：淀川水系における医薬品類の挙動に関する検討，環境工学研究論文集，Vol.45，pp.29-37，2008.
- 2) 大西勇輔，森口泰男，宮田雅典：淀川水系における医薬品の分析方法及び実態調査について その2，日本水道協会関西地方支部第51回研究発表会発表概要集，pp.139-142，2007.
- 3) Cancho, B., Ventura, F., Galceran, M., Diaz, A., and Ricart, S.: Dtermination, synthesis and survey of iodinated trihalomethenes in water treatment processes, Water Res., Vol.34, No. 13, pp.3380-3390, 2000.
- 4) USEPA Method 552.3: Determination of haloacetic acid and Dalpon in drinking water by liquid-liquid microextraction, derivatization, and gas chromatography with electron capture detection, 2003.
- 5) 谷田慎也，越後信哉，伊藤禎彦，宮川幸雄：琵琶湖・淀川水系における消毒副生成物の前駆体としてのヨウ素の形態別分布，第59回全国水道研究発表会講演集，pp.536-537，2008.