

わが国の水環境における医薬品の検出と影響評価に関する研究

Detection and primary risk assessment of pharmaceuticals in the Japanese water environment

環境マネジメント専攻 リスクマネジメントコース 責任指導教官：益永茂樹

01TD009 清野敦子 (Atsuko SEINO)

ABSTRACT

In recent years, pharmaceuticals in the aquatic environment have attracted much attention in Europe and North America due to their potential to increase antibiotic resistance in microorganisms and their ecological effects on aquatic organisms. Little information, however, has been reported from Japan. In this study, we report on the levels of human and veterinary pharmaceuticals, these ecological effects and antibiotic resistant bacteria in Japanese water environment. A liquid chromatograph coupled with a tandem mass spectrometer was used to detect these compounds. The results showed that certain pharmaceuticals were detected at ng/l level. The concentrations of human pharmaceuticals in rivers located in urban areas were higher than those in suburban areas, while pharmaceuticals mainly used for veterinary medicine were found of higher concentration in suburban areas. Human pharmaceuticals were also detected the sewage treatment plant effluent. In agricultural wastewater, some antibiotics for veterinary use were detected at high concentrations of up to $\mu\text{g/l}$ level, which indicated possible ecological effects in some limited areas especially animal raising area. Furthermore, E.coli were isolated from river waters, and antibiotic resistance patterns were determined. The patterns of antibiotic resistance were different depending on characteristics of the rivers. E.coli strains isolated from the river in suburban area were determined to originate from livestock feces, and E.coli strains isolated from municipal rivers were of human origin. In this study, we demonstrated occurrence of pharmaceuticals in Japanese water environment and suggested these ecological risk to aquatic organisms.

1. はじめに

現在、人の生活に伴いさまざまな化学物質が環境中に排出されている。水環境に排出される人の生活由来の化学物質として、内分泌攪乱化学物質が大きな話題となったことを背景に、これら環境中に微量に存在する環境中の生物に影響を及ぼす可能性のある化学物質の存在や動態を把握しようという世界的な動きがある^{1,2)}。その中で医薬品は医療、畜産分野で大量かつ広範囲に使用されている化学物質であり、地理的・時期的な制限なく人の使用に付随して環境中に放出され、様々な生理学的作用を持つ物質が多い。そのため、水生生物に対する影響や飲料水を通じた人への健康影響も懸念されている³⁾。近年、欧米を中心として水環境中の医薬品に関する研究に関心が高まり、医薬品が河川、湖沼などの水環境において広く存在していることが明らかとなってきた。

しかし、わが国においては、ようやく一部の機関において環境中の医薬品のモニタリング調査が始まったばかりであり、欧米と比較すると環境中の医薬品に対する情報が著しく少ない。わが国でも医薬品は大量に使用されており、使用量の多い医薬品は欧米と同様にわが国の水環境中に存在している可能性が大きいことから、わが国の水環境中にどの程度の医薬品が存在し、どういった影響が考えられるのかを把握する研究が必要と考え、神奈川県近郊の河川における医薬品のモニタリングを行い、検出濃度における環境影響評価を試みた。

2. 分析方法の検討

わが国で使用されている医薬品から目的物質を選択し、それらの一斉分析法についての検討結果を述べた。固相抽出法、液体クロマトグラフィー質量分析機器による測定パラメーターの最適化、回収率や分析精度の改善について述べた。

分析対象物質は、人用医薬品；カルバマゼピン（以下CMP）、プロプラノロール（以下PPNL）、イブプロフェン（以下IBP）、合成抗菌剤；スルファジメトキシ（SDTN）、スルファメトキサゾール（SMZL）、抗生物質；テトラサイクリン（TC）、オキシテトラサイクリン

（OTC）、クロルテトラサイクリン（CTC）、タイロシン（TYL）とした。

固相抽出法を用い、メタノールで溶出して濃縮した素抽出液を分析サンプル溶媒とし、LC/MS及びLC/MS/MSで測定した。CMP、IBP、SDTN、SMZLは内部標準法で、それ以外の物質は標準添加法で計算することとした。

環境サンプルにおいても良好な回収率が得られ、精度の高い分析方法を確立した。

3. わが国の水環境における医薬品の存在

都市河川（鶴見川、多摩川）と郊外を流れる河川（金目川）で、河川水と下水処理場放流水、農業排水中の医薬品を分析し、また、畜産排水処理プラントにおいて抗生物質を分析し、抗生物質の処理過程における消長を調査した。諸外国で報告されている濃度レベルと本研究で得られた知見とを比較し、日本における環境中医薬品の現状を把握した。

神奈川県近郊の河川において、人用、動物用医薬品がng/Lから $\mu\text{g/L}$ レベルで存在していることが明らかとなった。人用医薬品であるCMPとPPNLは、下水処理場放流水中の濃度が河川水よりも高く、人用医薬品は下水処理場を通じて河川へ排出されていることが明らかとなった。しかし、下水道が普及していない地域を流域に含む金目川においてもこれらの物質が検出され、個々の家庭の浄化槽からの医薬品の排出も考えられた。

多摩川・鶴見川で検出されたサルファ剤は人に使用されたものである可能性が大きい。金目川の農業排水の多く含む採水地点からも多摩川・鶴見川で検出された濃度と比較して約2～5倍高い濃度で検出され、金目川で検出されたサルファ剤は畜産由来のものであることが推測された。

畜産で多く使用される抗生物質も金目川では高い頻度で検出され、特に農業用水路の水において高濃度で検出されたことから、金目川で検出された抗生物質は畜産排水の影響を強く受けていることが示唆された。都市河川である多摩川・鶴見川と農業排水を多く含む金目川では医薬品の検出傾向が違ふことが明らかとなった。

また、畜産排水処理プラントにおいて動物に使用している抗生物質が排水中に検出されたことにより、畜産で使用する医薬品が畜産排水中に存在することが明らかとなった。水量の少ない河川において、畜産排水の放流時間に一時的に抗生物質が高濃度となる可能性が示唆され、今後水生生物への影響を調査する必要があると考えられた。特に、抗生物質は細菌に対して強い生理活性を持っている。河川中の細菌叢に対する毒性影響や、薬剤耐性などの影響も示唆される結果となった。

本研究の検出結果と諸外国の報告値を比較したところ¹²⁾、下水処理場放流水と河川水中の人間用医薬品濃度は本研究と比較すると高い傾向が見られた。医薬品の使用量や、ヨーロッパにおいては既に水道水中に人間用医薬品が存在していることが原因と考えられた。抗生物質や合成抗菌剤についての濃度報告は人間用医薬品と比較すると少なかった。しかし、本研究の農業排水路で取水したサンプル中の抗生物質濃度はアメリカの報告²⁾よりも高い濃度を示したときもあり、医薬品の中では、畜産由来の抗生物質や合成抗菌剤の影響を特に考慮すべきだと考えられた。

4. 環境中の医薬品の生態毒性評価

本研究の対象物質についての生態毒性試験結果から初期リスク評価で使用される不確実性係数³⁾を用いて推算した環境中予測無影響濃度（以下 PNEC）と本研究で得られた環境中濃度、諸外国で報告されている環境中濃度と簡単に比較し、本研究対象地域で検出された対象物質の濃度レベルにおける水生生物への生態毒性について考察した。

藻類がどの化合物においても比較的感受性が高い傾向が見られた。人間用医薬品において、CMP は枝角類の感受性が高く、PPNL は枝角類、藻類、メダカの感受性が高かった。IBP は、CMP と PPNL と比較するとどの試験対象種においても感受性は低かった。SMZL は藻類とウキクサで感受性が高く、SDTN はウキクサで感受性が高かった。TC 系抗生物質は物質の違いによらず同一対象種における毒性がほぼ同レベルであり、藻類、ウキクサの感受性が高かった。TYL も藻類とウキクサの感受性が高かった。

本研究の対象地域のうち、下水処理場放流水や都市河川水において水生生物の PNEC を上回ったものは PPNL、SMZL であった。郊外の河川水において水生生物の PNEC を上回ったものは SMZL、TYL、TC、OTC、CTC であり、農業排水においては SMZL、TYL、OTC であった。また、畜産排水処理プラントにおいて、農場で飼料添加として使用されている CTC が活性汚泥細菌の PNEC を大幅に上回る濃度で検出されており、活性汚泥処理に対する影響も懸念された。本研究で得られた濃度は既報の生態毒性試験結果から推算した PNEC を上回る地点や時期があり、特に畜産排水由来の抗生物質、合成抗菌剤による水生生物への影響が懸念された。このように、本研究で得られた濃度は既報の生態毒性試験結果から推測した PNEC を上回る地点や時期があり、本研究の対象地域において、特に畜産排水の多く流入する水環境において生態毒性影響が懸念される結果となった。

5. 水環境中の薬剤耐性大腸菌の調査

本研究の対象地域における抗生物質の影響を調査する

ため、化学分析と同時に河川水中の薬剤耐性大腸菌について調査した。

金目川水系の河川と都市河川である鶴見川と多摩川では、分離された大腸菌株の薬剤感受性が異なる傾向がみられた。金目川水系から分離された大腸菌株は TC、SMZL、アンピシリン（以下 ABPC）に特異的に薬剤耐性を持っていた。鶴見川と多摩川から分離された大腸菌は、TC、SMZT、ABPC とセファロsporin 系抗生物質に耐性がある傾向がみられ、実験に用いた 9 薬剤中 6 薬剤に耐性をもつ大腸菌もあった。抗菌力の強いレボフロキサシンやゲンタマイシンに耐性を示す株は 4-6 剤耐性であることが多かった。

農林水産省によって健康家畜の薬剤感受性調査結果⁴⁾と金目川の薬剤耐性大腸菌の検出傾向が類似していたことと、厚生労働省によって行われている院内感染対策サーベイランスの結果⁵⁾と多摩川と鶴見川で分離された大腸菌株の薬剤耐性傾向が類似していることから、畜産排水の流入する金目川水系の河川から分離した大腸菌株が家畜由来であり、都市河川である鶴見川と多摩川から分離された大腸菌株が人由来であることが示唆された。畜産排水の多く流入する河川において抗生物質が高濃度で検出され薬剤耐性菌も多く検出される傾向が見られたが、本研究で対象とした抗生物質濃度とそれに対する薬剤耐性菌割合との相関は見られなかった。環境水中に残留する抗生物質や合成抗菌剤が水環境の細菌叢にどのような影響を及ぼすのかについては、大腸菌のみでなく環境水中の細菌などについても調査していく必要があり、また、分子生物学的手法を用いて耐性遺伝子の伝播経路を調査していく必要がある。

6. まとめ

本研究において、現在報告がほとんどなかったわが国の水環境における医薬品の存在を明らかにすることができた。医薬品の生態毒性影響は、畜産農家の多い地域における河川や、畜産排水処理プラントにおける活性汚泥細菌への影響が懸念された。また、薬剤耐性菌も河川水中から分離され、畜産排水由来の薬剤耐性菌が農業地域の水環境中に多いことが明らかとなった。

参考文献

- [1] T. A. Ternes: Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers, *Water Research*, 32, pp.3245-3260, 1998.
- [2] D. W. Kolpin: Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: A national reconnaissance, *Environmental Science and Technology*, 36, pp.1202-1211. 2002.
- [3] B. Ferrari: Environmental risk assessment of six human pharmaceuticals: Are the current environmental risk assessment procedures sufficient for the protection of the aquatic environment?, *Environmental Toxicology and Chemistry*, 23, pp.1344-1354, 2004.
- [4] 農林水産省動物医薬品検査所 <http://www.nval.go.jp/taisei/15taisei/H115.htm>, 動物用抗菌剤の薬剤耐性菌対策について, 2003.
- [5] 国立感染症研究所感染症 <http://www.spc-svr.jp/janis/idsc>, 院内感染対策サーベイランス季報, 2001.