

(7) 紫外線処理による30種類の医薬品の除去特性に関する回分実験

金 一昊^{1*}・田中 宏明¹・山下 尚之¹・小林 義和¹・奥田 隆¹・
岩崎 達行²・吉野 潔²・田久保 剛²

¹京都大学大学院工学研究科 (〒520-0811滋賀県大津市由美浜1の2)

²岩崎電気株式会社光応用開発部 (〒361-8505 埼玉県行田市荻里山町1-1)

* E-mail: jinker123@biwa.eqc.kyoto-u.ac.jp

本研究では30種類の医薬品を対象とし、紫外線(UV)処理による除去特性を検討した。20 Lの反応槽に30種類の医薬品を同時に純水に添加し、254 nm波長の低圧(ランプ2)、185 nm波長も持つ低圧(ランプ1)、365 nm波長の高圧(ランプ3)の3種のUVランプを利用してそれぞれ回分式実験を行った。30種類の医薬品はLC-MS/MSで一剤分析を行い、それぞれの物質の検出や定量濃度は $\mu\text{g/L}$ のオーダーまで可能であった。回分実験の結果、Cyclophosphamideなど比較的分解困難であった物質はランプ1の反応速度が最も速かったが、Diclofenacなど分解が容易であった物質の場合は、ランプ1, 2, 3での反応速度係数および除去率において大きな差はないことが分かった。

Key Words : Pharmaceuticals, Antibiotics, Analgesics, UV treatment, LC-MS/MS

1. はじめに

人や動物の健康のために使われている医薬品の種類は数千種に至っている。その中で、Clarithromycinなどの抗生物質や Diclofenacなどの解熱鎮痛剤を含め、数十種の医薬品が数 ng/L から数百 $\mu\text{g/L}$ の濃度で下水処理水や河川水に存在していることが明らかになってきている^{1), 2)}。見出された医薬品は検出が可能な物質に限られているが、実際に使われている医薬品の成分は約 3,000 種に至ると推定されている³⁾。

このような医薬品のうち、Carbamazepineなどの物質は水中の細菌や藻類、魚類に生態毒性を及ぼす恐れがあり⁶⁾、さらに Diclofenac、Ibuprofen、Naproxen および Acetylsalicylic acidなどの物質は同時に共存していると単独で存在している時より毒性が大きくなると報告されている⁷⁾。数千種に至る医薬品全てに対して、環境汚染を防止するための対策を立案する必要があるか否かは現在不明である。しかし、排出源や下水処理、さらには浄水過程での対策を立案するために、生物処理、膜処理、活性炭吸着、紫外線処理、塩素処理、そしてオゾン処理など既存の水処理工程ごとの医薬品の除去に関する研究が

現在精力的に行われている^{3), 8), 9), 10)}。

この既存の水処理工程の中で、下水処理水の消毒のため下水処理施設で最近設置が進められている技術に紫外線処理があるが、その医薬品の除去特性がどの程度あるのか興味が持たれる。現在、紫外線酸化は波長によって、微生物の消毒のほか、過酸化水素やオゾン、光触媒などを併用する促進酸化処理方式を用いてフェノール類や色度物質などの難分解性物質の分解などにも使用され始めている。最近、水中の医薬品を除去対象物質とした研究が行われている^{6), 7), 8), 12), 13)}が、これらの研究では、Carbamazepine や Diclofenac、Ibuprofen、Clofibric acid などの数種の医薬品だけを対象としている。

しかし、実際の下水や環境水などには多種の医薬品が同時に存在していることから^{19), 20)}、本研究ではヨーロッパや日本などでその検出が報告されている医薬品のうち30種を選定し、その除去特性を把握することを目的とした。実験は医薬品が共存する時、紫外線処理によるそれらの除去特性を検討した。

2. 実験方法

(1) 実験装置および条件

UV処理は、内径 30 cm、高さ 1,087 mm で、有効容積 25L のステンレス製の円筒の反応槽を用いて回分実験を行った。温度による影響を防止するため、恒温水循環装置(形式 CTP-3000)を利用し、反応槽の外部のウォータージャケットに恒温水を循環させることによって反応槽内の試験水の水温を 20℃で一定に維持した。UV 処理実験では UV ランプを反応槽の中心部にある UV スリーブに入れ、UV ランプから生成された紫外線が試験水に照射されるようにした(図-1)。攪拌は反応槽の上部に攪拌装置(トルネードスタンダード(SM-103))を付け、300 rpm で試験水を攪拌させた。試験水の pH 調整は、 K_2HPO_4 溶液と NaH_2PO_4 溶液を混合して製造した 1M のリン酸緩衝液数 mL～数十 mL を添加して pH を 7.0 ± 0.1 に調整し、恒温水循環装置で試験水温度を 20℃に調整した。

処理実験では、医薬品の除去に及ぼす波長の影響を検討するため、異なる波長を有する3種類のランプを用いて回分実験を行った。表-1に紫外線処理実験に利用した

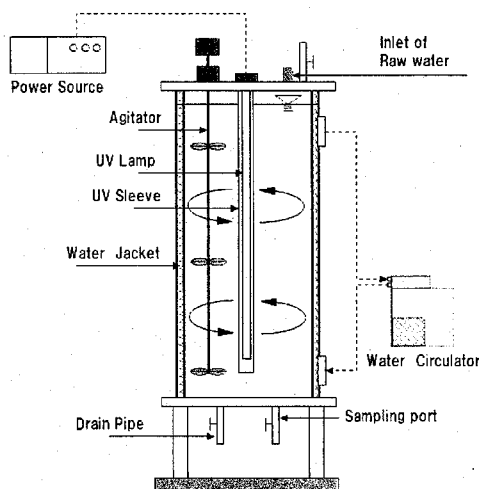


図-1 UV実験装置の概略図

表-1 UV実験に利用したランプの種類

ランプ	UV 出力	特徴
ランプ 1	10.0W (低圧)	254nm 波長の輝線中心にUVを出力し、185nm 波長付近のUVも出力する低圧水銀ランプ
ランプ 2	8.0W (低圧)	254nm 波長の輝線中心にUVを出力する低圧水銀ランプ
ランプ 3	18.25W (高圧)	365nm 波長の光を中心にUV以外の光も含む連続光を出力する高圧水銀ランプ

ランプの種類を示す。

一般に 254nm の波長は微生物の細胞内に存在する DNA に効率よく吸収されるため、254 nm の波長を持つランプ 2 は消毒の目的で利用されている。また、185 nm の波長のような真空紫外線($\lambda < 200$ nm)は水を水素イオンと OH ラジカルに光分解するため、OH ラジカルによる有機物質の酸化が可能であることが知られている¹⁷⁾。

300 nm ～ 400 nm の波長の紫外線は TiO_2 と反応し、ラジカル反応を起こすため、光触媒を用いた水処理に適用されている¹⁸⁾。

(2) 実験原水および対象物質

処理実験に利用した試験水は、まず、本実験で対象とする医薬品を一定濃度(1,000 mg/L)としたストックソリューションを用いて調整した。

殆どの医薬品は水への溶解度が低かったため、各医薬品のストックソリューションはメタノールあるいはアセトンなどの溶媒に溶かし、4℃の冷蔵庫の中で保存した。原液はこれらのストックソリューションの適正量を取った後、乾固させた後、水に再溶解およびろ過などの過程を経て最終容量が1Lになるように調整した。図-2に試験水の調整方法を示す。

試験水は上記の1Lの原液と21Lの超純水とを混合する方法で、最終濃度が約10 - 100 μ g/Lになるようにした。対象医薬品としては、日本、アメリカおよびヨーロッパで検出されている物質を中心に、分析可能な30物質を選定した。表-2に対象医薬品とその用途を示す。

対象医薬品には、Clarithromycinなどの抗生物質、Sulfadimidineなどの合成抗菌剤、Acetaminophenなどの解熱鎮痛剤、Crotaminなどの消炎剤およびDisopyramideなどの不整脈用剤などが含まれる。

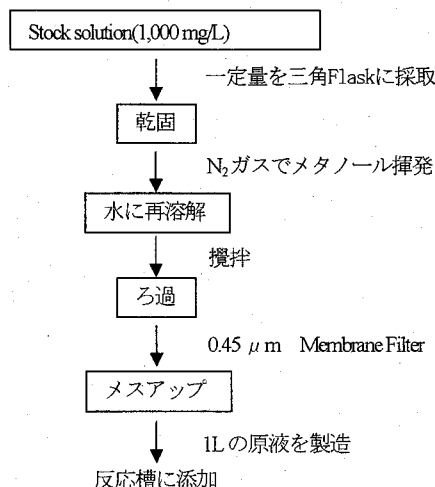


図-2 試験水の調整方法

表-2 選定医薬品とその用途

No.	物質名	用途
1	Acetaminophen	解熱鎮痛剤
2	Antipyrine	解熱鎮痛剤
3	Carbamazepine	抗てんかん剤
4	Clarithromycin	抗生物質
5	Clenbuterol	気管支拡張剤
6	Crotamiton	鎮痛、消炎剤
7	Cyclophosphamide	抗癌剤
8	Diclofenac	解熱鎮痛剤
9	NN-diethyl-m-tolamide	防虫剤
10	Disopyramide	不整脈用剤
11	Etherizamide	解熱鎮痛剤
12	Fenoprofen	解熱鎮痛消炎剤
13	Ifenprodil	鎮痛剤
14	Indomethacin	解熱鎮痛剤
15	Mefenamic acid	解熱鎮痛剤
16	Metoprolol	不整脈用剤
17	Naproxen	解熱鎮痛剤
18	Theophylline	気管支拡張剤
19	Propranolol	不整脈用剤
20	Ceftiofur	抗生物質
21	Chlorotetracycline	抗生物質
22	Oxytetracycline	抗生物質
23	2-Quinoxaline carboxylic acid	カルバマゼプの代謝物
24	Sulfadimidine	合成抗菌剤
25	Sulfadimethoxine	合成抗菌剤
26	Sulfamethoxazole	合成抗菌剤
27	Sulfamonomethoxine	合成抗菌剤
28	Tetracycline	抗生物質
29	Isopropylantipyrine	解熱鎮痛消炎剤
30	Ketoprofen	鎮痛、消炎剤

(3) 分析方法

本実験では30種類の医薬品を純水に添加して紫外線処理実験を行ったため、試料は反応槽の下部にあるサンプルリング口から採水した後、直ちにLCMS/MSで分析した。

LCMS/MSで分析する前に、試料は不純物質の影響を防止するためpore size 0.45 μ mのsyringe filterでろ過を行い、そのろ液を直接LCMS/MSに打ち込んで30種の医薬品を定量分析した。

LCMS/MSによる分析は30種の対象物質を一斉に行い、表-3にその測定条件を示す。

溶存有機炭素(DOC)濃度の分析は焼却赤外線分析法(TOC-5000A、島津製作所)で行い、全炭素濃度から無機炭素濃度を差し引いてDOC濃度を求めた。

表-3 LCMS/MSの分析条件

<HPLC : Waters 2659>			
- Column : Waters SunFire C18 2.1mm $\times$ 150mm, 5 μ m			
- Column Temp. : 20 $^{\circ}$ C			
- Flowrate : 0.2 ml/min			
- Injection volume : 10 μ l			
- Mobile Phase : A Water, B Methanol, C 1% Formic acid			
- Gradient : Time(min) A(%) B(%) C(%)			
	0	70	20 10
	15	0	90 10
	20	70	20 10
<MS/MS : Quattro micro API>			
- Ionization : Electrospray Ionization(ESI)			
- Spray Voltage : 3500 V			
- Capillary Temp. : 350 $^{\circ}$ C			

3. 実験結果および考察

(1) LCMS/MSによる医薬品の一斉分析結果

環境試料を対象とした多成分一斉分析法の報告例は殆どないが、最近環境水中の医薬品成分を検出するための一斉分析法の検討が報告されている¹¹⁾。この報告によると固相抽出 - LCMS/MS法を用いて33種の医薬品の多成分一斉分析法を検討した結果、検出下限値が μ g/L オーダーまで検出が可能である。

これに基づいて、本研究で利用したLCMS/MSによる医薬品の多成分一斉分析法の精度を検討した。

まず、純水に30種の医薬品の標準原液を別々に希釈し、調整した個々の標準溶液(0、1、5、10、50、100 μ g/L)をLCMS/MSで測定して得られた定量値から検出下限値(LOD)および定量下限値(LOQ)を算出した。算出方法では各標準溶液ごとに3回繰り返して測定(n=3)した測定値の平均値と標準偏差値(σ)との比率である変動係数が20%以下となる標準溶液濃度の標準偏差(σ)から検出下限値(3 σ)や定量下限値(10 σ)を求めた結果を表-4に示す。その結果から、LCMS/MSによる30種医薬品の一斉分析法は、それぞれの医薬品に対して μ g/Lのオーダーまで検出が可能であると考えられる。

(2) 紫外線照射エネルギー量が医薬品分解に及ぼす影響

30種類の医薬品に対するランプごとの除去性能を評価するため、同一となる紫外線照射エネルギー量を基準として医薬品の除去率を比較した。比較紫外線照射エネルギー量は0.25 kW $\cdot$ h/m²であり、その結果を図-3に示す。

紫外線処理の際、単位容積あたりに照射されたエネルギーの量を示す紫外線照射エネルギー量はランプごとの出力値(ランプ1 : 10 W、ランプ2 : 8 W、ランプ3 : 18.25 W)やサンプル量などを考慮して算出した。

表-4 検出下限値、定量下限値および変動係数の検討結果 (n=3)

No.	物質名	R2	検出下限値	定量下限値	変動係数
			(3 σ 、 $\mu\text{g/L}$)	(10 σ 、 $\mu\text{g/L}$)	(%)
1	2-quinoxaline carboxylic acid	0.9991	0.101	0.337	16.2
2	Acetaminophen	0.9942	0.533	1.775	3.4
3	Antipyrine	0.9993	0.179	0.597	9.7
4	Carbamazepine	0.9939	0.390	1.299	2.0
5	Ceftiofur	0.9997	0.071	0.238	0.3
6	Chlorotetracycline	0.9797	0.072	0.239	6.3
7	Clarithromycin	0.9895	0.024	0.081	15.2
8	Clenbuterol	0.9995	0.023	0.075	1.4
9	Crotamiton	0.9996	0.046	0.152	6.3
10	Cyclophosphamide	0.9970	0.122	0.407	1.5
11	Diclofenac	0.9955	0.115	0.384	1.7
12	Disopyramide	0.9993	0.014	0.047	11.1
13	Ethentzamide	0.9968	0.031	0.102	0.9
14	Fenoprofen	0.9994	0.474	1.579	8.5
15	Ifenprodil	0.9992	0.010	0.032	14.5
16	Indomethacin	0.9991	0.131	0.437	0.8
17	Isopropylantipyrine	0.9995	0.073	0.243	7.6
18	Ketoprofen	0.9994	0.056	0.188	9.2
19	Mefenamic acid	0.9994	0.199	0.662	2.2
20	Metoprolol	0.9995	0.092	0.306	8.6
21	N,N-diethyl-m-tolamide	0.9992	0.065	0.216	16.9
22	Naproxen	0.9978	0.145	0.485	13.4
23	Oxytetracycline	0.9980	0.022	0.074	6.0
24	Propranolol	0.9991	0.010	0.033	10.0
25	Sulfadimethoxine	0.9959	0.128	0.427	1.7
26	Sulfadimazine	0.9976	0.053	0.175	1.8
27	Sulfamethoxazole	0.9973	0.119	0.396	2.1
28	Sulfamonomethoxine	0.9962	0.069	0.229	2.4
29	Teophylline	0.9985	0.137	0.458	2.1
30	Tetracycline	0.9973	0.022	0.074	20.0

各ランプごとの比較紫外線照射エネルギー量を得るために要求された処理時間はランプ1で30分、ランプ2は40分、そしてランプ3は20分であった(ただし、ランプごとの照射エネルギー量は $0.25 \pm 0.3 \text{ kW} \cdot \text{h/m}^2$ であった)。

図-3から全体的に254 nmおよび185 nmの波長を並行しているランプ1が最も効率よく対象物質を除去する傾向が見られた。即ち、ランプ1の場合、254 nmの波長を単独で使用したランプ2より殆どの物質の除去率が高くなることが分かる。

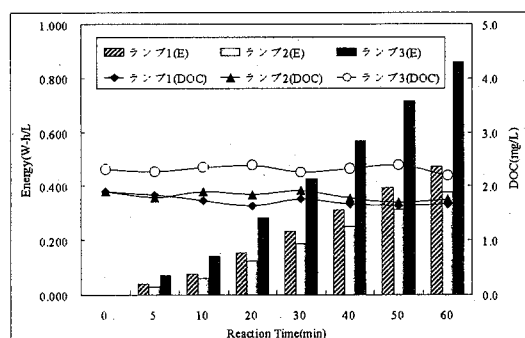
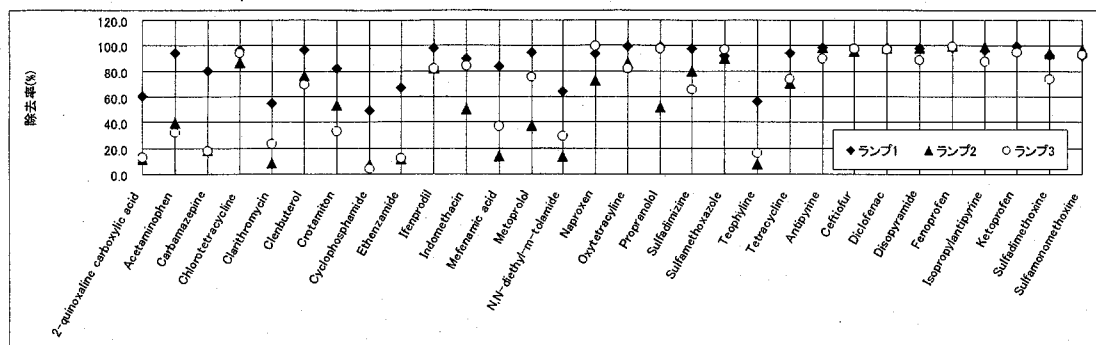
このことは、254nmの波長による対象物質の分解作用以外、185nmの波長が水を光分解させて生成したOHラジカルが対象物質の分解に大きく影響を与えたからである²²⁾と考えられる。また、185nmの波長による直接光分解された物質もあると思われるが、185nmの波長は水の光分解反応に殆ど消費されるため、医薬品の分解に大きく影響を与えていなかったと考えられる。

一方、直接光分解反応を用いる紫外線酸化の際、有機

物質はその物性によって分解度が異なり、その分解度に及ぼす主要な影響因子には照射される紫外線波長に対する有機物質のモル吸光係数(Molar extinction coefficient)や分解収率(Quantum yield)などが挙げられる。しかし、水中に単独で存在している時に比べ、他の有機物質と共存する時はそれらの物質の紫外線の吸収特性によって影響を受けると思われる。

従って、多物質が同時に存在した場合、単一物質を対象とした紫外線処理時とは除去傾向が異なることが考えられるが、少なくとも30種医薬品が共存している混合系では185 nmと254 nmの波長とを並行させることにより対象物質の除去率が上昇していると言える。

本実験結果から、Clarithromycin、Cyclophosphamide、2-Quinoxaline carboxylic acidなどの物質は比較照射エネルギー量の条件下で4～60%範囲の除去率が得られ、相対的に分解しにくい物質であることが分かった。



これに対して、Ceftiofur、Ketoprofen、Diclofenacなどは比較照射エネルギー量より少ない照射エネルギー量(ランプ1: 0.046 kW・h/m³、ランプ2: 0.049 kW・h/m³、ランプ3: 0.141 kW・h/m³)でも95%以上の除去率が得られた。

一方、紫外線処理時、対象物質の分解特性を検討するため、それぞれの波長ごとに処理時間による溶存有機物質(DOC)の濃度変化を測定した。波長ごとのDOC濃度の経時変化を図4に示す。DOCの初期濃度は約1.9~2.3 mg/Lだったが、1時間処理後の濃度が各波長共に初期濃度の88.3%~94.6%に留まっていることが分かる。

図-3から分かるように、紫外線の照射によりそれぞれの医薬品の濃度は相当程度減少したのに対して、DOC濃度は殆ど減少しなかった。このことは紫外線処理により元の物質は部分的に分解されているが、元の物質の無機化は十分ではなく、分解によって中間物質が生成していたためと思われる。即ち、医薬品の濃度は紫外線処理により低減するが、無機化までには及ばず、中間生成物として存在していることが分かった。

(3) 紫外線波長による対象物質の除去特性

紫外線を吸収するj=1~NまでのN種類の有機物質が共存する場合、その中の有機物質Mの紫外線による光分解に対する動力学モデルは式(1)のようである²¹⁾。

$$-\frac{dC_M}{dt} = I_O \phi_M f_M \left[1 - \exp \left(-2.3L \sum_{j=1}^N \epsilon_j C_j \right) \right] \quad (1)$$

C_M : 有機物質Mの濃度(M)

 I_0 : 紫外線強度(einstein min^{-1}) ϕ_M : 分解收率(Quantum yield)(M einstein^{-1})
$$f_M: \text{吸収された全体紫外線に対する有機物質} M \text{ により} \\ \text{吸収された紫外線の比}$$
 ε : 有機物質Mのモル吸光係数($M^{-1} \text{ cm}^{-1}$)

L : Reactor optical light path(cm)

本実験では30種の医薬品を同時に紫外線に処理していたが、対象とする医薬品の濃度が $\mu\text{g/L}$ のオーダーであるため、optical density ($L_{\text{M}}C_{\text{M}}$) 値が0.1以下であるとする²⁾と254nmの単独波長により対象物質を分解するランプ2の場合、式(1)は次の式(2)のように整理される。

$$-\frac{dC_M}{dt} = 2.3LI_0\phi_M\varepsilon_M f_M C_M \quad (2)$$

それぞれの医薬品の濃度が非常に低いため、他医薬品あるいは副生成物による紫外線吸収量を無視($f_m=1$)できると仮定し、式(2)を積分すると、次のような式(3)が得られる。

$$\ln \frac{C_M}{C_M^0} = -2.3LI_0\phi_M\varepsilon_M t = -kt \quad (3)$$

ここで C_M^0 は M の初期濃度、 k は反応速度定数である。

一方、ランプ1の場合は、254nmの波長以外、水中でOHラジカルを生成させる185nmの波長も出力するため、254nmおよび185nmの波長による対象物質の分解反応およびOHラジカルによる分解反応を考慮する必要がある。したがって、ランプ1の照射によるある有機物質Mの濃度変化は式(4)のように表すことができる。

$$-\frac{dC_M}{dt} = 2.3LI_{0,254}\phi_{M,254}\varepsilon_{M,254}C_M +$$

$$2.3LI_{0,185}\phi_{M,185}\varepsilon_{M,185}C_M + k_R[OH]C_M \quad (4)$$

ここで k_R はラジカルによる反応速度係数、 $[OH]$ はOHラジカルの濃度である。式(2)のように254nmおよび185nmの波長による f_M 値を1に仮定し、式(4)を積分すると、次の式(5)が得られる。

$$\ln \frac{C_M}{C_M^0} = -(2.3LI_{0,254}\phi_{M,254}\varepsilon_{M,254} +$$

$$2.3LI_{0,185}\phi_{M,185}\varepsilon_{M,185} + k_R[OH])t = -kt \quad (5)$$

250nmから450nmまでの波長の紫外線を出力するランプ3の場合、有機物質Mの濃度変化は式(6)で表現できる。

$$-\frac{dC_M}{dt} = 2.3L \left[\sum_{N=250nm}^{450nm} I_{0,N}\phi_{M,N}\varepsilon_{M,N}f_{M,N} \right] C_M \quad (6)$$

それぞれの波長による f_M 値を1に仮定し、式(6)を積分すると、次の式(7)が得られる。

$$\ln \frac{C_M}{C_M^0} = -(2.3LI_{0,250}\phi_{M,250}\varepsilon_{M,250} + \dots$$

$$+ 2.3LI_{0,450}\phi_{M,450}\varepsilon_{M,450})t = -kt \quad (7)$$

上記の式(3)、(5)および(7)に基づき、30種類の医薬品のうちランプごとに類似的な紫外線照射エネルギー量で、除去率の高かったCeftiofur、Diclofenac、Ketoprofen、および除去率の低かったCyclophosphamide、2-Quinoxaline carboxylic acid、Clarithromycinの分解反応特性を検討した。図-5はそれぞれ物質の分解反応特性を、式(3)、(5)および(7)に基づいて横軸に反応時間、縦軸に $\ln C/C_0$ にPlottingしたものである。

6種の物質全ての傾きが直線で表現されることから、擬一次反応で評価できると考えられる。ここでは示していないが、6種以外の対象物質も擬1次反応であると判断されたことから、本実験で対象としている医薬品と紫外線との反応速度 k は対象物質の初期濃度に依存しないことが分かる。

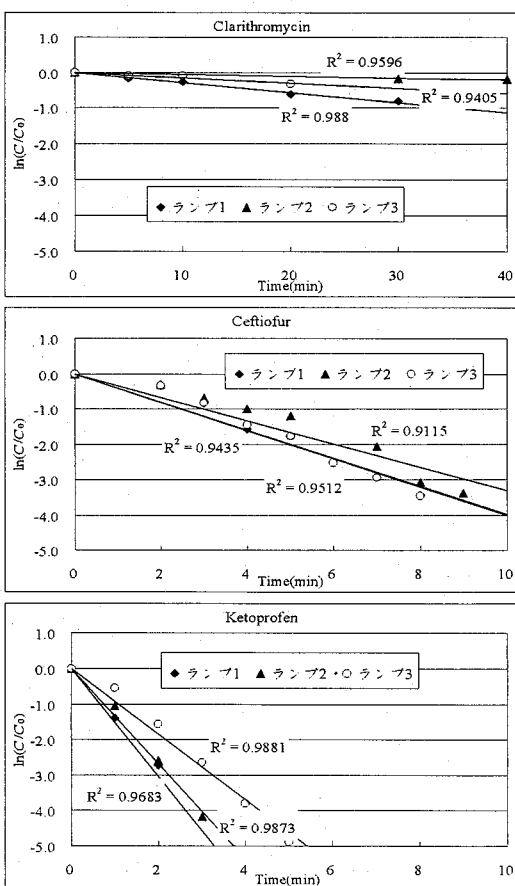
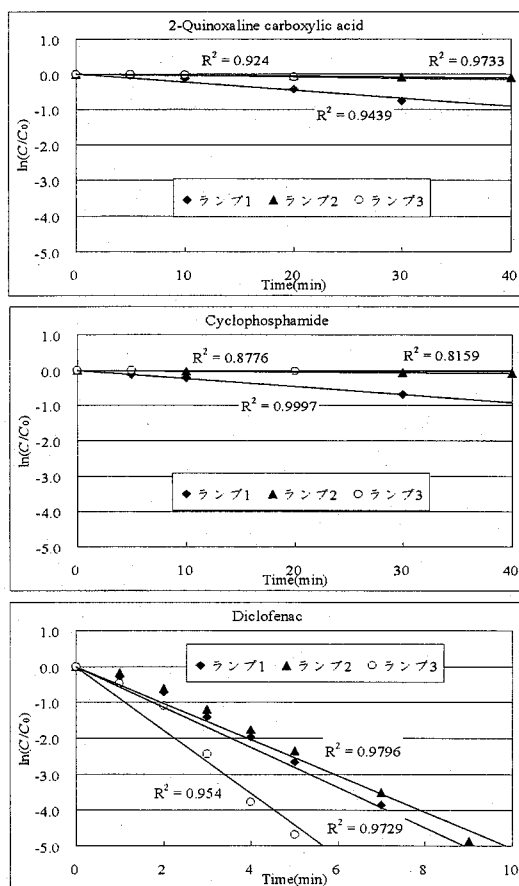


図-5 6物質における時間ごとの反応特性

表-5 物質ごとの反応速度係数および照射エネルギー量

	ランプの種類	反応速度係数 (k , /min)	照射エネルギー量 ($W \cdot h/L$)	反応時間	除去率(%)
2-Quinoxaline carboxylic acid	ランプ1	0.0227	0.233	30min	52.7%
	ランプ2	0.0024	0.250	40min	9.7%
	ランプ3	0.0037	0.283	20min	8.0%
Cyclophosphamide	ランプ1	0.0228	0.233	30min	49.4%
	ランプ2	0.0020	0.250	40min	7.2%
	ランプ3	0.0012	0.283	20min	2.2%
Clarithromycin	ランプ1	0.0281	0.233	30min	55.3%
	ランプ2	0.0052	0.250	40min	17.1%
	ランプ3	0.0149	0.283	20min	27.1%
Ceftiofur	ランプ1	0.3984	0.233	30min<	96.8%<
	ランプ2	0.3311	0.250	40min<	96.6%<
	ランプ3	0.4011	0.283	20min<	96.9%<
Diclofenac	ランプ1	0.5624	0.233	30min<	99.6%<
	ランプ2	0.5083	0.250	40min<	99.9%<
	ランプ3	0.8834	0.283	20min<	99.1%<
Ketoprofen	ランプ1	1.5206	0.233	30min<	99.7%<
	ランプ2	1.3391	0.250	40min<	98.5%<
	ランプ3	0.9239	0.283	20min<	95.0%<

上記の式(3)から、30種を同時に紫外線処理した時の6種に対する反応速度 k を算出し、その際の照射エネルギー量と反応時間およびその際の除去率を表-5に示す。

類似的な量の紫外線エネルギー量を照射した時、比較的分解し難かった物質の2-Quinoxaline carboxylic acid、CyclophosphamideおよびClarithromycinの場合、185 nmの波長も持つランプ1による反応速度係数がそれぞれ 0.0227 min^{-1} 、 0.0228 min^{-1} 、 0.0281 min^{-1} で使用したランプの中、これらの物質との反応が最も速いことが分かった。ランプ2と3の場合、これらの物質との反応速度係数値においてランプ毎に大きな差がなく、相当遅いことが分かった。

一方、CeftiofurとDiclofenacの場合は、逆にランプ3で処理した時、それぞれ 0.4011 min^{-1} 、 0.8834 min^{-1} で最も速い反応速度係数がみられた。これに対して、Ketoprofenの場合はランプ1による反応速度が 1.5206 min^{-1} であったが、これらの物質はランプごとの反応速度係数および除去率において大きな差はないことが分かった。

(4) 紫外線処理による医薬品の分解特性の検討

ランプごとに類似的な紫外線エネルギー量を照射した時の除去率、そして紫外線と対象物質との反応性(擬1次反応)に基づき、30種の医薬品を同時に紫外線処理した時のその分解度を分類してみると、最も分解しやすい物質はCeftiofur、Diclofenac、Ketoprofenであり、分解しにくい物質は2-Quinoxaline Carboxylic acid、Clarithromycin、Cyclophosphamideであることが分かった。

一方、生物学的処理による除去率が低いと知られて

いる¹²⁾Diclofenacの場合、紫外線での処理実験が行われている^{13), 14)}。D.Vognaら¹³⁾は254 nmの波長の紫外線の単独処理時と過酸化水素を添加する促進酸化処理時との分解率の検討で、初期30分間に紫外線による直接的な光分解がDiclofenacの濃度を低減させるのに著しく寄与したと報告している。彼らはまた、TOCの濃度に基づいて、紫外線単独で90分のあいだ処理した時、Diclofenacの無機化は殆ど進まなかったことを見出している。特に、Diclofenacの分解時Chlorideの濃度が増加しているのが見られ、Diclofenacの紫外線処理では脱塩反応が主要な反応であることが示唆されている。

紫外線および過酸化水素を並行した促進酸化処理時、対象物質の反応速度係数を検討した論文¹⁴⁾では、Diclofenacの場合、直接光分解による反応速度係数はOHラジカルによる分解反応速度係数の約75%で、検討された他の物質の中、直接光分解による分解度が高いことが報告している。この結果から、Diclofenacの場合、紫外線による単独処理によっても良好な除去効率が得られているが、また多数の医薬品が同時に存在する本研究の結果からも分解速度が速いと判断される。

本研究からCarboxylic基を持つ鎮痛消炎剤のKetoprofenおよび抗生物質のCeftiofurも紫外線による速い分解特性が見られた。他にも、Tetracycline、Chlorotetracycline、OxytetracyclineなどのTetracycline系の抗生物質やSulfamonomethoxine、SulfadimethoxineなどのSulfonamide化合物類が比較的分解しやすい物質であることが分かった。

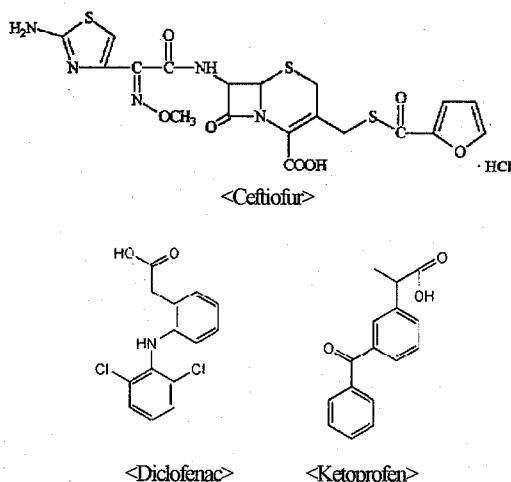


図6 紫外線処理で分解しやすい物質の分子構造式

アルキル剤であるCyclophosphamideは白血病、悪性リンパ腫、肉腫などに制癌剤として臨床的に使われている¹⁵⁾。特に、この物質は単独で存在する時には人間の胚芽腎臓細胞(human embryonic kidney cells)の増殖に阻害を与えなかったが、いくつかの抗生物質と同時に存在する場合には細胞増殖率が単独時より10 - 30 %程度減少されたという研究結果もある¹⁶⁾。また、Chloroethylamineからの誘導体として、Chloroamino基をもつCyclophosphamideは人体内ではPhosphoramidate mustardに分解され、制癌剤として作用することが知られているが、本実験では30種の対象物質の共存下では紫外線により相対的に分解しにくい物質であることが分かった。

オクタノール - 水分配係数が7.18(pH6)で水に殆ど溶けないClarithromycinも紫外線処理で分解しにくい物質であった。14員環ラクトンを持つMacrolide系の抗生物質のClarithromycinの人体内での主代謝物は(14R)-14-hydroxy-clarithromycinであり、この物質は未変化体とほぼ同等な強い抗菌活性をもつことが知られている¹⁵⁾。他にも、芳香族Carboxylic基をもつ2-Quinoxaline carboxylic acidも紫外線で分解しにくい物質であることが分かった。

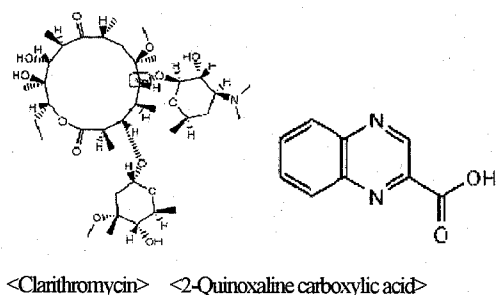
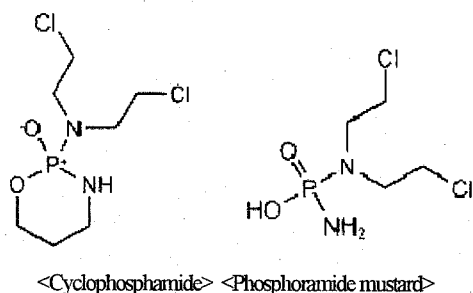


図7 紫外線で分解しにくい物質の分子構造式

4. まとめ

30種の医薬品を対象とした多成分一斉分析法および紫外線処理による医薬品の除去特性を検討した本研究から得られた知見は以下のとおりである。

1) 純水試料に30種の医薬品を同時に添加し、固相抽出 - LC/MS/MS法で分析した結果、それぞれの物質ごとに得られた回収率は70 % - 130 %の範囲であった。また、同分析法でそれぞれの物質の濃度を $\mu\text{g/L}$ のオーダーで検出することが可能であった。

2) 30種の医薬品を対象として、それぞれ異なる波長を持つ紫外線ランプを用いた除去実験結果、個々の物質の分解特性を明らかにした。紫外線ランプの中では、254 nmの波長を中心に185 nmの波長も持つ低圧のランプ1の除去効果が最も良かった。しかし、各ランプ共に溶存有機炭素の濃度においては大きな変化が見られないことから、対象物質の無機化までは進まなかったと考えられ、今後、元の物質の分解生成物に関する研究が要求される。

3) 対象とした30物質はすべて紫外線処理による分解反応が擬一次反応に従うことが分かった。30種の物質中、比較的分解しにくかった物質の2-Quinoxaline carboxylic acid、CyclophosphamideとClarithromycinの場合、185 nmの波長も持つランプ1による反応速度係数が最も速かったが、Cefotiofur、DiclofenacとKetoprofenなど紫外線処理により速く分解された物質の場合は、ランプごとの反応速度係数および除去率において大きな差はないことが分かった。

本論文では物質の分解特性については考察していないが、物性や分子構造面から、紫外線での分解性を把握するのが今後の課題であると思われる。

謝辞：本研究は環境省の平成17年度環境技術開発等推

進費の助成を受けて行われた。ここに感謝の意を表す。

参考文献

- 1) 八十島誠・山下尚之・中田典秀・小森行也・鈴木穰・田中宏明：下水処理水中に含まれるレボフロキサシン、クラリスロマイシンの分析と藻類成長への影響、Journal of Japan Society on Water Environment、Vol.27、pp.707-714、2004
- 2) 清野敦子・古荘早苗・益永茂樹：わが国の水環境における人用・動物用医薬品の存在、Journal of Japan Society on Water Environment、Vol.27、pp.685-691、2004
- 3) Thomas Heberer：Occurrence, fate and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data、Toxicology Letters、Vol.131、pp.5-17、2002
- 4) Tvrtko Smilal, Tili Luckenbach, Roverta Sauerbom, Amro M.Hamdoun, Rebecca L. Vega, David Epel：Emerging contaminants-pesticides, PPCPs, microbial degradation products and natural substances as inhibitors of multixenobiotic defense in aquatic organisms、Mutation Research、Vol.552、pp.101-117、2004
- 5) Susan D. Richardson and Thomas A. Ternes：Water Analysis: Emerging Contaminants and Current Issues、Anal. Chem.、Vol.77、No.12、pp.3807-3838、2005
- 6) Benoit Ferrari, Nicklas Paxeus, Roberto Lo Giudice, Antonino Pollio and Jeanne Garic：Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibric acid and diclofenac、Ecotoxicology and Environmental Safety、Vol.55、pp.359-370、2003
- 7) Michael Clauvers：Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid、Ecotoxicology and Environmental Safety、Vol.59、pp.309-315、2004
- 8) C. Zwiener, F.H. Frimmel：Short-term tests with a pilot sewage plant and biofilm reactors for the biological degradation of the pharmaceutical compounds clofibric acid, ibuprofen, and diclofenac、The Science of the Total Environment、Vol. 309、pp.201-211、2003
- 9) Marc M. Huber, Thomas A. Ternes：Oxidation of pharmaceuticals during water treatment with chlorine dioxide、Water Research、Vol.39、pp.3607-3617、2005
- 10) Long D. Nghiem et al：Pharmaceutical Retention Mechanisms by Nanofiltration Membranes、Environ. Sci. Technol.、Vol.39、pp.7698-7705、2005
- 11) 小西千絵・宝輪勲・中田典秀・小森行也・鈴木穰・田中宏明：水環境中医薬品の LC-MS/MS による一斉分析法の検討、環境工学フォーラム投稿中、2006
- 12) C. Zwiener, F.H. Frimmel：Short-term tests with a pilot sewage plant and biofilm reactors for the biological degradation of the pharmaceutical compounds clofibric acid, ibuprofen and diclofenac、The Science of the Total Environment、Vol.309、pp.201-211、2003
- 13) Davide Vogna, Raffaele Marotta et al：Advanced oxidation of the pharmaceutical drug diclofenac with UV/H₂O₂ and ozone、Water Research、Vol.38、pp.414-422、2004
- 14) Marc M. Huber, Silvio Canonica et al：Oxidation of Pharmaceuticals during Ozonation and Advanced Oxidation Process、Environ. Sci. Technol.、Vol.37、pp.1016-1024、2003
- 15) 田中信男・中村昭四郎：抗生物質大要「第4版」、東京大学出版会、1995
- 16) Environmental News：Can drugs found in water harm humans?、Environ. Sci. Technol.、April 1. 2006
- 17) Wenya Han, Wanpeng Zhu, Pengyi Zhang, Ying Zhang, Laisheng Li：Photocatalytic degradation of phenols in aqueous solution under irradiation of 254 and 185nm UV light、Catalysis Today、Vol.90、pp.319-324、2004
- 18) Idil Arslan, Isil Akmechmet Balcioglu, Detlef W. Bahnemann：Advanced chemical oxidation of reactive dyes in simulated dyehouse effluents by ferrioxalate-Fenton/UV-A and TiO₂/UV-A processes、Dyes and Pigments、Vol.47、pp.207-218、2000
- 19) 長尾亮治、田中宏明：淀川水系における抗生物質およびエストロゲンの検出、第8回日本水環境学会シンポジウム講演集、2005
- 20) 長尾亮治、田中宏明：淀川水系における医薬品の検出、第42回環境工学フォーラム講演集、2005
- 21) Antonio Lopez, Anna Bozzi, Giuseppe Mascolo, John Kiwi：Kinetic investigation on UV and UV/H₂O₂ degradations of pharmaceutical intermediates in aqueous solution、Journal of Photochemistry and Photobiology、Vol.156、pp.121-126、2003
- 22) Wenya Han, Wanpeng Zhu, Pengyi Zhang, Ying Zhang, Laisheng Li：Photocatalytic degradation of phenols in aqueous solution under irradiation of 254 and 185nm UV light、Catalysis Today、Vol.90、pp.319-324、2004

(2006.5.26 受付)

Batch test on the removal of pharmaceuticals by UV treatment

Ilho KIM¹, Hiroaki TANAKA¹, Naoyuki YAMASHITA¹, Yoshikazu KOBAYASHI¹,
Takashi OKUDA¹, Tatsuyuki IWASAKI², Kiyoshi YOSHINO² and Takeshi
TAKUBO²

¹Dept. of Urban and Environmental Engineering, Kyoto University

²Iwasaki Electric Co.,Ltd.

The removal characteristics of pharmaceuticals such as antibiotics and analgesics by ultra-violet treatment were examined. The synthetic raw water of 20L which 30 kinds of pharmaceuticals were spiked simultaneously was injected to the reactor and each experiment was conducted by batch test using 3 kinds of UV lamps. The detection and quantification of each pharmaceutical was done by LC-MS/MS method. It was possible to detect the concentration of each pharmaceutical to order of $\mu\text{g/L}$. The result of batch test showed that the reaction rate coefficient of Cyclophosphamide, which was not decomposed readily by UV treatment, was most highest in Lamp 1. But, there was no significant difference in the reaction rate of Diclofenac which was a kind of easily-decomposed pharmaceuticals in each Lamps tested.