

## 〈特集〉

## 河川流域における医薬品の存在実態調査

小森行也<sup>1)</sup>, 鈴木 穰<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 独土木研究所水環境研究グループ  
(〒305-8516 つくば市南原1-6 E-mail: komori@pwri.go.jp)

<sup>2)</sup> 独土木研究所材料資源研究グループ  
(〒305-8516 つくば市南原1-6 E-mail: ysuzuki@pwri.go.jp)

## 概要

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いる物質である。医薬品24物質について全国一級河川109水系の119地点で実態調査を行ったところ、22物質がいずれかの地点で検出され多くの医薬品の存在が明らかになった。また、その検出濃度の最大値を用いて生態リスク評価を試みたところ、強心剤のCaffeine、抗てんかん剤のCarbamazepine、解熱鎮痛剤のKetoprofenの3物質が「情報収集に努める必要があると考えられる」という評価結果となった。また、抗生物質のClarithromycinは、「詳細な評価を行う候補と考えられる」という評価となり、生態リスクが懸念される物質の存在が明らかとなった。

キーワード：医薬品, 実態調査, 河川, 全国調査, 一級河川

原稿受付 2013.1.18

EICA: 17(4) 41-44

## 1. はじめに

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主に下水道を経由して河川等の水環境に排出されるが、下水道未整備区域にあっては、浄化槽等を経由し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いる物質である。

河川等の水環境における医薬品の存在が、1990年代後半から欧米において数多く報告されるようになった。我が国においても2000年代に入ると医薬品の分析方法の開発<sup>1,2)</sup>、河川等水環境の医薬品汚染実態に関する研究<sup>3-8)</sup>、薬剤耐性菌に関する研究<sup>9)</sup>等が報告されるようになった。これらの研究の他、多くの調査・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、医薬品の水生生物への影響に関する研究<sup>10)</sup>もみられる。

このように我が国においても多くの研究が進められ、河川等の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が、全国河川を対象とした調査報告は少なく、全国河川の医薬品の存在実態は十分解明されたとはいえない。本稿では、先に実施した全国一級河川の医薬品存在実態とその生態リスク評価に関する調査<sup>11)</sup>の概要について紹介する。

## 2. 調査方法

## 2.1 調査医薬品とその分析方法

人・動物用医薬品類から解熱鎮痛剤、抗生物質、殺菌剤、気管支拡張剤、利尿剤等24物質 (Table 1 参照) を調査対象医薬品類とした。選定した医薬品類は、筆者らが実施した都市域の小河川、又は、農村地域の小河川における医薬品存在実態調査<sup>6,8)</sup>において検出頻度の高い物質とした。これら24物質の分析方法は、小西ら<sup>2)</sup>の一斉分析法を参考に抽出・濃縮等の前処理を行った後、LC-MS/MSにより測定し、絶対検量線法により定量した。

試料の前処理の概要は以下のとおりである。試料200 mLをガラス繊維ろ紙 (GF/F, 粒子保持能 0.7 μm) を用いてろ過した。ろ液は、予めメタノール5 mLと希塩酸10 mLでコンディショニングした固相カートリッジ (Oasis HLB Plus) に10 mL/minで通水し、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5 mLで溶出した。メタノール溶出液を濃縮乾固した後、アセトニトリル/0.1%ギ酸を含有した水 (7:93) 1 mLに再溶解し、遠心分離の上澄み液をLC-MS/MS測定検液とした。LC-MS/MS測定条件、MS/MS測定に必要なイオン化極性 (Positive, Negative)、測定イオン及びコリジョンエネルギーは、小西ら<sup>2)</sup>の方法を参考に、予め希釈した各単品標準溶液を用いて決定した。

## 2.2 調査河川

医薬品実態把握調査は、全国一級河川 109 水系の本川といくつかの支川（鬼怒川、渡良瀬川、江戸川等）を加えた合計 119 地点において行った。試料採取地点は、原則として各調査河川の順流域の最下流地点とした。試料の採取は、国土交通省の北海道開発局及び地方整備局（8 部局）の協力を得て、2007 年 9 月 4 日から 2008 年 1 月 30 日の間の晴天日に行った。採取試料は、アスコルビン酸（酸化防止剤）と EDTA（マトリックス元素のマスキング剤）を各約 1 g/L となるように加えた後、冷蔵の状態 で 24 時間以内に各分析所へ送付し、原則として前述した方法により分析した。

## 3. 調査結果

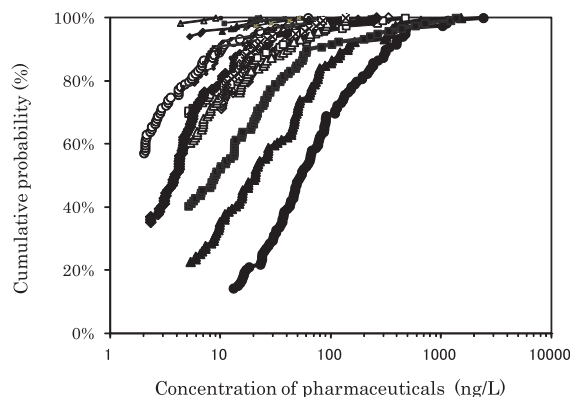
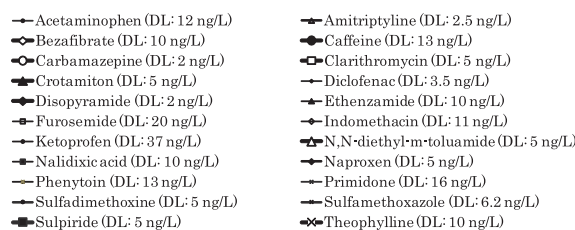
### 3.1 医薬品分析結果

医薬品調査結果を **Table 1** に示す。各調査医薬品の検出下限値、最小値、中央値、75% 値、90% 値、最大値を示した。また、検出医薬品濃度を累積度数分布として **Fig. 1** に示す。

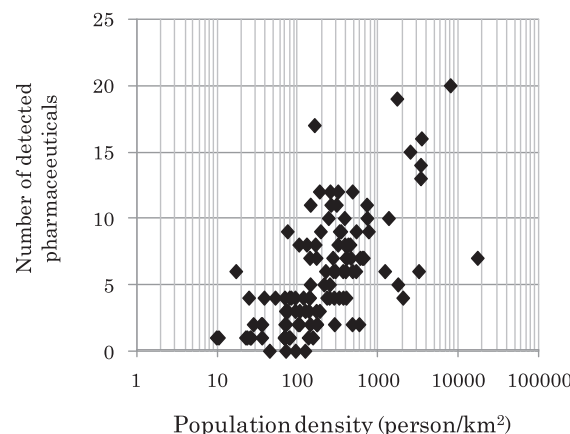
調査医薬品 24 物質中、鎮暈剤の Diphenidol と解熱鎮痛剤の Fenopropfen の 2 物質は、119 地点のいずれにおいても検出されなかった。この 2 物質を除く 22 物質はいずれかの地点において、数 ng/L～数  $\mu$ g/L の濃度で検出された。なかでも、解熱鎮痛剤の Acetaminophen, Diclofenac 等 13 の物質は 90% 値で検出下限値以上の濃度で存在し、高脂血症用剤の Bezafibrate, 抗てんかん剤の Carbamazepine 等の 9

物質は 75% 値で検出下限値以上の濃度で存在した。また、強心剤の Caffeine, 鎮痒剤の Crotamiton, 不整脈用剤の Disopyramide, 消化性潰瘍用剤の Sulpiride の 4 物質は、中央値において検出下限値以上の濃度で検出され、調査河川の半数以上の河川で検出された。

本調査における調査河川流域の人口密度と検出医薬品数の関係を **Fig. 2** に示す。人口密度が高い流域の河川では人口密度が低い流域の河川に比べ、検出医薬品数が多い傾向がみられた。また、半数以上の河川で検出された Caffeine, Crotamiton, Disopyramide, Sulpiride の 4 物質について調査流域の人口密度と検出濃度の関係を **Fig. 3** に示す。人口密度が高い流域の河川では人口密度が低い流域の河川に比べ、検出濃度が高い傾向がみられた。



**Fig. 1** Concentration distribution of detected pharmaceuticals



**Fig. 2** Relationship between population density and number of detected pharmaceuticals

**Table 1** Results of pharmaceuticals concentration (ng/L)

	DL	Min	Median	75%	90%	Max
Acetaminophen	12	ND	ND	ND	17	85
Amitriptyline	2.5	ND	ND	ND	ND	9.0
Bezafibrate	10	ND	ND	11	33	330
Caffeine	13	ND	54	130	310	2,400
Carbamazepine	2	ND	ND	4.1	10	62
Clarithromycin	5	ND	ND	7.9	33	470
Crotamiton	5	ND	21	64	140	1,500
Diclofenac	3.5	ND	ND	ND	9.8	140
Diphenidol	20	ND	ND	ND	ND	ND
Disopyramide	2	ND	3.9	6.9	19	260
Ethenzamide	10	ND	ND	ND	ND	23
Fenopropfen	27	ND	ND	ND	ND	ND
Furosemide	20	ND	ND	ND	ND	230
Indomethacin	11	ND	ND	ND	19	180
Ketoprofen	37	ND	ND	ND	ND	63
N,N-diethyl-m-toluamide	5	ND	ND	10	40	140
Nalidixic acid	10	ND	ND	ND	ND	22
Naproxen	5	ND	ND	ND	ND	240
Phenytoin	13	ND	ND	ND	ND	51
Primidone	16	ND	ND	ND	ND	38
Sulfadimethoxine	5	ND	ND	ND	ND	9.5
Sulfamethoxazole	6.2	ND	ND	ND	8.3	78
Sulpiride	5	ND	9.1	27	60	1,400
Theophylline	10	ND	ND	11	21	140

DL: Detection limit, ND: Not detected

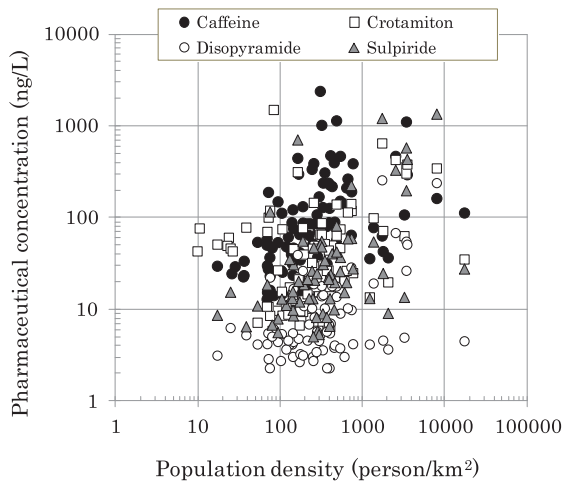


Fig. 3 Relationship between population density and concentration of four pharmaceuticals

### 3.2 検出医薬品の生態リスク評価

先に述べたように全国一級河川の各代表地点における医薬品存在濃度が明らかになったところであるが、その濃度レベルの生態影響について評価するため、いずれかの地点で検出された22物質について環境省の化学物質の環境リスク初期評価ガイドライン(平成23年12月版)<sup>12)</sup>を参考に、生態リスク評価を試みた。

生態影響は、化学物質が環境中の生物に対して有害な影響を及ぼさないと予想される濃度として設定される予測無影響濃度(Predicted No Effect Concentration: PNEC)と予測環境中濃度(Predicted Environmental Concentration: PEC)との比較により評価が行われるが、ここではPECに代え環境中濃度(Measured Environmental Concentration: MEC)として実測濃度を用いることとした。また、環境リスク初期評価ガイドラインによれば、PNECは無影響濃度(No Observed Effect Concentration: NOEC)をアセスメント係数で除して求めるとされている。本ガイドラインでは、藻類、甲殻類及び魚類のうち、1~2の生物群について信頼性のある慢性毒性値がある化学物質のアセスメント係数は100としていることから、本評価においてはこれに準じアセスメント係数は100を使用した。通常、生態リスクの判定は、安全側の評価を行う観点から高濃度側の値に基づき行われることから、ここでは検出された最大濃度をMECとして検出された最大濃度の無影響濃度に対する比率(MEC/PNEC)を求めることとした。また、生態リスクの判定については、環境リスク初期評価ガイドラインに示されている判定の考え方(表2)に倣うこととした。医薬品類の生物影響濃度については、福永ら<sup>10)</sup>が報告している藻類生長阻害試験のNOEC、木谷ら<sup>13)</sup>が報告しているミジンコ繁殖試験のNOECと土木研究所で実施した藻類生長阻害試験<sup>14)</sup>のNOECを用いた。

Table 2 The criteria of ecological risk

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

Table 3 Risk evaluation of pharmaceuticals

Pharmaceutical	PNEC (ng/L)	MEC (ng/L)	MEC/PNEC
Acetaminophen	1,400	85	0.061
Amitriptyline	410	9.0	0.022
Bezafibrate	10,000	330	0.033
Caffeine	5,200	2,400	0.46
Carbamazepine	250	62	0.25
Clarithromycin	52	470	9.0
Crotamiton	21,000	1,500	0.071
Diclofenac	10,000	140	0.014
Disopyramide	63,000	260	0.004
Ethenzamide	21,000	23	0.001
Furosemide	>83,000	230	<0.003
Indomethacin	6,400	180	0.028
Ketoprofen	160	63	0.39
N,N-diethyl-m-toluamide	5,200	140	0.027
Nalidixic acid	>100,000	22	<0.0002
Naproxen	5,200	240	0.046
Phenytoin	>100,000	51	<0.0005
Primidone	>100,000	38	<0.0004
Sulfadimethoxine	6,300	9.5	0.002
Sulfamethoxazole	900	78	0.086
Sulpiride	>100,000	1,400	<0.014
Theophylline	500,000	140	0.0003

生態リスク評価結果を表3に示す。評価を試みた医薬品類22物質のうち18物質はMEC/PNECが0.1未満を示し、「現時点では作業は必要ないと考えられる」という評価結果となった。強心剤のCaffeine、抗てんかん剤のCarbamazepine、解熱鎮痛剤のKetoprofenの3物質は、MEC/PNECが0.1を超過、それぞれ0.46, 0.25, 0.39を示し「情報収集に努める必要があると考えられる」という評価結果となった。また、MEC/PNECが9という大きな値を示した抗生物質のClarithromycinについては「詳細な評価を行う候補と考えられる」という判定に該当することから、モニタリングデータの確認、調査流域での濃度変動等について今後更に調査を進める必要がある。

しかしながら、これらの評価結果は本調査での検出濃度の最大値によるものであり、他の河川の検出濃度についても評価を試みた。検出濃度の最大値では「情報収集に努める必要があると考えられる」となったCaffeine, Carbamazepine, Ketoprofenの3物質についても、90%値を用いた評価ではいずれも0.1未満となり、「現時点では作業は必要ないと考えられる」との評価となった。このことは、調査河川の約9割の河川ではCaffeine, Carbamazepine, Ketoprofenは生態影響が小さい濃度レベルであることを示すものである。

また、MEC/PNECが9を示し「詳細な評価を行う候補と考えられる」という評価となったClarithromycin

は、90% 値を用いた MEC/PNEC が 0.63、75% 値を用いた MEC/PNEC が 0.15 で、調査河川の 1/4 を超える河川においても「情報収集に努める必要があると考えられる」との評価となり、多くの河川において今後も注目すべき物質であることがわかった。

#### 4. ま と め

全国一級河川 109 水系の 119 地点において医薬品の存在実態調査を行いその存在実態を明らかにした。調査医薬品 24 物質中、22 物質がいずれかの地点で数 ng/L～数 μg/L の濃度で検出された。その検出濃度の最大値を用い生態リスク評価を試みたところ、強心剤の Caffeine、抗てんかん剤の Carbamazepine、解熱鎮痛剤の Ketoprofen の 3 物質が「情報収集に努める必要があると考えられる」という評価結果となり、また、抗生物質の Clarithromycin は、「詳細な評価を行う候補と考えられる」という評価となった。なお、90% 値を用いた評価についても試みたところ、Caffeine、Carbamazepine、Ketoprofen の 3 物質については「現時点では作業は必要ないと考えられる」という評価になり、多くの河川では生態影響が小さい濃度レベルであることがわかった。しかしながら、Clarithromycin は、90% 値、75% 値を用いた評価においても「情報収集に努める必要があると考えられる」との評価となり多くの河川において今後も注目すべき物質であることがわかった。

生態影響が懸念される医薬品については、継続的なモニタリングに加え、生物濃縮等についても研究が進められることが望まれる。

#### 謝 辞

本調査は、国土交通省水管理・国土保全局河川環境下、北海道開発局、地方整備局の協力により実施したものである。関係各位に感謝の意を表します。

#### 参 考 文 献

- 1) 石井善昭, 王 寧, 伊 順子: 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法による環境水中医薬品の分析, 環境化学, Vol. 14, No. 1, pp. 127-134 (2004)
- 2) 小西千絵, 宝輪 勲, 中田典秀, 小森行也, 鈴木 穰, 田中宏明: 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, Vol. 43, pp. 73-82 (2006)
- 3) 清野敦子, 古荘早苗, 益永茂樹: わが国の水環境中における人用・動物用医薬品の存在, 水環境学会誌, Vol. 27, No. 11, pp. 685-691 (2004)
- 4) N. Nakada, K. Komori, Y. Suzuki, C. Konishi, I. Houwa and H. Tanaka: Occurrence of 70 pharmaceutical and personal care products in Tone River basin in Japan, Water Science & Technology, Vol. 56, No. 12, pp. 133-140 (2007)
- 5) 杉下寛樹, 山下尚之, 田中宏明, 田中周平, 藤井滋穂, 宝輪勲, 小西千絵: 淀川流域の下水処理場放流水と支川における医薬品の存在実態, 環境工学研究論文集, Vol. 44, pp. 307-312 (2007)
- 6) 小森行也, 岡安祐司, 鈴木 穰: 下水道未整備地域の小河川における医薬品の実態調査, 環境システム計測制御学会誌, Vol. 12, No. 2/3, pp. 37-44 (2007)
- 7) 花本征也, 杉下寛樹, 山下尚之, 田中宏明, 宝輪 勲, 小西千絵: 淀川水系における医薬品類の挙動に関する検討, 環境工学研究論文集, Vol. 45, pp. 29-37 (2008)
- 8) 小森行也, 鈴木 穰: 生活排水の処理状況が異なる都市河川における医薬品の存在実態と生態リスク初期評価, 水環境学会誌, Vol. 32, No. 3, pp. 133-138 (2008)
- 9) 清野敦子, 長谷川泰子, 益永茂樹: 金目川, 鶴見川, 多摩川における薬剤耐性大腸菌の分布, 水環境学会誌, Vol. 27, No. 11, pp. 693-698 (2004)
- 10) 福永 彩, 山下尚之, 田中宏明: 藻類生長阻害試験を用いた医薬品の毒性評価, 環境工学研究論文集, Vol. 43, pp. 57-63 (2006)
- 11) K. Komori, Y. Suzuki, M. Minamiyama and A. Harada: Occurrence of selected pharmaceuticals in river water in Japan and assessment of their environmental risk, Environmental Monitoring and Assessment (2012)  
<http://link.springer.com/article/10.1007/s10661-012-2886-4>
- 12) 環境省: 化学物質の環境リスク初期評価ガイドライン  
<http://www.env.go.jp/chemi/report/h24-01/index.html>
- 13) 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: 水棲生物 3 種の慢性影響を考慮した医薬品 8 種の生態リスク初期評価, 第 41 回日本水環境学会年会講演集, p. 650 (2007)
- 14) 鈴木 穰, 小森行也, 北村清明, 北村友一: 生理活性物質の水環境中での挙動と生態影響の評価方法に関する研究, 平成 19 年度下水道関係調査研究年次報告書集, 独土木研究所資料第 4123 号, pp. 140-151 (2009)