

環境省地球環境保全等試験研究費（公害防止等に係るもの） 水道水源等における生理活性物質の測定と制御に関する研究

担当機関 厚生労働省 健康局 水道課
厚生労働省 国立保健医療科学院 水道工学部
厚生労働省 国立医薬品食品衛生研究所 環境衛生化学部
(研究代表者 国立保健医療科学院 水道工学部長 国包 章一)

重点強化事項 水環境 研究期間 平成16年度～平成18年度

研究の背景と目的

90年代以降の欧米諸国において、主に医療用ないし畜産用の医薬品やその代謝物を起源とする生理活性を有する化学物質が水環境中から検出されている。これらの環境中における存在濃度は極わずかである事が想定されるが、薬効としてヒトの神経系や代謝系など恒常性に影響を及ぼす物質が含まれるため、その環境中における挙動や人体への影響について関心が寄せられている。また、特に一部の親水性や難分解性の物質は、通常の浄水処理では除去されず水道水中に残留する可能性がある。このような生理活性物質について、国内の水道水源をはじめとする水環境における汚染の全体像や、浄水過程での挙動、また、効果的な処理方法を明確にすることが必要である。

そこで本研究では、排水等を通じて水道水源に流出し残留する可能性のある生理活性物質（主に医薬品）について、水道水に及ぼす影響の面から調査研究を行うことに主眼を置き、国内生産量や親水性など水環境中への流出性に関わる属性につき情報収集と整理を行い、優先して調査対象とすべき物質を把握すること、国内の水源水域や各種排水を対象として機器分析による高感度分析法により生理活性物質の存在状況を明確にすること、また現在浄水場で行われている通常処理および高度処理における除去性について実験的検討を行い、効果的な浄水処理法や浄水中に残留する可能性を明らかにすることを目的とした。

研究の成果

水道水源において優先して監視すべき生理活性物質の選定

国内で流通している医薬品原体は約2,800種に上る。生産量や物性等の情報を基に、水道水源等での存在可能性の面から優先して取り扱うべき医薬品を選定し、実際の検出状況との比較を行った。国内で使用されている医薬品の中から、既往の文献で実態調査の対象となっている医薬品、食品中の残留基準が定められている動物用医薬品など134種類を調査対象とした。評価項目は、医薬品の生産量、尿中排泄率、水溶性(K_{ow} : オクタノール/水分配係数)、生分解性、浄水処理（通常処理：凝集沈殿、砂ろ過、塩素処理）での除去性、1日最小用量の6項目として、各々の物性情報の収集及び算出を行った。優先順位付けの方法を図1に示す。医薬品の生産量は、文献および製造業者等に対する聞き取り調査から得た。尿中排泄率および1日最小用量は文献および公開データベース等から抽出した。水溶性および生分解性は、米国環境保護庁の公開ソフトウェアであるEpi Suite Ver3.12を用いて算出した。浄水処理による除去性は、国内外の文献を対象に収集を行い、実際の浄水処理に近い条件での除去率の値を抽出した。各評価項目を5段階に評点し、合計値を1日最小用量で除して順位づけした。

表1に優先順位上位17物質を示す。主に中枢神経や循環器官用薬に分類される医薬品が上位に位置している。その中でテトラサイクリン（抗生物質）やジクロフェナク（解熱鎮痛剤）は、既往の文献でも排水や環境水を対象とした実態調査の対象となっており、国内での検出事例もあるが、ハロペリドール（抗精

神病薬) や塩酸ヒドララジン (血圧降下剤) といった医薬品は、実態調査の対象になっていない。これまでに調査対象となった医薬品は、中枢神経用薬や抗生物質など特定の薬効を有する、生産量や生産額が多い、分析方法が確立されている等の理由により選定された面があると考えられる。調査事例はもとより分析法も存在しない一部の物質については、当研究にて分析法の開発を試みたが、水溶性が極めて高い等の理由により固相吸着法の適用が困難であった。使用状況も含めた今後の検討が必要である。

環境試料を対象とした生理活性物質の機器分析法の確立

下水処理場排水や河川水等の水環境中に存在する医薬品の大部分がng/Lオーダーと非常に低濃度であるため、そのモニタリングには適切な抽出法等の前処理法と、高感度かつ高分解能の分析機器の選択が必要となる。固相抽出法による前処理と機器分析 (誘導体化 GC/MS、LC/MS、LC/MS/MS) を中心とした分析法につき既往の文献情報を収集した上、環境試料を対象とした数~数十 ng/L のレベルまで測定可能な一斉分析法を検討した。最終的に 99 物質 (GC/MS:27 物質、LC/MS:58 物質、LC/MS/MS:25 物質 うち 11 物質は複数の測定法による) を定量下限値 0.2~60ng/L の範囲で分析可能とする条件を確立したが、一部の物質については測定精度上の問題があり、さらなる試験法の精査が課題となった。

水道原水、浄水、河川水および下排水等における生理活性物質の存在実態調査

生理活性物質の排出源と想定される下水処理場流入水等の排水、水道水源である河川水、また浄水場原水、浄水および高度浄水処理の工程水を対象として、上記の機器分析法により生理活性物質の存在状況につき実態調査を行った。当研究における調査結果の概要を表 2 に示す。

大都市域の下水処理場の流入水および放流水からは、調査対象とした 90 物質中 38 物質が検出された。大部分の物質の存在濃度は数十~数百 ng/L の範囲であったが、流入水で特に高濃度であったのはベザフィブラート (抗脂血症剤)、サリチル酸 (解熱鎮痛剤) およびアセトアミノフェン (解熱鎮痛剤) であり、各々の検出濃度はいずれも 10 μg/L を超えていた。検出された物質の大部分は下水処理工程で除去されたが、一部は除去率が低く、ベザフィブラートやトリクロサン (抗生物質) 等は下水処理場流入水と同程度の濃度であった。また医療機関の排水からも、下水処理場と同程度あるいは更に高濃度の医薬品が検出され、下水等への主たる排出源の一つであることが示された。

都市河川水として、多摩川、相模川、利根川支流の三河川を対象とした。特に下水処理水が多く流入する多摩川中流域において検出濃度および検出頻度ともに高く、また検出された 40 物質の大部分は下水処理場における調査からも検出されており、これらは主にヒトから排泄されたものが下水処理場を經由して河川水に混入したものと想定された。

国内各地の大都市を給水区域とする浄水場原水および浄水から採取したところ、原水中から 17 年度は 58 物質中 20 物質、18 年度は 60 物質中 25 物質が検出された。検出濃度は都市河川水中より全般に低濃度 (数 ng/L~数百 ng/L オーダー) であり、最大濃度はベザフィブラートの 498ng/L であった。各物質は大部分が浄水処理の過程で除去され、浄水からはほとんど検出されなかった。図 2 に高度浄水処理の過程における除去性の一例を示す。特にオゾン処理および後段の活性炭処理が各物質の除去に有効であることが示された。一方、高度浄水処理を導入していない浄水場の浄水試料を中心に、合計 3 物質 (フェノフィブラート (抗脂血症剤)、ジクロフェナク (解熱鎮痛剤)、カルバマゼピン (抗てんかん剤)) が検出された。検出濃度は 6~30ng/L の範囲であり、原水中の濃度と同程度あるいはそれ未満であった。以上は各年度の冬季 1 回の測定による結果であるため、今後検体数や回数を増やして継続調査を行う必要があると考えられる。

浄水処理における生理活性物質の制御方法

浄水処理の中で農薬等の微量化学物質の除去に用いられている粉末活性炭処理、また基本的な浄水処理である凝集沈殿処理や塩素処理による除去性につき実験的検討を行った。

粉末活性炭処理では、超純水に溶解した標準試薬の混合試料(各 $100 \mu\text{g/L}$)に粉末活性炭を 8.6mg/L となるよう添加後、暗所で最長 24 時間攪拌した。中性医薬品の除去率が高かったものの、その他の一部は吸着競合の影響を強く受け、接触時間 3 時間後の除去率は 60%程度に留まった。従って天然有機物等の共存物質が存在する実際の水道原水では、親水性の高い物質は除去率が低下する可能性が示唆された。

塩素処理では、生理活性物質の混合試料をリン酸緩衝液で pH7.2 に調整し、有効塩素濃度 1mg/L となるよう次亜塩素酸ナトリウムを添加した後、直ちに密封、遮光し攪拌を行った。図 3 に示すように、塩素接触による反応特性から、①24 時間後の残存率が 80%以上、②24 時間後の残存率が 30%以下まで減少、③1 時間後に不検出に分類された。一部の生理活性物質は塩素による酸化反応を受けやすい構造を有していると考えられる。また特定の物質について、粉末活性炭処理後に塩素処理を行うと、一旦吸着した物質が脱着する現象が観察された(図 4)。塩素処理単独、あるいは塩素処理と粉末活性炭との組み合わせ処理等における生理活性物質の挙動を把握する必要があると示された。

凝集沈殿処理では、混合試料に濁度が 13.5 度となるようカオリンを添加し、凝集剤として PAC を $0\sim 5\text{mg-Al/L}$ 添加後、ジャーテスターにより 120rpm で 5 分間、 40rpm で 25 分間攪拌した。濁度が十分低下した条件下においても医薬品の残留濃度はほとんど変化せず、凝集沈殿処理では全く除去されなかった。これら医薬品 9 種は比較的疎水性が高い物質であるため、他の物質についても凝集沈殿処理による除去は困難であると推測された。

水環境に含まれる生理活性物質のヒトによる摂取量の推定

下水処理水中の生理活性物質の存在濃度に基づき、医薬品としての最小用量(医薬品の添付文章に記載されている 1 日最小用量)を参照値として、ヒトによる水道を介しての生理活性物質の摂取量を評価した。環境水中の濃度は実態調査結果を参考に放流水の濃度の $1/10$ とした。また各生理活性物質が水環境や浄水処理において全く除去されないと仮定した。ヒトの体重は 50kg 、水の一日飲用量は 2L とした。

結果を表 3 に示す。1 日最小用量に対する 1 年間に水道水から摂取される最大推定摂取量の割合は、テトラサイクリン(抗生物質)の 5.95×10^{-3} が最大であった。また、生涯 70 年間に摂取される生理活性物質の総量としては、テトラサイクリンが 1 日最小用量の 42%、ベザフィブラートが 15%、ジクロフェナクが 9% に相当した。なお、急性経口毒性 LD_{50} が得られた各生理活性物質について、仮に安全係数 1,000 を適用したとしても、最大推定摂取量に対する割合は $3.76 \times 10^{-8} \sim 2.20 \times 10^{-5}$ となり、全般にかなり低いレベルにとどまっていた。

研究のまとめ

排水等を通じて水道水源に流出し、しかも水環境中において残留する可能性のある生理活性物質(主に医薬品等)について、水道水に及ぼす影響の面から調査研究を行った。文献情報や計算により水道水源において優先して監視すべき生理活性物質を選定したところ、国内外において調査事例がない医薬品が含まれており、新たな検討対象として含める必要性が示唆された。環境試料を対象とした機器分析法を検討し、99 物質を分析可能としたが、一部については測定精度上の問題があり、さらなる精度向上が課題となった。国内の水道水源や都市排水における調査により、主に下水や医療排水を起源として河川水や水道原水に流出している実態が明らかとなった。また、大部分は浄水処理の過程で除去されるが、一部は浄水に残留することが明らかとなり、更なる継続調査の必要性が示された。ただし、仮に下水処理水中の $1/10$ の濃度の生理活性物質が水道水に含まれると仮定しても、急性経口毒性 LD_{50} と比較してかなり低いレベルとなった。

$$\left(\text{生産量} \right) \times \left(\text{尿中排泄率} \right) \times \left(\text{水溶性および生分解性} \right) \times \left(\text{浄水処理(通常処理)による除去率} \right)$$

$$\left(\text{1日最小用量} \right)$$

水道水源における監視優先度

図1 水道水源において優先して監視すべき生理活性物質の選定方法

表1 水道水源において監視すべき生理活性物質（優先順位上位17物質）

順位	医薬品	生産量	尿中排泄率	水溶性	生分解性	通常処理除去率	5項目合計	1日最小用量	5項目合計/最小用量
1	ハロペリドール	1	1	2	4	-	8	1	8.0
2	<u>テトラサイクリン</u>	1	1	5	4	1	12	2	6.0
3	塩酸ヒドララジン	2	4	5	3	-	14	3	4.7
3	塩酸エフェドリン	1	5	5	3	-	14	3	4.7
5	<u>ジクロフェナク</u>	2	1	4	4	1	12	3	4.0
5	バルプロ酸ナトリウム	4	4	5	3	-	16	4	4.0
5	<u>カフェイン</u>	3	1	4	3	5	16	4	4.0
5	パンテチン	3	-	5	4	-	12	3	4.0
5	フロセミド	1	5	3	3	-	12	3	4.0
5	マレイン酸クロルフェニラミン	-	-	5	3	-	8	2	4.0
11	<u>アセトアミノフェン</u>	4	1	4	3	3	15	4	3.8
11	<u>ケトプロフェン</u>	3	1	3	3	5	15	4	3.8
11	<u>スルピリド</u>	3	5	4	3	-	15	4	3.8
11	<u>スルピリン</u>	3	4	5	3	-	15	4	3.8
15	ソタロール	-	4	4	3	-	11	3	3.7
16	<u>ベザフィブラート</u>	-	4	2	3	5	14	4	3.5
16	<u>レボフロキサシン</u>	-	5	5	4	-	14	4	3.5

※下線は国内での水環境中での調査事例がある物質、うち太字は本研究班でも分析法の検討や実態調査を実施

表2 水道水源等における生理活性物質の汚染実態調査結果(平成16~18年度)

調査対象	調査時期	地点	回数	調査物質数	検出物質数	検出率	最大濃度	最大濃度検出物質	
						[%]	[ng/L]		
<下水・排水>									
下水処理場流入水①	H17.1~3 H18.12~19.2		6	5	(H17)11 (H18)15	71	13,800	ベザフィブラート	
下水処理場流入水②	H16.10~17.3		6	6	81	33	16,900	サリチル酸	
下水処理場放流水①	H17.1~3 H18.12~19.2		6	5	(H17)11 (H18)15	68	12,700	ベザフィブラート	
下水処理場放流水②	H16.10~17.3		6	6	81	30	1,210	ジフェンヒドラミン	
医療系排水	H17.1		5	1	20	10	28	8,000	アセトアミノフェン
<河川水>									
多摩川中流域①	H17.1~3		1	5	11	10	88	1,070	メフェナム酸
多摩川中流域②	H18.12~19.2		1	3	15	9	47	156	カルバマゼピン
多摩川中流域③	H16.1~17.3		1	30	81	35	77	750	ベザフィブラート
多摩川中流域+支流	H16.12		8	1	81	28	34	227	ベザフィブラート
相模川水系	H17.8		6	1	18	5	18	56.0	イオパミドール
利根川支流	H17.11, 18.2		7	2	21	11	33	557	ベザフィブラート
<浄水場原水>									
表流水系原水	H18.2, H19.1		6	2	(H18)58 (H19)60	20.3	498	ベザフィブラート	
地下水系原水	H19.1		1	1	60	2	5.0	51.6	カルバマゼピン
<浄水場浄水 工程水>									
表流水系浄水	H18.2, H19.1		6	2	(H18)58 (H19)60	1.1	30.5	フェノフィブラート	
地下水系浄水	H19.1		1	1	60	2	3.3	24.8	カルバマゼピン
高度浄水処理工程	H19.1		7	1	60	24	12.6	-	-

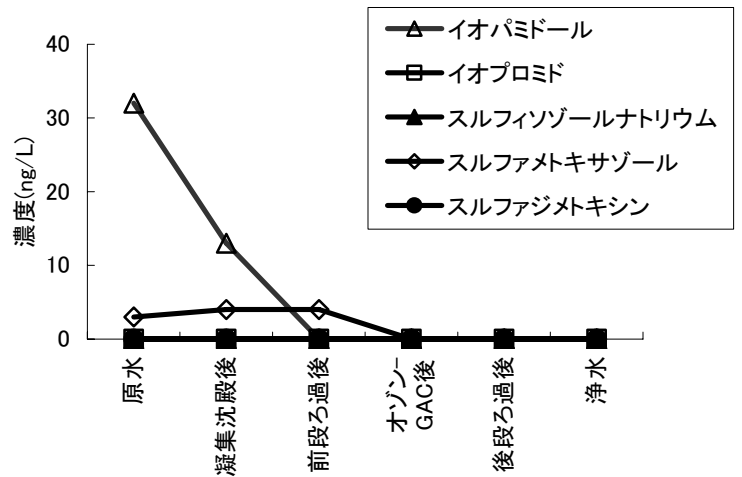
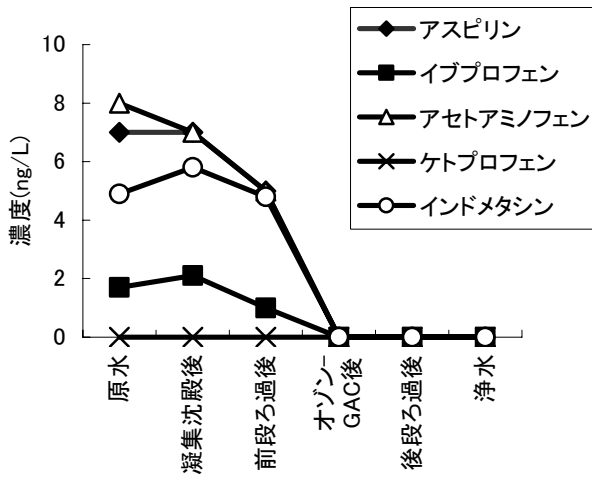


図2 高度浄水処理過程における生理活性物質の除去性

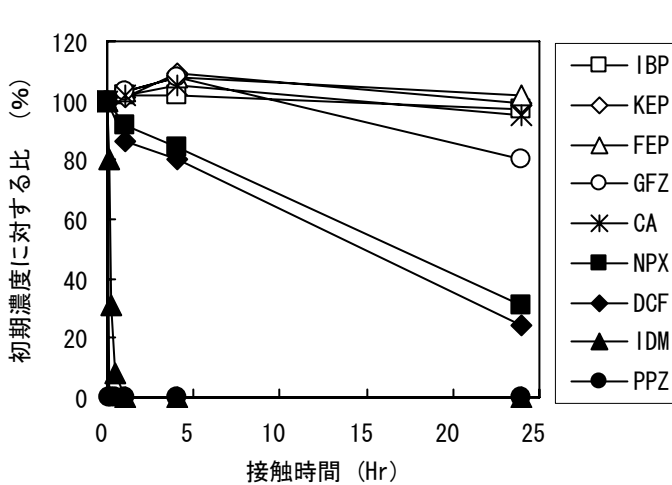


図3 生理活性物質の塩素反応性

IBP: イブプロフェン KEP: ケトプロフェン FEP: フェノプロフェン
 GFZ: ゲンフィプロジル CA:クロフィブリック酸 NPX: ナプロキセン
 DCF:ジクロフェナク IDM: インドメタシン PPZ: プロピフェナゾン

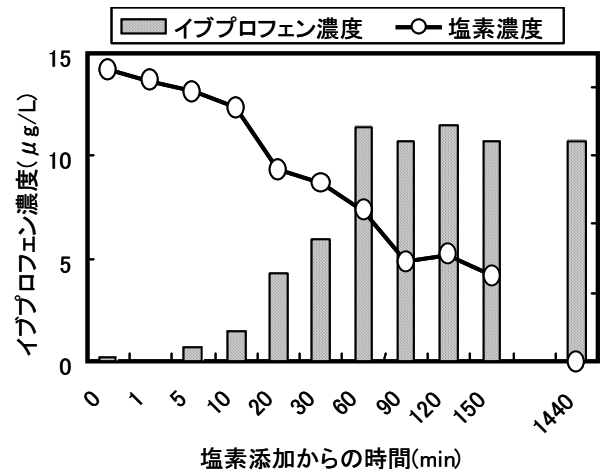


図4 粉末活性炭吸着後の塩素処理によるイブプロフェンの脱着状況

表3 下水処理水中に含まれる生理活性物質のヒトによる摂取量の推定

	下水処理水中の最高検出濃度 (ng/L)	1日最小用量 (mg) ^{*2}	1日最小用量に対する水道水を通じての最大推定摂取量の割合 ^{*3}			急性経口毒性LD ₅₀ (mg/kg)	LD ₅₀ に対する1日あたり最大推定摂取量の割合 ^{*7}
			1日あたり	1年あたり	70年あたり		
ベザフィブラート	5,950	200	5.95x10 ⁻⁶	2.17x10 ⁻³	0.15	1,082(ラット) ^{*4}	2.20x10 ⁻⁵
フェノフィブラート	60.8	100	1.22x10 ⁻⁷	4.44x10 ⁻⁵	3.11x10 ⁻³	1,600(マウス) ^{*5}	1.52x10 ⁻⁷
クロフィブラート ^{*1}	298	750	7.95x10 ⁻⁸	2.90x10 ⁻⁵	2.03x10 ⁻³	1,650(ラット) ^{*5}	7.22x10 ⁻⁷
テトラサイクリン	407	5	1.63x10 ⁻⁵	5.95x10 ⁻³	0.42	807(ラット) ^{*6}	2.02x10 ⁻⁶
オキシテトラサイクリン	247	-	-	-	-	4,800(ラット) ^{*6}	1.48x10 ⁻⁷
クロロテトラサイクリン	94.0	-	-	-	-	約10,000(ラット) ^{*6}	3.76x10 ⁻⁸
ジクロフェナク	445.5	25	3.56x10 ⁻⁶	1.30x10 ⁻³	0.09	53(ラット) ^{*6}	3.36x10 ⁻⁵
メフェナム酸	4,920	500	1.97x10 ⁻⁶	7.18x10 ⁻⁴	0.05	740(ラット) ^{*6}	2.66x10 ⁻⁵
エテンザミド	2,830	-	-	-	-	1,160(マウス) ^{*5}	9.75x10 ⁻⁶
カルバマゼピン	674	200	6.74x10 ⁻⁷	2.46x10 ⁻⁴	0.02	1957(ラット) ^{*6}	1.38x10 ⁻⁶

*1 検出濃度はクロフィブリック酸として表示

*2 医療薬 日本医薬品集, (財)日本医薬品情報センター

*3 水道水の濃度は下水処理水の1/10とした

*4 Sigma-Aldrich Corp., Material Safety Data Sheet

*5 The Merck Index, 14th Ed., 2006

*6 Dictionary of Organic Compounds (<http://www.chemnetbase.com>)

*7 種差、固体差などに係る安全係数として1,000を考慮した

研究発表

発表題名	掲載法/学会等	発表年月	発表者
(誌上発表)			
・ Removal of ionic and non-ionic pharmaceuticals using granular activated carbon	大韓環境工學會誌 28 卷 11 号	18.11	Oh, Kagawa, Urase, Simazaki, Kunikane
・ 水道水源等の医薬品による汚染とその制御	かんきょう 32 卷 1 号	19.1	島崎、西村、国包
・ 粒状活性炭による医薬品類の除去特性	用水と廃水 49 卷 4 号	19.4	浦瀬、呉、香川、島崎、国包
(口頭発表)			
・ LC-MS/MS を用いた水道原水中医薬品の実態把握	第 7 回環境ホルモン学会	16.10	久保田、田原、清水、徳永、西村
・ 河川水中のアレルギー治療薬のモニタリング	第 39 回日本水環境学会年会	17.3	鈴木、宇佐美、永山
・ 水道水源において優先して監視すべき医薬品の選定に関する研究	第 56 回全国水道研究発表会	17.5	平松、浅見、島崎、国包
・ 都市域における下水処理場流入水および放流水中医薬品の存在実態	第 14 回環境化学討論会	17.6	久保田、田原、清水、徳永、西村
・ 河川水から検出される医薬品の下水処理場での実態	第 40 回日本水環境学会年会	18.3	鈴木、宇佐美、永山
・ 塩素処理および凝集沈殿処理における医薬品の処理性	第 57 回全国水道研究発表会	18.5	藤原、眞鍋、松田、島崎、浅見、国包
・ 都市域における水環境中 PPCPs のモニタリングと塩素暴露による処理性	第 12 回バイオアッセイ研究会・日本環境毒性学会合同研究発表会	18.9	久保田、鈴木、田原、清水、徳永、西村
・ Removal of pharmaceuticals through continuous operation of column filled with fresh and aged granular activated carbons	The 7th International Symposium on Water Supply Technology	18.11	Oh, Kagawa, Urase, Kasuga, Simazaki, Kunikane
・ LC-MS/MS を用いた水環境中 PPCPs の実態及び塩素暴露による挙動評価	第 41 回日本水環境学会年会	19.3	久保田、鈴木、田原、清水、徳永、西村
・ 河川水中の非ステロイド系消炎鎮痛剤ナプロキセンの存在と挙動	第 16 回環境化学討論会	19.6	鈴木、宇佐美、永山、久保田、西村
・ 水道水源等における医薬品の存在状況と浄水処理による制御	京都大学環境衛生工学研究会第 29 回シンポジウム	19.7	島崎
・ Occurrence of PPCPs in Aquatic Ecosystem in Japan and Influence of Chlorination on PPCPs	SETAC North America 28th Annual Meeting	19.11	Kubota, Suzuki, Tahara, Shimizu, Tokunaga, Seki, Nishimura
(他 18 篇)			

工業所有権

(該当なし)