

<論文>

下水道未整備地域の小河川における医薬品の実態調査

小森行也¹, 岡安祐司¹, 鈴木穰¹

1 独立行政法人土木研究所 水環境研究グループ (〒305-8516 茨城県つくば市南原 1-6 E-mail: komori@pwri.go.jp)

概要

医薬品等の生理活性物質は、環境ホルモン同様、低濃度での水生生物への影響が懸念されており、新たな環境汚染物質として注目を集めている。これまで国内外において多くの研究報告がみられるが、下水道未整備地域の河川における医薬品の存在実態を把握した例はみられない。そこで本研究では、下水道未整備地域の小河川において 95 物質の医薬品について実態把握を行った。抗てんかん剤、抗生物質、合成抗菌剤、消化性潰瘍用剤等 25 物質の存在実態を明らかにした。これらの濃度は、河川水に関する海外の報告値に比べやや低めであり、国内の報告値と同等であった。また、NOEC, EC50, LC50 の報告がある 15 物質についてはそれらの $1/10^3 \sim 1/10^6$ であることがわかった。

キーワード: 医薬品, 抗生物質, 実態調査, 河川, 下水道未整備地域

1. はじめに

医薬品は、人の病気治療あるいは予防に用いられる他、家畜に対しても用いられている。人が使用する医薬品は、体内で代謝された後排泄物とともに排出され主に下水道を経由して水環境に排出されると考えられるが、下水道未整備区域にあっては、浄化槽等を経由し河川等の水環境に排出される。また、家畜に使用される医薬品は、排水処理施設等を経由するものもあると考えられるが、一部は直接水環境に排出される。これら医薬品は、生理活性作用を持つことから環境ホルモン同様、低濃度での水生生物への影響が懸念されており新たな環境汚染物質として注目を集めている。

1990 年代後半から、欧米において抗菌剤や鎮痛剤あるいは抗生物質等の医薬品が河川・地下水等の水環境中で数十 ng/L～数 μg/L の濃度で検出されたとの報告^{1) - 9)}が見られるようになった。また、我が国では医薬品の分析方法の開発と河川の汚染実態に関する研究^{10) - 12)}、河川等水環境中の医薬品汚染実態把握に関する研究^{13) - 16)}の他、薬剤耐性大腸菌の分布に関する研究¹⁷⁾等がある。これらの研究の他、多くの研究により水環境における医薬品の存在実態が明らかになりつつある中、最近では、水環境の水生生物への影響に関する研究として、藻類生長阻害試験を用いた医薬品の毒性評価に関する研究¹⁸⁾、ヒメダカを用いた急性毒性試験やミジンコを用いた急性遊泳阻害試験に関する研究¹⁹⁾、海洋性発光細菌を用いた急性毒性試験に関する研究²⁰⁾等が見られるようになってきた。

このように我が国においても多くの研究が進められているが、これらの調査・研究は下水道普及の都市部に限られており下水道未整備地域の水環境における医

薬品の存在実態は十分解明されたとはいえない。そこで本研究では、分析又は実態調査に関する既往報告のなかから数多くの医薬品を一斉分析する方法²¹⁾を用いてできるだけ多くの医薬品の存在状況を把握することとし、対象としては、下水道未整備地域の小河川における医薬品存在実態の把握を目的とした。

2. 調査方法

2.1 調査地点

調査地点は、茨城県鉾田市に位置し霞ヶ浦・北浦に流入する鉾田川の 5 つの支川(St.①, St.②, St.③, St.④, St.⑤, Fig.1 参照)とした。鉾田川は、河川延長 7.2km, 流域面積 52.7km² の小河川である。鉾田川が位置する鉾田市は、総人口 52,580 人(2006/03/31 現在), 面積 203.9km² で主な産業は農業である。下水道は整備途中であり、生活排水は農業集落排水処理施設・合併処理浄化槽等により処理されている。農業集落排水施設等による処理人口が 910 人, 合併浄化槽による処理人口が 17,706 人であり、これら農業集落排水処理施設・合併処理浄化槽による生活排水処理総合普及率は、35.4%である²²⁾。前述の 5 地点は、下水道未整備地域内の同一河川で場所による違いを把握するために選定した。

試料採取は、6 日間晴天が続いた後の 2007 年 2 月 5 日に実施した。採取試料は、小西ら²¹⁾の報告を参考にアスコルビン酸(酸化防止剤)と Na₂EDTA(マトリックス元素のマスキング剤)を各約 1g/L となるように加え、分析まで冷蔵保存した。また、試料採取時に河川の流量測定を行うとともに水質モニター(U-22DX, HORIBA, Ltd.)を用い水温, pH, DO, 電気伝導度を測定した。

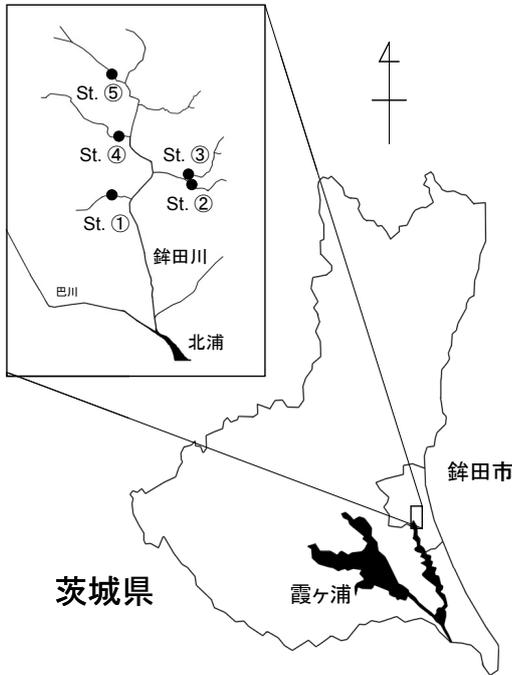


Fig. 1 調査地点

2. 2 研究対象医薬品等

研究対象医薬品等は、Table 1 に示す 95 物質とした。本研究において医薬品分析方法の参考とした小西ら²¹⁾の報告で対象としている物質に数十物質を追加した。選定・追加した医薬品は、薬事工業生産動態統計年報²³⁾で生産量が 1 トン以上と多く一般的に用いられていると考えられる医薬品に、我が国でこれまで検出例のある物質を加えたものである。これらは、解熱鎮痛消炎剤、利尿剤、神経系用剤、抗生物質、不整脈用剤、高脂血症用剤等であり、使用対象は人用、動物用、両用である。

2. 3 分析方法

(1) 医薬品(標準添加法)

調査対象医薬品等 95 物質の分析は、小西ら²¹⁾の方法に一部変更を加え実施した。分析フローを Fig.2 に示す。

試料の分析前処理を以下に示す。まず、試料(約 1500mL)をガラス繊維ろ紙(Whatman 社製 GF/F, 粒子保持能 $0.7 \mu\text{m}$)を用いてろ過した。ろ液を 200mL に 6 分割した後 2 つは標準物質無添加、残りの 4 つに各分析対象物質(標準物質)を添加した。各標準物質の添加量は試料換算濃度で $\alpha \text{ ng/L}$, $\beta \text{ ng/L}$, $\gamma \text{ ng/L}$, $\delta \text{ ng/L}$ の 4 段階である。標準物質の具体的な添加量は、これまで検出報告がある物質についてはこれらの値を参考とし、報告例のない物質は検出下限値をベースに決定した。 α は検出下限値、 β は検出下限値の 2 倍、 γ は検出下限値の 10 倍、 δ は検出下限値の 20 倍とした。標準物質無添加試料(2 試料)、標準物質添加試料(4 試料)を予めメタノール 5mL と希塩酸 10mL でコンディショニングした固相カートリッジ(Waters 社製 Oasis HLB Plus)に通水し、希塩酸で洗浄した後、吸引と遠心分離により固相カートリッジを脱水し、メタノール 5mL で溶出した。メタノール溶出液を濃縮乾固

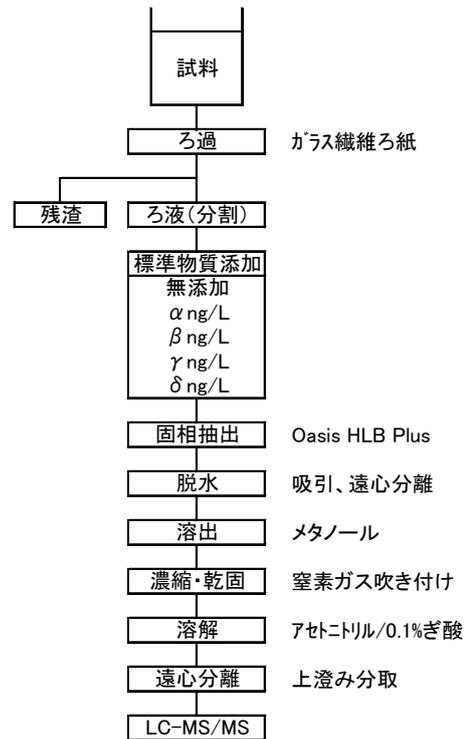


Fig. 2 分析フロー

した後、アセトニトリル/水(0.1%ギ酸含有)に再溶解し、遠心分離の上澄み液を LC-MS/MS の測定検液とした。LC-MS/MS の測定条件を Table 2 に示した。MS/MS のイオン化方式は、エレクトロスプレーイオン化(ESI)とした。分離カラムは、測定対象物質のイオン化極性(Positive, Negative)により異なる。MS/MS 測定に必要なイオン化極性(Positive, Negative)、測定イオンおよびコリジョンエネルギーは、予め希釈した各単品標準溶液を用いて決定した(Table 3 参照)。

(2) 一般水質項目

一般水質項目として、前述した現場測定項目(水温、pH、DO、電気伝導度)に加え、試料を分析所に持ち帰った後 DOC, $\text{NH}_4\text{-N}$, ($\text{NO}_2\text{+NO}_3\text{)-N}$, T-N, T-P の分析を行った。DOC は、ガラス繊維ろ紙(Whatman 社製 GF/B, 粒子保持能 $1 \mu\text{m}$)でろ過した後、JIS K 0102¹⁹⁹⁸ 22.1 燃焼酸化-赤外線式 TOC 分析法によった。 $\text{NH}_4\text{-N}$ は、JIS K 0102¹⁹⁹⁸ 42.2 インドフェノール青吸光光度法、($\text{NO}_2\text{+NO}_3\text{)-N}$ は、JIS K 0102¹⁹⁹⁸ 43.2.3 銅・カドミウムカラム還元-ナフチルエチレンジアミン吸光光度法、T-N は、JIS K 0102¹⁹⁹⁸ 45.4 銅・カドミウムカラム還元法、T-P は、JIS K 0102¹⁹⁹⁸ 46.3.1 ペルオキシ二硫酸カリウム分解法に準じた。TOC の測定は、島津 TOC-5000 を用い、 $\text{NH}_4\text{-N}$, ($\text{NO}_2\text{+NO}_3\text{)-N}$, T-N, T-P の測定は、BRAN LUEBBE TRAACS200 を用いた。

Table 1 研究対象医薬品

No.	研究対象物質	CAS	使用対象	用途等	試薬入手先	規格	純度
1	acetaminophen	103-90-2	人用	解熱鎮痛消炎剤	和光純薬	一級	min.97.0%
2	acetazolamide	59-66-5	人用	利尿剤	和光純薬	-	-
3	amitriptyline	50-48-6	人用	神経系用剤	和光純薬	生化学用	min.99.0%
4	amoxicillin	26787-78-0	両用	抗生物質	和光純薬	生化学用	min.95.0%
5	ampicillin	69-53-4	両用	抗生物質	和光純薬	生化学用	min.96.0%
6	antipyrine	60-80-0	人用	解熱鎮痛消炎剤	和光純薬	生化学用	min.99.0%
7	atenolol	29122-68-7	人用	不整脈用剤	和光純薬	生化学用	min.98.0%
8	azithromycin	83905-01-5	人用	抗生物質	和光純薬	-	-
9	benzylpenicillin	61-33-6	両用	抗生物質	和光純薬	生化学用	-
10	bezafibrate	41859-67-0	人用	高脂血症用剤	和光純薬	-	-
11	bromovalerylurea	496-67-3	人用	抗不安剤	和光純薬	生化学用	min.98.0%
12	caffeine	58-08-2	人用	強心剤	和光純薬	特級	min.98.5%
13	carbamazepine	298-46-4	人用	抗てんかん剤	和光純薬	生化学用	min.97.0%
14	carbazochrome	69-81-8	人用	止血剤	和光純薬	生化学用	min.99.0%
15	chloramphenicol	56-75-7	両用	抗生物質	和光純薬	関東化学	残農試験用 99.5%
16	chlormadinone acetate	302-22-7	両用	混合ホルモン	和光純薬	生化学用	min.98.0%
17	chlorpromazine	50-53-3	両用	神経系用剤	和光純薬	生化学用	min.99.0%
18	chlortetracyclin	57-62-5	両用	抗生物質	和光純薬	HPLC用	min.98.0%
19	citicoline	987-78-0	人用	他の循環器官用薬	和光純薬	生化学用	min.98.0%
20	clarithromycin	81103-11-9	人用	抗生物質	和光純薬	生化学用	-
21	clenbuterol	37148-27-9	両用	気管支拡張剤	林純薬	残動試験用	99.9%
22	clofibrate acid	882-09-7	人用	クロフィラートの代謝物	和光純薬	-	98%
23	crofamidon	483-63-6	人用	鎮痛、鎮痒、取れん、消炎剤	和光純薬	-	-
24	cyclophosphamide	50-18-0	人用	抗悪性腫瘍用薬	和光純薬	生化学用	min.97.0%
25	danofloxacin	112398-08-0	動物用	抗生物質	和光純薬	関東化学	食品分析用 min.99.5%
26	dextromethorphan	125-71-3	人用	鎮咳剤	和光純薬	生化学用	min.98.0%
27	diclazuril	101831-37-2	動物用	抗コクシジウム剤	和光純薬	HPLC用	min.99.0%
28	diclofenac	15307-86-5	人用	鎮痛、鎮痒、取れん、消炎剤	和光純薬	生化学用	min.98.0%
29	diltiazem	33286-22-5	人用	血管拡張剤	和光純薬	生化学用	min.98.0%
30	diphenidol	972-02-1	人用	鎮暈剤	和光純薬	生化学用	min.98.5%
31	dipyridamole	58-32-2	人用	血管拡張剤	和光純薬	生化学用	min.98.0%
32	disopyramide	3737-09-5	人用	不整脈用剤	和光純薬	生化学用	min.98.5%
33	erythromycin	114-07-8	両用	抗生物質	和光純薬	関東化学	93.5%
34	ethenzamide	938-73-8	人用	解熱鎮痛消炎剤	和光純薬	特級	min.98.0%
35	fenopropfen	31879-05-7	人用	解熱鎮痛剤	和光純薬	-	-
36	floxate	15301-69-6	人用	他の泌尿生殖器官、肛門用薬	和光純薬	生化学用	min.99.0%
37	fulfenamic acid	530-78-9	人用	解熱鎮痛消炎剤	和光純薬	-	97%
38	furosemide	54-31-9	人用	利尿剤	和光純薬	生化学用	min.98.0%
39	gemfibrozil	25812-30-0	人用	高脂血症用剤	和光純薬	-	-
40	griseofulvin	126-07-8	両用	主にカビ作用剤	和光純薬	-	-
41	haloperidol	52-86-8	人用	神経系用剤	和光純薬	特級	min.98.0%
42	ibuprofen	15687-27-1	人用	解熱鎮痛消炎剤	和光純薬	生化学用	min.98.5%
43	ifenprodil	23210-56-2	人用	他の循環器官用薬	和光純薬	生化学用	-
44	imipramine	50-49-7	人用	神経系用剤	和光純薬	生化学用	min.99.0%
45	indomethacin	53-86-1	人用	解熱鎮痛消炎剤	和光純薬	生化学用	min.98.0%
46	isopropylantipyrine	479-92-5	人用	解熱鎮痛消炎剤	和光純薬	生化学用	min.98.0%
47	josamycin	16846-24-5	両用	抗生物質	和光純薬	生化学用	-
48	ketoprofen	22071-15-4	両用	解熱鎮痛消炎剤	和光純薬	生化学用	min.98.0%
49	kitasamycin	1392-21-8	両用	抗生物質	和光純薬	生化学用	-
50	mefenamic acid	61-68-7	人用	解熱鎮痛消炎剤	和光純薬	生化学用	min.99.0%
51	mepirizole	18694-40-1	人用	解熱鎮痛消炎剤	和光純薬	-	-
52	methoxsalen	298-81-7	人用	他の外皮用剤	和光純薬	化学用	min.98.0%
53	metoclopramide	364-62-5	両用	他の消化器官用薬	和光純薬	生化学用	min.98.5%
54	metoprolol	37350-58-6	人用	降圧剤	和光純薬	-	-
55	N,N-diethyl-m-toluidine	1134-62-3	人用	昆虫忌避剤	和光純薬	-	min.95.0%
56	nalidixic acid	389-08-2	両用	合成抗菌剤	和光純薬	生化学用	min.98.5%
57	naproxen	22204-53-1	両用	解熱鎮痛消炎剤	和光純薬	生化学用	min.98.0%
58	neospiramycin	70253-62-2	動物用	抗生物質	和光純薬	HPLC用	97.4%
59	norfloxacin	70458-96-7	両用	合成抗菌剤	和光純薬	生化学用	min.98.0%
60	novobiocin	1476-53-5	動物用	抗生物質	和光純薬	生化学用	-
61	ofloxacin	82419-36-1	両用	合成抗菌剤	和光純薬	-	-
62	oleandomycin	3922-90-5	動物用	抗生物質	和光純薬	生化学用	-
63	oxytetracycline	79-57-2	両用	抗生物質	和光純薬	関東化学	食品分析用 min.93.0%
64	pentoxifylline	6493-05-6	人用	血管拡張剤	和光純薬	生化学用	min.98.0%
65	phenacetin	62-44-2	人用	解熱鎮痛消炎剤	和光純薬	-	-
66	phenobarbital	50-06-6	人用	催眠鎮静剤、抗不安剤	和光純薬	生化学用	min.98.0%
67	p-phenylphenol	92-69-3	人用	殺菌剤	和光純薬	特級	min.99.0%
68	phenytoin	57-41-0	人用	抗てんかん剤	和光純薬	特級	min.99.0%
69	pindolol	13523-86-9	人用	不整脈用剤	和光純薬	生化学用	min.98.0%
70	pirenzepine	28797-61-7	人用	消化性潰瘍用剤	和光純薬	生化学用	-
71	prednisolone	50-24-8	両用	副腎ホルモン剤	和光純薬	生化学用	97.0~103.0%
72	primidone	125-33-7	人用	抗てんかん剤	和光純薬	生化学用	min.98.0%
73	promethazine	60-87-7	両用	抗ヒスタミン剤	和光純薬	生化学用	min.98.0%
74	propranolol	525-66-6	人用	不整脈用剤	和光純薬	生化学用	min.99.0%
75	2-quinoxalinecarboxylic acid	879-65-2	動物用	カルバドックスの代謝物	和光純薬	HPLC用	min.99.0%
76	salbutamol	18559-94-9	両用	気管支拡張剤	和光純薬	-	-
77	sarafloxacin	(98105-99-8)	動物用	抗生物質	和光純薬	関東化学	残農試験用 98.0%
78	scopolamine	51-34-3	人用	鎮けい剤	和光純薬	-	-
79	sotalol	3930-20-9	人用	不整脈用剤	和光純薬	-	-
80	spiramycin	1695-77-8	動物用	抗生物質	和光純薬	関東化学	残農試験用 95.0%
81	spironolactone	52-01-7	人用	利尿剤	和光純薬	生化学用	min.98%
82	sulfadimethoxine	122-11-2	動物用	サルファ剤	和光純薬	HPLC用	min.99.0%
83	sulfadimidine	57-68-1	動物用	サルファ剤	和光純薬	HPLC用	min.99.0%
84	sulfamethoxazole	723-46-6	両用	他の化学療法剤	和光純薬	HPLC用	min.99.0%
85	sulfamonomethoxine	1220-83-3	動物用	サルファ剤	和光純薬	HPLC用	min.99.0%
86	sulpiride	15676-16-1	人用	消化性潰瘍用剤	和光純薬	生化学用	min.98.0%
87	terbutaline	23031-25-6	人用	気管支拡張剤	和光純薬	生化学用	min.98.0%
88	tetracyclin	60-54-8	両用	抗生物質	和光純薬	HPLC用	min.99.0%
89	theophylline	58-55-9	人用	気管支拡張剤	和光純薬	一級	min.99.0%
90	thiamphenicol	15318-45-3	両用	合成抗菌剤	和光純薬	HPLC用	min.99.0%
91	tilmicosin	108050-54-0	動物用	抗生物質	和光純薬	-	min.90.6%
92	tolbutamide	64-77-7	両用	糖尿病用剤	和光純薬	生化学用	min.99.0%
93	tolperisone	728-88-1	人用	鎮けい剤	和光純薬	生化学用	min.98.5%
94	trimethoprim	738-70-5	両用	合成抗菌剤	和光純薬	HPLC用	min.99.0%
95	verapamil	52-53-9	人用	血管拡張剤	和光純薬	生化学用	98%

注) 残農試験用: 残留農薬試験用, 残動試験用: 残留動物薬試験用

Table 2 LC-MS/MS 測定条件

HPLC	Positive		Negative	
	Agilent1100		Agilent1100	
移動相 A	超純水(0.1%ギ酸含有)		超純水(1mM酢酸アンモニウム含有)	
移動相 B	アセトニトリル(0.1%ギ酸含有)		アセトニトリル	
グラジエント	時間	B (%)	時間	B (%)
	0	4	0	7
	12	95	13	95
	18	95	13.1	7
	18.1	4	21	7
	24	4		
カラム	Atlantis T3 C18, 2.1 × 100mm, 3μm		Hypersil GOLD, 2.1 × 100, 3μm	
カラム温度	40°C		40°C	
注入量	5μL		5μL	
MS/MS	Thermo Quantum Discovery MAX			
Spray Voltage	4,500		4,000	
Sheath gas	30		20	
Aux gas	5		10	
Capillary temperature	320		320	

3. 調査結果と考察

3.1 一般水質項目

採水と同時に現場測定項目と、分析所に持ち帰って行った一般水質項目の分析結果及び流量測定結果を Table 4 に示した。

水温は 11~13°C, pH は 7.4~7.7, DO は 9.6~12mg/L であり地点間に大きな違いは見られない。しかしながら、電気伝導度, DOC, 窒素, リンの分析結果をみると St.③が他の 4 地点に比べ少し異なっていることが分かる。電気伝導度は 58mS/m であり、他の 4 地点(24~40mS/m)の 1.5~2.4 倍, DOC は 1.2mg/L であり、他の 4 地点(0.3~0.7mg/L)の 1.7~4.0 倍, NH₄-N にあつては 5.56mg/L であり、他の 4 地点(0.02~0.12mg/L)の約 50~300 倍の値である。(NO₂+NO₃)-N, T-N, T-P においても St.③はそれぞれ 21mg/L, 29mg/L, 0.08mg/L であり、他の 4 地点に比べそれぞれ 2.1~4.8 倍, 2.4~6.0 倍, 2.0~4.0 倍となっていた。各調査地点の集水域にはそれぞれ集落が点在しており大きな市街地などの人的負荷要因は見あたらないが、豚舎や牛舎が点在しているところもあり家畜による負荷があるものと考えられる。現地踏査により St.③の上流端に豚舎が存在していることを確認した。豚舎や牛舎の規模又はその他の畜産施設、土地利用(農作物)等の流域の詳細情報については、今後の課題である。

3.2 医薬品等

(1) 検出下限値, 定量下限値

調査対象物質の混合標準溶液を LC-MS/MS により繰返し測定(n=5)を行い、その再現性から装置の検出下限値, 定量下限値を設定した。測定した混合標準液の各物質濃度は、0.1, 0.25, 0.5, 1, 5, 10, 25pg/μL の 7 段階である。測定した混合標準溶液の 5 回繰返し測定において、目的成分ピークが判別できかつ再現性が良い(CV で 20%以下)最低濃度

の標準偏差(σ)の 3 倍を検出下限値とし 10 倍を定量下限値とした。検出下限値, 定量下限値の算出に用いた標準溶液の濃度は定量下限値の約 0.4 倍~4 倍であった。本研究では試料前処理の段階で 200 倍濃縮となることから、試料の検出下限値と定量下限値はここで得た値の 1/200 となる (Table 3 参照)。

(2) 各採取試料の分析結果

St.①~St.⑤のいずれかの地点で検出された医薬品の分析結果を Table 5 に示した。研究対象医薬品 95 物質の内、人用医薬品 16 物質, 動物用 2 物質, 人・動物両用医薬品 7 物質(合計 25 物質)が検出された。装置検出下限値未満は ND, 検出下限値以上で定量下限値未満は trace としカッコ内に測定値を示した。

調査地点の 5 ヶ所全てから carbamazepine(抗てんかん剤), clarithromycin(抗生物質), crotamiton(鎮痛, 鎮痒, 収れん, 消炎剤), ofloxacin(合成抗菌剤), sulpiride(消化性潰瘍用剤)が検出され、検出濃度はそれぞれ 1.9~3.9ng/L, 1.0~29ng/L, 18~61ng/L, 3.7~7.8ng/L, 66~110ng/L であった。また, acetaminophen, bezafibrate, caffeine, diltiazem, disopyramide, erythromycin, ibuprofen, N,N-diethyl-m-toluamide, theophylline の 9 物質は 3 又は 4 ヶ所で検出(ND~610ng/L)された。その他の医薬品(amoxicillin, azithromycin, diclofenac, erythromycin, metoclopramide, nalidixic acid, pirenzepine, sulfamididine, sulfamonomethoxine, trimethoprim, verapamil)の検出濃度レベルは ND~31ng/L であった。

調査地点別の医薬品検出状況を見ると、St.①では動物用・両用の 3 物質を含む 15 物質, St.②では両用の 2 物質を含む 16 物質, St.③では動物用・両用の 6 物質を含む 18 物質, St.④では両用の 3 物質を含む 14 物質, St.⑤では両用の 1 物質を含む 8 物質が検出された。動物用医薬品が検出された St.①と St.③の集水域に家畜が飼育されている可能性が大きい。現地踏査により St.③の上流端に豚舎が存在することは確認している。また、St.①の集水域近くにも豚

Table 3 測定条件及び測定下限値

No.	研究対象物質	測定条件				測定下限値 (ng/L)	
		測定モード	parent ion (amu)	product ion (amu)	CE (eV)	検出下限値 (3 σ)	定量下限値 (10 σ)
1	acetaminophen	Positive	152.00	110.00	16	2.0	6.6
2	acetazolamide	Positive	223.00	164.00	25	38	130
3	amitriptyline	Positive	278.15	233.10	18	0.85	2.8
4	amoxicillin	Positive	366.05	160.05	13	5.5	18
5	ampicillin	Negative	348.12	270.05	21	14	48
6	antipyrine	Positive	189.05	131.00	20	5.5	18
7	atenolol	Positive	267.05	145.00	27	0.82	2.7
8	azithromycin	Positive	375.20	591.15	10	0.96	3.2
9	benzylpenicillin	Positive	367.10	160.00	16	2.3	7.6
10	bezafibrate	Negative	362.10	316.05	16	1.8	6.0
11	bromovalerylurea	Positive	223.05	180.05	15	22	73
12	caffeine	Positive	195.05	138.00	18	13	45
13	carbamazepine	Positive	237.05	194.05	18	0.33	1.1
14	carbazochrome	Positive	301.05	147.10	21	1.3	4.5
15	chloramphenicol	Negative	321.05	152.00	20	7.9	26
16	chlormadinone acetate	Positive	446.15	405.15	10	2.5	8.3
17	chlormazine	Positive	319.10	86.05	17	0.76	2.5
18	chlortetracyclin	Positive	479.10	444.05	23	18	59
19	citicoline	Positive	489.10	184.05	37	11	36
20	clarithromycin	Positive	748.40	158.00	26	0.56	1.9
21	clenbuterol	Positive	277.05	203.05	16	0.73	2.4
22	clofibric acid	Negative	213.05	127.00	19	5.2	17
23	crotamiton	Positive	204.05	69.05	21	1.4	4.7
24	cyclophosphamide	Positive	261.05	140.05	22	6.0	20
25	danofloxacin	Positive	358.05	340.05	23	5.9	20
26	dextromethorphan	Positive	272.10	215.15	24	1.1	3.8
27	diclazuril	Negative	405.00	334.00	20	4.2	14
28	diclofenac	Positive	296.05	214.05	33	2.2	7.3
29	diltiazem	Positive	415.15	178.05	26	0.18	0.60
30	diphenidol	Positive	310.15	292.10	15	0.12	0.41
31	dipyridamole	Positive	505.25	505.25	30	0.75	2.5
32	disopyramide	Positive	340.10	239.05	19	0.19	0.63
33	erythromycin	Positive	716.45	558.25	18	1.1	3.8
34	ethenzamide	Positive	166.05	121.05	18	1.0	3.4
35	fenopropfen	Negative	241.10	197.10	11	1.0	3.5
36	flovoxate	Positive	295.15	235.10	32	16	54
37	fulfenamic acid	Positive	282.10	264.10	18	0.90	3.0
38	furosemide	Negative	329.05	285.00	16	8.2	27
39	gemfibrozil	Positive	251.10	129.05	16	13	45
40	griseofulvin	Positive	353.10	215.00	22	4.7	16
41	haloperidol	Positive	376.10	123.05	35	0.68	2.3
42	ibuprofen	Negative	205.15	161.10	8	3.1	10
43	ifenprodil	Positive	326.10	308.05	22	0.24	0.81
44	imipramine	Positive	281.10	86.05	16	0.41	1.4
45	indomethacin	Positive	358.10	139.00	20	5.6	19
46	isopropylantipyrine	Positive	231.10	189.05	20	1.0	3.3
47	josamycin	Positive	828.45	174.00	35	0.98	3.3
48	ketoprofen	Positive	255.05	209.05	15	6.0	20
49	kitasamycin	Positive	772.45	174.00	34	1.8	5.9
50	mefenamic acid	Positive	242.10	209.05	32	0.75	2.5
51	mepirizole	Positive	235.05	220.05	21	0.22	0.74
52	methoxsalen	Positive	217.05	202.05	23	2.4	8.0
53	metoclopramide	Positive	300.05	227.05	19	0.19	0.63
54	metoprolol	Positive	268.10	133.00	28	5.4	18
55	N,N-diethyl-m-toluamide	Positive	192.10	119.05	18	6.1	20
56	nalidixic acid	Positive	233.05	215.05	15	0.64	2.1
57	naproxen	Negative	229.10	169.05	34	3.1	10
58	neospiramycin	Positive	350.15	174.05	15	1.9	6.4
59	norfloxacin	Positive	320.05	276.05	19	8.2	27
60	novobiocin	Positive	613.30	189.00	33	2.4	8.1
61	ofloxacin	Positive	362.10	318.10	20	2.1	6.9
62	oleandomycin	Positive	688.40	158.00	26	1.2	4.2
63	oxytetracycline	Positive	461.10	426.10	19	21	70
64	pentoxifylline	Positive	279.05	181.05	20	1.2	4.1
65	phenacetin	Positive	180.05	110.05	21	1.2	3.9
66	phenobarbital	Negative	231.00	188.00	10	47	160
67	p-phenylphenol	Negative	169.10	169.10	20	15	49
68	phenytoin	Positive	294.10	182.05	24	3.3	11
69	pindolol	Positive	249.05	116.05	17	1.7	5.7
70	pirenzepine	Positive	352.05	113.05	19	0.52	1.7
71	prednisolone	Positive	361.10	147.05	23	5.4	18
72	primidone	Positive	219.05	162.05	12	5.5	18
73	promethazine	Positive	285.10	86.05	15	0.54	1.8
74	propranolol	Positive	260.05	116.05	18	1.3	4.4
75	2-quinoxalinecarboxylic acid	Positive	175.05	102.00	33	10	34
76	salbutamol	Positive	240.05	148.05	18	0.47	1.6
77	sarafloxacin	Positive	427.15	299.05	29	3.5	12
78	scoporamine	Positive	304.05	156.05	16	0.46	1.5
79	sotalol	Positive	273.05	213.00	18	0.43	1.4
80	spiramycin	Positive	422.20	174.05	22	3.3	11
81	spironolactone	Positive	341.15	341.15	20	7.4	25
82	sulfadimethoxine	Positive	311.05	156.00	20	0.72	2.4
83	sulfadimidine	Positive	279.05	186.00	19	1.3	4.2
84	sulfamethoxazole	Positive	254.05	156.00	16	2.4	8.0
85	sulfamonomethoxine	Positive	281.05	156.00	19	4.1	14
86	sulpiride	Positive	342.05	112.00	27	0.19	0.62
87	terbutaline	Positive	226.05	152.10	16	0.26	0.85
88	tetracyclin	Positive	445.05	410.05	21	6.6	22
89	theophylline	Negative	179.10	164.05	19	2.2	7.5
90	thiamphenicol	Negative	354.05	290.00	11	3.8	13
91	tilmicosin	Positive	435.35	695.35	17	5.2	17
92	tolbutamide	Negative	269.13	170.00	18	1.2	4.0
93	tolperisone	Positive	246.10	98.05	15	0.18	0.58
94	trimethoprim	Positive	291.05	230.05	25	1.2	4.0
95	verapamil	Positive	455.20	165.05	32	0.34	1.1

Table 4 一般水質項目の分析結果と流量

採水地点 (採水時刻)	St. ① (11:10)	St. ② (11:45)	St. ③ (11:35)	St. ④ (13:20)	St. ⑤ (13:40)
水温 (°C)	11	11	11	13	12
pH (-)	7.6	7.5	7.4	7.5	7.7
DO (mg/L)	11	11	9.6	11	12
電気電導度 (mS/m)	36	24	58	40	28
DOC (mg/L)	0.7	0.5	1.2	0.3	0.4
NH ₄ -N (mg/L)	0.12	0.11	5.6	0.02	0.02
(NO ₃ +NO ₂)-N (mg/L)	10	4.4	21	9.9	8.6
T-N (mg/L)	12	4.8	29	10	9.2
T-P (mg/L)	0.04	0.03	0.08	0.02	0.02
流量 (m ³ /s)	0.09	0.09	0.13	0.10	0.08

Table 5 医薬品等の分析結果 (ng/L)

No.	研究対象物質	本研究					既往文献					
		St. ①	St. ②	St. ③	St. ④	St. ⑤	ドイツ Ternes ²⁾	イタリア Calamari et al. ⁸⁾	イギリス Ashton et al. ⁹⁾	日本 石井他 ¹⁰⁾	日本 清野他 ¹¹⁾	日本 中田他 ¹⁶⁾
1	acetaminophen	ND	13	48	32	ND						
4	amoxicillin	ND	ND	19	ND	ND						
8	azithromycin	trace(2.5)	ND	ND	ND	ND						
10	bezafibrate	11	trace(3.5)	9.5	ND	trace(4.7)	350(med.)-3,100	0.79-57.15				
12	caffeine	130	610	160	250	ND						
13	carbamazepine	1.9	2.3	3.9	2.5	2.6				<DL-66	1.5-50	53-2,100
20	clarithromycin	10	29	trace(1.8)	11	trace(1.0)		0.49-20.3				
23	crotamiton	61	49	39	18	51						8.1-210
28	diclofenac	ND	11	ND	11	ND				<20-568	<DL-120	
29	diltiazem	trace(0.18)	trace(0.28)	ND	trace(0.33)	trace(0.24)						
32	disopyramide	1.5	6.0	3.6	ND	ND						
33	erythromycin	ND	ND	ND	trace(1.3)	ND						
42	ibuprofen	trace(6.8)	15	trace(9.1)	trace(9.6)	ND		1.40-15.9	<10-1,022			
53	metoclopramide	ND	ND	trace(0.19)	ND	ND		ND-78.5	<20-5,044	<DL-450		
55	N,N-diethyl-m-tolamide	trace(11)	trace(7.2)	trace(8.6)	ND	trace(9.8)						
56	nalidixic acid	ND	4.2	ND	ND	ND						
61	ofloxacin	trace(5.9)	7.8	trace(5.3)	7.3	trace(3.7)						
70	pirenzepine	ND	ND	ND	trace(0.60)	ND						
83	sulfadimidine	ND	ND	trace(3.1)	ND	ND						
84	sulfamethoxazole	17	ND	22	trace(3.4)	ND				<50		23-160
85	sulfamonomethoxine	trace(9.5)	ND	31	ND	ND						
86	sulpiride	71	85	66	110	69						
89	theophylline	trace(4.3)	9.9	trace(3.7)	trace(2.4)	ND				<10-42		
94	trimethoprim	ND	ND	6.5	ND	ND						
95	verapamil	ND	trace(0.58)	ND	ND	ND						

ND: Not Detected, DL: Detection Limit, med: median

舎、鶏舎が存在しており、確認はできていないもののその排水が St.①の集水域に流入している可能性は高い。

本研究において検出された 25 物質について河川水中の存在濃度を報告している既往文献の報告値と比較する。本研究により検出された物質と既往文献で報告されている物質で重複するものが少なく、多くの物質について比較ができなかった。限られた報告値との比較となるが bezafibrate はドイツで 350(median)~3,100ng/L²⁾、イタリアで 0.79~57.15ng/L⁸⁾、clarithromycin はイタリアで 0.49~20.3ng/L⁸⁾、diclofenac はイギリスで<20~568ng/L⁹⁾、erythromycin はイタリアで 1.40~15.9ng/L⁸⁾、イギリスで<10~1022ng/L⁹⁾、ibuprofen はイタリアで ND~78.5ng/L⁸⁾、イギリスで<20~5,044ng/L⁹⁾、sulfamethoxazole はイギリスで<50⁹⁾、trimethoprim はイギリスで<10~42ng/L⁹⁾とあり、これら海外の報告値に比べ同等あるいは低いレベルにある。また、国内の論文等において caffeine は 53~2,100ng/L¹⁶⁾、carbamazepine は<DL~66ng/L^{10), 11)}、crotamiton は 8.1~210ng/L¹⁶⁾、sulfamethoxazole は 23~160ng/L であり、これらと同等の値を示していた。

3.3 既往文献による生物影響試験結果との比較

既往文献による生物影響試験結果^{18) - 20), 24), 25)}と本調査により検出された医薬品濃度レベルの比較を行った (Table 6 参照)。藻類生長阻害試験、ヒメダカを用いた急性毒性試験、ミジンコを用いた遊泳阻害試験、海洋性発光細菌に対する急性毒性試験の結果と比較すると NOEC, EC50, LC50 の報告がある 15 物質についてはそれらの 1/10³~1/10⁶であった。水環境中から検出された医薬品について生物影響の試験が行われている医薬品数は少なく、また、試験生物の種類も少ないことからこれらのデータをもって水環境中の医薬品の生物影響を断言することはできないが、下水道未整備地域の水環境中の医薬品濃度レベルは水生生物への影響濃度レベルに比べ低い状況にあることが推察される。しかしながら、生殖毒性、内分泌かく乱、遺伝毒性など他の慢性影響についてはさらに低い濃度で見られる可能性があるため、これら生物影響試験の更なる検討が望まれる。

Table 6 生物影響試験結果(既往文献)との比較

No.	研究対象物質	バイオアッセイ試験結果						
		<i>P. subcapitata</i> 生長阻害 NOEC (mg/L) 福永 他 ¹⁸⁾	<i>P. subcapitata</i> 生長阻害 96h-NOEC (mg/L) 木谷 他 ²⁴⁾	<i>P. subcapitata</i> 生長阻害 96h-NOEC (μg/L) Ferrari et al. ²⁵⁾	<i>C. meneghiniana</i> 生長阻害 96h-NOEC (μg/L) Ferrari et al. ²⁵⁾	<i>S. leopoldensis</i> 生長阻害 96h-NOEC (μg/L) Ferrari et al. ²⁵⁾	<i>B. calyciflorus</i> 48h-NOEC (μg/L) Ferrari et al. ²⁵⁾	<i>C. dubia</i> 7d-NOEC (μg/L) Ferrari et al. ²⁵⁾
1	acetaminophen	>100	550					
4	amoxicillin	>100						
8	azithromycin	0.016						
13	carbamazepine	6.3	6.4	>100,000	10,000	17,500	377	25
20	clarithromycin	0.016						
23	crotamiton	6.3						
28	diclofenac	6.3		10,000	10,000	10,000	12,500	1,000
32	disopyramide	6.3						
33	erythromycin	0.031						
42	ibuprofen	13	2.0					
61	ofloxacin	-		2,500	31.2	5	12,500	10,000
83	sulfadimazine	0.63						
84	sulfamethoxazole	0.16		90	1,250	5.9	25,000	250
85	sulfamonomethoxine	0.16						
94	trimethoprim	6.3						
No.	研究対象物質	バイオアッセイ試験結果 (つづき)						
		<i>D. magna</i> 遊泳阻害 21d-NOEC (mg/L) 木谷 他 ²⁴⁾	<i>O. latipes</i> 30d-NOEC (mg/L) 木谷 他 ²⁴⁾	<i>D. rerio</i> 10d-NOEC (μg/L) Ferrari et al. ²⁵⁾	<i>D. magna</i> 遊泳阻害 48h-EC50 (mg/L) 今利 他 ¹⁹⁾	<i>O. latipes</i> 96h-LC50 (mg/L) 今利 他 ¹⁹⁾	<i>V. fischeri</i> 15min-EC50 (mg/L) 原田 他 ²⁰⁾	
1	acetaminophen	0.14						
4	amoxicillin							
8	azithromycin							
13	carbamazepine	2.7	0.23	25,000	54.9	19.8	28.3	
20	clarithromycin							
23	crotamiton						19.6	
28	diclofenac			4,000			22.0	
32	disopyramide							
33	erythromycin							
42	ibuprofen	2.0			30.7	89.4	11.3	
61	ofloxacin			>16,000				
83	sulfadimazine							
84	sulfamethoxazole			>8,000				
85	sulfamonomethoxine							
94	trimethoprim							

4. まとめ

本研究において、下水道未整備地域の河川における医薬品の存在実態を明らかにした。研究対象とした抗てんかん剤、抗生物質、合成抗菌剤、消化性潰瘍用剤等の医薬品 95 物質中 25 物質が検出され、その濃度レベルは、海外の報告値に比べやや低めであり、国内の報告値と同等であった。5 ヶ所の調査地点全てで検出された carbamazepine (抗てんかん剤)、clarithromycin (抗生物質)、crotamiton (鎮痛、鎮痒、収れん、消炎剤)、ofloxacin (合成抗菌剤)、sulpiride (消化性潰瘍用剤)の濃度はそれぞれ 1.9~3.9ng/L, 1.0~29ng/L, 18~61ng/L, 3.7~7.8ng/L, 66~110ng/L であった。また、acetaminophen, bezafibrate, caffeine, diltiazem, disopyramide, erythromycin, ibuprofen, N,N-diethyl-m-toluamide, Theophylline の 9 物質が 3 又は 4 ヶ所で検出 (ND~610ng/L)された。その他の医薬品 (amoxicillin, azithromycin, diclofenac, erythromycin, metoclopramide, nalidixic acid, pirenzepine, sulfadimidine, sulfamonomethoxine, trimethoprim, verapamil)の検出濃度レベルは ND~31ng/L であった。また、既往文献による生物影響試験の結果と比較し、下水道未整備地域の水環境中の医薬品濃度レベルは、NOEC, EC50, LC50 の報告がある 15 物質についてはそれらの 1/10³~1/10⁶であることがわかった。

【参考文献】

- 1) J. V. Holm, K. Rugge, P. L. Bjerg and T. H. Christensen, *Environ. Sci. Technol.*, 29(5), 1415-1420 (1995)
- 2) T. A. Ternes, *Wat. Res.*, 32(11), 3245-3257 (1998)
- 3) H. R. Buser and M. D. Muller, *Environ. Sci. Technol.*, 32(1), 188-192 (1998)
- 4) M. Stumpf, T. A. Ternes, R. D. Wilken, S. V. Rodrigues and W. Baumann, *Sci. Total Environ.*, 225, 135-141(1999)
- 5) M. E. Lindsey, M. Meyer and E. M. Thurman, *Anal. Chem.*, 73(19), 4640-4646 (2001)
- 6) D. W. Kolpin, E. T. Furolong, M. T. Meyer, E. M. Thurman, S. D. Zaugg, L. B. Barber and H. T. Buxton, *Environ. Sci. Technol.*, 36(6), 1202-1211 (2002)
- 7) C. Tixier, H. P. Singer, S. Oellers and S. R. Muller, *Environ. Sci. Technol.*, 37(6), 1061-1068 (2003)
- 8) D. Calamari, E. Zuccato, S. Castiglioni, R. Bagnati and R. Fanelli, *Environ. Sci. Technol.*, 37(7), 1241-1248 (2003)
- 9) D. Ashton, M. Hilton and K. V. Thomas, *Sci. Total Environ.*, 333, 167-184 (2004)
- 10) 石井善昭, 王寧, 伊順子, *環境化学*, 14(1), 127-134 (2004)
- 11) 清野敦子, 古荘早苗, 益永茂樹, *水環境学会誌*, 27(11), 685-691 (2004)
- 12) 鎌田憲光, 佐々木和明, 嶋弘一, 齋藤憲光, 第 9 回日本水環境学会シンポジウム講演集, 49-50 (2006)
- 13) 長尾亮治, 田中宏明, 田中周平, 藤井滋穂, 小西千絵, 宝輪勲, 第 42 回環境工学研究フォーラム講演集, 42-44 (2005)
- 14) 桐賢太郎, 高田秀重, 田中宏明, 原田新, 中田典秀, 鈴木穰, 第 15 回環境化学討論会講演要旨集, 188-189 (2006)
- 15) 村田綾子, 真名垣聡, 高田秀重, 村上和雄, 田中宏明, 原田新,

- 中田典秀, 鈴木穰, 第 15 回環境化学討論会講演要旨集, 190-191 (2006)
- 16) 中田典秀, 宝輪勳, 小西千絵, 小森行也, 鈴木穰, 田中宏明, 第 43 回環境工学研究フォーラム講演集, 110-112 (2006)
- 17) 清野敦子, 長谷川泰子, 益永茂樹, 水環境学会誌, 27(11), 693-698 (2004)
- 18) 福永彩, 山下尚之, 田中宏明, 環境工学研究論文集, 43, 57-63 (2006)
- 19) 今利哲也, 中村友紀, 渡辺美佳子, 山本裕史, 関澤純, 平井滋恵, 河辺聖, 小田重人, 鎌迫典久, 山下尚之, 第 40 回日本水環境学会年会講演集, 670 (2006)
- 20) 原田新, 中田典秀, 鈴木穰, 八十島誠, 第 41 回日本水環境学会年会講演集, 311 (2007)
- 21) 小西千絵, 宝輪勳, 中田典秀, 小森行也, 鈴木穰, 田中宏明, 環境工学研究論文集, 43, 73-82 (2006)
- 22) http://www.pref.ibaraki.jp/news/2006_08/n060822_02b.pdf
- 23) 厚生労働省医政局編集, 薬事工業生産動態統計年報, じほう (2004)
- 24) 木谷智世, 今利哲也, 山本裕史, 関澤純, 中村友紀, 中村雄大, 鎌迫典久, 第 41 回日本水環境学会年会講演集, 650 (2007)
- 25) B. Ferrari, R. Mons, B. Volla, B. Fraysse, N. Paxeus, R. L. Giudice, A. pollio and J. Garric, *Environ. Toxicol. Chem.*, 23(5), 1344-1354 (2004)

(受付 2007. 4.11)

(受理 2007. 7.16)

Occurrence of Pharmaceuticals in River Water in Unsewered Area

Koya Komori¹, Yuji Okayasu¹, Yutaka Suzuki¹

Public Works Research Institute¹

Abstract

In recent years, physiological active substances (e.g., pharmaceuticals) resident in the water environment have become an emerging public concern. However, limited study on pharmaceuticals in river water in unsewered area exists. This paper describes an analytical procedure for 95 pharmaceuticals in water samples and occurrence of pharmaceuticals in river water in unsewered area. The procedure demonstrated in this study is innovative in terms of simultaneous analysis of many substances. We found 25 substances (e.g., carbamazepine, clarithromycin, crotamiton, ofloxacin, sulpiride, etc.) in river water. Concentrations of these substances are at the same level as those of previous reports from western countries. In addition, concentration of 15 substances which have NOEC, EC50 and LC50 were 10^3 to 10^6 times lower than those NOEC, EC50 and LC50.

KeyWords:

Pharmaceuticals, Antibiotics, Field survey, River, Unsewered area