

札幌市内河川水及び下水放流水中の医薬品等調査結果について

中島純夫 南部佳弘 柏原 守 矢野公一

要 旨

近年、環境水中での医薬品の検出例が報告されているが、札幌市内の河川、下水放流水を対象に試料を固相抽出し、GC/MS 及び LC/MS/MS での測定条件を検討した。精製水での添加回収率が 70~120%の範囲であり、定量下限等その他の測定条件が評価に値すると判断された医薬品類 33 種について調査した結果、主に下水処理場放流水と下水放流口下流河川水から 24 種の医薬品が 5ng/L ~ 1.7 µg/L レベルで検出された。

1. はじめに

環境水中の医薬品研究は、わが国においてもこの数年で医薬品についての研究が進み、アスピリン等の解熱鎮痛剤、トリクロサン等の殺菌剤、鎮痒剤クロタミトン、昆虫忌避剤 N,N-ジエチルトルアミド等が下水処理水や河川水中での検出例が多数報告されている¹⁾。医薬品のなかでも生分解性が低く、下水処理過程で除去されにくいものは、河川でも安定で、排出負荷量は人口や人口密度に比例する傾向がある

との報告がある。北海道内で医療機関が最も集中していると考えられる本市環境水中の医薬品濃度の報告例は無い。今回、人用に大量使用されている医薬品や一部の動物用医薬品について水試料中の測定法の検討を行うとともに、平成 21 年 3 月 9 日(月)~11 日(水)の 3 日間、市内河川 27 地点及び水再生プラザ放流水 12 試料を採取し、人用・動物用医薬品の測定を行った。

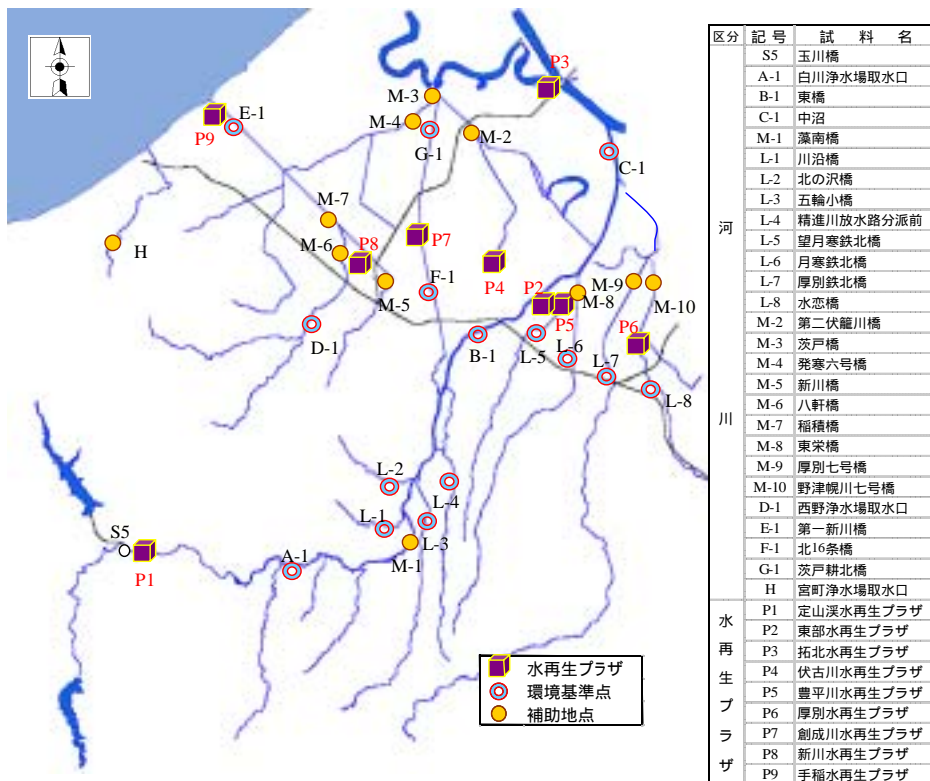


図1 河川採水地点、水再生プラザ位置図

2. 調査地点

河川調査地点は、本市河川の環境基準点 15 地点及び環境基準補助地点 11 地点に加え、市内で唯一の水道水源上流に位置する定山溪水再生プラザ（下水処理場）放流口上流に位置する補助地点の玉川橋を加えた 27 地点とした。河川調査地点には、上水道の取水地点 3 地点が含まれている。下水処理場（現水再生プラザ）放流水は、茨戸水再生プラザ（石狩市）以外の 9 水再生プラザ 12 試料を採取した（図 1）。

3. 対象医薬品

対象医薬品選定は、従来から調査が行われている人用医薬品で他の調査で検出率が高いもの（クロ

タミトン、チモール、カルバマゼピン等）、動物用医薬品で過去の検出率が高いもの（スルファピリジン等）、生体影響の懸念があるもの（メフェナム酸、ジソピラミド等）に加え、～以外の大量使用医薬品（平成 14 年度国内売上高 100 億円以上）で標準品入手が容易なもの²⁾等で、標準品の入手が容易な医薬品 43 を測定対象とした。

4. 現場測定項目

試料採取地点が市内の広域に及ぶため試料採取は、平成 21 年 3 月 9～11 日の 3 日間で実施した。河川水採取地点によっては、融雪や降雨の影響による希釈の影響や透視度の低下も考えられた（表 1）。

表 1 現場測定項目等

区分	記号	試料名	河川名・ 放流河川名	試料採取 日	時刻	天候	採水 位置	水 温 ()	透視度 (cm)	備 考	
河	S5	玉川橋	豊平川	3月9日	10:45	晴	流心	5.5	>30	定山溪水再生プラザ上流	
	A-1	白川浄水場取水口	豊平川	3月9日	10:00	晴	流心	3.0	>30	上水道取水地点	
	B-1	東橋	豊平川	3月9日	13:00	晴	流心	5.5	>30		
	C-1	中沼	豊平川	3月9日	14:35	晴	左岸	4.5	>30	豊平川最下流	
	M-1	藻南橋	豊平川	3月9日	9:35	曇	流心	1.0	>30		
	L-1	川沿橋	南の沢川	3月9日	9:25	曇	流心	2.5	>30		
	L-2	北の沢橋	北の沢川	3月9日	9:10	曇	流心	1.0	>30		
	L-3	五輪小橋	真駒内川	3月9日	9:00	曇	流心	0.5	>30		
	L-4	精進川放水路分派前	精進川	3月9日	12:30	晴	流心	6.0	>30		
	L-5	望月寒鉄北橋	望月寒川	3月10日	9:45	曇	流心	0.5	2		
川	L-6	月寒鉄北橋	月寒川	3月10日	9:56	曇	流心	3.0	28		
	L-7	厚別鉄北橋	厚別川	3月10日	10:00	曇	流心	4.0	>30		
	L-8	水恋橋	野津幌川	3月10日	10:25	曇	流心	3.5	>30		
	M-2	第二伏籠川橋	伏籠川	3月10日	13:30	小雨	流心	4.5	>30	伏古川水再生プラザ下流	
	M-3	茨戸橋	茨戸川	3月10日	13:45	小雨	流心	6.5	>30		
	M-4	発寒六号橋	発寒川	3月10日	14:05	小雨	流心	4.0	>30	東屯田川経由で下水放流水流入	
	M-5	新川橋	琴似川	3月11日	10:00	曇	流心	1.5	>30		
	M-6	八軒橋	琴似発寒川	3月11日	10:10	曇	流心	1.0	>30		
	M-7	稲積橋	新川	3月11日	10:25	雪	流心	3.0	>30	新川水再生プラザ下流	
	M-8	東栄橋	月寒川	3月9日	13:45	曇	流心	9.5	>30	豊平川水再生プラザ下流	
水	M-9	厚別七号橋	厚別川	3月9日	15:20	曇	流心	6.0	>30		
	M-10	野津幌川七号橋	野津幌川	3月9日	15:30	曇	流心	8.0	24	厚別水再生プラザ下流	
	D-1	西野浄水場取水口	琴似発寒川	3月11日	12:50	曇	左岸	1.5	>30	上水道取水地点	
	E-1	第一新川橋	新川	3月11日	10:40	雪	流心	3.0	>30	新川水再生プラザ下流	
	F-1	北16条橋	創成川	3月10日	15:15	小雨	流心	9.0	>30		
	G-1	茨戸耕北橋	創成川	3月10日	13:55	小雨	流心	3.5	>30		
	H	宮町浄水場取水口	星置川	3月11日	12:20	曇	流心	0.5	>30	上水道取水地点	
	下 水 処 理 場 放 流 水	P1	定山溪水再生プラザ	豊平川	3月9日	10:30			28.5	>30	
		P2	東部水再生プラザ	豊平川	3月9日	14:00			16.0	>30	
		P3	拓北水再生プラザ	石狩川	3月9日	14:55			10.5	>30	
P4		伏古川水再生プラザ	伏古川	3月10日	13:05			9.5	>30		
P5		豊平川水再生プラザ第1放流口	月寒川	3月10日	10:15			10.5	>30		
P5		豊平川水再生プラザ第2放流口	月寒川	3月10日	10:10			9.5	>30		
P6		厚別水再生プラザ	厚別川	3月10日	10:40			12.0	>30		
P7		創成川水再生プラザ第1放流口	創成川	3月10日	14:50			10.2	>30		
P7		創成川水再生プラザ第2放流口	創成川	3月10日	14:40			10.2	>30		
P8	新川水再生プラザ第1放流口	新川	3月10日	15:40			11.5	>30			
	新川水再生プラザ第2放流口	新川	3月10日	15:45			11.5	>30			
P9	手稲水再生プラザ	新川	3月11日	11:05			8.5	>30			

5. 測定方法

5-1 試薬

メタノール：LC/MS用、アセトニトリル：LC/MS用

ギ酸：LC/MS用、酢酸アンモニウム：特級

精製水：超純水製造装置 (Milli-Q、ミリポア社製) により製造された水

固相カートリッジ: Waters社製 SepPAK-C₁₈ Plus、OASYS - HLB Plus

5-2 測定フロー

医薬品は、化学的構造が様々であり、logPow等の物理化学的性質も異なるため、あらゆる種類の医薬品を全て同時に測定可能な条件や機器は無いが、可能な範囲において同時測定可能な条件を検討した。基本的には、固相抽出しLC/MS/MSで測定する方法を検討したが、LC/MS/MSで測定感度が不十分なチモール等6物質については、SepPAK tC18で固相抽出後、ジクロロメタンで溶出し、BSTFAを用いてトリメチルシリル化して測定した。トリクロサンについては、誘導体化せずにGC/MSで測定した。他の医薬品につ

いては、ギ酸酸性下でOASYS-HLBで固相抽出後、LC/MS/MS-SRM(ESI, posiあるいはnega)で測定した(図2)。

5-3 測定条件

5-3-1 GC/MS - SIM測定条件

GC/MS - SIM測定条件
 カラム：DB-5MS 長さ30m、内径0.25mm、膜厚0.25μm
 使用機種：Agilent 5973
 注入口温度：250
 カラム温度：50 (2min) - 180 (25 /min) - 300 (15 /min, 2min hold)
 キャリヤーガス流量：He 1mL/min
 インターフェイス温度：280
 試料注入量：2 μL

5-3-2 LC/MS/MS-SRM条件

LC/MS/MS測定条件は、機器に固有のものであり、医薬品は、試料水中あるいは抽出液中での安定性に差があると考えられ、多成分一括測定の必要があるため、必ずしも各医薬品に最適化された条件での測定が可能なわけでは無いが、表3の条件で測定した。Trimethoprimについては、MS/MS測定に最適なプロダクトイオンが検出できず、プレカーサイオンとプロダクトイオンを同じ条件で測定した。

トリクロサンの測定フロー



イブプロフェン等の測定フロー



LC/MS/MS測定対象医薬品の測定フロー

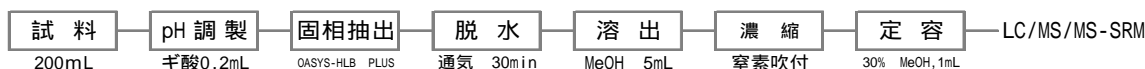


図2 医薬品測定フロー

表2 GC/MS-SIM測定の定量及び参照イオン

医薬品等名称	定量イオン (m/z)	参照イオン (m/z)	備考
Triclosan	288	218	
Ibuprofene	160	120	TMS化体
Naproxene	200	185	TMS化体 (定量はLC/MS/MS)
Ketoprofene	282	73	TMS化体 (定量はLC/MS/MS)
Naphthelene-d8	136		内部標準
Phenanthrene-d10	188		内部標準

LC/MS/MS-SRM測定条件

〔LC条件〕
 使用機種 : Agilent 1200 series
 カラム : L-column2 (ガードカラム付)
 長さ150 mm、内径2.1 mm、粒径3 μm
 移動相A : 0.1% 酢酸 + 10m mol酢酸アンモニウム
 移動相B : アセトニトリル
 0 20min A : 90 B : 10 95
 16 17min A : 5 B : 95
 流量 : 0.2 mL/min
 カラム温度 : 40
 試料注入量 : 5 μL

〔MS条件〕
 使用機種 : Agilent 6410
 ガス温度 : 350
 ガスフロー : 11 L/min
 ネプライザガス : 35 psi
 キャピラリー電圧 : 4000 V
 コリジョンガス : 窒素

表3 LC/MS/MS測定条件

医薬品名	SRM 測定イオン	フラグ メンター 電圧(V)	コリジョン 電圧(V)	ESI 測定 モード
Acetaminofen	152 > 110	100	10	
Ambroxol hydrochloride	379 > 264	100	5	
Amlodipine besilate	294 > 220	100	10	
Bezafibrate	362 > 139	100	30	
Carbamazepine	237 > 194	100	20	
Carvediol	407 > 100	100	20	
Clarithromycin	749 > 590	100	20	
Crotamiton	204 > 134	100	20	
Diclofenac	296 > 250	100	10	
Disopyramide	340 > 239	100	20	
Fliconazol	307 > 238	100	10	
Ifenprodil tertrate	326 > 308	100	20	
Indomethasine	358 > 139	100	20	
ketoprofen	255 > 209	100	15	
Ketotifen fumarate	310 > 96	100	20	
Mefenamicacid	242 > 224	100	10	posi
Naproxene	231 > 185	100	20	
Nicardipine hydrochloride	480 > 315	100	20	
Nicergoline	486 > 454	100	5	
Nicorandil	212 > 79	100	20	
NN-diethyltoluamide	192 > 119	100	20	
Terbinafine hydrochloride	292 > 141	100	30	
Theophylline	181 > 124	100	20	
Ticlopidine hydrochloride	267 > 125	100	40	
Sulfamerazine	265 > 172	100	15	
Sulfamethazine	279 > 186	100	20	
Sulfamethoxazole	254 > 156	100	15	
Sulfapyridine	250 > 184	100	20	
Sulfathiazole	256 > 156	100	10	
Trimethoprim	291 > 291	100	5	
Batamethasone	437 > 361	100	15	nega

6. 添加回収試験結果

環境省の化学物質環境実態調査の分析法開発において添加回収率の許容範囲の目安は 70 ~ 120% である。試料 200mL に医薬品標準品 20ng を添加し、図のフローに従って測定した添加回収率は、全国の調査で検出率の高いアスピリン、チモール等調査対象とした 43 医薬品中 10 物質は、回収率 70% に満たなかったため、今回の報告対象からは、除外した(表 4)。添加回収試験の結果から本報告で測定可能であった医薬品類の用途・効能を表 5 にまとめた。

表4 精製水添加回収試験結果

No.	医薬品名	測定法	回収率 (%)	No.	医薬品名	測定法	回収率 (%)
1	Acetaminofen	LC/MS/MS-SRM(posi)	93.9	23	Lansoprazole	LC/MS/MS-SRM(posi)	0.0
2	Aciclovir	LC/MS/MS-SRM(posi)	11.1	24	L-glutamine	LC/MS/MS-SRM(posi)	0.0
3	Allopurinol	LC/MS/MS-SRM(posi)	3.0	25	N,N-diethyltoluamide	LC/MS/MS-SRM(posi)	70.4
4	Ambroxol hydrochloride	LC/MS/MS-SRM(posi)	78.2	26	Naproxene	GC/MS-SIM (TMS化)	78.1
5	Amlodipine besilate	LC/MS/MS-SRM(posi)	91.4	27	Naproxene	LC/MS/MS-SRM(posi)	96.2
6	Aspirin	LC/MS/MS-SRM(nega)	24	28	Nicardipine hydrochloride	LC/MS/MS-SRM(posi)	103.4
7	Atenolol	LC/MS/MS-SRM(posi)	33.2	29	Nicergoline	LC/MS/MS-SRM(posi)	95.8
8	Betamethazone	LC/MS/MS-SRM(nega)	113.7	30	Nicorandil	LC/MS/MS-SRM(posi)	99.9
9	Bezafibrate	LC/MS/MS-SRM(posi)	96.9	31	Nifedipine	LC/MS/MS-SRM(posi)	17.2
10	Carbamazepine	LC/MS/MS-SRM(posi)	103.4	32	Norfloxacin	LC/MS/MS-SRM(posi)	105.6
11	Carvediol	LC/MS/MS-SRM(posi)	90.7	33	Sulfamerazine	LC/MS/MS-SRM(posi)	86.7
12	Clarithromycin	LC/MS/MS-SRM(posi)	101.5	34	Sulfamethazine	LC/MS/MS-SRM(posi)	86.7
13	Crotamiton	LC/MS/MS-SRM(posi)	63.1	35	Sulfamethoxazole	LC/MS/MS-SRM(posi)	90.8
14	Disopyramide	LC/MS/MS-SRM(posi)	98.8	36	Sulfapyridine	LC/MS/MS-SRM(posi)	81.9
15	Erythromycin	LC/MS/MS-SRM(posi)	6.7	37	Sulfathiazole	LC/MS/MS-SRM(posi)	77.8
16	Famotidine	LC/MS/MS-SRM(posi)	47.7	38	Terbinafine hydrochloride	LC/MS/MS-SRM(posi)	100.2
17	Fliconazol	LC/MS/MS-SRM(posi)	99.1	39	Theophylline	LC/MS/MS-SRM(posi)	95.8
18	Ibuprofen	GC/MS-SIM (TMS化)	64.7	40	Ticlopidine hydrochloride	LC/MS/MS-SRM(posi)	82.2
19	Ifenprodil tertrate	LC/MS/MS-SRM(posi)	100.6	41	Triclosan	GC/MS-SIM (非誘導体)	71.9
20	Ketoprofen	GC/MS-SIM (TMS化)	93.2	42	Trimethoprim	LC/MS/MS-SRM(posi)	103.1
21	Ketoprofen	LC/MS/MS-SRM(posi)	104.7	43	Tymol	GC/MS-SIM (TMS化)	0.8
22	Ketotifen fumarate	LC/MS/MS-SRM(posi)	103.4				

注) 網掛けしたものは、回収率が低いため測定対象から除外した医薬品

表5 報告対象医薬品の効能

用途	医薬品名	効能	
人	アセトアミノフェン Acetaminofen	解熱鎮痛剤	
	塩酸アンブロキシソール Ambroxol hydrochloride	去痰薬、気道潤滑薬	
	ベシル酸アムロジピン Amlodipine besilate	降圧薬 Ca拮抗薬	
	バタメタゾン Batamethasone	副腎皮質ステロイド	
	ベザフィブラート Bezafibrate	高脂血症治療薬 フィブラート系	
	カルバマゼピン Carbamazepine	抗てんかん剤	
	カルベジオール Carvediol	降圧薬 狭心症治療薬	
	クラリスロマイシン Clarithromycin	g陽性菌・マイコプラズマ用剤	
	クロタミトン Crotamiton	鎮痛、鎮痒、収れん、消炎剤	
	ジクロフェナク Diclofenac	不整脈用剤	
	ジソピラミド Disopyramide	不整脈用剤	
	フリコナゾール Fliconazol	抗真菌薬	
	イブプロフェン Ibuprofen	非ステロイド系消炎鎮痛剤	
	酒石酸イフェンプロジール Ifenprodil Tertrate	脳梗塞後遺症、脳出血後遺症に伴うめまいの改善	
	インドメタシン Indomethasine	解熱鎮痛剤	
	ケトプロフェン ketoprofen	鎮痛、鎮痒、消炎剤	
	フマル酸ケトチフェン Ketotifen fumarate	抗アレルギー薬	
用	メフェナム酸 Mefenamicacid	解熱鎮痛剤	
	ナプロキセン Naproxene	鎮痛、解熱、抗炎症薬	
	塩酸ニカルジピン Nicardipine hydrochloride	降圧薬	
	ニセルゴリン Nicergoline	脳循環・代謝改善剤	
	ニコランジール Nicorandil	狭心症治療薬	
	N,N-ジエチルトルアミド NN-diethyltoluamide	昆虫忌避剤製剤原料	
	塩酸テルビナフィン Terbinafine hydrochloride	深在性・表在性抗真菌薬	
	テオフィリン Theophylline	気管支拡張薬	
	塩酸チクロピジン Ticlopidine hydrochloride	抗血栓薬 抗血小板薬	
	トリクロサン Triclosan	抗菌剤	
	動	スルファメラジン Sulfamerazine	合成抗菌剤(牛:肺炎、気管支炎、豚:細菌性下痢症、鶏:コクシジウム病)
		スルファメタジン Sulfamethazine	合成抗菌剤(豚、成長促進剤)
		スルファメトキサゾール Sulfamethoxazole	合成抗菌剤(g陽性及び陰性菌、トリメトプリムと併用、豚)
		スルファピリジン Sulfapyridine	合成抗菌剤(牛:肺炎、気管支炎 豚:細菌性下痢症、鶏:コクシジウム病)
		スルファチアゾール Sulfathiazole	合成抗菌剤(牛:肺炎、気管支炎、豚:細菌性下痢症、鶏:コクシジウム病) 泌乳期の乳房炎)
	用	トリメトプリム Trimethoprim	合成抗菌剤(サルファ剤と併用 豚:細菌性疾患 鶏:コクシジウム病)

7. 測定結果

7-1 LC/MS/MS-SRM クロマトグラムの例

医薬品混合品標準 10ng/mL 溶液と下水放流口下流の河川調査地点試料 5 μ L 注入時のクロマトグラム

例を図-3 に示した。



a) ESI (posi) 測定医薬品10ng/mLのSRM(posit)クロマトグラム

b) 下水処理場放流口下流河川 M-8東栄橋 のSRM(posit)クロマトグラム

図3 LC/MS/MSによる標準品と下水放流口下流地点のSRMクロマトグラム

8. 考察

表6-1~3、表7によると、測定可能であった33医薬品中24医薬品(人用20、動物用4)が、ng/L(ppb)から $\mu\text{g/L}$ (ppb)レベルで検出された。また、下水処理場放流口の上流域に比較し下流域で医薬品の検出率が高くなっており、河川水中の医薬品の大部分は、下水放流口水に起因すると考えられた。しかし、下水放流口後の河川に比較し検出濃度は低いが、ベザフィブラート、N,N-ジエチルトルアミド、テオフィリンについては、下水道放流口の上流河川でも検出率が高い。N,N-ジエチルトルアミドは、昆虫忌避剤であり、他都市においても検出率が高く、使用形態が他の医薬品と異なり下水経由以外の系統からの混入が予想され、さらには、LC/MS/MSで非常に高感度な測定が可能であることも検出率の高い原因であると考えられる。ベザフィブラートとテオフィリンについては、報告例が少なく、今後も調査が必要と考えられる。また、テオフィリンはアルカロイドであるから自然由来である可能性がある。

本市の水道水源3地点の試料からは、低濃度であるが、昆虫忌避剤のN,N-ジエチルトルアミドが全地点から $0.005\sim 0.018\mu\text{g/L}$ ($5\sim 18\text{ng/L}$)検出された。また、西野浄水場取水口試料から抗てんかん薬カルバマゼピンが $0.014\mu\text{g/L}$ 、テオフィリンが定量下限値である $0.01\mu\text{g/L}$ 検出された。全国的な調査で検出率の高い抗菌剤クラリスロマイシン、鎮痒剤クロタミトン、解熱鎮痛剤インドメタシン、鎮痛・解熱剤ナプロキセン、N,N-ジエチルトルアミド、殺菌剤トリクロサンは、本調査結果でも下水放流水、下水放流口下流の河川地点で検出率・濃度ともに高いが、全国の検出濃度と大差ないものと考えられる。今回測定とした動物用医薬品は、他都市の例では、畜舎等からの排水に起因する上流域での汚染が報告されているが、本調査結果では、下水放流水や放流口下流河川でスルファメトキサゾール、スルファピリジン、トリメトプリムの合成抗菌剤が検出されており、畜舎等の飼育に起因する以外の混入も考えられる。

9. まとめ

(1) 40種余りの医薬品の測定報を検討し、固相抽出-GC/MS-SIM法、固相抽出-LC/MS/MS法に

より33種の医薬品の測定が可能となった。

- (2) 上水道取水地点3地点を含む札幌市内の河川27地点と茨戸水再生プラザ以外の9水再生プラザ(下水処理場)放流水12試料を採取し、医薬品の測定を行った。
- (3) 測定対象の33医薬品中24医薬品が検出され、下水放流水及び下水放流口下流河川では、ベザフィブラート、クロタミトン、ケトプロフェン、テオオフィリン等の濃度が高く、最大濃度はベザフィブラートの $1.7\mu\text{g/L}$ であった。
- (4) 下水放流口下流河川中の医薬品濃度の殆どは、下水放流水に起因すると考えられた。
- (5) 低濃度ではあるが、昆虫忌避剤N,N-ジエチルトルアミド等が上水道水源から検出された。
- (6) アルカロイドの一種であるテオフィリンについては、下水道放流口の上流河川でも検出率が高いことから自然由来である可能性がある。今後は、関連部局と連携し、今回調査対象以外の医薬品や化粧品類について調査を実施する予定である。

10. 文献

- 1) 用水と廃水 Vol.50 No.7(2008) 特集---医薬品・化粧品類(PPCPs)による水環境汚染
- 2) 人用医薬品 物理・化学的情報集 独立行政法人土木研究所 東和科学(株)