

ICP 質量分析法を用いた有機溶媒中の 微量元素定量分析に関する調査研究

中里雅樹 *
(2025 年 1 月 29 日 受理)

Elemental analysis of organic-matrix solutions using ICP mass spectrometry

NAKAZATO Masaki

Abstract

Quantification of elements in organic matrices is required for quality control of industrial materials, establishing regulations, and biochemical studies. Inductively coupled plasma-mass spectrometry is a well-known technique for sensitive, fast, and highly quantitative analysis of trace elements, and its feasibility for measuring elements in organic solvents has been a focus of attention in the past several decades. In this paper, major issues inhibiting the quantitative measurement for organic materials are described, and possible strategies to overcome the problems are reviewed.

1 はじめに

元素はあらゆる物質の構成要素であり、元素の組み合わせや量比、結合の仕方などに応じてその物質の特性が変化する。元素ごと、またはそれら元素からなる化合物ごとの特徴的な性質は、時として我々にとって益にも害にもなりえる。例えば材料開発では、主要な元素構成や微量元素の添加量を正確にコントロールすることで全く新しい機能を持った製品が生み出され、豊かで便利な生活の基盤を担っている¹⁾³⁾。一方で、一部元素や化合物は生物にとって有毒であり⁴⁾⁶⁾、日々の安心安全を維持するためにはこれらの物質の環境中・生体中での動態解明や規制の設定が必要とされる。このような背景の下、多様な材料や環境・生体物質に含まれる元素の存在量や化学形態を正確に測定する手法への要請が増大している。

実際に工業利用される物質や環境・生体物質の元素定量分析に際しては、しばしば有機化合物を主成分とした液体が対象とされる。これは工業製品の製造過程で多種多様な有機化合物が利用されることに加えて、これら材

料の化学分析で有機溶剤が用いられることにも起因する。例えば半導体の製造ではレジストや洗浄液に有機系の液体が用いられるが、これらの液体中に金属元素が含まれると各処理過程でウェハ表面に金属イオンやナノ粒子が残留してしまい、製品の電気特性や形状を損ねてしまう。これを防ぐためには、各工程で用いられる有機溶剤中の金属元素濃度を pg g^{-1} (ppt) 以下程度の超微量レベルで除去しておく必要がある^{7),8)}、その評価のためには超高感度な元素分析法が求められる。

また環境化学や生命化学では、元素分析に際して有機溶剤が用いられるケースが多々ある。例えば液体クロマトグラフィー (LC) による化学種ごとの分離法と元素分析法を組み合わせることで、環境中の有害元素の化学種特定^{9),10)}やヘテロ原子に着目した生体分子ごとの検出^{11),12)}が可能となり、それぞれ自然環境中の有害元素の動態解明や病気の発症メカニズムの解明といった応用に向けて活用されている。LC では物質の極性に基づいて分離能を向上させるため、しばしば極性の異なる有機溶剤が 0% から 100% の濃度で適宜用いられる。したがって、LC と組み合わせた元素分析では有機溶剤を主成分とした液体試料 (以下、有機溶媒試料) を取り扱うことが多々ある^{13),14)}。

* 分析計測標準研究部門 応用ナノ計測研究グループ

液体試料の元素分析では、(1) 原子吸光分析、(2) 発光分析、(3) 質量分析が一般的に用いられる。原子吸光分析はバーナーやグラファイトファーンで試料溶液を原子化し、吸光スペクトルを測定することで元素の定性・定量分析を行う。グラファイトファーンを用いた手法では、分析前に分離・精製・濃縮等の試料調製を行うことで、 pg g^{-1} (ppt) から ng g^{-1} (ppb) 程度の微量元素まで検出可能となる¹⁵⁾。元素分析法の中では比較的低コストで簡便に測定できるというメリットがある一方、基本的に1つの波長について測定されるために複数元素の同時分析が困難であり、定量分析が可能な濃度範囲(ダイナミックレンジ)が2桁程度に限られるというデメリットもある¹⁶⁾。

発光分析は放電プラズマで試料を気化し、励起状態の原子から測定される発光スペクトルから元素を測定する。励起には大気圧かつ6000 K以上の励起温度を持つ誘導結合プラズマ(ICP)が用いられることが多く(ICP発光分析)、高い効率で試料を気化・原子化・励起できることで pg g^{-1} (ppt) から ng g^{-1} (ppb) 程度の低い検出限界の下、6桁以上の広いダイナミックレンジで微量元素分析が可能である¹⁷⁾。また、分光器を使って波長ごとに測定することで、複数元素の同時分析が可能である。

質量分析はプラズマグロー放電などで試料を原子化・イオン化し、生成したイオンを磁場や電場を用いて質量電荷数比(m/z)ごとに分離して元素を測定する。他の手法にない特徴として、同位体を区別した分析が可能である。発光分析のようにイオン源にICPを用いた手法(ICP質量分析法: ICP-MS)は液体試料の元素分析法として特に広く用いられている(図1)。ICPでは幅広い元素を高効率でイオン化することができ¹⁸⁾(図2)、ICP発光分析と同様な広いダイナミックレンジかつさらに高感度(元素によっては fg g^{-1} (ppq)レベルの検出限界)な定量分析が可能である¹⁹⁾。装置の設置や維持に要するコストは上記3手法の中で特に高いも

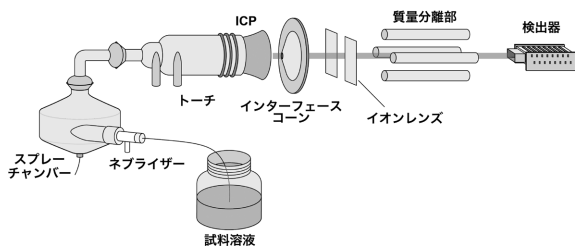


図1: ICP質量分析装置の概略。

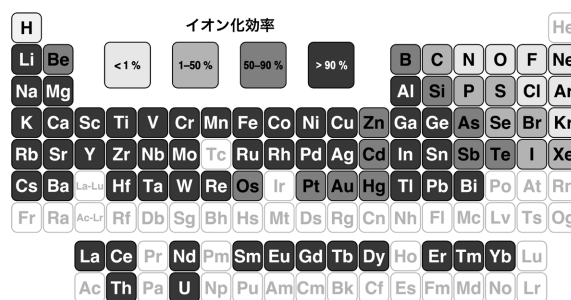


図2: アルゴン ICP による元素のイオン化効率。気体状態の原子に対するイオン化効率を Saha の式より計算¹⁸⁾。

の、世界中の企業や大学で元素定量分析法として一般的に用いられている。

これらの分析手法のうち、分析感度や試料スループットの高さ、前処理の簡便さといった観点から質量分析法(中でも ICP-MS)による元素定量分析が注目されており、前述のような有機溶媒試料に対しても正確な元素定量分析の要請が高まっている。また元素の挙動のトレーサーとして同位体比が用いられる環境化学や生命化学の研究^{20), 21)}では、同位体別の検出が可能な質量分析法が不可欠となる。

しかし、ICP-MS は一般的に水溶液試料に対して用いられる一方で、有機溶媒試料に対しては後述の問題のために適用が限られている。約40年前のICP-MS装置の市販化と普及以来、有機溶媒試料の測定に向けた基礎的な検証がなされており、今日では様々な工夫の下で有機溶媒試料の元素定量分析が試みられている。しかし依然として試料濃度や分析感度への制約は解消しきれておらず、分析条件や手法上の工夫もラボや企業ごとに様々であり、有機溶媒試料の分析が一般化されているとは言い難い。このような背景を受けて、本論文ではICP-MSによる有機溶媒試料の分析を複雑化している原因とその解決策を整理し、手法のさらなる一般化に向けた各工夫の利点や限界、課題について説明する。

2 有機溶媒試料の測定における問題と原因

ICP-MS を用いた有機溶媒試料の分析では、(1) プラズマイオン源の不安定化や消灯による分析の中断、(2) 煤の発生による装置の汚染、(3) 元素分析感度の変動といった問題により、定量分析が困難になることが知られている。本章では以上の3つの問題点について説明する。

2.1 プラズマの消灯

イオン源の ICP は通常、プラズマが生成されるガラストーチの外側に巻かれたコイルに高周波電力を加えることでトーチ内のアルゴンガスの一部を電離させ、発生した電子とアルゴン原子の衝突で連鎖的にアルゴンイオンが生じることによって生成・維持される²²⁾。そのため、特にプラズマの外縁側でコイルからアルゴンガスへのエネルギー供給が十分に保たれる限りは、プラズマを安定させることができる。

ここに試料エアロゾルを導入すると、大部分はプラズマ中心軸まわりの低温領域に導入される傍ら、試料蒸気の一部はプラズマの外周方向まで拡散する。これらの外側まで回り込んだ成分はコイルからプラズマへのエネルギー供給効率を低下させる。この現象は、溶媒蒸気の発光スペクトル²³⁾やプラズマのインピーダンスの上昇²⁴⁾として観測される。水溶液試料によってもたらされるような多少のインピーダンス変化であれば、高周波電力の微調整によって対応できる。実際に昨今の ICP-MS 装置では、プラズマの状態に合わせた高周波電力の自動調整機能が備わったものも多い。しかし、揮発性の高い有機化合物が大量にプラズマに導入された際には、プラズマの外縁部に回り込む蒸気が多くなり、プラズマへのエネルギー供給を大きく阻害する。これにより生じるインピーダンス変化は一般的な装置の高周波電源では追従しきれず、結果的にアルゴンガスを十分に電離できなくなり、プラズマの不安定化・消灯をもたらす。

プラズマが消えてしまうとそれ以上イオンを生成できなくなってしまうため、測定は応なしに中断され、場合によっては実験が一からやり直しとなってしまう。そのため、ICP-MS で有機溶媒試料を分析する上では、第一にプラズマを安定化させる工夫が不可欠となる。

2.2 煤の発生

有機化合物を構成する炭素は、ICP で原子・イオンへと一度分解された後、一部は互いに再結合して煤を生成する。これらの煤は測定を続けるにつれて、トーチやインターフェースコイル、イオンレンズなど(図1を参照)、ICP-MS 装置の様々な箇所に沈着していき、分析に悪影響をもたらす。特にインターフェースコイルの穴に煤が付着すると、イオンの引き込みが物理的に阻害されることで分析感度の著しい低下を招き、測定の続行が困難になることもある²⁵⁾。

装置内が煤で汚染された状態で測定を続行した場合、煤由来の炭素を含む様々な多原子イオン(例えば C_2^+ , CO^+ , ArC^+ など)が定常的に発生する原因となり、それ

ぞれ該当の m/z におけるベースラインの上昇および測定対象イオンのシグナル・バックグラウンド比の低下を引き起こす。また、イオンレンズの汚染状態によっては適切な電圧印加ができなくなり、イオンビームの形成・収束を阻害して分析感度の低下を招く危険性もある。

装置内に付着した煤は、装置停止後であれば部品ごとの燃焼やこすり洗いによって除去できる。しかし、上記のような煤による問題は測定中に経時的に発生するものであり、1回の実験内で継続して定量分析を行うためには、やはり煤の発生自体を防ぐ必要がある。

2.3 元素分析感度の変動

ICP-MS による元素分析では、イオン源に導入された原子のうち、検出器まで到達するものはごく一部(例えば 0.001% から 0.1% 程度)である。したがって、検出器で観測された信号強度を元の原子の個数または濃度に変換するためには、装置内でのイオンの損失分を補正するための定数(感度係数)が必要となる。この感度係数は、濃度既知の元素標準物質を使用することで決定できるが、元素定量分析のためには、試料と標準物質の両方の測定において元素分析感度が一致していなければならない(図3)。

しかし有機溶媒試料の分析においては、溶媒の化学組成や濃度に応じて元素分析感度変動することが知られている。Hu らの先行研究では、試料溶媒中のメタノール濃度を 0% から 7% まで連続的に変化させた際の様々な元素の感度変化について報告されており、例えば ^{59}Co で 0.2 倍から 2.2 倍、 ^{115}In で 0.1 倍から 1.3 倍、 ^{238}U で 0.1 倍から 1.0 倍程度の間で信号強度が非線形的に増減した²⁶⁾。また同様に、試料溶媒がアセトンの場合には、アセトン濃度が 0% から 2% に変化する間に、多くの元素で信号強度が約 0.2 倍以下まで減衰した。これらの結果は、未知試料と標準物質の両方で溶媒組成を数% レベルの精度で合致させなければ、分析結果に感度係数

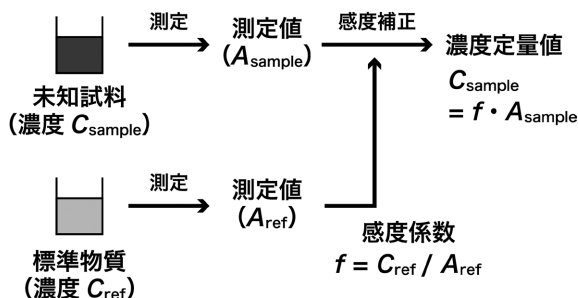


図3：未知試料の元素定量分析の模式図。

由来の系統誤差を生じることを示唆している。

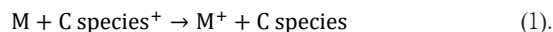
一般的な水溶液試料（有機溶媒濃度が0%）と比較した分析感度の低下については、揮発性の高い有機溶媒蒸気がプラズマイオン源に多く導入されることでプラズマの温度低下を引き起こし、試料の気化・原子化・イオン化効率が低下するためと考えられている^{23), 26), 27)}。また、有機溶媒の導入によってプラズマ内のイオンの空間分布が変化する²⁸⁾ため、これに合わせて装置条件（トーチ位置やイオン引き込み電圧など）を逐一最適化しない限り、質量分析計へのイオン引き込み効率が低下してしまう。

微量の有機溶媒の導入で見られる分析感度の上昇については、炭素原子が関与する(1)電荷移動反応または(2)還元反応の寄与が考えられている。電荷移動反応では、炭素原子を含む多原子イオン（C species⁺）によって目的元素（M）のイオン化が促進される²⁶⁾⁻²⁸⁾。



ICPで生成される代表的な炭素化合物は高いイオン化ポテンシャルを有する（例えばC: 11.26 eV²⁹⁾, CO: 14.01 eV³⁰⁾, CO₂: 13.78 eV³¹⁾）。一方で、ICP-MSで一般的に分析される元素の大半は、これらの炭素化合物よりもイオン化ポテンシャルが低いため、式(1)の電荷移動反応が起こりうる。このような電荷移動反応による感度上昇は、イオン化ポテンシャルが9 eVから11 eV程度と比較的高い元素（例えば、セレン: 9.75 eV²⁹⁾, ヒ素: 9.79 eV²⁹⁾, ヨウ素: 10.45 eV²⁹⁾, リン: 10.49 eV²⁹⁾）で特に顕著である^{26), 28)}。これは、一般的なアルゴンプラズマ（アルゴンのイオン化ポテンシャルは15.76 eV）ではイオン化ポテンシャルが9 eV以上の元素のイオン化効率が低くなる（例えばセレン: 33%¹⁸⁾, ヒ素: 52%¹⁸⁾, ヨウ素: 29%¹⁸⁾, リン: 33%¹⁸⁾、いずれも気体状態の原子に対するイオン化効率を計算）ところ、上記の電荷移動反応が追加されることで、元来低めのイオン化効率を補うような形でこれら元素のイオン化が促進されるためと考えられる。

もう一方の還元反応による元素分析感度の上昇については、目的元素の酸化物（MO）の還元反応と式(1)の電荷移動反応の両方が関与することで、目的元素イオン（M⁺）の生成が促進される^{32), 33)}。



Nakazawaらの報告では、炭素とイオン化ポテンシャルの近い臭素を用いた比較実験により、イオン化ポテンシャルに基づいた電荷移動反応だけでなく、CO分子の高い結合エネルギー（1076 kJ mol⁻¹; 多くの金属酸化物では200 kJ mol⁻¹から900 kJ mol⁻¹）に基づいたMOの還元反応が起きうることが主張されている³³⁾。一方で、Arigaらは元素ごとの分析感度の上昇率と酸化物の結合エネルギーの間に相関がないことを報告しており、全体の感度上昇に対して式(2)の還元反応の寄与はごく限られている可能性が示唆されている²⁸⁾。元素分析感度の変動に対する各反応の寄与や詳細なメカニズムについては、更なる検証が待たれる。

3 有機溶媒試料の直接導入のための手法

2章では、ICPへの有機溶媒の大量導入によって生じる分析上の問題について紹介した。本章では、有機溶媒試料の直接分析に向けて、以上の問題点に対して今日まで取られてきた主要な解決策について解説する。

3.1 溶媒導入量の制限

有機溶媒の導入に対してプラズマを安定化させるための古典的な対策として、有機溶媒の導入量を制限する手法が取られることがある。特に直接的なものでは、試料溶媒中の有機化合物濃度を一定以下に制限する（例えば、メタノール30%未満³⁴⁾）、ネブライザーの溶液噴霧量を制限する（例えば、0.05 mL min⁻¹以下程度³⁵⁾）等の工夫により、プラズマが消えずに測定を続行できる。ICP-MSのネブライザーは、一般的には0.1 mL min⁻¹から1 mL min⁻¹程度の溶液導入量に対して、試料導入やイオン化に有利な微細な液滴を生成するように最適化されている。一方で、さらに少量の試料導入に対しては生成される液滴のサイズが大きくなる。これはプラズマへの液滴輸送効率を低下させるのみならず、大きな液滴がランダムにプラズマに導入されることで信号を不安定化させる^{24), 36)}。そこで、ネブライザーの試料導入キャピラリーの内径や形状、ノズル先端からの距離、本体の形状といった観点から、0.1 mL min⁻¹未満の少量の試料導入に対しても効果的に液滴生成できるようなネブライザーが開発されている³⁷⁾⁻³⁹⁾。

また、揮発性の高い有機溶媒では、ネブライザーで噴霧された液滴の一部がスプレーチャンバー内で蒸気とな

り、より一層プラズマに輸送されやすくなる。これに対して、ペルチェクーラーを用いてスプレーチャンバーの温度を0℃以下に下げる（通常は2℃から5℃程度）こともある²⁵⁾。冷却することで有機溶媒の揮発を抑えることができるため、プラズマへの蒸気の導入を低減し、プラズマを安定化させることができる。

関連して、プラズマトーチへの試料導入管の内径を小さくすることでも、プラズマの安定化が図れる⁴⁰⁾。これは、試料導入管が細くなることで試料エアロゾルの輸送速度が上昇し、プラズマの中央に集中的に試料が導入されやすくなることで、外周のプラズマ生成が活発な高温領域においてコイルからプラズマへのエネルギー供給が阻害されにくくなるためと考えられる⁴¹⁾。試料導入管の内径が小さいほど、試料導入量に対してプラズマのインピーダンスマッチングが取りやすくなり、プラズマを安定化させやすくなることは実験的にも確認されている²⁴⁾。

以上の手法はいずれもシンプルな操作ながら、プラズマを安定化させて継続的に有機溶媒試料を測定できるという点で大いに有用である。しかしながら、煤の発生や有機溶媒組成に依存する元素分析感度の変動は十分に抑えることができず、特に定量分析の目的においては、これらの手法のみでは依然として不十分であった。

3.2 酸素ガスによる有機溶媒の燃焼除去

この手法では、試料キャリアガスまたはプラズマガスに少量（キャリアガスの数%程度）の酸素ガスを添加することで、プラズマ内で有機化合物を炭酸ガスへと燃焼させて除去する⁴²⁾⁻⁴⁴⁾（図4）。これにより、有機溶媒由来の煤の発生を効果的に防ぐことができ、継続的な測定が可能となる。本手法はおそらくICP-MSへの有機溶媒導入法として今日最も広く認知されているもので、日本産業規格の「誘導結合プラズマ質量分析通則（JIS K0133: 2007）」にも紹介されている。また、受託分析業者が同手法を採用したり、市販のICP-MS装置に酸素ガ

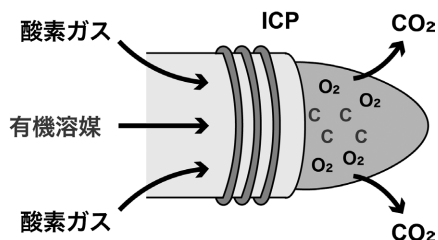


図4：プラズマへの酸素ガス添加による炭素の燃焼除去。

ス添加用の導入口が取り付けられていることも多々ある。

元素分析においては、イオン源への酸素ガスの添加によって、目的元素や共存元素の酸化物イオンが生成されやすくなる。目的元素（M）が酸化物イオン（MO⁺）を生成した場合は、測定対象イオン（M⁺）の信号強度が減少することで分析感度の低下を招く。また、他の元素の酸化物イオンによる質量スペクトル干渉（例えば、⁵⁶Fe⁺ (*m/z* 56) に対する⁴⁰Ar¹⁶O⁺ (*m/z* 56) の干渉)で、目的元素の定量が困難になることもある。先行研究では、実用的な酸素ガスの添加量（46 mL min⁻¹）に対してセリウムの酸化物生成比（CeO/Ce）が約15%まで達し、セリウム（¹⁴⁰Ce⁺）の測定に際して同等の感度低下を招くことが報告された⁴⁵⁾。このような問題は酸化物イオンを生成しやすい元素ほど顕著となるため、測定に際しては分析対象元素が十分な感度で、かつ質量スペクトル干渉を抑えて測定できるか、入念な確認が重要である。

なお、一般的にはICP-MSのインターフェースコーンはニッケル製のものが使用されるが、有機溶媒の導入・燃焼を続けることでコーンが腐食してしまい、分析感度の低下やベースラインの変動など、測定に悪影響を与えてしまう。そのため、酸素ガスを使用する測定では耐腐食性の高い白金製のコーンがしばしば用いられるが、従来のニッケル製コーンと比べて高価といった問題もある。

3.3 脱溶媒法

酸素ガスの添加に次いで比較的採用例が多いのが、脱溶媒法という手法を用いた試料導入法である。脱溶媒法は従来の水溶液試料の分析でしばしば用いられ、市販の脱溶媒装置も水溶液を想定して設計されるが、有機溶媒試料への適用もされてきた。

脱溶媒法はイオン源への試料導入に先立って行われ、基本的に（1）試料エアロゾルの加熱と（2）溶媒蒸気の除去の2段階から構成される（図5）。まず、100℃程度に加熱されたスプレーチャンバーにネブライザーを通して試料溶液を噴霧する。この時点で試料液滴の大部分は気化し、溶媒蒸気と溶質粒子（塩）、およびキャリアガスからなるエアロゾルが生成される。装置によってはこの後でエアロゾルを冷却し、溶媒蒸気のみを凝集させて除去するという過程を踏むこともある。いずれの場合でも、エアロゾルは次に150℃程度に加熱されたメンブレンチューブへと輸送される。ここでは、溶媒蒸気はメンブレン繊維の隙間を通過してチューブの外へ出て、チューブ外に流されたアルゴンガスによってそのま

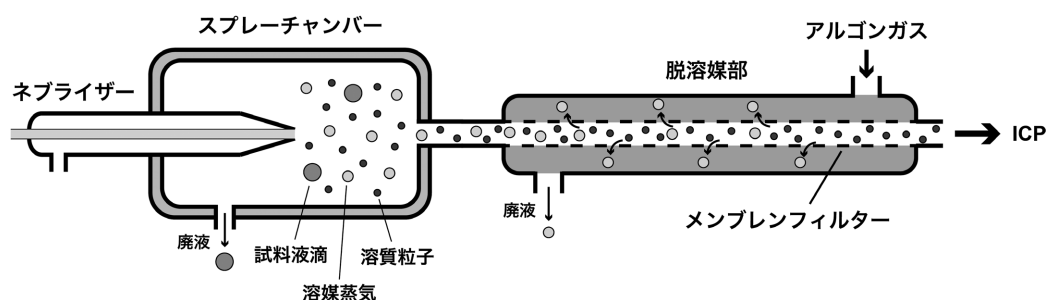


図5：脱溶媒法の概略。

ま系外に除去される。一方で、溶質粒子は繊維の隙間を通ることができず、キャリアガスに運ばれてチューブ内を直進する。結果的に、溶媒成分の大部分が除去された「乾いた」エアロゾルがICPへと導入される。

有機溶媒試料の場合でも、メンブレンを通して溶媒蒸気の90%以上を除去できることが報告されている^{46), 47)}。これによりプラズマの安定化を達成でき、高濃度の有機溶媒を用いたLC装置とも組み合わせられるようになる⁴⁸⁾⁻⁵⁰⁾。しかし一方で、特にLC分析の場合は、脱溶媒装置内での溶離液の拡散や淀みによって検出時間のばらつきが大きくなり、クロマトグラムのピーク形状が悪化する原因になりうるということが報告されている⁵¹⁾。また、溶質粒子がメンブレンに付着することによる汚染やメモリー効果が懸念される⁵²⁾。

脱溶媒法に特有の大きな利点として、元素分析感度を大幅に向上できる。脱溶媒法では溶媒成分の気化により、ネブライザーで噴霧された試料液滴が微細化される。これによりキャリアガスで試料エアロゾルが輸送されやすくなり、ICPへの試料導入効率が高くなることで、目的成分の分析感度が改善される⁵³⁾。さらに、イオン源への溶媒成分の導入量が大幅に低減されることによるプラズマの高温化や、「乾いた」試料導入（ドライプラズマ）に適したインターフェースコーンの使用も、高感度化に影響すると考えられている⁵⁴⁾。以上を踏まえて分析条件を最適化することにより、一般的な水溶液試料で最大で10倍程度まで元素分析感度が改善されることが報告されており⁵⁵⁾、さらに有機溶媒試料についても同程度の高感度化が報告されている⁵¹⁾。分析感度の向上は微小体積・濃度の試料成分の検出に有利となるのみならず、従来の試料に対してもより高い信号強度（計数率）での測定が可能となるため、観測値に付随する統計不確かさを低減でき、分析の高精度化にも繋がる。また近年では、サブ pg g^{-1} (ppt) レベルの溶存元素やナノ粒子に基づいた薬品の品質・汚染管理や、LC分析における試料導入

量の少量化といった背景を受けて目的成分の高感度検出法への要請は高まっており、本手法の貢献が期待される場所である。

4 元素定量分析のための手法

ここまで有機溶媒の直接導入に対してICPを安定化させるための手法として、代表的なものを紹介してきた。いずれの手法も継続的な測定を可能にする点で有用である一方、元素分析感度に関しては溶媒組成に少なからず依存した変動を示す。

先に説明したように、ICP-MSによる元素定量分析では、試料と元素標準物質の測定が同一の分析感度で行われる必要がある。これを実現するためには両者のマトリックス組成を数%レベル以下の精度で合致させる必要がある。しかしながら、未知試料分析では多くの場合において溶媒組成を事前に正確に知ることが困難であり、したがってマトリックスが正確に合致した標準溶液を調製することも難しい。また、LC溶離液のように溶媒組成が刻一刻と変化する場合も、目的成分ごとに溶離液のマトリックス組成を再現した標準溶液を調製するのは困難である。

これらの試料に対して元素定量分析を行うためには、(1) 元素分析感度を溶媒組成に依存せず一定にできるような工夫をし、任意の標準物質を別途測定して感度補正を行う（外部標準法）、または(2) 濃度既知の元素標準物質を試料に添加して試料と同時に分析することで、マトリックスの影響を完全に揃えて感度補正を行う（内部標準法）必要がある。本章ではこれらを実現するための手法を、3章と関連するものも含めて紹介する。

4.1 酸素ガス流量のグラジエント調整

3.2節で解説されたように、プラズマへの酸素ガスの添加は有機溶媒の直接導入を可能とする一方で、過剰量

の添加では目的元素の分析感度を大きく低下させてしまう危険性があり、逆に添加量が不足すると煤の発生を十分に防げなくなってしまう。したがって理想的には、煤の発生を抑えるのに必要最低限量だけ酸素ガスを添加するのが望ましい。

市販の装置では一定の有機溶媒組成の試料が想定されることが多く、分析中は事前に最適化した一定流量の酸素ガスが添加される。しかし、LC-ICP-MSのように試料の有機溶媒濃度が経時的に変化する場合、その時々溶媒組成に応じて酸素ガス添加量が過剰または不十分となり、上記のような分析感度や煤の問題が生じることがある。

この問題に対して、LC 移動相のグラジエントプログラムと対応するように酸素ガス添加量を経時的に変化させるという手法が提案された⁴⁵⁾。本先行研究では、LC 溶離液中のアセトニトリルの濃度が低いときは酸素ガスを少なく、濃度が高いときは酸素ガスを多く添加できるようにマスフローコントローラーを自動調節する(図6)ことで、酸素ガスの添加を必要最小限に抑え、酸化イオンの生成による分析感度の低下が抑制された(セリウムの酸化生成比を約5%まで低減)。さらに、従来の分析条件では、セリウムの信号強度がアセトニトリル濃度と相関して最大90%以上(先行研究⁴⁵⁾)の結果より計算)まで変動したが、酸素ガス流量を自動調節することで、アセトニトリル濃度に依存せずに分析感度がほぼ一定に保たれた。これは、溶媒組成が必ずしも合致しない元素標準物質を用いても外部標準法による定量が可能となることを示しており、LC-ICP-MSで元素定量分析を行う上で非常に大きな利点となる。しかしながら、LC装置側の条件や有機溶媒の種類・組成に合わせて酸素ガス流量を細かく調節しなければならないためか、本手法はラボレベルでの実用性が示されたに留まっており、市販の装置への実装などの形での一般化はされてい

ない。

4.2 脱溶媒法

市販の脱溶媒装置を使い、有機溶媒の濃度や種類に対する元素分析感度の変動について検証されている。Møllerらはセレンと白金の分析感度について有機溶媒の濃度を変化させながら検証を行い、一定の濃度範囲内(例えば、アセトニトリル中のセレンの分析では、アセトニトリル濃度が0%から40%程度の範囲内)であれば溶媒濃度に依存せずに一定の分析感度が得られることを示した⁵¹⁾。実際に、有機溶媒組成の変動が数十%以内に収まるような条件の下では、分析感度の外部補正により、脱溶媒装置を用いたLC-ICP-MSでペプチドの定量分析が可能なが報告されている⁵⁶⁾。このような事例からも、有機溶媒試料の元素定量分析への脱溶媒法の適用性が伺える。

一方で、Møllerらは同時に、さらに高濃度の有機溶媒に対しては、溶媒濃度に依存して元素分析感度が増加することを報告している⁵¹⁾。感度変化の原因としては、脱溶媒機構で除去しきれなかった有機溶媒蒸気の影響(2.3節を参照)や、高濃度の有機溶媒を噴霧した際の液滴微細化によるイオン源への試料導入効率の増加⁵⁷⁾が考えられている。そのため現状の応用先としては、有機溶媒濃度が比較的lowめに抑えられるようなLC分析、または一定の溶媒組成で個別に調製された溶液試料に限られる。高濃度の有機溶媒試料の測定を行う際には、対象の溶媒組成に対する分析感度を慎重に確認した上で、必要に応じて他の手法(例えば後述の内部標準法)と組み合わせる必要があるだろう。

4.3 プラズマへのメタンガスの添加

溶媒組成依存の分析感度の変動を低減することを目的として、イオン源に少量のメタンガスを導入するという手法が近年提案された^{58), 59)}。この手法では、低流量ネブライザーや酸素ガス添加によるプラズマ安定化を適宜行いつつ、通常のプラズマガスの10%程度(100 mL min⁻¹以下程度)のメタンガスを添加する。結果として、従来法では炭素による感度上昇が問題となっていたリンやセレン、ヒ素などの元素(2.3節を参照)について、試料溶媒のアセトニトリル濃度が0%から70%程度の間ではほぼ一定の分析感度で測定できることが報告された。この濃度範囲は多くのLC分析において現実的な値であり、外部標準法による定量分析を比較的シンプルな装置構成で達成できうる点で注目される。

分析感度が安定化する原理としては、メタンガス由来

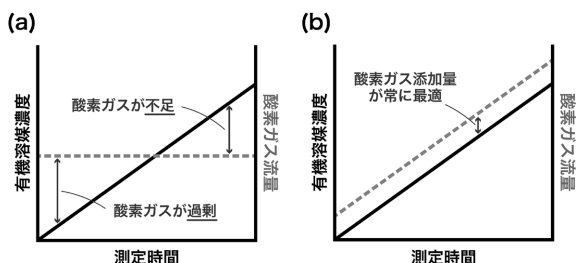


図6：酸素ガス添加量のグラジエント調整のイメージ図。
(a) 酸素ガス流量が一定、(b) 溶媒組成に合わせて酸素ガス流量を調節。

の炭素原子がプラズマ内に豊富に存在することで、炭素原子による一部元素の高感度化（2.3節を参照）が常に起きている状態となり、試料の有機溶媒濃度の影響が相対的に小さくなるためと考えられる。実際、有機溶媒が含まれない試料に対しても、メタンガスを導入することで上記元素の分析感度が2倍以上に上昇し、この傾向は高濃度の有機溶媒を含む試料で見られる現象と整合的である⁵⁸⁾。

この手法により、イオン化ポテンシャルが高めで炭素の存在下で分析感度が増加するような一部元素については、外部標準法による定量が高感度かつ簡便に可能となる。一方で、高濃度の有機溶媒によって引き起こされる分析感度の低下については検証されていない。そのため、有機溶媒の導入で感度が低下する元素（例えば、銀、セリウム、ウランなど²⁶⁾）にとっては、分析感度の観点から不利な分析条件となってしまうことが懸念される。

4.4 同位体希釈法

以上の手法開発は、いずれも任意のマトリックス組成の標準物質を用いた外部標準法の実現が目的とされている。外部標準法には、標準物質の調製が比較的容易、未知試料の測定結果に応じて標準物質の再調製・再測定が可能、多点検量線によって標準物質の測定値由来の不確かさを低減できる等のメリットがある。一方で、試料と標準物質とで分析感度が一致することが前提となるため、前述の脱溶媒法のように分析感度が試料マトリックスの影響を受ける場合は、外部標準法の適用は難しい。

一方で内部標準法では、試料に既知量の標準物質（内部標準物質）をあらかじめ添加し、分析時に目的成分と内部標準物質の両方を同時にモニターすることで、両者の信号強度比から目的成分の濃度または絶対量を計算する。試料と標準物質を同時分析することで両者のマトリックスは完全に一致するため、有機溶媒による元素分析感度の変動をキャンセルして感度補正ができる。また、試料調製（溶液の希釈・濃縮や精製など）や測定時（LCカラムへの吸着など）の目的成分の損失量や、装置由来の経時的な感度変化まで正確に補正できるため、標準物質の値付けのように高い確度と精度が求められる場合には、無機分析・有機分析を問わず、内部標準法が用いられることが多い⁶⁰⁾⁻⁶²⁾。

内部標準法の高い定量性を引き出すためには、分析過程での試料損失量や分析感度が測定対象と内部標準物質とで一致している必要がある。そのため、両者ともに化学的性質が似ている必要があり、理想的には同じ物質（元素分析であれば、同一の元素）であることが望ましい。

しかし試料と内部標準物質は同時に検出されるため、全く同一の物質を標準物質に用いてしまうと、試料由来の信号との区別がつかなくなってしまう。そこで両者の区別のため、質量分析では内部標準物質に濃縮安定同位体（測定対象と同一の元素で、特定の安定同位体が濃縮されたもの）が使われることが多い。測定に際して溶液試料に濃縮同位体を既知量だけ添加することから、本手法は「同位体希釈法」と呼ばれる。

ICP-MSを用いた有機溶媒試料の分析では、同位体希釈法はLC-ICP-MSの分析感度校正に用いられることが多い^{13), 63)-65)}。より具体的には、内部標準同位体を（1）カラム分離後に添加する方法（ポストカラム法）と（2）カラム分離前に添加する方法（プレカラム法）の2通りに大別できる（図7）。

ポストカラム法は、主に質量分析装置の感度のみを補正する目的で使われる。標準物質には測定対象元素の濃縮同位体溶液が用いられ、LCカラムを通過した試料溶液に既知濃度の標準溶液が一定の送液量で混合される。この方法では、目的成分の化学形態に依らずにイオン化効率が一定という前提を置けば、測定対象元素を有する試料中のすべての化学種を定量できる。一方でデメリットとして、試料調製から測定までを通した試料化学種ごとの損失量は補正できないため、試料調製やカラム分離での回収率が低い成分の場合は、分析値に大きな系統誤差が含まれてしまう危険性がある。また、同位体希釈法全般の問題として、濃縮安定同位体は高価で入手がやや困難という難点がある。

これに対してプレカラム法では、内部標準物質を添加するタイミングに応じて、試料調製からカラム分離までの試料ロスも含めた全体の試料輸送効率を補正できる。

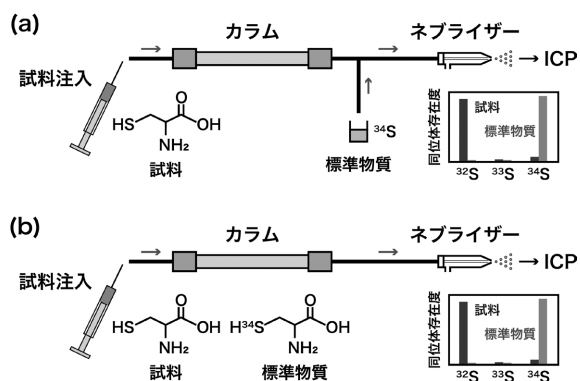


図7：同位体希釈法の概略。図は³⁴S濃縮標準物質を用いた(a)ポストカラム法と(b)プレカラム法によるシステインの分析のイメージ。

したがって、これらの試料ロスが懸念される試料については、ポストカラム法よりも正確な定量ができる。これを実現するためには、内部標準物質が目的成分と同一の化学形態（イオンの価数や化合物の分子構造など）であることが望ましい。しかし、そのためには濃縮安定同位体を含みかつ目的成分ごとに対応した内部標準物質を入手・作成する必要があるため、ポストカラム法よりもさらにコストを要する。加えて、目的成分の化学形態が既知である必要があるため、標準物質の入手のしにくさも相まって、本手法を適用できる試料は限られてしまう。

以上のように、標準物質の調製が困難という全般的な課題があるが、解決策として化学的性質が類似した元素で代用するというものがある。例えば、Esteban-FernándezらはLC-ICP-MSでユウロピウムを測定するにあたり、同じくランタノイドであるプラセオジウムを内部標準元素としてポストカラム法で添加した⁶⁹⁾。これらの元素は揮発性やイオン化ポテンシャル、酸化物生成率、質量数などの化学的性質が非常に似通っているため、ICP-MSでの分析感度がほぼ一致する。そのため、異なる元素を用いた内部標準法でも定量分析が可能であった。このように、元素の組み合わせは限られるものの、測定対象元素と化学的性質の類似した元素が存在すれば内部標準物質として代用できる可能性があり、その場合には濃縮同位体を用いる手法と比べて遥かに低コストでの分析が可能となる。

5 まとめと将来展望

本論文ではICP質量分析法による有機溶媒試料の元素定量分析に向けて、測定の妨げとなる基本的な問題とそれらの解決策について紹介した。プラズマイオン源への有機溶媒の導入により、プラズマの消灯、煤の発生と装置汚染、元素分析感度の非線形的な変動といった問題が生じた。イオン源の不安定化と煤の生成は、

- ・ 試料輸送量の制限
- ・ 冷却による溶媒気化の抑制
- ・ イオン源への試料導入管の細径化
- ・ 酸素ガスを添加することによる有機化合物の燃焼除去
- ・ 溶媒の加熱気化による除去

などの工夫を適宜組み合わせることで対策されてきた。これらの工夫に加えて、元素分析感度の変動は、

- ・ 酸素ガス添加量の適宜最適化
- ・ 脱溶媒法の使用（溶媒組成の制限あり）
- ・ イオン源へのメタンガス添加
- ・ 同位体希釈法

などによってキャンセルでき、有機溶媒濃度への依存性を低減して元素定量分析ができるようになった。

定量性の観点からは、内部標準法による分析感度補正が可能な同位体希釈法が有用であり、一次標準物質の整備など十分に確からしい測定が必要な場面において標準的に用いられている。しかし、複数元素の同時測定や日々のルーチン分析のための手法としては、時間的・経済的コストが高いというデメリットがある。これに対し、酸素ガスやメタンガスを用いた手法は、特殊な試薬や専用の高価な装置が不要なためコストやユーザビリティの面で有利である。メタンガスを用いた手法は依然ラボ規模の検証に留まっているが、酸素ガスを用いた手法の方は既に広く一般化されている。

一方で、脱溶媒法は専用の装置を要する点でややコストが掛かるが、他の手法よりも高感度な分析を可能とすることから、近年の超微量濃度元素分析への要請の高まりにマッチした手法として注目される。現状では溶媒組成に応じた分析感度の変動のために適用範囲が限定されており、LCとの併用においては分離能が低下するなど課題が判明している。そのため脱溶媒法の高感度化を有機溶媒試料に対しても最大限発揮するためには、他の手法と適宜組み合わせることによる溶媒除去能の改善、内部標準法と組み合わせた感度変動の補正、脱溶媒部の溶液・エアロゾル流路の低容積化等による「淀み」の低減、などに焦点を当てた工夫や開発が必要だろう。

これらの手法開発により、有機溶媒試料に対する定量性と高い分析感度を両立できるような元素分析法の確立が期待される。将来的には、様々な有機溶媒を適切に用いたLC-ICP-MS等による高度な化学形態別元素定量分析により、環境物質中の有害元素の動態解明、生体機能に対する金属元素の役割の解明（メタロミクス）、生体物質に含まれる特徴的な元素に着目した定量および病気との関連性の解明といった形で、環境政策や医療技術の発展に向けて広く取り入れられる手法となると予想される。また、精密材料の製造に不可欠である超高純度な有機溶剤の整備をはじめ、高性能な材料を継続的に開発・品質保証するためにも、同手法による高速元素分析が今後ますます活躍していくだろう。

謝辞

本調査研究に関して、遠山暢之グループ長ならびに分析計測標準研究部門応用ナノ計測研究グループの皆様よりご指導とご助言を賜りましたことを感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Y. -S. Hong, X. Huang, C. Wei, J. Wang, J. -N. Zhang, H. Yan, Y. S. Chu, P. Pianetta, R. Xiao, X. Yu, Y. Liu, and H. Li. *Chem*, 6, 2759 (2020).
- 2) 増本健. *までりあ*, 60, 122 (2021).
- 3) B. Gao, L. Li, Z. Chen, and Q. Xu. *Small*, 20, 2308427 (2024).
- 4) Z. Liu, J. Liu, P. Zhu, and Y. Ma. *Environmental Research*, 260, 119680 (2024).
- 5) R. Nieder, and D. K. Benbi. *Reviews on Environmental Health*, 39, 561 (2024).
- 6) W. Wang, Y. Yang, D. Wang, and L. Huang. *Toxics*, 12, 317 (2024).
- 7) 嵯峨幸一郎, 岩元勇人. *材料の科学と工学*, 56, 49 (2019).
- 8) 河田幸寿. 半導体製造にかかわる薬品の微量金属 (不純物) の影響とその分析方法, <https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/siyaku-blog/024339.html> (2020). 富士フイルム和光純薬株式会社, W024339, Online; accessed 22 January 2025.
- 9) N. Lachaux, C. Catrouillet, R. Marsac, L. Poirier, S. Pain-Devin, E. M. Gross, and L. Giamberini. *Environmental Pollution*, 307, 119554 (2022).
- 10) W. Lorenc, A. Hanč, A. Sajnog, and D. Baralkiewicz. *Mass Spectrometry Reviews*, 41, 32 (2022).
- 11) A. Sadykov, Y. P. Stenzel, M. Winter, S. Wiemers-Meyer, and S. Nowak. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 39, 2480 (2024).
- 12) C. L. Ward-Deitrich, E. Whyte, C. Hopley, M. P. Rayman, Y. Ogra, and H. Goenaga-Infante. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 413, 331 (2021).
- 13) F. Grønbæk-Thorsen, C. Jensen, J. Østergaard, L. H. Møller, and B. Gammelgaard. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 413, 6479 (2021).
- 14) S. Takada, Y. Yamagishi, Y. Tanaka, Y. Anan, S. Nagasawa, H. Iwase, and Y. Ogra. *Chemical Research in Toxicology*, 37, 1210 (2024).
- 15) D. J. Butcher. *Applied Spectroscopy Reviews*, 58, 65 (2021).
- 16) 石田智治, 秋吉孝則. *分析化学*, 59, 911 (2010).
- 17) S. R. Khan, B. Sharma, P. A. Chawla, and R. Bhatia. *Food Analytical Methods*, 15, 666 (2021).
- 18) H. Niu, and R. S. Houk. *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*, 51, 779 (1996).
- 19) V. Balaram, W. Rahaman, and P. Roy. *Geosystems and Geoenvironment*, 1, 100019 (2022).
- 20) S. R. Kimmig, C. Thompson, S. Baum, and C. F. Brown. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 327, 929 (2021).
- 21) K. Hobin, L. Abou-Zeid, I. B. Mendizabal, T. Van Vrekhem, M. Miatton, B. D'Haese, M. Scarioni, T. Van Langenhove, and F. Vanhaecke. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 86, 127515 (2024).
- 22) 田尾博明, 飯田豊, 稲垣和三, 高橋純一, 中里哲也. *分析化学実技シリーズ機器分析編 17 誘導結合プラズマ質量分析*, 共立出版株式会社 (2015).
- 23) A. W. Boorn, and R. F. Browner. *Analytical Chemistry*, 54, 1402 (1982).
- 24) J. W. Olesik, J. A. Hartshorne, N. Casey, E. Linard, and J. R. Dettman. *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*, 176, 106038 (2021).
- 25) E. McCurdy, and D. Potter. *Agilent Technology, Inc., Technical Note*, 5988-6190EN (2002).
- 26) Z. Hu, S. Hu, S. Gao, Y. Liu, and S. Lin. *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*, 59, 1463 (2004).
- 27) S. Liu, Z. Han, X. Kong, J. Zhang, Z. Lv, and G. Yuan. *Applied Spectroscopy Reviews*, 57, 461 (2022).
- 28) T. Ariga, Y. Zhu, and K. Inagaki. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 34, 1865 (2019).
- 29) A. Kramida, Y. Ralchenko, J. Reader, and NIST ASD Team. NIST Atomic Spectra Database (ver. 5.12). <https://physics.nist.gov/asd> (2024). National Institute of Standards and Technology, Online; accessed 20 January 2025.
- 30) P. Erman, A. Karawajczyk, E. Rachlew-Kallne, C. Stromholm, J. Larsson, A. Persson, and R. Zerneck. *Chemical Physics Letters*, 215, 173 (1993).
- 31) L. Wang, J. E. Reutt, Y. T. Lee, and D. A. Shirley. *The Journal of Electron Spectroscopy and Related Phenomena*, 47, 167 (1988).
- 32) I. Rodushkin, P. Nordlund, E. Engströma, and D. C. Baxter. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 20, 1250 (2005).
- 33) T. Nakazawa, D. Suzuki, H. Sakuma, and N. Furuta. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 29, 1299 (2014).
- 34) S. C. K. Shum, R. Neddersen, R. S. Houk. *Analyst*, 117, 577 (1992).
- 35) D. Iwahata, K. Hirayama, and H. Miyano. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 23, 1063 (2008).

- 36) J. L. Todolí, and J. M. Mermet. *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*, 61, 239 (2006).
- 37) R. G. Brennan, S. -A. E. O'Brien Murdock, M. Farmand, K. Kahen, S. Samii, J. M. Gray, and A. Montaser. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 22, 1199 (2007).
- 38) C. Rappel, and D. Schaumlöffel. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 25, 1963 (2010).
- 39) K. Inagaki, S. Fujii, A. Takatsu, and K. Chiba. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 26, 623 (2011).
- 40) P. Barrett, and E. Pruszkowska. *Analytical Chemistry*, 56, 1927 (1984).
- 41) A. W. Boorn, M. S. Cresser, and R. F. Browner. *Spectrochimica Acta*, 35B, 823 (1980).
- 42) M. Edlund, H. Visser, and P. Heitland. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 17, 232 (2002).
- 43) B. Klencsár, E. Bolea-Fernandez, M. R. Flórez, L. Balcaen, F. Cuyckens, F. Lynen, and F. Vanhaecke. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 124, 112 (2016).
- 44) C. Dewey, D. I. Kaplan, S. Fendorf, R. M. Boiteau. *Analytical Chemistry*, 95, 7960 (2023).
- 45) B. Meermann, and M. Kießhauer. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 26, 2069 (2011).
- 46) Y. Sung, and H. B. Lim. *Microchemical Journal*, 64, 51 (2000).
- 47) H. Wiltsche, F. Moradi, P. Tirk, and G. Knapp. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 29, 1767 (2014).
- 48) R. I. Botto, and J. J. Zhu. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 9, 905 (1994).
- 49) M. Birka, C. A. Wehe, L. Telgmann, M. Sperling, and U. Karst. *Journal of Chromatography A*, 1308, 125 (2013).
- 50) L. H. Møller, A. Macherius, T. H. Hansen, H. M. Nielsen, C. Cornett, J. Østergaard, S. Stürup, and B. Gammelgaard. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*. 31, 1877 (2016).
- 51) L. H. Møller, C. S. Jensen, T. T. T. N. Nguyen, S. Stürup, and B. Gammelgaard. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*. 30, 277 (2015).
- 52) D. He, Z. Zhu, X. Miao, H. Zheng, X. Li, N. S. Belshaw, and S. Hu. *Microchemical Journal*, 148, 561 (2019).
- 53) J. Zheng, *Journal of Nuclear and Radiochemical Sciences*, 15, 7 (2015).
- 54) S. Yamashita, M. Nakazato, and T. Hirata. *Analytical Sciences*, 37, 1637 (2021).
- 55) J. Zheng, L. Cao, K. Tagami, and S. Uchida. *Analytical Chemistry*, 88, 8772 (2016).
- 56) D. Esteban-Fernández, R. Ahrends, and M. W. Linscheid. *Journal of Mass Spectrometry*, 47, 760 (2012).
- 57) J. A. McLean, M. G. Minnich, L. A. Iacone, H. Liu, and A. Montaser. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 13, 829 (1998).
- 58) F. Calderón-Celis, A. Sanz-Medel, and J. R. Encinar. *Chemical Communications*, 54, 904 (2018).
- 59) F. Calderón-Celis, N. Sugiyama, M. Yamanaka, T. Sakai, S. Diez-Fernández, J. J. Calvete, A. Sanz-Medel, and J. R. Encinar. *Analytical Chemistry*, 91, 1105 (2019).
- 60) A. Schütze, P. Morales-Agudelo, M. Vidal, A. M. Calafat, and M. Ospina. *Chemosphere*, 274, 129427 (2021).
- 61) C. Neto, C. M. Valeriano, J. Enzweiler, G. Paravidini, M. Carvalho, M. Heilbron, C. Lana, and J. H. Larizzatti. *Geostandards and Geoanalytical Research*, 47, 841 (2023).
- 62) J. Zhou, J. Yan, X. Qi, M. Wang, and M. Yang. *Microchemical Journal*, 190, 108673 (2023).
- 63) K. G. Heumann, L. Rottmann, and J. Vogl. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 9, 1351 (1994).
- 64) L. Balcaen, G. Woods, M. Resano, and F. Vanhaecke. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 28, 33 (2013).
- 65) M. C. Fontanella, and G. M. Beone. *MethodsX*, 3, 102 (2016).
- 66) D. Esteban-Fernández, C. Scheler, and M. W. Linscheid. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 401, 657 (2011).

