

IHXの試算結果を図-13に示す。上流の下水処理水量の合計が高浜観測所での全流量に占める割合は約15%にも関わらず、都市排水由来のAOIの寄与率は約62%、IPDの寄与率は約58%、IHXは約67%となった。また、上流起源のAOIの寄与率は約38%なのに対し、上流起源のヨード造影剤の寄与率は10%程度となった。このことから、ヨード造影剤の排出源の60%程度が都市排水由来であること、また、AOIの排出源も都市排水由来が多いことが示唆された。また、ヨード造影剤で起源が不明なものは下水システムを経由せずに河川に至った都市排水などであると考えられる。

4. 塩素処理過程におけるヨード造影剤の挙動

(1) ヨード造影剤の塩素との反応性

各ヨード造影剤と塩素との反応性の結果を図-14に示す。IPDは塩素と反応したが、IHXは塩素と反応しなかったため、以後の実験ではIPDと塩素との反応に注目した。

(2) 反応速度定数の推定

IPDのモル濃度を C 、塩素のモル濃度を $C_{T,Cl}$ ($=[Cl_2] + [HOCl] + [OCl^-]$)、pH 7における見かけの反応速度定数を k 、塩素の m 次反応、IPDの n 次反応とするとIPDの反応速度は

$$\frac{dC}{dt} = -kC_{T,Cl}^m C^n \quad (1a)$$

と表される。本実験では $C \ll C_{T,Cl}$ かつ $C_{T,Cl}$ は反応時間中変化しないので $C_{T,Cl}$ は定数と見なせる。さらに $n=1$ と仮定し積分を行うと

$$\ln \frac{C}{C_0} = -kC_{T,Cl}^m t \quad (1b)$$

となる (C_0 は初期濃度)。さらに $k' = kC_{T,Cl}^m$ とし整理すると

$$\ln \frac{C}{C_0} = -k't \quad (1c)$$

となり、濃度と反応時間の関係より k' を求めることができる。さらに $k' = kC_{T,Cl}^m$ より初期反応開始時の塩素濃度を変化させることによって k を推定できる。

反応開始時の塩素濃度を変化させた場合の実験結果を図-15に示す。各濃度範囲において概ね直線関係となった

ため $n=1$ と決定できる。また、各塩素濃度における k' を図-16に示す。塩素濃度と k' は概ね直線関係であるため $m=1$ 、すなわち塩素とIPDの反応は二次反応であると仮定した。これらの結果から、 $k=0.52 \text{ L}/(\text{mmol}\cdot\text{h})$ となった。

ここで配水過程におけるIPDの変換割合について計算を行った。流達時間は2日、残留塩素濃度は一定と仮定した。計算結果を図-17に示す。これより、塩素濃度が0.5

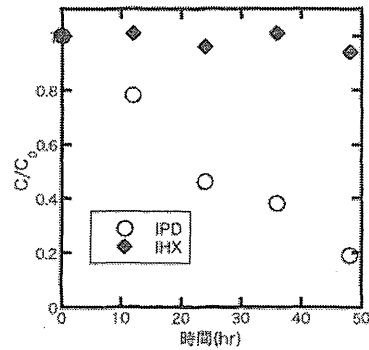


図-14 各ヨード造影剤と塩素との反応性(ヨード造影剤初期濃度 $50 \mu\text{g/L}$ 、塩素濃度 10 mg/L)

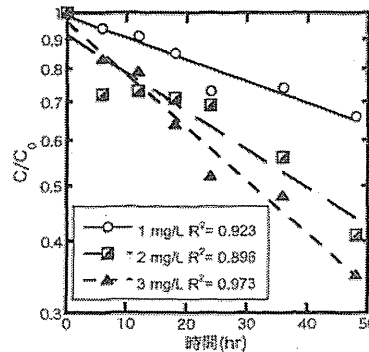


図-15 各 Cl_2 濃度におけるIPD濃度の経時変化(IPD初期濃度 $1 \mu\text{g/L}$)

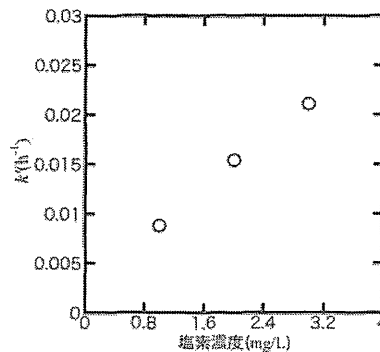


図-16 各 Cl_2 濃度における k'

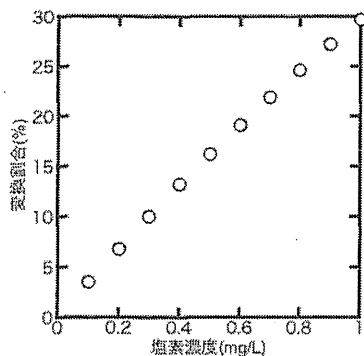


図-17 Cl₂濃度とIPD変換割合の関係

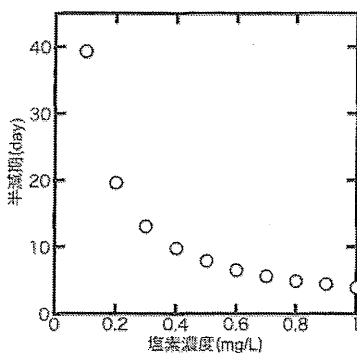


図-18 Cl₂濃度とIPD半減期の関係

mg/Lの場合約16%, 1.0 mg/Lの場合約30%変換されると予測された。また、半減期の推定も行った(図-18)。塩素濃度1.0 mg/Lにおいて、約4日となった。以上より、流達時間のタイムスケールでIPDの一部は塩素と反応し別の化合物に変換されるといえる。特に、流達時間が長い配水システムにおいては、反応生成物の種類に注目する必要がある。

(3) pHの影響評価

各pHにおける、塩素との反応開始から24時間後および48時間後のIPDの残存量を図-19に示す。アルカリ側で減少量が大きくなるという結果となった。逆にpH 6ではほとんど反応しなかった。なお、残留塩素濃度はpH 7で測定を行ったが、反応直後と48時間後でほとんど塩素濃度が変化しなかった。このこととIPDに対して塩素を過剰に添加していることから、pHを変化させても塩素濃度はほとんど変化しないと考えられるため、pH 6, pH 8については残留塩素濃度の測定を行わなかった。ここで、IHXが塩素と反応しないこととIPDがアルカリ側で反応が進

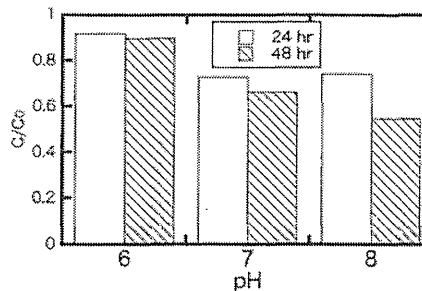


図-19 pHとIPD残存率の関係

むことから反応機構の考察を試みる。IPDとIHXで大きく構造が異なる部分はベンゼン環に窒素が直結している2級アミドの有無である。そのため、IPDの反応部位はこの部分であると推定される。この2級アミドの窒素原子は電子求引性のカルボニル炭素とヨウ素に置換されたベンゼン環に挟まれている。このため、N-H結合の水素は脱離しやすい。アミドと塩素の反応は、このN-H結合の水素とOCIの水素結合で開始されると考えられている¹⁰⁾。このことから、N-H結合の電荷の偏りが大きく結合が弱いほど反応が促進されると推測される。IPDの他の置換基の窒素はカルボニル基の反対側にどちらかといえば電子供与性の炭素と結合しているため相対的に反応性は低いと考えられる。IHXの2級アミドを含む置換基についても同様のことがいえる。IHXの3級アミドを含む置換基はN-H結合が存在しないため、塩素との反応は起こらないと考えられる。また、アルカリ側でIPDと塩素との反応が進んだ理由として酸塩基平衡よりOCIの濃度が高くなったためと考えられる。

(4) 反応生成物の探索

DCIM, ヨード酢酸, クロロヨード酢酸は検出されず、IPDと塩素との反応では、毒性が高いことが知られている低分子の有機ヨウ素系消毒副生成物は生成しないことがわかった。このことから、IPDは消毒副生成物の前駆体として直ちに注意する必要はないと考えられる。しかし、IPDと塩素と反応し、なんらかの生成物ができることは確かである。健康リスクを評価するためにも今後反応生成物を明らかにする必要がある。

5. まとめ

以下に得られた知見をまとめる。

(1) 琵琶湖・淀川水系におけるヨード造影剤とAOIの濃度を測定した。その結果、源流部から下流部に流下し、都市排水が流入するにしたがって、ヨード造影剤濃度、AOI濃度共に増加することがわかった。また、対象とし

たヨード造影剤で比較するとIPDの濃度の方が高かった。

(2) ヨード造影剤のAOIへの寄与率を計算した結果、流下とともに増加した。このことから、少なくともヨード造影剤がAOIの増加に寄与していることがわかった。また、ヨード造影剤の寄与率は最大20%程度であった。このことから、ヨード造影剤以外にもAOI構成物質が存在することが示唆された。

(3) ヨード造影剤を塩素と反応させ、減少量を測定した。その結果、IPDは塩素と反応したがIHXは塩素と反応しないといった同じヨード造影剤でも異なる反応性を示した。また、IPDと塩素との反応速度定数を推定した。その結果、配水システムにおいて塩素とIPDは反応する可能性があることがわかった。また、pHを変化させた結果、アルカリ側で反応が進むという結果となった。

(4) IPDと塩素との反応生成物の探索を行った。代表的な有機ヨウ素系消毒副生成物としてDCIM、ヨード酢酸、クロロヨード酢酸の探索を行ったが、検出されなかった。

謝辞：本研究は、厚生労働科学研究補助金地域健康安全・危機管理対策総合研究事業「水道における水質リスク評価および管理に関する総合研究」および琵琶湖・水質保全機構研究助成事業「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」の一部として行った。

参考文献

- 1) Ternes T. A. and Hirsch R.: Occurrence and behavior of X-ray contrast media in sewage facilities and the aquatic environment, *Environ. Sci. Technol.*, Vol. 34, No. 13, pp. 2741-2748, 2000.
- 2) 大西勇輔, 宮田雅典: 淀川水系における医薬品類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, 日本水道協会, pp. 139-142, 2007.
- 3) Ternes T. A., Stuber J., Herrmann N., McDowell D., Ried A., Kampmann M. and Teiser B.: Ozonation: a tool for removal of pharmaceuticals, contrast media and musk fragrances from wastewater?, *Water Res.*, Vol. 37, No. 8, pp. 1976-1982, 2003.
- 4) Richardson S. D., Fasano F., Ellington J. J., Crumley F. G., Buettner K. M., Evans J. J., Blount B. C., Silva L. K., Waite T. J., Luther G. W., McKague A. B., Miltner R. J., Wagner E. D. and Plewa M. J.: Occurrence and mammalian cell toxicity of iodinated disinfection byproducts in drinking water, *Environ. Sci. Technol.*, Vol. 42, No. 22, pp. 8330-8338, 2008.
- 5) Bichsel Y. and von Gunten U.: Formation of iodo-trihalomethanes during disinfection and oxidation of iodide containing waters, *Environ. Sci. Technol.*, Vol. 34, No. 13, pp. 2784-2791, 2000.
- 6) Bichsel Y. and von Gunten U.: Oxidation of iodide and hypiodous acid in the disinfection of natural waters, *Environ. Sci. Technol.*, Vol. 33, pp. 4040-4045, 1999.
- 7) Hua G., Reckhow D. and Kim J.: Effect of bromide and iodide ions on the formation and speciation of disinfection byproducts during chlorination, *Environ. Sci. Technol.*, Vol. 40, pp. 3050-3056, 2006.
- 8) 厚生労働省: 平成20年薬事工業生産動態統計年報, 2009.
- 9) 鶴田朋子, 大西勇輔, 宮田雅典: 医薬品類の水道水源における実態及び浄水処理での挙動について, 第52回日本水道協会関西地方支部研究発表会, 日本水道協会, <http://www.kansai-water.com/0812/027.pdf>, 2008. (2010年11月アクセス)
- 10) 日本下水道協会: 平成20年度版下水道統計, Vol. 65, 日本下水道協会, CD-ROM, 2010.
- 11) バイエル薬品株式会社: イオパミロン注添付文書, 2007.
- 12) コニカミノルタ: イオパーク注添付文書, 2010.
- 13) 独立行政法人統計センター: 政府統計の総合窓口, 2011.
- 14) Komos J. L., Schulz M., Kohler H. P. E., Ternes T. A.: Biotransformation of selected iodinated X-ray contrast media and characterization of microbial transformation pathways, *Environ. Sci. Technol.*, Vol. 44, pp. 4998-5007, 2010.
- 15) 国土交通省近畿地方整備局淀川河川事務所調査課: 聞き取り調査(2011年5月).
- 16) Deborde M. and von Gunten U.: Reactions of chlorine with inorganic and organic compounds during water treatment: Kinetics and mechanisms. A critical review, *Water Res.*, Vol. 42, pp. 13-51, 2008.

(2011. 5. 30 受付)

Behavior of Iodinated X-ray Contrast Media in
Lake Biwa – Yodo River Basin and Water Chlorination Process

Yuto MORITA¹, Shinya ECHIGO², and Sadahiko ITOH²

¹Dept. of Environmental Engineering, Graduate School of Engineering, Kyoto University

²Environmental Graduate School of Global Environmental Studies, Kyoto University

Iodinated X-ray contrast media exist at relatively high concentration in the aquatic environment. These compounds may be transformed into toxic iodinated disinfection byproducts during chlorination process. In this study, a survey on iodinated X-ray contrast media and absorbable organic iodine (AOI) concentration was conducted in the Lake Biwa-Yodo River Basin. Iodinated X-ray contrast media concentration and their contributions to AOI tended to be larger in the downstream area (contributions: up to 20%) than in the upstream area. Also, the reactivity of iodinated X-ray contrast media to chlorine highly depended on their specific chemical structures. In addition, the reaction rate of iopamidol and chlorine was high enough to transform iopamidol to different compounds in the time scale of typical water supply systems.

ナノマテリアルの慢性影響研究の重要性

広瀬明彦,^{*,a} 高木篤也,^a 西村哲治,^a 津田洋幸,^b 坂本義光,^c
小縣昭夫,^c 中江 大,^c 樋野興夫,^d 菅野 純^a

Importance of Researches on Chronic Effects by Manufactured Nanomaterials

Akihiko HIROSE,^{*,a} Atsuya TAKAGI,^a Tetsuji NISHIMURA,^a
Hiroyuki TSUDA,^b Yoshimitsu SAKAMOTO,^c Akio OGATA,^c
Dai NAKAE,^c Okio HINO,^d and Jun KANNO^a

^aDivision of Risk Assessment, National Institute of Health Sciences, Kamiyoga 1-18-1, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan, ^bNagoya City of University, 1 Kawasumi Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467-8601, Japan, ^cTokyo Metropolitan Institute of Public Health, 3-24-1 Hyakunin-cho, Shinjyuku-ku, Tokyo 169-0073, Japan, and ^dJuntendo University School of Medicine, 2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421, Japan

(Received September 3, 2010)

Manufactured nanomaterials are the most important substances for the nanotechnology. The nanomaterials possess different physico-chemical properties from bulk materials. The new properties may lead to biologically beneficial effects and/or adverse effects. However, there are no standardized evaluation methods at present. Some domestic research projects and international OECD programs are ongoing, in order to share the health impact information of nanomaterials or to standardize the evaluation methods. From 2005, our institutes have been conducting the research on the establishment of health risk assessment methodology of manufactured nanomaterials. In the course of the research project, we revealed that the nanomaterials were competent to cause chronic effects, by analyzing the intraperitoneal administration studies and carcinogenic promotion studies. These studies suggested that even aggregated nanomaterials were crumbled into nano-sized particles inside the body during the long-term, and the particles were transferred to other organs. Also investigations of the toxicokinetic properties of nanomaterials after exposure are important to predict the chronically targeted tissues. The long lasting particles/fibers in the particular tissues may cause chronic adverse effects. Therefore, focusing on the toxicological characterization of chronic effects was considered to be most appropriate approach for establishing the risk assessment methods of nanomaterials.

Key words—chronic toxicity; multi-wall carbon nanotube (MWCNT); fullerene

1. はじめに

近年、ナノテクノロジーの中心的な役割を担う物質としての産業用ナノマテリアルは、急速にその種類や生産量が増加しつつあるところであるが、新たに期待されているナノマテリアルの物理化学特性については、有効的な生理活性等に使用され得る特性

を持つ反面、ヒト健康影響に対する懸念についても検証されるべきであると考えられている。つまり、ナノマテリアルを用いた技術や製品を社会的に受容するためには、安全性の検証を行うことが不可欠であると思われる。しかし、従来の一般的な化学物質とは異なる物理化学的特性は、その毒性評価においても従来とは異なる考え方を取り入れることも必要とされている。それゆえ、ナノマテリアルの特性を考慮した有害性評価手法の開発が急務となっている。また、国際的な枠組みにおいても、ナノマテリアルの安全性確認は、重要な問題として認識されており、OECDやISO等を中心として評価手法の国際的標準化に向けた取り組みが進行しているところでもある。本稿では、ナノマテリアルの安全性評価

^a国立医薬品食品衛生研究所（〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1）、^b名古屋市立大学（〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1）、^c東京都健康安全研究センター（〒169-0073 東京都新宿区百人町 3-24-1）、^d順天堂大学医学部（〒113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1）

*e-mail: hirose@nihs.go.jp

本総説は、日本薬学会第 130 年会シンポジウム S18 で発表したものを中心に記述したものである。

の確立に向けたこれらの取り組みに貢献してきたわれわれの研究成果の一部と、それらの研究結果から帰納的に導き出された慢性影響評価研究の重要性について論ずる。

2. ナノマテリアルのリスク評価法の確立における課題

一般的に、化学物質の健康影響評価（リスクアセスメント）の基本的なフレームは、有害性評価と曝露評価、及び各々の評価内容を比較・統合化する過程のリスク判定のステップから成り立っている。この基本的なフレーム自体は、ナノマテリアルの健康影響評価に適用できるものであると考えられる。¹⁻⁵⁾しかし、ナノマテリアルに特徴的な新たな物理化学的性質、特にサイズが生体内高分子と近いことや、高い表面活性のために凝集し易い性質を考慮すると、よりサイズの大きい通常のバルク化合物や完全に溶解した単一分子化合物とは、生体内挙動が異なることが予想され、同じ化学組成の化合物であってもその毒性発現部位や発現様式は異なることが予想される。つまり、体内動態〔吸収 absorption, 分布 distribution, 代謝 metabolism, 排泄 excretion (ADME)〕情報は、一般の化学物質より重要な意味を持つと考えられる。

そこで、生体内での挙動を把握するためには、生体試料中で検出、同定・定量できる方法を確立しなくてはならない。一般にナノマテリアルの開発段階において、その性質を把握するための物理化学的測定法も同時に開発されているはずであるが、それらの手法は生体試料中に存在するナノマテリアルにそのまま適用できないことも多い。さらに、機器分析法による生体試料中での検出や定量が可能になったとしても、生体内で実際にナノの状態で存在しているのか、あるいは再凝集などはしていないかなど、標的組織における最終的な生体内反応に影響を及ぼすと考えられる実際のナノマテリアルの存在状態を把握するためには、最終的には、組織標本の電子顕微鏡などによる確認が必要となる。

一方、体内動態に影響を与える因子として、投与法を検討する必要もある。単独では凝集し易いナノマテリアルをそのまま曝露するという事は、物理的に巨大となった粒子は体への吸収性が低く、ナノマテリアル自体の体内動態や懸念される有害性を検出することが困難になると考えられるためである。

そのために曝露実験時におけるナノマテリアルの分散手法の開発が必要となる。職業曝露などの比較的大量のナノマテリアル曝露の安全性を評価するという観点からは、凝集したままの曝露にも意義があるかもしれないが、製品中への混入や環境中への排出を経由した、分散された曝露も想定されることは考慮すべきであると考えられる。

Figure 1は、凝集したナノマテリアルが、生体に取り込まれた場合に想定される体内動態を模式図化したものである。ナノマテリアルの使用用途にも依存するが、製品中のナノマテリアルはポリマー等の他の高分子化合物等と混合された状態、あるいはナノマテリアルだけが単独で製品から分離していく状態を考慮しても、この凝集性のために、大きな粒子として曝露する可能性が高いものと想定される。急性的には、このサイズの大きくなった物質は生体に取り込まれることはほとんどなく、局所的な刺激を起こすような変化を除いては、生体内で有害性が惹起される可能性は低いものと考えられる。しかし、仮に凝集したナノマテリアルが長期間に渡って、吸収部位である肺胞や消化管、損傷皮膚などの局所に滞留したり、慢性的に曝露したりするケースを想定すると、時間経過とともに小さくなった凝集体の粒子を除去するために、マクロファージなどの食細胞による取り込みや、表面活性の高いナノマテリアル分子と生体成分との結合作用による侵食作用により、生体に少しずつ取り込まれることが想定される。もしも生体内に取り込まれたナノマテリアルと生体内成分との結合性が高い場合には、容易に生体外に排出されることはなく、特定の組織等へ蓄積し易くなり、慢性影響の可能性を検討する必要があると想定できる。

3. 国立医薬品食品衛生研究所における取り組みの成果の概要

以上のナノマテリアル固有の検討課題を考慮して、われわれは2005年より厚生労働科学研究の化学物質リスク研究事業の枠組みの中で、ナノマテリアルの健康影響評価手法の開発に係わる研究を推し進めてきたところである。われわれは、これらの検討課題を解決するために、Fig. 2に示すように4つの項目を中心に研究を行ってきた。これらの項目の中で、*in vivo* 研究については、比較的研究初期の段階から中心的に取り組んできた。その中で、繊維

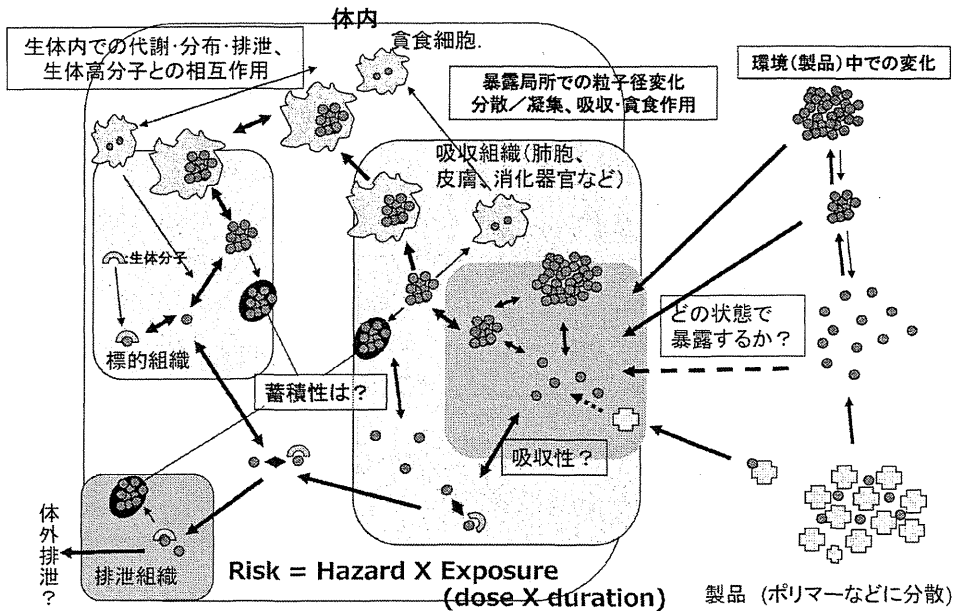


Fig. 1. The Estimated ADME Schema of Nanomaterials

in vivo試験法研究

MWCNTのP53ヘテロ欠失マウスへのi.p.投与による中皮腫誘発性を確認
 バイオマーカーとしてマウスのメソセリン抗体の作成
 一方、C60の腹腔内投与による慢性的影響として腎臓への影響を示唆
 TiO₂とC60の気管内投与による発がんプロモーション作用の示唆

吸入試験法研究

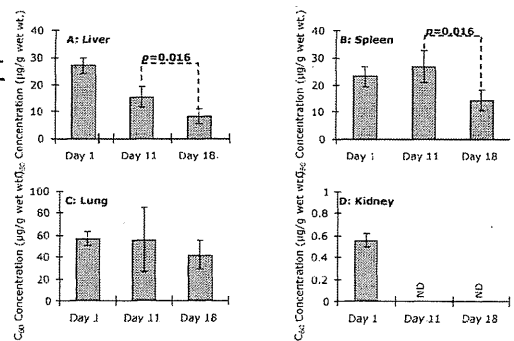
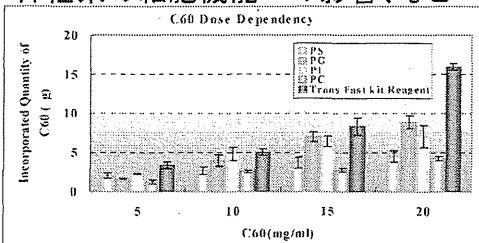
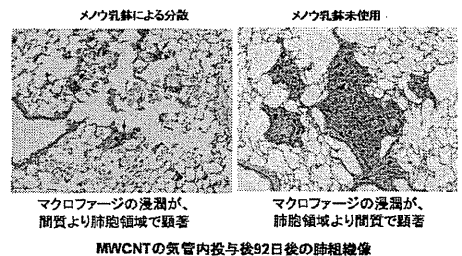
MWCNTのミスト暴露システムを開発
 気管内投与時の分散性依存の発現様式差異を確認
 リポソーム分散C60による気管内投与法を開発。

暴露測定法/動態解析研究

生体試料でのC60の定量的検出法との確立
 静注後のC60の組織からの経時的消失検討
 気管内投与後のMWCNTの肺及び肝臓での検出

in vitro試験法研究

細胞培養系でのリポソーム等を用いた分散法の確立
 →C60やTiO₂の遺伝毒性、細胞透過性、
 神経系の細胞機能への影響、などへの適用



C₆₀のラットへの尾静脈投与(12.5 μg/kg)における体内分布 反復(4回)投与後の体内分布の経時変化

Fig. 2. The Overall Results of NIHS Projects for Nanomaterial Safety

長の長いタイプの多層型カーボンナノチューブ (MWCNT) が、中皮腫を誘発する可能性を持つことを確認した。⁶⁾ 上記の体内動態の重要性を考慮した概念からは、吸収性や体内分布について検証したのちに、慢性影響の可能性を検討することが論理的であるが、研究開始当時から、大量生産可能であった、酸化チタン (TiO₂) やフラーレン (C60)、MWCNT については、*in vivo* の慢性影響を先行して検討しておくべきであると判断した。特にその形状がアスベストに似ていた MWCNT については、吸入曝露による有害影響が懸念されたが、MWCNT についての吸入曝露法が確立していない段階では、アスベストでも検証に使用されていた腹腔内投与による中皮腫誘発試験を行うこととした。

われわれの最初の実験は、アスベストで中皮腫の誘発時期が早くなることが知られている p53 ヘテロノックアウトマウスへの腹腔内へ 3 mg/mouse という高用量を投与することによって確認されたものであり、動物種の特異性や投与量の多さについて異論も指摘された。しかしその後の研究で、野生型の動物種である F344 ラットに対しても、同じ MWCNT が中皮腫の誘発作用を持つことが確認された⁷⁾ ほか、投与量を 1000 分の 1 にまで少なくした実験においても中皮腫の起きることが示されている (投稿中)。

酸化チタンについては、雌ラットへの吸入曝露により発がん性のあることが示されているが、ナノサイズ化による発がん性の検証のために、気管内投与による肺がんのプロモーション作用の検討を行った。その結果、酸化チタンは、肺腺腫や乳腺腫に対してプロモーション作用を示し、その作用は、マクロファージから放出される炎症性因子である MIP1 α を介したものであることが示唆された。⁸⁾ 現在 C60 や MWCNT を用いたプロモーション作用の検討が進行中である。

一方、曝露手法の開発においては、ミスト法や粉体法による MWCNT の吸入曝露システムの開発研究を進めているが、より簡易な手法として気管内投与のための適切な分散法の検討を行った。その結果、分散法の違いが肺の有害性発現様式に違いを引き起こすことを確認した。⁹⁾

体内動態解析のために、生体試料中の C60 や TiO₂ の分析手法の開発や改良を行い、経口投与や

気管内投与による体内吸収性について検討を行っている。現在のところ投与部位である消化管や肺以外で有意な検出量を確認できておらず、感度の向上に向けた研究を進めている。しかし、体内への吸収を前提にした解析として、C60 の静脈内投与による解析を行ったところ、肝臓や脾臓、肺などへの分布を確認したが、腎臓への分布は極めて低いことが示された (投稿中)。その他、遺伝毒性や標的臓器などの毒性をスクリーニングするための *in vitro* 試験における培地等への分散法も検討対象としており、リポソームを用いた C60 の分散法を確立した。

4. 慢性影響研究の重要性

ナノマテリアルの生体影響に関する情報はここ数年の活発な研究状況を反映して多くなりつつあるが、慢性影響に関する報告は依然その数が少ない状況である。一般の化学物質の有害性評価の常套手段として、変異原性試験や短期試験から情報を収集していくことは、必要なステップであり、OECD におけるナノマテリアル作業グループの活動におけるスポンサーシッププログラムにおいても、加盟各国からの毒性試験情報として、短期試験を中心に収集されてきている。われわれの研究グループにおいても、これらの枠組みに対して、短期的な試験情報を中心に提供し始めている段階である。しかし MWCNT に関しては、研究初期から、短期毒性より長期毒性の方が懸念の強いことが、物性等の情報から推測されたところでもあり、その推定に基づいて、腹腔内投与の研究を最初にスタートさせた。腹腔内投与は、リスク評価の観点からは、曝露経路 (吸入曝露) に伴う定量的な評価に問題のあるところであるが、最近の注目すべき研究として、分散剤で分散させた MWCNT (最高 80 μ g まで) をマウスに吸引させた研究や、MWCNT: 30 mg/m³ をマウスに単回吸入曝露した研究において、曝露後 7-8 週間目に MWCNT が胸膜に到達していたことが報告されている。^{10,11)} これらの研究結果は高用量の曝露による短期間の結果ではあるが、呼吸器を経由した曝露においても MWCNT は胸膜 (中皮) まで到達することを示唆しており、われわれの腹腔内投与による結果と合わせると、リスク評価の上でも重要な知見であると考えられる。

これらの腹腔内投与による中皮腫誘発能は、繊維状粒子による催腫瘍性のみを検出する系であり、短

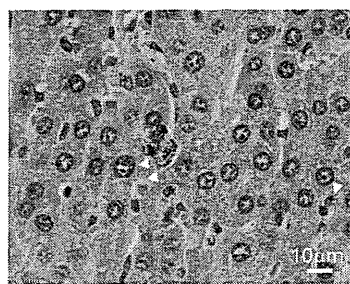
いタイプやその他様々な形状のMWCNTにおける慢性毒性は別途検証する必要がある。実際、われわれの行った腹腔内投与試験では、小さいサイズのナノチューブ繊維を含んだ細胞が腹膜の病変部のみならず、肝類洞内、又は肝葉間や腸間膜リンパ節の中にも認められ、体内に再分布することが示唆された (Fig. 3).⁶⁾ さらに、SWCNTをマウスへ咽頭吸引させた実験では、一過性の急性症状の後に、炎症性細胞浸潤を伴わない間質の繊維化が認められている。¹²⁾ また、ApoEノックアウトマウスを用いた実験では、タンパクカルボニル化活性の変化を伴うミトコンドリアDNA障害と、アテローム性動脈硬化症の進行を増強することが示された。¹³⁾ MWCNTに関しても、マウスにMWCNT (200-400 µg)を気管内滴下した実験では、一過性の肺の炎症反応に加え、投与量に依存した血小板の活性化と凝固作用の活性化の促進が示唆されている。¹⁴⁾ また、MWCNTやSWCNTの気管内投与や経鼻投与により、アレルギー反応の増強反応が報告されている。¹⁵⁻¹⁷⁾ これらの結果が、カーボンナノチューブが直接体内循環に侵入した結果であるか、免疫細胞との接触を介した反応であるかを区別することは難し

いが、曝露局所に留まらない全身作用の可能性を示している。われわれの酸化チタンの気管内投与による発がんプロモーション作用が、炎症因子により介在されたことは、これらの知見と同様の作用様式を示すものととらえることもできる。

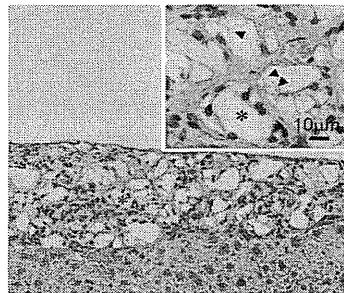
以上の知見は、短期の試験だけでは検証することは困難であり、ナノマテリアルの有害性を確認するためには、長期の体内動態予測や慢性影響に関する研究が、重要なステップであることを示している。Figure 4にスクリーニング試験や確定試験を開発するための手順についてまとめた。通常の化学物質については、その長い歴史の中で明らかとなった有害性に対して、それぞれの毒性発現様式に応じてスクリーニング試験が開発され、現在まで運用されている。特に変異原性試験は発がん性を予測する試験としての重要な役割を担っている。しかし、現時点ではナノマテリアルによる有害性影響が、これまでの研究経験の中で明らかとなった影響だけに留まるのかについては、まだ誰も判定できない状況である。これまでの一般化学物質に対応する有害性とスクリーニング試験を活用して進めていくと同時に、未知の影響を見極める最初のステップとして、少な

腹腔内投与によるナノサイズ粒子の体内再分布

肝臓内類洞 (MWCNT)



腹膜の漿膜 (fullerene)



A. Takagi et al., *J. Toxicol. Sci.*, **33**,105-116. (2008)

SWCNTやMWCNTによる全身性影響の示唆

- アテローム性動脈硬化症の進行の増強の可能性 (ApoE^{-/-}マウス)
Z. Li et al., *Environmental health perspectives*. **115**, 377-382 (2007)
- 血小板の活性化と凝固作用の活性化 (MWCNT気管内滴下)
A. Nemmar et al., *J. Thrombosis, Haemostasis* **5**: 1217-1226 (2007)
- アレルギー反応の増強 (MWCNT・SWCNT、気管内・経鼻投与)
E.J. Park et al., *Toxicology*. **259**, 113-21 (2009)
U.C. Nygaard et al., *Toxicol Sci*. **109**, 113-23 (2009)
K. Inoue et al., *Toxicol Appl Pharmacol*. **237**, 306-16 (2009)

Fig. 3. The Suggestive Evidences for Systemic Toxicities by Nanomaterials

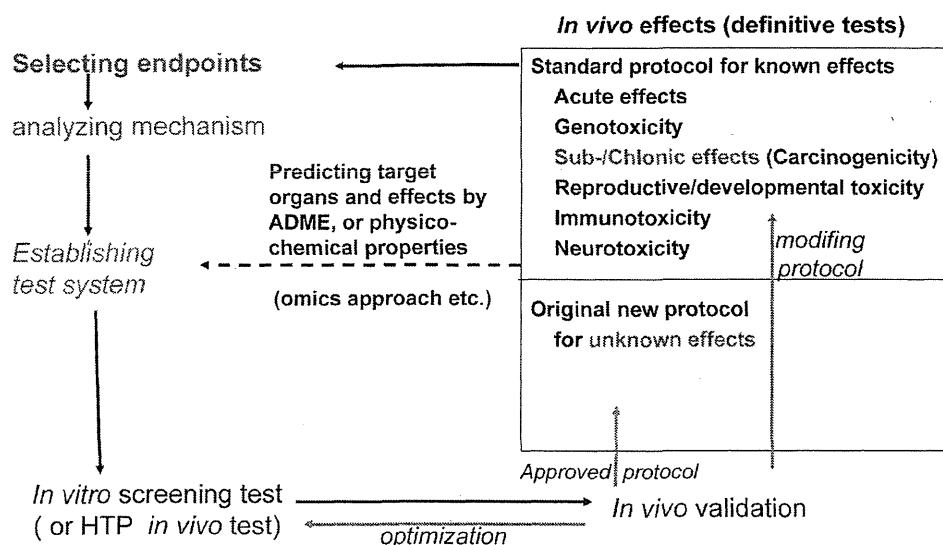


Fig. 4. The Schematic Development of Screening Tests and Definitive Tests

くとも代表的なナノ材料による *in vivo* の慢性影響研究や、その影響を推定するためのナノ材料と生体成分との分子レベルでの相互作用や体内残留性様式の解析を進めていくべきであると考えられる。

謝辞 本稿で解説した研究成果の一部は、厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）H17-化学-012、H18-化学-一般-007 及び H21-化学-一般-008 の助成によって行われたものです。

REFERENCES

- 1) Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks, SCENIHR: (http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihhr/docs/scenihhr_o_003b.pdf), European Commission Web, cited 14 November, 2010.
- 2) Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks, SCENIHR: (http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihhr/docs/scenihhr_o_010.pdf), European Commission Web, cited 14 November, 2010.
- 3) Food Safety Authority of Ireland, FSA, "The Relevance for Food Safety of Applications of Nanotechnology in Food and Feed Industries," Dublin, 2008.
- 4) UK Committees on Toxicity, Mutagenicity and Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment (COT, COM, COC): (<http://cot.food.gov.uk/pdfs/cotstatements2005nanomats.pdf>), COT Web, cited 14 November, 2010.
- 5) The Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment: (<http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/cotstatementnanomats200701.pdf>), cited 14 November, 2010.
- 6) Takagi A., Hirose A., Nishimura T., Fukumori N., Ogata A., Ohashi N., Kitajima S., Kanno J., *J. Toxicol. Sci.*, **33**, 105-116 (2008).
- 7) Sakamoto Y., Nakae D., Fukumori N., Tayama K., Maekawa A., Imai K., Hirose A., Nishimura T., Ohashi N., Ogata A., *J. Toxicol. Sci.*, **34**, 65-76 (2009).
- 8) Xu J., Futakuchi M., Iigo M., Fukamachi K., Alexander D. B., Shimizu H., Sakai Y., Tamano S., Furukawa F., Uchino T., Tokunaga H., Nishimura T., Hirose A., Kanno J., Tsuda H., *Carcinogenesis*, **31**, 927-935 (2010).
- 9) Wako K., Kotani Y., Hirose A., Doi T., Hamada S., *J. Toxicol. Sci.*, **35**, 437-446 (2010).
- 10) Nurkiewicz T. R., Porter D. W., Hubbs A. F., Stone S., Chen B. T., Frazer D. G., Boegehold M. A., Castranova V., *Toxicol. Sci.*, **110**, 191-203 (2009).
- 11) Ryman-Rasmussen J. P., Cesta M. F., Brody

- A. R., Shipley-Phillips J. K., Everitt J. I., Tewksbury E. W., Moss O.R., Wrong B. A., Dodd D. F., Andersen M. E., Bonner J. C., *Nat. Nanotechnol.*, **4**, 747–751 (2009).
- 12) Shvedova A. A., Kishin E. R., Mercer R., Murray A. R., Johnson V. J., Potapovich A. I., Tyurina Y. Y., Gorelik O., Arepalli S., Schwegler-Berry D., Hubbs A. F., Antonini J., Evans D. E., Ku B. K., Ramsey D., Maynard A., Kagan V. E., Castranova V., Baron P., *Am. J. Physiol. Lung cell. mol. physiol.*, **289**, L698–L708 (2005).
- 13) Li Z., Hulderman T., Salmen R., Chapman R., Leonars S. S., Young S. H., Shvedova A., Luster M. I., Simeonove P. P., *Environ. Health Perspect.*, **115**, 377–382 (2007).
- 14) Nemmar A., Hoet P. H., Vandervoort P., Dinsdale D., Nemery B., Hoylaerts M. F., *J. Thromb. Haemost.*, **5**, 1217–1226 (2007).
- 15) Park E. J., Cho W. S., Jeong J., Yi J., Choi K., Park K., *Toxicology*, **259**, 113–121 (2009).
- 16) Nygaard U. C., Hansen J. S., Samuelsen M., Alberg T., Marioara C. D., Løvik M., *Toxicol. Sci.*, **109**, 113–123 (2009).
- 17) Inoue K., Koike E., Yanagisawa R., Hirano S., Nishikwa M., Takano H., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **237**, 306–316 (2009).

Practical Paper

Development of a model-based control system for membrane filtration process

Koji Kageyama, Takeshi Takemoto, Hideyuki Tadokoro and Masaki Itoh

ABSTRACT

Reduction of operational cost and certification of safety for treated water are required for the membrane filtration process for drinking water. Therefore a model-based control system is developed to reduce operational cost. A process model is used for the model-based control system that calculates the transmembrane pressure (TMP) in the future. This allows the model-based control system to optimize the coagulant dosage for the pretreatment process and the backwash interval for the membrane filtration process automatically.

The cost reduction effect is verified using a pilot-scale plant.

Key words | coagulation, control, membrane filtration process, process model

Koji Kageyama (corresponding author)
Takeshi Takemoto
Energy and Environmental Systems Laboratory,
Hitachi Ltd, 7-2-1, Omika,
Hitachi, Ibaraki 319-1222,
Japan
Tel.: +81 294 52 9273
Fax: +81 294 52 9103
E-mail: koji.kageyama.gf@hitachi.com

Hideyuki Tadokoro
Information & Control Systems Division,
Hitachi Ltd, 5-2-1, Omika,
Hitachi, Ibaraki 319-1293,
Japan

Masaki Itoh
Department of Water Supply Engineering,
National Institute of Public Health,
2-3-6, Minami, Wako, Saitama 351-0197,
Japan

INTRODUCTION

The number of water purification plants using a membrane filtration process is increasing. At the end of 2007, there were 623 plants in Japanese municipalities which used the membrane filtration process. For purification plants larger than an intermediate class, surface water is sometimes used as raw water to be treated. In such cases, a pretreatment process is usually required in order to reduce membrane fouling. In the conventional membrane filtration process, the operational conditions of the pretreatment process and filtration process have been decided empirically. For example, the terms of the filtration process and backwash process are controlled by an electrical timer in the control board and the coagulation dosage is set as proportional to the turbidity of the raw water. These control techniques may be sufficient when the raw water is relatively clean (lacking large amounts of foreign

substances), but they may be insufficient for plants that treat surface water with rather large fluctuations in water quality because of weather conditions such as rainfall. On the other hand, the requirement for the reduction of operational costs is increasing, and the conventional control technique has not always been able to do this.

If there is a simulation system by which the fluctuation of transmembrane pressure (TMP) can be predicted, the operational cost could be evaluated for various operational conditions. By using this simulation system, the most desirable operational conditions could be obtained. In order to predict the TMP, a process model is needed to explain the accumulation and detachment of foulants in the filtration process and backwash process.

It has been reported that the increase of TMP in the filtration process can be explained by a blocking model

Table 1 | Assumed equations of process model

Model	Formula	Eq. no.
Standard blocking model	$\Delta P = \frac{\mu \times J \times C_0}{(1 - (V_{ir} + V_r))^2}$	(1)
Accumulation of difficult to detach foulants	$\frac{dV_{ir}}{dt} = (C_1 \times Tu + C_2 \times UV_{260}) \times \exp(-C_3 \times PACl) \times \exp(-C_4 \times \text{temp}) \times (1.0 + C_5 \times \text{cycle}) \times J$	(2)
Accumulation of easy to detach foulants	$\frac{dV_r}{dt} = (C_6 \times Tu + C_7 \times UV_{260}) \times \exp(-C_8 \times PACl) \times J$	(3)
Removal of easy to detach foulants	$\frac{dV_r}{dt} = -C_9 \times V_r \times Q_b \times (1.0 + C_{10} \times \text{temp}) \times (1.0 + C_{11} \times PACl) \times (1.0 - C_{12} \times \text{cycle})$	(4)

V_{ir} : index of difficult to detach foulants [-]; Tu : turbidity [NTU]; UV_{260} : ultraviolet absorbance [cm^{-1}]; $PACl$: PACl dose [mg L^{-1}]; temp : water temperature [$^{\circ}\text{C}$]; J : filtration flux [$\text{m}^3 \text{s}^{-1}$]; V_r : index of easy to detach foulants [-]; Q_b : flow rate for backwash [$\text{m}^3 \text{s}^{-1}$]; Cycle : filtration process time [min]; ΔP : transmembrane pressure [Pa]; μ : viscosity of water [Pa s]; C_0 : constant; $C_1 - C_{12}$: coefficients.

(Tambo 1994; Nishijima *et al.* 1998; Mingeishi *et al.* 2000; Kosvintsev *et al.* 2002; Susanto & Ulbricht 2008) or a cake filtration model (Fujita & Takizawa 1995; Bian *et al.* 2001; Lee *et al.* 2004; Yamamura *et al.* 2007). Both models include variables such as TMP and filtration flux, and the coefficients whose values differ depending on the raw water qualities. However, there are no reports in which the effect of each water quality item is shown as a mathematical expression. Also, there are no reports in which the effect of coagulant dosage on the reduction of membrane foulants is shown as a mathematical expression although there are some experimental results when the coagulation process is placed as the pretreatment for the membrane filtration process.

In this study, a process model is developed in which the accumulation and detachment amounts of membrane foulants can be calculated by the concentration of each raw water quality item and operational conditions. When the calculation procedure is established by which the operational cost can be calculated from the calculated TMP given by the process model, the operational cost can be obtained in advance from raw water qualities and operational conditions. In this study, coagulant dosage and backwash interval are selected as the items to be optimized.

MATERIAL AND METHODS

Process model for prediction of TMP

As a prerequisite for use in an automated control system, the main requirements for the process model are as follows.

- All input items should be measured automatically
- The number of coefficients (adjustable parameters) should be as small as possible
- Variation of TMP with time in the future should be calculable
- Both the filtration process and the backwash process should be provided in the model

To satisfy these requirements, equations shown in Table 1 were assumed. The foulants were classified into 'difficult to detach foulants' and 'easy to detach foulants'. Both difficult and easy to detach foulants were expressed by a standard blocking model. The indices of foulants in each of the equations were modelled as functions composed of raw water quality items. These functions express the relationship between increase and decrease of a property

Table 2 | Calibrated values of coefficients

C_1	3.3×10^{-8}
C_2	5.8×10^{-7}
C_3	3.2×10^{-2}
C_4	5.4×10^{-1}
C_5	1.3×10^{-6}
C_6	1.7×10^{-10}
C_7	2.1×10^{-6}
C_8	5.7×10^{-15}
C_9	8.0×10^{-1}
C_{10}	2.8×10^{-2}
C_{11}	7.4×10^{-2}
C_{12}	4.1×10^{-5}

simply based on experiments carried out previously. The values of the coefficients in these equations were calibrated by actual measurements of a pilot-scale facility. The calibrated coefficients are shown in Table 2. The calculated values of TMP showed good agreement with measurements and the mean error was 5.1–6.7 kPa.

Procedure for calculating operational cost

The formulae for computation of each evaluation index are shown in Table 3. The formulae for computation of each physical value are shown in Table 4. The TMP predicted by the process model shown above was used for the

calculation of power consumption of pumps and the calculation of the interval of chemical cleaning. The chemical cleaning cost was calculated as one chemical cleaning unit cost that resulted when the TMP exceeded a set value. The membrane module replacement cost was calculated as one membrane replacement unit cost that resulted when pure water flux, which decreased at each chemical cleaning process, fell below a set value. Sometimes the membrane module is replaced regularly regardless of decline of its performance. Therefore the case in which the membrane module replacement cost was involved in the evaluation index and the case in which it was not involved were considered.

Table 3 | Equations for computing evaluation indices

	Eq. no.
<i>Evaluation indices</i>	
Operational cost [¥ m^{-3}] = power cost [¥ m^{-3}] + chemical cost [¥ m^{-3}] + sludge disposal cost [¥ m^{-3}] + chemical cleaning cost [¥ m^{-3}] + membrane replacement cost [¥ m^{-3}]	(5)
<i>Power cost</i>	
Power cost [¥ m^{-3}] = (power cost by filtration pump [¥] + power cost by backwash pump [¥] + power cost by dewatering equipment [¥])/effective quantity of water [m^3]	(6)
Power cost by filtration pump [¥] = unit price of power [¥ kWh^{-1}] \times power consumption by filtration pump [kWh]	(7)
Power cost by backwash pump [¥] = unit price of power [¥ kWh^{-1}] \times power consumption by backwash pump [kWh]	(8)
Power cost by dewatering equipment [¥] = unit price of power [¥ ton^{-1}] \times (sludge quantity from suspended solids [ton] + sludge quantity from organic substances [ton] + sludge quantity from coagulant [ton]) $\times \exp(-0.03 \times \text{standard value of coagulant dosage} [\text{mg L}^{-1}]) / \exp(-0.03 \times \text{coagulant dosage} [\text{mg L}^{-1}])$	(9)
<i>Chemical cost</i>	
Chemical cost [¥ m^{-3}] = (cost for coagulant consumption [¥] + cost for NaClO consumption [¥])/effective quantity of water [m^3]	(10)
Cost for coagulant consumption [¥] = unit price of coagulant [¥ kg^{-1}] \times dosage of coagulant [mg L^{-1}] \times total quantity of filtrated water [m^3] $\times 10^{-3}$	(11)
Cost for NaClO consumption [¥] = unit price of NaClO [¥ kg^{-1}] \times dosage of NaClO [mg L^{-1}] \times total quantity of backwash water [m^3] $\times 10^{-5}$	(12)
<i>Sludge disposal cost</i>	
Sludge disposal cost [¥ m^{-3}] = (sludge quantity from suspended solids [ton] + sludge quantity from organic substances [ton] + sludge quantity from coagulant [ton]) \times unit price for sludge disposal [¥ ton^{-1}]/effective quantity of water [m^3]	(13)
<i>Chemical cleaning cost</i>	
Chemical cleaning cost [¥ m^{-3}] = unit price for chemical cleaning [$\text{¥ times}^{-1} \text{Qty.}^{-1}$] \times times for chemical cleaning [times] \times number of membrane modules [Qty.]/effective quantity of water [m^3]	(14)
Times for chemical cleaning [times] = calculation period [d]/predicted interval of chemical cleaning [d times $^{-1}$]	(15)
<i>Membrane replacement cost</i>	
Membrane replacement cost [¥ m^{-3}] = unit price of membrane replacement [$\text{¥ times}^{-1} \text{Qty.}^{-1}$] \times times for membrane replacement [times] \times number of membrane modules [Qty.]/effective quantity of water [m^3]	(16)
Interval of membrane replacement [d times $^{-1}$] = interval of chemical cleaning [d times $^{-1}$] $\times \log(\text{decreasing rate of filtration performance} [\%]/100) / \log(\text{recovery rate by chemical cleaning} [\%]/100)$	(17)

Table 4 | Equations for computing physical values

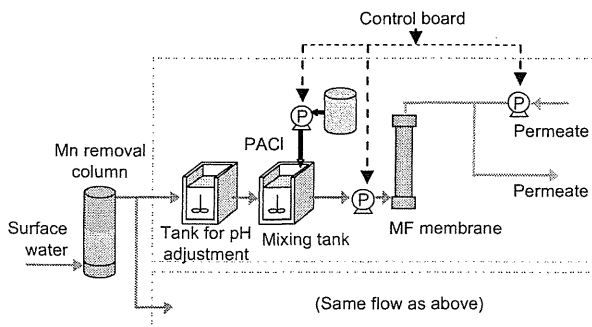
	Eq. no.
Effective quantity of water [m ³] = total quantity of filtrated water [m ³] – total quantity of backwash water [m ³]	(18)
Power consumption by filtration pump [kWh] = (0.163 × (filtration flux [m d ⁻¹] membrane area [m ²]/24/60) × (mean TMP [kPa] + water head at the outlet [kPa] + pipe resistance [kPa])/9.81)/pump efficiency [-] × (filtration process time[s]/3,600)	(19)
Power consumption by backwash pump [kWh] = (0.163 × flow rate for backwashing [m ³ min ⁻¹] × (mean TMP [kPa]/9.81) × (backwash flux [m d ⁻¹]/filtration flux [m d ⁻¹])/pump efficiency [-] × (backwash times [s]/3,600)	(20)
Power consumption by dewatering equipment [kWh] = power cost by dewatering equipment [¥]/unit price of power [¥kWh ⁻¹]	(21)
Sludge quantity from suspended solids [ton] = total quantity of filtrated water [m ³] × suspended solids in raw water [mg L ⁻¹] × 10 ⁻⁶	(22)
Sludge quantity from organic substances [ton] = total quantity of filtrated water [m ³] × (100/58) × TOC in raw water [mg L ⁻¹] × 0.7(1.0 – exp(-0.35 × dosage of coagulant [mg L ⁻¹ as AL])) × 10 ⁻⁶	(23)
Sludge quantity from coagulant [ton] = total quantity of filtrated water [m ³] × dosage of coagulant [mg L ⁻¹] × 10 ⁻⁶	(24)
Mean TMP [kPa] = (TMP just after backwash [kPa] + TMP just before backwash [kPa])/2.0	(25)
Pipe resistance [kPa] = flow coefficient [-] × (10.666 × (number of membrane modules [Qty.] × membrane area [m ²] × filtration flux [m d ⁻¹]/24/3,600) ^{1.85} × length of pipe [m]/(100 ^{1.85} × pipe diameter [m] ^{4.87}))	(26)

Effect of model-based control system

The process model and the calculation procedure for operational cost were implemented in control software with an optimization algorithm, and the verification experiments were carried out using the facility illustrated in Figure 1. The raw water was surface water from the Kuji River in Ibaraki Prefecture, Japan. It was first treated in the Mn removal column, then polyaluminium chloride (PACl) was added with rapid mixing. After that, it was filtered by the membrane. For the control evaluation, two systems were used which could treat the water at the same quality level. The external pressure type hollow fibre membrane modules were used. The membrane material

was polyvinylidene difluoride (PVDF). The filtration area was 23 m² per module, and the nominal pore size was 0.1 μm. The turbidity was measured with a turbidity meter TR-502 (Kasahara Chemical Instruments). The kaolin turbidity standard was used so the unit for turbidity in this study was mg l⁻¹. The index of organic substances, UV₂₆₀, was measured by an ultraviolet absorptiometer DIAMON with a 1 cm quartz cell after removal of suspended solids by filtration through a paper filter of 1 μm pore size.

One system was controlled by the model-based control method while the other was controlled by the conventional control method. This conventional control method was composed of coagulants dosage control, in which the dosage was proportional to turbidity of the raw water, and filtration cycle control, in which the filtration process time was set to a constant value (30 or 45 min).

**Figure 1** | Process flow of experimental facility.

Operational conditions

In each system, the generated water amount (filtered water amount minus water amount for backwash) was set to 2.5 m³ h⁻¹ and 1.25 m³ h⁻¹ and the recovery rate was set to 95%. The lower limit of filtration time was set to 20 min while the upper limit was set to 120 min. The lower limit of PACl dosage was set to 5 mg l⁻¹ and the upper limit

Table 5 | Conditions for each run

Run No.	Generated water amount	Evaluation indices (In Table 3)	Upper limit of PACl dosage
Run-1		①②③④⑤	None
Run-2	2.5 m ³ h ⁻¹		Half of the actual plant (rapid filtration process)
Run-3		①②③④	
Run-4	1.25 m ³ h ⁻¹		None

to 60 mg l⁻¹. To evaluate the effect of restriction of PACl consumption, another case was also considered in which the upper limit of PACl was set to half that of an actual purification plant which treats water by a rapid sand filtration method.

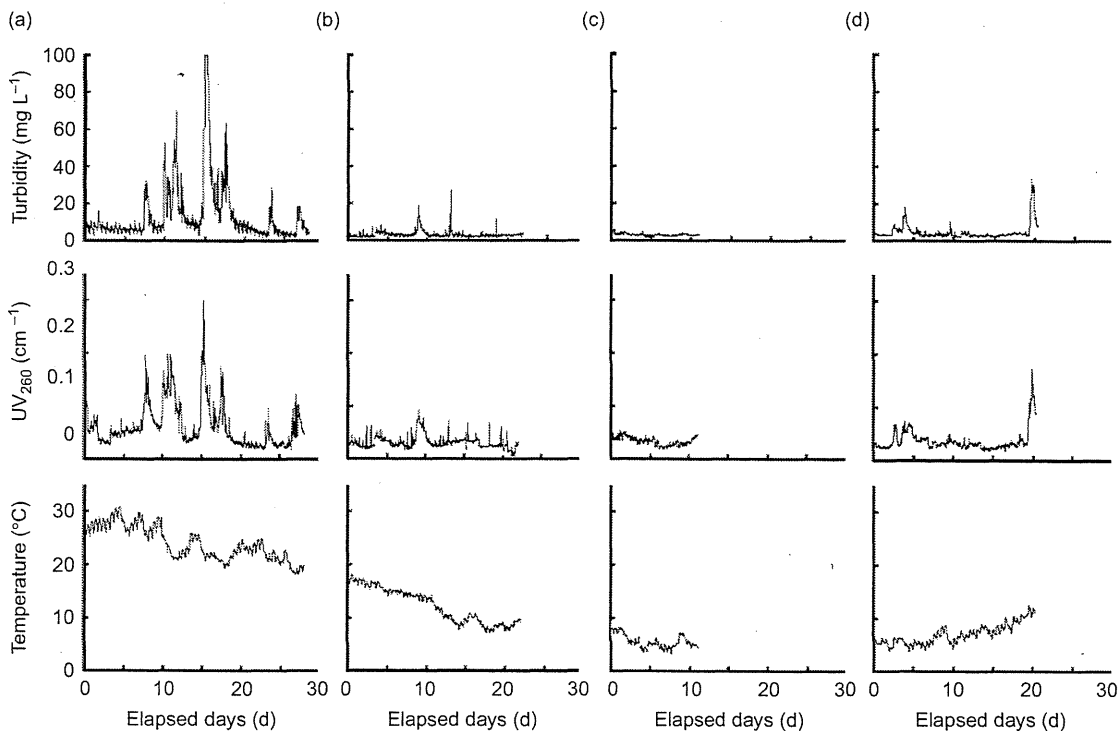
In the verification, four kinds of experiment shown in Table 5 were carried out. When the TMP of either or both of the model-based control and the conventional control exceeded 150 kPa, operation of the experimental facility was suspended and chemical cleaning was carried out. Then, the next run was started. The operational cost was estimated from the data obtained until the chemical cleaning was done. The effect of model-based control was

evaluated by comparing the results of the operational cost for the two controls.

RESULTS AND DISCUSSION

The transitions of raw water qualities are shown in Figure 2. The lowest value of the turbidity of the raw water was 2 mg l⁻¹, while the highest value was over 100 mg l⁻¹. The mean value of the turbidity of the raw water was 14.4 mg l⁻¹. The concentration of dissolved Mn was below 0.007 mg l⁻¹, and the UV₂₆₀ was below 0.30 cm⁻¹.

The transitions of operational conditions and TMP are shown in Figure 3. In Run-1, the PACl dosage of

**Figure 2** | Transitions of raw water qualities: (a) Run-1; (b) Run-2; (c) Run-3; (d) Run-4.

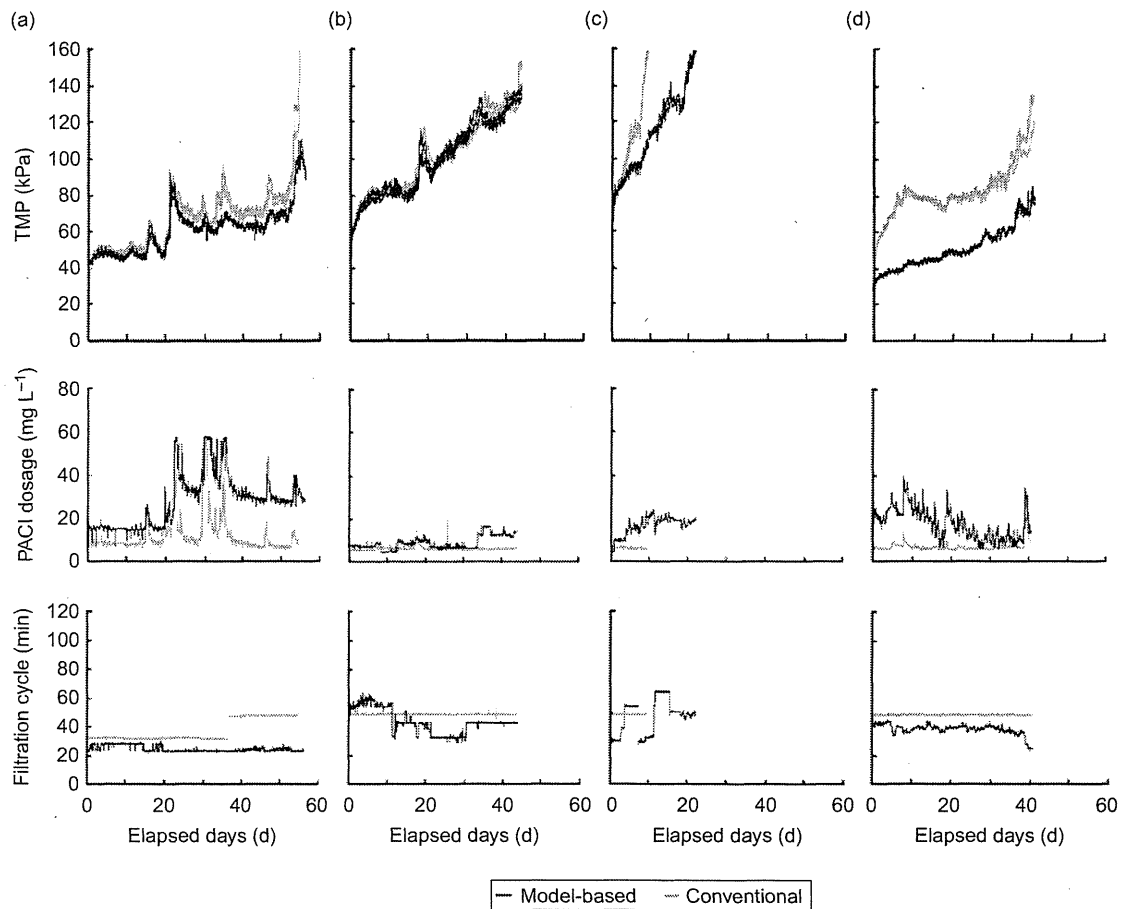


Figure 3 | Transitions of TMP and operational conditions: (a) Run-1; (b) Run-2; (c) Run-3; (d) Run-4.

model-based control fluctuated between two and three times higher than that of conventional control. The filtration process time of model-based control was about 25 min, which was shorter than that of conventional control. For the conventional control, the filtration process time was changed from 30 min to 45 min on the 37th day. In Run-1, TMP of the model-based control and the conventional control were almost the same for the first 23 days, but from 24 days the deviation increased. On the 55th day, the TMP of the conventional control was over 150 kPa, and the operation was changed to the chemical cleaning mode.

In Run-2, the PACI dosage of model-based control was lower than that of Run-1, because the upper limit of PACI dosage was set. On the 44th day, the TMP of

the conventional control was over 150 kPa, and the operation was changed to the chemical cleaning mode.

In Run-3 and Run-4, the upper limit of PACI dosage was released. As a result, the PACI dosage of model-based control was about 2–3 times higher than that of the conventional control. The rate of increase of TMP was much higher than in Run-2, and between the 8th and 9th days, the TMP exceeded 150 kPa. Run-3 was continued until the TMP of the model-based control also exceeded 150 kPa. Finally, on the 20th day, the operation was changed to the chemical cleaning mode.

In Run-4, the filtration flux was decreased. The same as in Run-3, the PACI dosage of model-based control was higher and the filtration process time was shorter than the conventional control. Although the TMP of

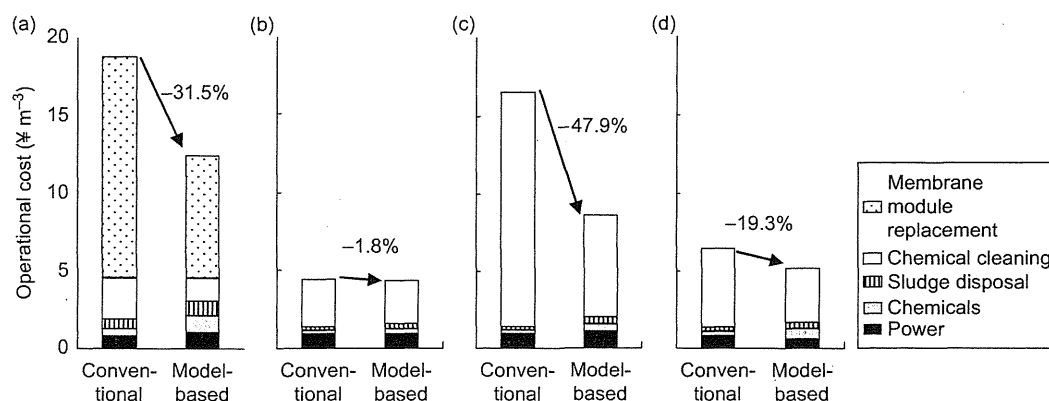


Figure 4 | Operational cost comparison: (a) Run-1; (b) Run-2; (c) Run-3; (d) Run-4.

the model-based control and the conventional control did not exceed 150 kPa, the operation was suspended because of the time limit of the experiment.

Based on the results shown in Figure 3, operational cost was estimated for each run. The interval of chemical cleaning of the model-based control was calculated by extrapolation of the TMPs shown in Figure 3 excluding Run-3. Figure 4 shows the operational cost results of each run.

In Run-1, the effect of cost reduction was 31.5%. The chemical cost and sludge disposal cost were higher in the model-based control, because the coagulant dosage of the model-based control was higher than the conventional one. The power cost was also higher because the sludge dewatering ability had fallen because of high coagulant dosage. However, the increase of TMP was restricted because substances such as dissolved organic matter, which may be the dominant difficult-to-detach foulants, were thought to be absorbed in large flocs generated by the high dosage coagulant. As a result, because the proportion of membrane module replacement cost and chemical cleaning cost was larger, the operational cost was reduced overall.

In Run-2, owing to the difference of the upper limit and the evaluation indices, the PACl dosage was almost the same. That is why the cost reduction effect was only 1.8%.

In contrast, the operational cost was cut almost in half in Run-3. The membrane module replacement cost was not included in evaluation indices in Run-3, and the effect of

cost reduction was thought to be less than that of Run-1 at first. However, the accumulation rate of foulants on the membrane was faster because the water temperature was low, reaching a minimum of 5°C. As a result, TMP grew rapidly and chemical cleaning cost increased. Then, a larger effect on operational cost reduction was obtained than in Run-1. When the water temperature was low, the TMP increased because the viscosity of water increased. And the coagulation reaction of PACl was slow when the water temperature was low. It followed from this that the effect of pretreatment was reduced. In addition to these findings, the detachment effect of foulants on the membrane decreased when the water temperature was low. For these reasons, the TMPs in Run-3 were thought to increase rapidly.

In Run-4, the filtration flux was decreased. Therefore the effect of operational cost reduction was less than in Run-3 and the model-based control had a 19.3% operational cost reduction.

As shown above, although there were differences in the degree of the effect between 1.8% and 47.9%, the operational cost reduction by model-based control was verified for all runs. The extent of the reduction of operational cost and the optimum control conditions were found to differ due because of conditions of the upper limit of PACl dosage, filtration flux and evaluation indices.

The operational conditions obtained in this study cannot be used, for example, when the filtration flux, water resource or the membrane material is different. However, the model-based control method has a high

flexibility because it consists mainly of the mathematical model and the procedure for calculating operational cost. Therefore it is possible to obtain the optimum operational conditions and control the facility just by changing the values in the software and carrying out the calibration. If the fouling phenomena do not differ much, this control method can be adapted to other membrane modules even though the manufacturer or the material is different.

CONCLUSIONS

In this study, a model-based control system was developed in which the coagulant dosage for the pretreatment process and the backwash interval for the membrane filtration process were automatically optimized based on the process model by which the future TMP could be calculated. From the results of a pilot-scale experiment, the operational cost was thought to be reduced by as little as 1.8 to as much as 47.9%. The extent of the reduction of operational cost and the optimum control conditions were found to differ depending on the conditions of the upper limit of PACl dosage, filtration flux and evaluation indices.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was conducted in the project 'e-WaterII' by the Japan Water Research Center. The authors would like to

show their deepest gratitude to the officials of Hitachi City for their cooperation in the pilot-scale experiment.

REFERENCES

- Bian, R., Watanabe, Y., Tambo, N. & Ozawa, G. 2001 Cake layer formation on ultrafiltration membrane surfaces for river water treatment. *J. Jpn Water Works Assoc.* **70**(1), 2–16.
- Fujita, K. & Takizawa, S. 1995 Evaluation of operational conditions based on simulation of fouling conditions in externally pressurized hollow-fiber filtration. *J. Jpn Water Works Assoc.* **64**(3), 12–23.
- Kosvintsev, S., Holdich, R. G., Cumming, I. W. & Starov, V. M. 2002 Modelling of dead-end microfiltration with pore blocking and cake formation. *J. Membr. Sci.* **208**, 181–192.
- Lee, H., Gary, A., Cuore, J.-P. & Buisson, H. 2004 Identification and understanding of fouling in low-pressure membrane (MF/UF) filtration by natural organic matter (NOM). *Water Res.* **38**, 4511–4523.
- Mingegishi, H., Watanabe, Y., Yamamura, H. & Okada, M. 2000 Fouling mechanism of hollow fiber UF membrane under dead-end filtration. *J. Jpn Water Works Assoc.* **69**(3), 2–10.
- Nishijima, W., Kim, Woo Hang, Shoto, E. & Okada, M. 1998 Removing organic substances by microfiltration. *J. Jpn Water Works Assoc.* **67**(4), 30–34.
- Susanto, H. & Ulbricht, M. 2008 High-performance thin-layer hydrogel composite membranes for ultrafiltration of natural organic matter. *Water Res.* **42**, 2827–2835.
- Tambo, N. 1994 Evaluation of performances of MF membrane and UF membrane system. *J. Jpn Water Works Assoc.* **63**(7), 16–28.
- Yamamura, H., Chae, S., Kimura, K. & Watanabe, Y. 2007 Transition in fouling mechanism in microfiltration of a surface water. *Water Res.* **41**, 3812–3822.

Determination of EDTA in Water Samples by SPE-Gas Chromatography/Mass Spectrometry

Reiji KUBOTA*, Maiko TAHARA*, Kumiko SHIMIZU*, Naoki SUGIMOTO*, Tetsuji NISHIMURA*

*Division of Environmental Chemistry, National Institute of Health Sciences, Kamiyoga 1-18-1, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan

ABSTRACT

Japan's recommended method of EDTA determination is complex and time-consuming. In this study, a new method to prepare the solution to determine EDTA in water by solid-phase extraction-GC/MS was developed. Recovery yields were excellent with values ranging from 98.1 to 100.5%. Due to this method's ease and simplicity, it is suggested that this approach be adopted as Japan's recommended method for EDTA analysis. The method was applied to assess the concentrations of EDTA in river water from three regions of Japan. Median concentration of EDTA in river water samples was 115 µg/L, and the concentrations ranged from 18.8 to 443 µg/L. The highest concentration of EDTA (443 µg/L) was observed in Tsurumi River. Sewage treatment plant (STP) effluent significantly contributed to high EDTA levels.

Keywords: EDTA, GC/MS, river water, solid-phase extraction.

INTRODUCTION

Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) is one of the most widely employed aminopolycarboxylic acids with uses in the pharmaceutical, food, personal care product, and agricultural industries. Because of its widespread use, high water solubility, and low biodegradability in the environment, EDTA has emerged as a persistent organic pollutant in the aquatic environment. EDTA has been detected at µg/L level in various anthropogenically influenced waters (including surface water and sewage water) in many studies worldwide (Kari and Giger, 1995; Knepper *et al.*, 2005). Thus, control of EDTA in drinking water is critical.

In Japan's drinking water quality control, standards are categorized into three groups. The first group is composed of legally binding standards (Drinking Water Quality Standards; 50 items). The second group consists of non-legally binding standards (Complementary parameters to set the target quality management; 27 items (128 compounds)). The third group contains 44 items which require further studies for risk assessment; EDTA is presently categorized into the third group and the standard value is 0.5mg/L. The standard analytical methods for these items are legally bound and the Japanese Standard Methods for the Examination of Water are established for the analysis of second and third group items, including EDTA analysis. In these standard methods, EDTA concentration is determined by the evaporation of water, methyl ester derivatization, dichloromethane extraction, and then gas chromatography/mass spectrometry. However, sample preparation is complex and time-consuming, because this method includes evaporation of water sample from 100 mL to ca. 2 mL using rotary evaporator and derivatization processes (1 h heat treatment), and these processes take a long time. In this study, we investigated how to improve the analytical procedure. Various analytical methods have been reported using high performance liquid

Address correspondence to Reiji Kubota, Division of Environmental Chemistry, National Institute of Health Sciences, Email: reijik@nihs.go.jp

Received May 14, 2010, Accepted August 30, 2010.