

横浜市鶴見川におけるカルバマゼピン、カフェイン、ケトプロフェンの分析

小森陽昇、酒井学（横浜市環境科学研究所）

Determination of Carbamazepine, Caffeine, and Ketoprofen in Tsurumi river, Yokohama City

Akinori Komori, Manabu Sakai (Yokohama Environmental Science Research Institute)

キーワード：化学物質と環境、LC/MS/MS、カルバマゼピン、カフェイン、ケトプロフェン

要旨

化学物質の環境リスクを評価するには、全国的なばく露情報等が重要である。平成30年度に環境省の化学物質環境実態調査に参加し、医薬品等に使用されているカルバマゼピン、カフェイン、ケトプロフェンを対象に市内河川水中の実態把握を試みた。医薬品等に使用される化学物質は家庭排水などから下水処理施設を経由し河川に排出されることから、下水処理水の占める割合が高い鶴見川（亀の子橋）を調査地点に選定した。調査の結果、カルバマゼピン、カフェインについては生態系への許容限度を示す予測無影響濃度（PNEC）を大きく下回り、生態リスクは小さいものと考えられたが、ケトプロフェンは全国17地点中、最も高い濃度で検出され、実測値とPNECの比から、今後も情報収集に努める必要があると判定された。

1. はじめに

本調査は環境省「平成30年度化学物質環境実態調査」において初期環境調査として実施した調査である。初期環境調査は、環境リスクが懸念される化学物質について、一般環境中で高濃度が予想される地域においてデータを取得することにより、「特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律」（平成11年法律第86号）の指定化学物質の指定、その他化学物質による環境リスクに係る施策について検討する際のばく露の可能性について判断するための基礎資料等とすることを目的としている¹⁾。

平成30年度の調査では、医薬品等に使用されるカルバマゼピン、カフェイン、ケトプロフェンの3物質を対象

に横浜市鶴見川流域で調査を実施し、全国の調査結果との比較を行ったので報告する。

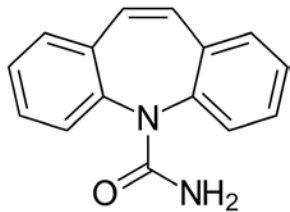
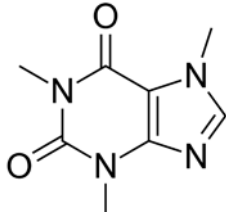
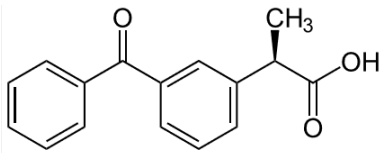
2. 方法

2-1 調査対象物質

調査対象物質の物理化学的性状、用途及び構造式を表1に示す。表中にあるモノアイソトピック質量とは、質量分析計で計測される、最も存在比の高い同位体から成る分子の質量である。

また、 $\log P_{ow}$ は化学物質の疎水性を判断する指標であり、数値が大きいほど疎水性が高いと判断される。一般に、疎水性が高い化学物質は生物濃縮性が高いことが知られている。

表1 調査対象物質の物理化学的性状、用途及び構造式

	カルバマゼピン	カフェイン	ケトプロフェン
分子式	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O	C ₈ H ₁₀ N ₄ O ₂	C ₁₆ H ₁₄ O ₃
分子量	236.27	194.19	254.28
モノアイソトピック質量	236.09	194.08	254.09
CAS No.	298-46-4	58-08-2	22071-15-4
沸点 ²⁾	不詳	178 (昇華)	不詳
融点 ²⁾	190~193	238	94
$\log P_{ow}$ ^{3,4,5)}	2.45	-0.091	3.12
主な用途 ⁶⁾	医薬（向精神作用性でんか ん・躁状態治療剤）	食品添加物（コーヒー飲料、コ ーヒー含有飲料）、医薬	医薬（消炎・鎮痛剤）
構造式			

2-2 調査地点

試料の採取は平成30年11月8日に鶴見川(亀の子橋)で行った(図1)。亀の子橋は環境基準点に選定されているほか⁷⁾、上流部近傍に下水処理場が立地しており、家庭等から排出される医薬品成分が高濃度で検出されることが予想されたことから、調査地点として選定した。



図1 調査地点

2-3 前処理方法

分析法開発調査報告書(白本)⁸⁾に従い、サロゲート内標準物質を添加した上で前処理を実施した(図2)。

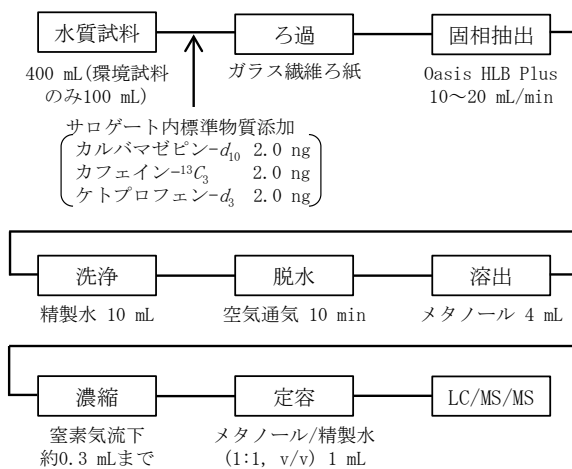


図2 前処理フロー

2-4 分析条件

Waters製のLC/MS/MSを用いて分析を行った。表2に分析条件を示す。MS/MSのモニターイオンについては、装置のキャリブレーションの不具合のため、白本とは異なる値を設定した上で調査を実施した。

表2 分析条件

[LC条件]	
機種	Waters Alliance 2695
カラム	Waters AtlantisT3(2.1×100 mm, 3 μm)
移動相	A)0.05 %ギ酸 + 10 mmol/L ギ酸アンモニウム B)メタノール
	0 - 6 min A:90 %→30 % B:10 %→70 %
	6 - 12 min A:30 %→10 % B:70 %→90 %
	12 - 18 min A:10 % B:90 %
	18 - 30 min A:90 % B:10 %
流量	0.2 mL/min
カラム温度	40 °C
試料注入量	10 μL
[MS/MS条件]	
機種	Waters Quattro Premier XE
イオン化法	ESI-Positive
コーンガス流量	50 L/h
脱溶媒ガス流量	800 L/h
イオン源温度	120 °C
脱溶媒ガス温度	400 °C
キャピラリー電圧	3.0 kV
モニターイオン	表3に示す
電圧条件	表3に示す

2-5 検量線とIDL

カルバマゼピン(0.004~10 ng/mL)、カフェイン(0.2~125 ng/mL)、ケトプロフェン(0.08~50 ng/mL)の標準液に対し、各サロゲート内標準物質を2 ng/mLとなるように添加し、内標準法により検量線を作成した(表4)。

装置検出下限値(IDL)の算出は、カルバマゼピン0.004 ng/mL、カフェイン0.2 ng/mL、ケトプロフェン0.08 ng/mLの標準液を7回測定し、「化学物質環境実態調査の手引き(平成27年度)」(手引き)¹⁾に従って算出を行った。

表3 モニターイオン及び電圧条件

	白本のモニターイオン (<i>m/z</i>)	調査時のモニターイオン (<i>m/z</i>)	コーン 電圧 (V)	コリジョン エネルギー (eV)
カルバマゼピン	定量 :237.0 > 194.0	定量 :237.2 > 195.7	29	19
	確認 :237.0 > 165.1	確認 :237.2 > 166.7	29	40
カルバマゼピン- <i>d</i> ₁₀	定量 :247.0 > 204.2	定量 :247.3 > 205.7	29	19
カフェイン	定量 :194.9 > 138.1	定量 :195.0 > 139.8	32	19
	確認 :194.9 > 109.9	確認 :195.0 > 112.0	32	23
カフェイン- ¹³ C ₃	定量 :198.0 > 140.1	定量 :198.0 > 141.8	32	19
ケトプロフェン	定量 :255.0 > 209.0	定量 :255.2 > 210.7	27	15
	確認 :255.0 > 105.0	確認 :255.2 > 107.0	27	23
ケトプロフェン- <i>d</i> ₃	定量 :258.0 > 212.1	定量 :258.2 > 213.7	27	15

表4 検量線濃度系列 (単位: ng/mL)

カルバマゼピン	カフェイン	ケトプロフェン
0.004	0.2	0.08
0.02	1	0.4
0.05	2.5	1
0.1	5	2
0.2	10	4
0.5	25	10
1.25	62.5	25
2.5	125	50
10		

2-6 空試験

精製水を用いて、他の試料と同様にサロゲート内標準物質添加、抽出及び濃縮操作を実施した後、LC/MS/MS分析を行った。

2-7 添加回収試験

手引き¹⁾に従い、環境試料(河川水)にカルバマゼピン、カフェイン、ケトプロフェンの各標準物質を添加し、他の試料と同様にサロゲート内標準物質添加、抽出及び濃縮操作を実施した後、LC/MS/MS分析を行った。

3. 結果及び考察

3-1 検量線

カルバマゼピン、カフェイン、ケトプロフェンと各サロゲート内標準物質の混合溶液を測定してピーク面積を求め、内部標準法により検量線を作成した。その結果、いずれも $r^2 > 0.995$ の検量線が得られた。

3-2 IDL 試験結果

検量線の最低濃度を7回連続測定しIDLを求めたところ、試料換算で、カルバマゼピン 0.0033 ng/L、カフェイン 0.08 ng/L、ケトプロフェン 0.05 ng/Lとなった。

これは白本のIDL(カルバマゼピン 0.0037 ng/L、カフェイン 0.20 ng/L、ケトプロフェン 0.11 ng/L)より低い数値であり、手引き¹⁾の要件を満たすものであったため、MDL(分析方法の検出下限値)の算出については省略し、白本のMDLを検出下限値とした。

3-3 空試験結果

精製水を用いて他の試料と同様の前処理を行ったブランク試料を分析した結果、いずれの物質もMDL未満であった(図3)。

3-4 添加回収試験結果

添加回収試験の結果を表5に示す。回収率を計算すると、カルバマゼピン 97-102%、カフェイン 96-101%、ケトプロフェン 98-103%となり、いずれも手引き¹⁾の要件である70-120%の範囲内を満足した。

3-5 鶴見川試料の分析結果

鶴見川(亀の子橋)の試料を分析したところ、各物質に対応するピークが認められ(図4、5)、検量線より表6

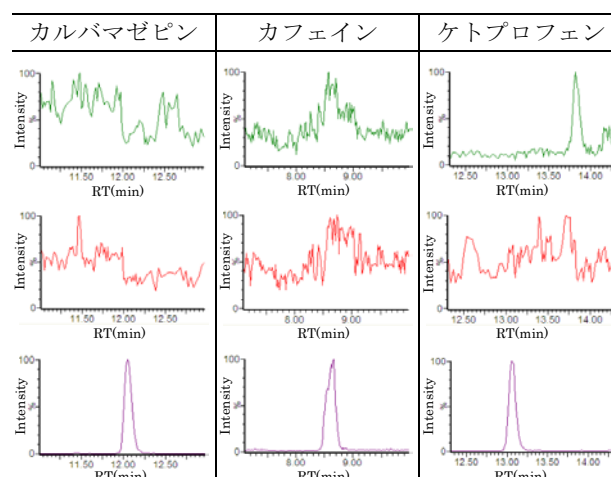


図3 ブランク試料のクロマトグラム (上から順に、定量、確認、サロゲート)

表5 添加回収試験結果 (単位: ng/L)

	カルバマゼ ピン	カフェイン	ケトプロフ エン
添加濃度	2.90	33.0	4.20
無添加時	0.07	<1.1	<0.14
1回目	2.89	32.5	4.34
2回目	2.97	33.2	4.17
3回目	3.03	31.7	4.11

に示す定量結果となった。全国各地の調査結果⁹⁾と比較すると、ケトプロフェンの濃度が全国17地点中最高濃度であった。

高濃度で検出された原因としては、鶴見川はもともと下水処理水の占める割合が大きいことが知られており⁷⁾、家庭等から排出される医薬品成分が高濃度で検出されやすい地点であったことが考えられる。

また、ケトプロフェンには光分解性があることが報告されており¹⁰⁾、今回調査地点に選定した亀の子橋は上流部近傍に下水処理場が立地していることから、環境中に放流されてから採水されるまでの時間が短く、光分解の影響をあまり受けなかった可能性が考えられた。

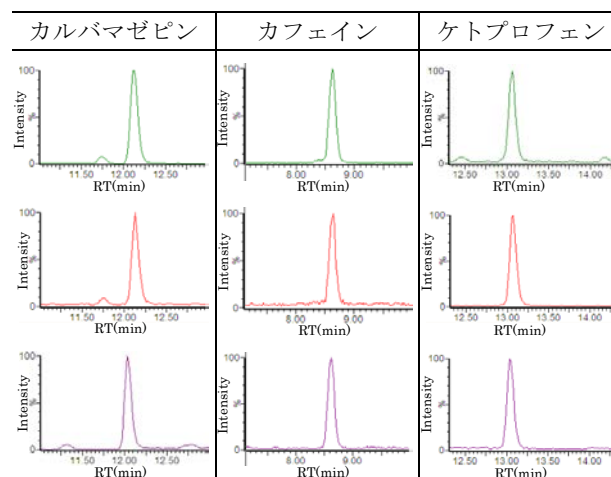


図4 鶴見川試料のクロマトグラム (上から順に、定量、確認、サロゲート)

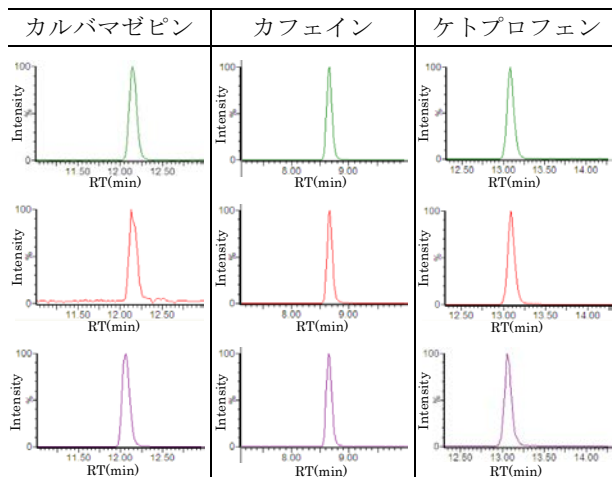


図5 標準試料のクロマトグラム
(上から順に、定量、確認、サロゲート)

表6 調査結果一覧 (単位: ng/L)

	カルバマ ゼピン	カフェイ ン	ケトプロ フェン
石狩川 (北海道)	1.9	40	2.6
新川 (札幌市)	54	-	-
広瀬川 (仙台市)	-	45	-
秋田運河 (秋田県)	1.4	64	0.32
利根川 (茨城県)	-	-	<0.055
神沢川 (群馬県)	8.2	68	0.45
養老川 (千葉県)	2.1	89	1.0
荒川 (東京都)	8.7	330	0.82
隅田川 (東京都)	17	2400	0.67
鶴見川 (横浜市)	44	55	50
多摩川 (川崎市)	9.6	49	0.097
天竜川 (静岡県)	-	7.4	-
名古屋港 (愛知県)	-	-	<0.055
堀川 (名古屋市)	11	120	4.9
宮津港 (京都府)	0.11	-	<0.055
大和川 (大阪府)	10	67	0.31
大川 (大阪市)	8.1	49	0.26
大阪港 (大阪市)	5.5	130	0.29
神戸港 (神戸市)	-	14	-
紀の川 (和歌山県)	-	-	<0.055
笹ヶ瀬川 (岡山県)	4.8	-	-
萩沖 (山口県)	-	13	-
博多湾 (福岡市)	1.1	11	<0.055
大分川 (大分県)	-	140	-
全国平均	12	158	3.6

3-6 生態リスク初期評価

環境省の化学物質の環境リスク初期評価ガイドライン (令和元年11月版)¹¹⁾によれば、生態リスク初期評価は予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) との比較により、表7のように分類される。

表7 生態リスク初期評価の分類

PEC/PNEC < 0.1	現時点では作業は必要ない
0.1 ≤ PEC/PNEC < 1	情報収集に努める必要がある
1 ≤ PEC/PNEC	詳細な評価を行う候補

今回の調査対象物質のPNECを報文¹²⁾から収集したところ、カルバマゼピンが5200 ng/L、カフェインが5200 ng/L、ケトプロフェンが160 ng/Lであった。

PECについては、鶴見川亀の子橋の実測値 (EC) を代わりに用いてEC/PNECを算出したところ、カルバマゼピンは0.008、カフェインは0.01となり、「現時点では作業は必要ない」と判定された。一方、ケトプロフェンのEC/PNECは0.31となり、0.1以上1未満であったことから「情報収集に努める必要がある」と判定された。

初期環境調査の結果は化管法の指定化学物質の指定、その他化学物質による環境リスクに係る施策について検討する際の基礎資料として活用されており、国の検討会の動向等について、引き続き情報収集に努めたい。

4. まとめ

平成30年度化学物質環境実態調査において、鶴見川亀の子橋における水質試料中のカルバマゼピン、カフェイン、ケトプロフェンの分析を実施した。

今回の方法では、空試験はいずれも定量下限値未満であり、添加回収試験では、回収率が70%を超えて、十分な回収結果となった。

鶴見川亀の子橋では、測定した3種類すべてが検出され、カルバマゼピンが44 ng/L、カフェインが55 ng/L、ケトプロフェンが50 ng/Lであった。

カルバマゼピン、カフェインはEC/PNECによる評価において「現時点では作業の必要はない」と判定された。一方、ケトプロフェンは全国17地点の中で最も高い濃度で検出されており、EC/PNECによる評価では「今後も情報収集に努める必要がある」と判定された。

環境中に排出される医薬品成分の中には、薬剤耐性菌の出現や生態系への影響が懸念されているものもあり、影響が不明な物質について、今後も調査を継続していきたい。

補 足

今回の調査は、環境省化学物質環境実態調査の一環として横浜市が実施したものであり、全国調査の結果は、環境省の報告書⁹⁾から抜粋したものである。

文 献

- 1) 環境省環境保健部環境安全課：化学物質環境実態調査実施の手引き (平成27年度版)、127pp. (2016)
- 2) O'Neil, M. J. : The Merck Index 15th Edition, RSC Publishing (2013)
- 3) U.S. National Library of Medicine, Hazardous Substances Data Bank (HSDB), <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> (2020年9月時点)

- 4) OECD, Screening Information Dataset (SIDS) for High Product inVolume Chemicals(Processed by UNEP Chemicals), <http://www.inchem.org/pages/sids.html> (2020年9月時点)
- 5) U. S. EPA:EPI Suite™-Estimation Program Interface <https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/epi-suite-estimation-program-interface> (2020年9月時点)
- 6) 独立行政法人製品評価技術基盤機構：化学物質総合情報提供システム、https://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/systemTop (2020年9月時点)
- 7) 国土交通省関東地方整備局：鶴見川流域水マスタープラン 水遊びのできる水質の実現に向けたアクションプラン【下水道高度処理編】、3 (2008)
- 8) 環境省環境保健部環境安全課：平成29年度化学物質分析法開発調査報告書、720-773 (2018)
- 9) 環境省環境保健部環境安全課：令和元年度版化学物質と環境 物質別調査結果一覧(2020)、http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/2019/sokutei_shoki.html (2020年9月時点)
- 10) 鈴木俊也：水環境中のヒト用医薬品の存在実態及び環境中濃度の予測、東京都健康安全研究センター研究年報、**63**、69-81 (2012)
- 11) 環境省環境保健部環境リスク評価室：化学物質の環境リスク初期評価ガイドライン(令和元年11月版)、24 (2020)
- 12) 独立行政法人土木研究所：平成22年度下水道関係調査研究年次報告書集、256-257 (2011)