

〈研究発表〉

医薬品の出荷量からの下水処理場流入原単位の推定と実測値との比較

杉下 寛樹¹⁾、奥田 隆¹⁾、小林 義和¹⁾、山下 尚之¹⁾、中田 典秀¹⁾、Andrew C. Johnson²⁾、田中 宏明¹⁾

京都大学 工学研究科附属 流域圏総合環境質研究センター

(〒520-0811 滋賀県大津市由美浜 1-2, E-mail: sugishita@biwa.eqc.kyoto-u.ac.jp)¹⁾

Centre for Ecology and Hydrology, Wallingford

(Maclean Building, Benson Lane, Crowmarsh Gifford, Wallingford, Oxfordshire, OX10 8BB, UK)²⁾

概要

10種の医薬品について、薬事統計と排泄率から下水処理場に流入する一人当たりの負荷量を推定し、8つの下水処理場の流入水濃度の実測値からの算定結果と比較した。7種で両者の差が1オーダー内に収まった。これらの物質は流入負荷量と下水処理人口との間で高い正の相関が見られ、推定の妥当性が示唆された。一方、推定値と実測値との乖離が大きかった物質には、動物への使用など薬事統計では網羅できない負荷源が存在していることがわかった。従って、人用のみに利用される医薬品についてこの方法で流入濃度を推定できる可能性が示された。

キーワード: 医薬品、PPCPs、下水処理場、流入濃度、推定

1. はじめに

私たちが日常的に使用している医薬品や化粧品類等はPPCPs (pharmaceuticals and personal care products)とも呼ばれ、下水処理場内・水環境中での動態や生態毒性などが国内外で研究が盛んに行われている¹⁾⁴⁾。都市を流れる河川では、下水処理場からの放流水が医薬品類の主な負荷源となっているようである¹⁾。日本国内で現在上市されている医薬品類は2800種類とも言われており、毎年十種類が新たに認可されている⁵⁾。そのような中で、現在行われているような処理場内や河川での実測に基づく環境影響評価は、時間や費用、労力がかかると共に、新規物質によるリスクを予見することができない。そこで、生産量や下水処理人口から下水処理場流入水や河川中の医薬品濃度を予測する試みも行われている^{2),6),7)}。しかし対象が数物質に限られている他、この方法の汎用性についての検討はまだ行われていない。

そこで、本研究では水環境中濃度予測のための足掛かりとして、既存の医薬品データから下水処理場流入水(以下、「流入水」)中の医薬品排出原単位(一人一日当たりの平均排出量)の算出を行うと同時に、流入水濃度の実測を行い、この推定方法の検証を行った。

2. 方法

2.1 既存データからの原単位推定

(1) 年間消費量の推定

薬事工業生産動態統計平成18年年報(以下、「薬事統計」)に掲載されている、特掲医薬品について年間出荷量と、出荷量単位あたりの医薬品成分の含有量の積を求め、その物質の年間消費量であると推定した。

(2) 一人一日当たり年間排出量(原単位)の推定

医薬品メーカーが公表しているインタビューフォームもしくは各種文献より、各医薬品の尿中未変化体排出率を求めた。これと2.1(1)で求めた年間消費量の積を国内の人口127,768,000人⁸⁾と365(日)で除したものを原単位(尿中)とした。これを X_{stat} と呼ぶことにす

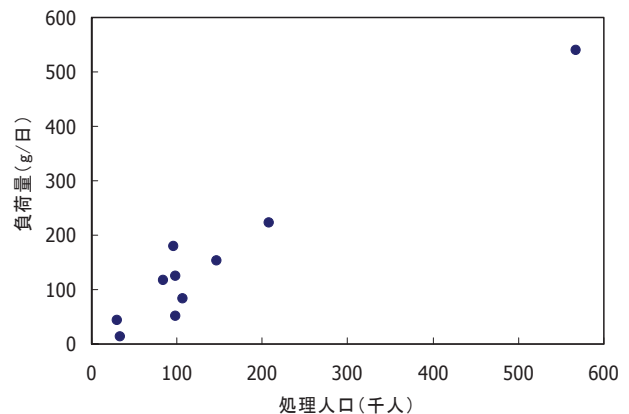


図1 Bezafibrateの実測流入負荷量と処理人口の関係

る。

2.2 実測流入水濃度からの原単位算出

調査の対象としたのは京都府と滋賀県にある 8 つの処理場で、処理人口は 34,000 人から 568,000 人、流量は 9,500m³/日から 220,000m³/日の範囲であった。調査は 2006 年 6 月から 2007 年 12 月にかけて、1 つの処理場で 3 回、7 つの処理場で 1 回、延べ 10 回行った^{9),10)}。それぞれの処理場における流入水の 1 時間または 2 時間ごとの 24 時間等量コンポジットサンプルを作成し、その薬品濃度を固相抽出の後 LC-MS/MS で測定した。

出荷量が多い医薬品を中心に 10 物質を対象に選び、実測した濃度と採水期間中 24 時間の流量の積を処理人口で割ることにより、原単位とした。これを X_{meas} と呼ぶことにする。10 回の調査について、その平均値と標準偏差を計算した。

2.3 推定値の評価方法

X_{stat} と X_{meas} は、(a)出荷された医薬品の使用と水利用の季節的・人口的な偏りがなく、(b)全ての人の体内で今回用いた値の代謝率で排泄され、(c)尿中に未変

化体で排泄された医薬品のみが流入水中に含まれる、といった仮定の下で等しくなるはずである。そこで、 X_{stat} と X_{meas} の平均値が 1 オーダー (1/10~10 倍) の差に収まるかどうかを指標とし、これを満たすものを”○”、満たさないものを”×”と評価した。また、(a)と(b)の仮定を検証するために、実測調査の結果について処理人口と負荷量(濃度×流量)との相関係数を求めた。(a)と(b)の仮定が妥当であれば、両者は正の比例関係になるはずである。例として Bezafibrate の相関図を図 1 に示す。

3. 結果と考察

対象 10 物質中 7 物質で両者の差が 1 オーダー以内に収まった(表 1、図 2)。これら全ての物質について、処理人口と負荷量との相関係数は 0.8 を上回り、今回の推定が原単位としての意味を持つことが示唆された。

評価が×のものについては、比較的相関係数が小さく、かつ実測濃度の変動係数が大きかった。分析誤差による変動は、流入水の繰り返し測定結果から、大

表 1 下水処理場流入原単位の推定結果

物質名	用途	出荷量・排泄率からの推定			実測流入水濃度からの計算			評価
		国内出荷量 (t/年)	未変化態尿中排泄率 (%)	X_{stat} (μg/人/日)	X_{meas} (μg/人/日)	検出/調査数	処理人口と負荷量の相関係数	
Acetaminophen	解熱鎮痛消炎剤	1332	3%	857	2720±3430	10/10	0.96	○
Atenolol	不整脈用剤	5.67	45%	95.9	182±53.9	10/10	0.96	○
Bezafibrate	高脂血症用剤	3.71	50%	860	1060±442	10/10	0.97	○
Carbamazepine	抗てんかん剤 精神神経用剤	31.4	1%	16.7	25.8±10.4	10/10	0.96	○
Clarithromycin	抗菌剤	81.9	40%	673	642±204	10/10	0.98	○
Erythromycin	抗菌剤	6.36	5%	6.82	213±161	10/10	0.87	×
Indomethacin	解熱鎮痛消炎剤	293	60% / 1%	41.9	90.1±29.1	10/10	0.99	○
Ketoprofen	解熱鎮痛消炎剤	178	0.2%	30.2	804±1100	10/10	0.30	×
Sulpiride	精神神経用剤 消化性潰瘍用剤	39.8	24%	204	630±394	10/10	0.83	○
Theophylline	気管支拡張剤	110	8%	189	1680±1840	10/10	0.43	○

X_{meas} の欄は平均値±標準偏差。「評価」の欄については本文 2.3 を参照。Indomethacin の排泄率は、坐薬と軟膏との違いを考慮した。

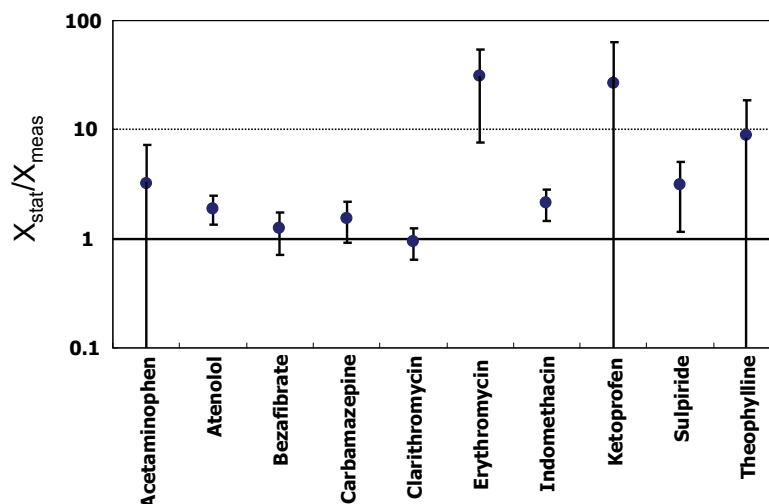


図 2 実測値 (X_{meas}) と推定値 (X_{stat}) との比
エラーバーは実測値の標準偏差を推定値 (X_{stat}) で割った値

きくても 10 %程度であることが確認できたため、これらの物質は使用量について場所や季節的な変動が大きいか、もしくは人用以外で使用されている物質であることが推測される。しかし、季節的な使用量の変動に関しては、マクロライド系抗菌剤がサルファ系抗菌剤などと比較して大きいことが報告されている⁶⁾ものの、その変動も 2 倍程度であり、実際、マクロライド系抗菌剤の Clarithromycin では今回 X_{stat} は X_{meas} と 1 オーダーの範囲内で推定され、負荷量と処理人口との相関も比較的高かった。一方、人用以外の使用について、Erythromycin は畜産用の抗生物質や動物用医薬品としても用いられており、これらの用途の出荷量については薬事統計では網羅されていない。また、Theophylline は評価は”○”だったものの、実測値の変動が非常に大きくなった。この物質はお茶の葉にも含まれている成分であることから、人の医薬品使用以外の負荷源が考えられる。よって、これらの物質に関しては季節的な変動よりも人以外に由来する負荷量が、推定値の誤差に与える影響が大きいようである。

一方、Ketoprofen は人用のみに使用されている医薬品であるが、代謝率や尿中排泄率は幅広い値が報告されており^{12),13)}、尿中排泄率が小さい物質については特に、用いるデータによって推定値が大幅に変わってしまうことが予想される。

また、ひとつの医薬品で様々な使用形態(錠剤、軟膏、坐薬など)があるものには、薬事統計で全てが網羅されていない物質も存在した。これも推定の誤差要因になると考えられる。

以上のことから、人に使用される医薬品で、かつその他の負荷源が存在しないものに関しては概ね、薬事統計の出荷量とインタビューフォームなどの未変化体尿中排泄率から、季節的な変動を含めた上で流入水中の濃度を 1 オーダー程度の精度で予測することができることが示唆された。

謝辞

本研究は環境省環境技術開発等推進費の助成を受けて行われました。また、採水にご協力頂いた関係者の皆様にお礼申し上げます。

[参考文献]

- 1) Ternes, Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers, *Wat. Res.* 1998, **32**(11), pp.3245-3260
- 2) Nakada, et al. Pharmaceutical chemicals and endocrine disrupters in municipal wastewater in Tokyo and their removal during activated sludge treatment. *Wat. Res.* 2006, **40**(17), pp.3297-3303
- 3) Kolpin, et al. Pharmaceuticals, Hormones, and Other Organic Wastewater Contaminants in U.S. Streams, 1999-2000: A National Reconnaissance. *Environ. Sci. Technol.* 2002, **36**(6), pp.1202-1211
- 4) Fent et al. Ecotoxicology of human pharmaceuticals, *Aqua. toxicol.* 2006, **76**, pp.122-159
- 5) 山田, 研究開発費と効率的な研究開発, 医療と社会. 2005, **15**(1), pp.25-41
- 6) Göbel et al., Occurrence and sorption behavior of sulfanomides, macrolides, and trimethoprim in activated sludge treatment, *Environ. Sci. Technol.* 2005, **39**(11), pp.3981-3989
- 7) 阿部ら, 都市河川水における医薬品の予測濃度の算出, 第 59 回 全国水道研究発表会講演集. 2008, **15**(1), pp.556-557
- 8) 総務省統計局, 人口推計月報(平成 19 年 12 月 1 日確定値), <http://www.stat.go.jp/data/jinsui/tsuki/index.htm>, (参照 2008-05-27)
- 9) 奥田ら, 下水処理場における医薬品類の挙動, 環境衛生工学研究. 2007, **21**(3), pp.25-26
- 10) Okuda et al., Removal efficiency of 66 pharmaceuticals during wastewater treatment process in Japan, *Wat. Sci. Technol.* 2008, **57**(1), 65-66
- 11) 小西ら, 水環境中医薬品の LC-MS/MS による一斉分析法の検討, 環境工学研究論文集, 2006, **43**, pp.73-82
- 12) アボットジャパン(株), 医薬品添付文書「オルヂス SR150」, 2005, p.3
- 13) sanofi-aventis Australia Pty. Ltd., Product information “ORUDIS® SR capsules & spositories”, p.1