

河川・排水中の抗インフルエンザ薬とその代謝物および

数種の生活関連化学物質 (PPCPs) の特徴

木口倫¹, 石井朋枝¹, 今野祿朗², 小林貴司²¹ 秋田県立大学生物資源科学部生物環境科学科² 秋田県健康環境センター

本研究では、旭川下流域の河川水および都市下水路排水中の抗インフルエンザウイルス薬（タミフルとタミフル代謝物）と数種の生活関連化学物質：PPCPs（カフェイン、カルバマゼピン、トリクロサン、トリクロカルバン）を対象に実態調査を行った。採水は2016年10月下旬から2017年2月下旬かけて、概ね1週間おきに河川（3地点）および排水（1地点）から行った。調査対象化合物の分析には著者らが開発した固相抽出-LC/MS/MS法を用いた。タミフルとタミフル代謝物は河川水中では12月下旬以降から検出され、これらは季節性インフルエンザの流行時期が反映されていると考えられた。各化合物の検出濃度レベルは、タミフルと代謝物では0.1~1 ng/L、その他の化合物は0.1~10 ng/Lのオーダーであった。これらの濃度レベルは国内都市域の小河川での調査結果と比べて同等か、1~3桁オーダーが低かった。タミフルと代謝物濃度の経日変化パターンは、その他の化合物のものと同様であり、これらは同様な発生源に由来していることが示唆された。また、タミフル代謝物の濃度ピークは、インフルエンザ患者数のピークから1~2週間ほどの遅れがみられた。

キーワード：抗インフルエンザ薬，生活関連化学物質（PPCPs），LC/MS/MS，経日変化，水環境

ヒト用医薬品類およびパーソナルケア製品類に由来する生活関連化学物質(PPCPs: Pharmaceuticals and Personal Care Products)は、水環境を汚染する新たな化学物質として国際的に関心が高まっている (USEPA)。これらは ppb 以下と微量でもヒトや水生生物への悪影響や薬剤耐性菌の出現等が懸念されている。

近年、国内の主要河川水から抗インフルエンザウイルス薬（タミフル）とその活性体の検出が報告されている (Ghosh *et al.*, 2010 ; 上村ら, 2010)。タミフルはヒトの体内で大部分が活性体に変化後、生活排水あるいは下水放流水を通じて河川水中へ排出される。これらの化合物に鳥インフルエンザウイルスの宿主の水鳥が曝された場合、水鳥の体内でタミフル耐性をもつ新たな鳥インフルエンザウイルスの発

生が懸念されている (上村ら, 2010)。このため、河川水中での既存の PPCPs だけでなく、抗インフルエンザウイルス薬を含む PPCPs の実態と挙動を把握することが重要であると考えられる。本研究では、我々が開発した抗インフルエンザウイルス薬およびその代謝物と4種のPPCPsを効率よく評価できる分析法 (木口ら, 2015) を用いて、河川水中でのこれらの化合物の流出挙動の実態把握を行った。ここではその調査結果を報告する。

材料と方法

調査対象河川の概要

調査対象河川は秋田市中心部を貫流する旭川（本流）および支流の太平川と太平川支流の猿田川とし

た (図 1)。

旭川の流域面積は 223 km² である。河川延長は本流の旭川では 22 km, 太平川と猿田川ではそれぞれ 26.3 km と 11.4 km である。旭川流域は秋田市の東部, 中央, 南部地区にまたがっており (地区内面積: 239 km²), その地区内人口は約 19 万人 (秋田市都市整備部計画課, 平成 23 年 3 月) で, 市総人口 (約 32 万, 平成 22 年度) の約 6 割を占める。



図 1 調査対象河川と採水地点

秋田市の污水処理人口普及率は 97.8% である。その内訳は公共下水道が 92.7%, 農業集落排水処理施設が 3.1%, 合併処理浄化槽が 2.1% である (秋田県建設部下水道課, 平成 28 年 9 月)。流域内の下水道には, 特定環境公共下水道 (単独), 公共下水道 (合流式, 単独) および流域下水道 (分流式) による処理区域がある。終末処理場は特定環境公共下水道を除いて旭川流域外に設置され, これらの放流水はいずれも秋田運河に放流されている。污水処理状況を河川の流域別にみると, 本流の旭川の上流域は特定環境保全公共下水道と合併処理浄化槽区域である。中流域は主に流域下水道区域で, 下流域は公共下水道または流域下水道の混在区域である。支流の太平川と猿田川の上・中流域は流域下水道, 農業集落排水処理施設および合併処理浄化槽, 下流域は公共下水道と流域下水道の混在区域である。

表 1 検討対象化合物と物性

Compound	CAS RN.	Chemical structure	Water solubility (mg/L) ¹⁾	LogKow ^{1,2)}	pKa ^{1,2)}
Osetamivir (OP)	204255-11-8		1,600	0.95	7.7
Osetamivir carboxylate (OC)	187227-45-8		-	-2.1	3.6
Caffeine (CAF)	58-08-2		21600	-0.07	10.4
Carbamazepine (CBZ)	298-46-4		18	13.9	2.45
Triclosan (TCS)	3380-34-5		10	4.76	7.9
Triclocarban (TCC)	101-20-2		0.00237	4.90	-

1) PubChem: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>, 2) 文献 Prasse *et al.*, 2010.

調査地点および方法

調査地点は各河川の下流域を代表する 1 地点 (それぞれ St.A, St.B および St.C) および St.A 上流近傍の都市下水路 (St.AW) とした (図 1)。

調査期間は 2016 年 10 月下旬から 2017 年 2 月下旬とした。採水は概ね 1 週間間隔で, 河川流量の観測も合わせて行った。また, 11 月下旬のみ, 降雨が 3 日連続したそれぞれの日の採水も行った (St.C 除く)。調査対象化合物は表 1 に示す抗インフルエンザウイルス薬タミフル (OP) とその代謝物 (OC) および旭川流域での過去の調査 (O. Kiguchi *et al.*, 2016) で検出率の高かったカフェイン (CAF), カルバマゼピン (CBZ), トリクロサン (TCS) にトリクロカルバン (TCC) を含めた 6 種とした。分析方法は固相抽出-LC/MS/MS 法を用いた (木口ら, 2016)。

結果・考察

検出率と濃度レベル

OP および OC の検出率 (検出された試料数 / 測定試料数 × 100%) は, St.A の CBZ を除くその他の PPCPs に比べて顕著に低く, 河川ではそれぞれ 10~20% と 20~30%, 排水では 0~5.6% であった。OP および OC を除くその他の PPCPs の検出率は, 河川では 10~100%, 排水では 0~65% であった (表 2)。

表 2 調査対象化合物の検出率と濃度レベル

Compound	Detection frequency (%)				Median concentration (ng/L)			
	St. A	St. B	St. C	St. AW	St. A	St. B	St. C	St. AW
OP	10	20	20	5.6	0.8	0.7	0.9	8.7
OC	30	25	20	0	3.3	3.7	2.8	ND
CAF	85	100	100	65	24	78	84	260
CBZ	10	80	90	0	1.1	1.3	1.8	ND
TCS	55	50	35	20	1.0	1.8	1.5	130
TCC	70	95	80	10	0.4	0.6	1.0	23

Detection frequency = (Number of detected samples / Number of measured samples) × 100.; Number of measured samples, St. A-C: 20, St. AW: 18; ND = not detected; Detection limit: No.1: 0.2 ng/L, No.2,4: 0.1 ng/L, No.3: 7.7 ng/L, No.5: 2.5, No.6: 0.5 ng/L.

OP と OC はその他の PPCPs と異なり、10 月上旬から 12 月中旬まではほとんど検出されなかったが、12 月下旬以降から検出されており (図 2)、これらの検出時期には季節性インフルエンザの流行時期が反映されていると考えられる (図 3)。

表 2 に示す検出された化合物の濃度レベル (中央値) をみると、河川水中から検出された OP と OC は 0.1~1 ng/L のオーダーで、OC は OP に比べ 1 桁オーダーが高かった。他方、排水では OP のみが河川に比べ 1 桁高い濃度レベルで検出されており、検出率は低いものの、都市下水路を通じて河川水中に流出しているものと考えられる。OC は OP が人体内で代謝変化した活性体であり (上村ら, 2010)、しかも OP に比べて水溶性が高く、下水道の生物処理では除去されにくいとされている (Ghosh *et al.*, 2010)。このことから、旭川流域では活性体が下水道未整備区域の生活排水あるいは浄化槽排水等を経由して排出され、河川水中から検出されていると推察される。これらの濃度レベルは国内都市域の主要河川での調査結果 (Ghosh *et al.*, 2010; 上村ら, 2010; 高浪, 2012) と比べると、OP では同等レベル、OC では 1~2 桁低いレベルであった。その他の PPCPs については 0.1~10 ng/L のオーダーで、カフェインが最も高い濃度レベルを示した。カフェインは医薬品類だけでなく、コーヒーやお茶等の飲料にも高濃度に含まれており、浄化槽処理水中でも高頻度かつ高濃度で検出されている (治多・中矢, 2012) ことから、他の PPCPs に比べて高い濃度レベルで検出されたものと推察される。これらの濃度レベルは、都市域の小河川での

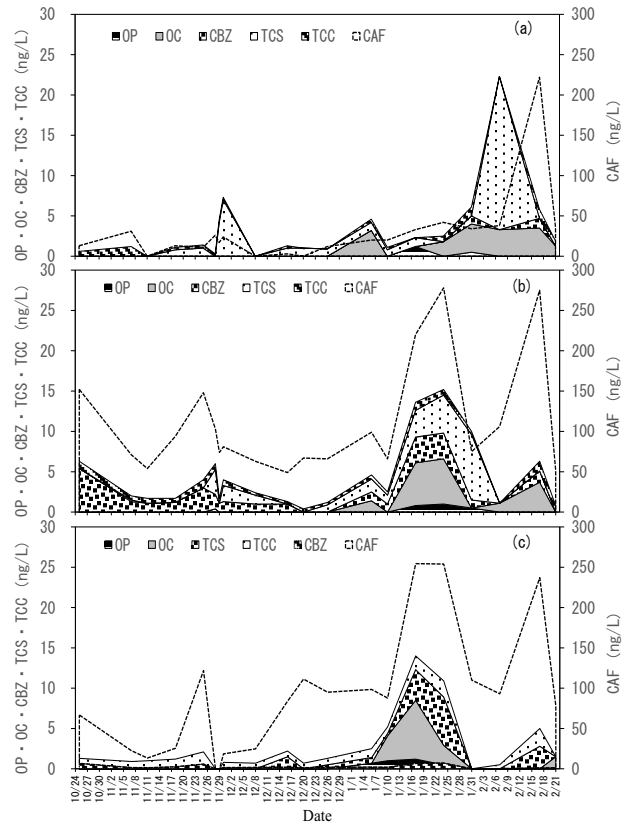


図 2 濃度の経日変化パターン
期間：2016/10/25-2017/2/21, (a) St. A, (b) St. B, (c) St. C

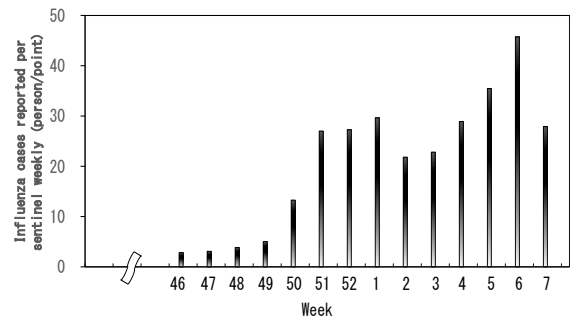


図 3 季節性インフルエンザの発生状況
観測地点：秋田市保健所管内 (2016-17 年度),
データ出典：秋田県感染症情報センター

調査結果 (小森・鈴木, 2009) と比べると 1~3 桁オーダーが低かった。以上のことから、旭川流域での調査対象化合物の濃度レベルは、国内都市域の河川に比べて低いレベルにあると考えられる。

濃度の経日変化パターンの特徴

図 2 より各河川で検出された化合物濃度の経日変化パターンを比較すると, St.B (図 2 (b)) と St.C (図 2 (c)) のパターンは互いに類似する傾向を示した. 化合物ごとにみると, St.A (図 2 (a)) を除いて 12 月下旬以降の OP と OC の濃度変化パターンは, その他の PPCPs (CAF, CBZ, TCS および TCC) のものと類似パターンを示しており, 太平川と猿田川で検出された OP と OC およびその他の PPCPs は同様な発生源に由来していることが示唆される.

OP および OC の経日変化パターンと, 秋田市の保健所管内での季節性インフルエンザの患者報告数 (秋田県感染症情報センター) の変化パターン (図 3) とを比較した結果, OC の濃度ピークは, 患者数のピーク時期 (例えば第 1 週, 図 3) から 1~2 週間ほどの遅れがみられた. こうした患者数と河川水中の OP あるいは OC 濃度との変化パターンの不一致は他の調査でも報告されており (上村ら, 2010; 高浪, 2012), 抗ウイルス薬の用法, 用量, 服用期間や排泄・代謝等の違いが寄与しているものと考えられる (高浪, 2012). しかしながら, こうした濃度の変化パターンは OP と OC だけでなく, その他の PPCPs も類似の変化パターンを示していることから, 今後, 継続的なモニタリング調査を行い, その要因を検討して明らかにする必要がある.

謝辞

本研究は, 秋田県立大学平成 28 年度 産学連携・共同研究推進事業の支援を受けて行った. ここに記して謝意を表します.

文献

C. Prasse, M. P. Schlusener, R. Schulz, T. A. Ternes (2010). Antiviral drugs in wastewater and surface waters: a new pharmaceutical class of environmental relevance?. *Environ. Sci. Technol.*, 44, 1728–1735.

G. C. Ghosh, N. Nakada, N. Yamashita, and H. Tanaka

(2010). Oseltamivir Carboxylate, the Active Metabolite of Oseltamivir Phosphate (Tamiflu), Detected in Sewage Discharge and River Water in Japan. *Environmental Health Perspectives*, 118, 103–107.

O. Kiguchi, G. Sato, and T. Kobayashi (2016). Source-specific sewage pollution detection in urban river waters using pharmaceuticals and personal care products as molecular indicators, *Environ. Sci. Pollut. Res.*, 23, 22513–22529.

Pubchem: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/65492> (accessed 17.04.30).

USEPA: Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs), <http://www.epa.gov/ppcp/>.

秋田県感染症情報センター: <http://idsc.pref.akita.jp/kss/top.asp> (accessed 17.04.30).

上村仁, 仲野富美, 近内美乃里, 三宅裕子, 長谷川一夫 (2010). 「タミフルの相模川水系河川水中における分布」. 『環境化学』, 20, 269–272.

木口倫, 渡邊拓馬, 今野禄朗, 松渕亜希子, 小林貴司 (2016). 「同位体希釈-LC/MS/MS 法による水中の抗インフルエンザウイルス薬および数種の PPCPs の分析法検討」. 『秋田県立大学ウェブジャーナル B』, 3, 221–225.

小森行也, 鈴木穰 (2009). 「生活排水の処理状況が異なる都市域小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』 32, 133–138.

高浪龍平 (2012). 「抗インフルエンザウイルス薬の水環境中挙動および患者数との関係」. 『環境技術』, 41, 380–387.

治多伸介, 中矢雄二 (2012). 「農村河川における生活排水起因の医薬品濃度の実態と特徴」. 『農村計画学会誌』, 30, 351–356.

〔平成 29 年 6 月 30 日受付〕
〔平成 29 年 7 月 11 日受理〕

A Study of the Characteristics of Anti-Influenza Drugs and a Metabolite Including Several PPCPs in River Water and Wastewater

Osamu Kiguchi¹, Tomoe Ishii¹, Rokuro Konno², and Takashi Kobayashi²

¹ *Department of Biological Environment, Faculty of Bioresource, Akita Prefectural University*

² *Akita Research Center for Public Health and Environment*

We investigated concentrations of Tamiflu and its metabolite as well as several pharmaceuticals and personal care products (caffeine, carbamazepine, triclosan, and triclocarban) in the river water and wastewater of the lower Asahikawa River Basin. Samples of river waters (3 sites) and wastewaters (1 site) were collected from each site at interval of *ca.* 1 week from late-October 2016 to late-December 2017. Our developed analytical method (solid-phase extraction—high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry) was used for this study. Tamiflu and its metabolite in river waters were detected in late December. The results suggest that the seasonal flu season was reflected in these detection patterns. Concentrations in the Asahikawa River Basin were in the range of 0.1–1 ng/L for Tamiflu and its metabolite and of 0.1–10 ng/L for other compounds. These were same or 1–3 orders of magnitude lower than those in a small urban river in a metropolitan area in Japan. Daily variation of concentration patterns of Tamiflu and its metabolite resembled those of other target compounds. The result suggests these compounds are originating from comparable effluent sources. In addition, peak concentrations of metabolite were observed after 1–2 weeks after of the peak of influenza cases.

Keywords: Anti-influenza drug, Pharmaceuticals and personal care products: PPCPs, High-performance liquid chromatography / tandem mass spectrometry, Daily variation, Water environment