札幌市衛研年報　**49**, 71-77 (2022)

札幌市内の河川における医薬品等生活由来物質の濃度実態調査結果について

東山裕美　　箕岡健輔　　折原智明[*1]　　石田　睦　　山口　亮

1. 緒　　言

国立環境研究所(国環研)が環境問題の解決に資するため、全国環境研協議会の提言を受けて、国環研と複数の地方公共団体環境研究機関等(地環研)とで共同研究(第Ⅱ型共同研究)を実施している。

今回、平成 31 年度から 3 か年計画で実施された「LC-MS/MS による分析を通じた生活由来物質のリスク解明に関する研究」に参加し、札幌市内河川における医薬品等生活由来物質の濃度実態調査を行ったので報告する。

なお、本研究は東京都環境科学研究所を提言機関とし、全 27 地方公共団体環境研究機関等が参加したものである。（北海道、岩手県、宮城県、山形県、埼玉県、千葉県、東京都、神奈川県、静岡県、富山県、石川県、京都府、大阪府、兵庫県、奈良県、和歌山県、岡山県、広島県、福岡県、札幌市、さいたま市、川崎市、名古屋市、大阪市、神戸市、堺市、尼崎市)

2. 方　　法

下水処理水の河川水への影響について知見を得るため、下水処理場の上流と下流にて水試料を夏季・冬季の 2 回採取し、医薬品等 18 物質（スルピリド、トリメトプリム、ケトチフェン、エピナスチン、オルメサルタン、ジフェンヒドラミン、フェキソフェナジン、エリスロマイシン、カルバマゼピン、テルミサルタン、クラリスロマイシン、ロサルタン、イルベサルタン、DEET、クロタミトン、バルサルタン、ジクロフェナク、カンデサルタン）を LC-MS/MS 法により測定した。

なお、当初計画案ではレボフロキサシン（抗菌薬；平成 30 年度エコ調査にて当所が分析法開発）が対象物質に選定されていた。しかし、レボフロキサシンには薬理学的活性が異なるエナンチオマー（(*R*)-オフロキサシン）があり、双方を分離するには一斉分析で使用する逆相 LC では難しいこと、ガラスや金属に吸着する性質を持つことから、参加機関のうち協力の得られたところから試料の提供を受け、札幌市で個別分析を実施することとした。

2-1　調査地点

採水地点は、市内最大級の下水処理場である新川水再生プラザの上流（新川橋　琴似川）と下流（第一新川橋　新川：環境基準点）とした。

採水時点での水質の概要は表 1 のとおりである。

表 1　現場測定項目等

	冬　季		夏　季	
地点名	新川橋	第一新川橋	新川橋	第一新川橋
（河川名）	琴似川	新川	琴似川	新川
採取年月日	R2.2.7		R2.7.28	
採取時刻	10:15	10:50	13:50	14:25
天候	曇	曇	晴	晴
気温(℃)	-1.5	-0.2	27.0	26.8
水温(℃)	1.9	5.3	20.5	23.2
pH	6.9	6.8	7.2	6.9

*1 現　下水道河川局豊平川水処理センター

2-2　試薬

(1)　生活由来物質 18 種

医薬品等 18 種類の分析対象物質の標準物質及びサロゲート用のラベル化体として、国立環境研究所より分与された生活由来物質混合メタノール溶液及びサロゲート混合メタノール溶液を使用した。

試薬は関東化学製のメタノール（LC/MS 用）、アセトン（残留農薬試験用 5000）、ジクロロメタン（残留農薬試験用 5000）、アセトニトリル（LC/MS 用）、2-プロパノール（LC/MS 用）、富士フイルム和光純薬製のギ酸（LC/MS 用）を使用した。

精製水は Milli-Q Advantage Q-POD Element で製造したものを使用した。

(2)　レボフロキサシン及び(*R*)-オフロキサシン

分析対象物質として、東京化成工業製のレボフロキサシン及び Tronto Research Chemicals Inc. 製(*R*)-オフロキサシンを使用した。 また、サロゲート用のラベル化体として Tronto Research Chemicals Inc. 製のレボフロキサシン-d_8 及び(*R*)-オフロキサシン-d_3 を使用した。

試薬は富士フイルム和光純薬製の *t*-ブチルメチルエーテル（高速液体クロマトグラフ用）、エタノール（LC/MS 用）、エチレンジアミン（和光特級）、酢酸（LC/MS 用）、*N,N*-ジメチルホルムアミド(高速液体クロマトグラフ用)、2 mol/L アンモニア・メタノール溶液、ギ酸アンモニウム（和光特級）、ギ酸（LC/MS 用）、関東化学製のアセトン （残留農薬試験用 5000)、メタノール（LC/MS 用）、アセトニトリル（LC/MS 用）、2-プロパノール（LC/MS 用）及びアンモニア水（Ultrapur）を使用した。

精製水は Milli-Q Advantage Q-POD Element で製造したものを使用した。

2-3　分析方法と測定条件

(1)　生活由来物質 18 種

生活由来物質の分析法は次のとおりである。

水試料 200 mL にサロゲート内標準溶液（1 mg/L サロゲート混合溶液）を 10 µL 添加し、あらかじめアセトン 5 mL と精製水でコンディショニングした固相カートリッジ（Oasis HLB Plus）にコンセントレーターを用いて通水（10 mL/min）した。精製水 20 mL 程度で洗浄し、窒素気流で固相カートリッジを乾燥させた後、バックフラッシュ法でメタノール 3 mL、アセトン 3 mL、ジクロロメタン 2 mL を通じて対象物質を溶出させた。窒素吹付けにより乾固直前まで濃縮し、80％メタノールで 1.0 mL までメスアップしたものをシリンジフィルターでろ過し、分析に供した。

各物質分析フロー図を図 1 に、装置及び分析条件を表に示す。

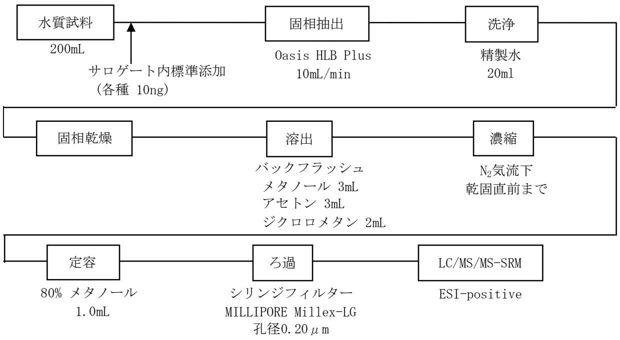

図 1　生活由来物質分析フローチャート

表 2　生活由来物質分析条件

LC: 島津 Nexera X2 カラム：Poroshell HPH(2.1×5.0mm 1.9µm) +Poroshell 120(2.1mm×150mm 4µm) リテンションギャップ: :Poroshell 120(2.1×50mm 4µm) 移動相：A:0.1%ｷﾞ酸/精製水 B:0.1%ｷﾞ酸/MtOH/ACN ※MtOH/ACN（70:30,v/v) 0→4min　(B 2%) 4→12min　(B 2→60%) 12→15min (B 60→95%) 15→17min (B 95→2%) 17→20min (B 2%) 流　量：0.2mL/min 注入量：2µL 注入口洗浄液: 精製水/MetOH/ACN/2-ﾌﾟﾛﾊﾟﾉｰﾙ/ｷﾞ酸 (25:25:25:25:0.1)
MS:Sciex QTRAP4500 カーテンガス　　:20psi

コリジョンガス　　　:6
イオンスプレー電流:4500V
ガス温度　　　　　:550℃
ネブライザガス　　:30psi
ターボガス　　　　:80psi
引き込み電圧　　　:91V
入口電圧　　　　　:10V
出口電圧　　　　　:8V
イオン化法　　　　:ESI-positive
測定モード　　　　:SRM
モニターイオン
　スルピリド
　　定量:*m/z* 342.2>112.1 (CE-35)
　　確認:*m/z* 342.2>214.0 (CE-43)
　トリメトプリム
　　定量:*m/z* 291.1>261.1 (CE-35)
　　確認:*m/z* 291.1>123.0 (CE-33)
　ケトチフェン
　　定量:*m/z* 310.0>96.0 (CE-29)
　　確認:*m/z* 310.0>189.1 (CE-81)
　エピナスチン
　　定量:*m/z* 250.0>193.1 (CE-47)
　　確認:*m/z* 250.0>208.1 (CE-39)
　オルメサルタン
　　定量:*m/z* 447.3>207.1 (CE-35)
　　確認:*m/z* 447.3>429.2 (CE-19)
　ジフェンヒドラミン
　　定量:*m/z* 256.1>167.2 (CE-21)
　　確認:*m/z* 256.1>165.1 (CE-59)
　フェキソフェナジン
　　定量:*m/z* 502.2>466.2 (CE-41)
　　確認:*m/z* 502.2>171.1 (CE-47)
　エリスロマイシン
　　定量:*m/z* 734.4>576.3 (CE-29)
　　確認:*m/z* 734.4>158.0 (CE-37)
　カルバマゼピン
　　定量:*m/z* 237.0>194.1 (CE-27)
　　確認:*m/z* 237.0>179.0 (CE-49)
　テルミサルタン
　　定量:*m/z* 515.2>497.2 (CE-49)
　　確認:*m/z* 515.2>276.1 (CE-61)
　クラリスロマイシン
　　定量:*m/z* 748.4>158.1 (CE-35)
　　確認:*m/z* 748.4>590.4 (CE-27)
　ロサルタン
　　定量:*m/z* 423.2>207.1 (CE-33)
　　確認:*m/z* 423.2>180.1 (CE-57)
　イルベサルタン
　　定量:*m/z* 429.3>207.1 (CE-31)
　　確認:*m/z* 429.3>180.1 (CE-61)
　DEET
　　定量:*m/z* 192.1>119.1 (CE-25)
　　確認:*m/z* 192.1>91.1 (CE-41)
　クロタミトン
　　定量:*m/z* 204.1>136.1 (CE-25)
　　確認:*m/z* 204.1>69.0 (CE-33)
　バルサルタン
　　定量:*m/z* 436.3>235.1 (CE-27)
　　確認:*m/z* 436.3>207.0 (CE-39)
　ジクロフェナク
　　定量:*m/z* 296.0>249.9 (CE-19)
　　確認:*m/z* 296.0>214.0 (CE-51)
　カンデサルタン
　　定量:*m/z* 441.0>263.0 (CE-17)
　　確認:*m/z* 441.0>206.9 (CE-33)
　スルピリド-d_3
　　定量:*m/z* 345.2>112.1 (CE-33)
　オルメサルタン-d_6
　　定量:*m/z* 453.3>207.0 (CE-37)
　ジフェンヒドラミン-d_6
　　定量:*m/z* 262.2>167.1 (CE-21)
　フェキソフェナジン-d_6
　　定量:*m/z* 508.2>472.2 (CE-41)
　エリスロマイシン-^{13}C, d_3
　　定量:*m/z* 738.5>580.4 (CE-29)
　カルバマゼピン-d_8
　　定量:*m/z* 245.1>202.2 (CE-29)
　テルミサルタン-d_7
　　定量:*m/z* 522.2>504.2 (CE-49)
　クラリスロマイシン-^{13}C, d_3
　　定量:*m/z* 752.5>162.2 (CE-35)
　ロサルタン-d_4
　　定量:*m/z* 427.2>211.1 (CE-33)
　イルベサルタン-d_7
　　定量:*m/z* 436.3>207.0 (CE-33)
　DEET-d_6
　　定量:*m/z* 198.1>119.0 (CE-25)
　クロタミトン-d_5
　　定量:*m/z* 209.1>141.1 (CE-27)
　バルサルタン-d_9
　　定量:*m/z* 445.3>235.1 (CE-25)
　ジクロフェナク-d_4
　　定量:*m/z* 300.0>254.0 (CE-19)

(2) レボフロキサシン及び(*R*)-オフロキサシン

レボフロキサシン及び(*R*)-オフロキサシンの分析は、環境省の化学物質環境実態調査の方法等[1,2]に基づいて行った。分析フロー図を図2に、装置及び分析条件を表3に示す。

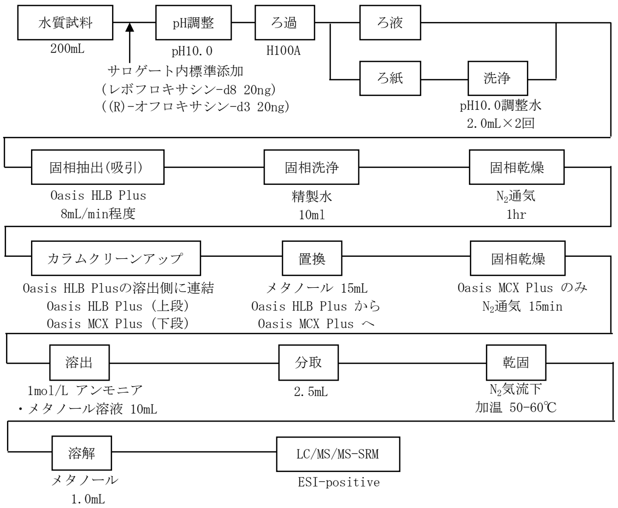

図2 レボフロキサシン分析フローチャート

表3 レボフロキサシン分析条件

LC: 島津 Nexera X2
　カラム：LUX i-Cellulose-5
　　(150×2.0mm 3μm)
　移動相：A:MTBE/EtOH/AcOH
　　(30:70:0.4,v/v/v)
　　B:MTBE/EtOH/EDA
　　(30:70:0.2,v/v/v)
　　0→15min A:B(50:50) (ｱｲｿｸﾗﾃｨｯｸ)
　流　量：0.3mL/min
　注入量：10μL
　注入口洗浄液:
　　精製水/MetOH/ACN/2-ﾌﾟﾛﾊﾟﾉｰﾙ/ｷﾞ酸
　　(25:25:25:25:0.1)

MS:Sciex QTRAP4500
　カーテンガス　:60psi
　コリジョンガス　:8
　イオンスプレー電流:5500V
　ガス温度　:550℃
　ネブライザガス　:40psi
　ターボガス　:60psi
　引き込み電圧　:60V
　入口電圧　:10V
　出口電圧　:12V
　イオン化法　:ESI-positeve
　測定モード　:SRM

モニターイオン
　レボフロキサシン及び(*R*)-オフロキサシン
　　定量:*m/z* 362.1>344.1 (CE-30)
　　確認:*m/z* 362.1>268.1 (CE-50)
　レボフロキサシン-d_8
　　定量:*m/z* 370.1>352.1 (CE-30)
　(*R*)-オフロキサシン-d_3
　　定量:*m/z* 365.1>347.1 (CE-30)

3. 結果と考察

3-1 生活由来物質18種

冬季及び夏季に採取した市内河川検体の測定結果を表4に示す。

多くの物質で、下水処理場上流に比べ下水処理場下流で濃度が顕著に上昇しており、下水処理水が河川環境へ大きな影響を与えていることがうかがえる。なお、下水処理場上流でもスルピリドやフェキソフェナジン、バルサルタンなど数値化する物質が複数存在するが、これは河川上流にある浄化槽等の影響が考えられる。

下水処理場下流では、クラリスロマイシンが冬季/夏季両方、エリスロマイシンが冬季にPNEC(生態に対する無影響濃度予測値)を超える濃度で検出された。特にクラリスロマイシンは、PNEC値20 ng/Lに対して冬季390 ng/L(19.5倍)、夏季でも100 ng/L(5倍)とかなりの高濃度で検出された。

今回の結果では、高血圧症治療薬など冬季/夏季で濃度があまり変わらないものが多かったが、DEET(虫除け)は夏季に、クラリスロマイシン(抗生物質)は冬季において顕著に濃度が上昇した。

3-2 レボフロキサシン及び(*R*)-オフロキサシン

本調査を通じて、21自治体より依頼を受け、全国84地点156検体(札幌市含む)のレボフロキサシン及び(*R*)-オフロキサシンの分別定量解析を実施した。結果を表5-1、5-2に示す。

全検体中、レボフロキサシンのPNEC値(79 ng/L)を超えたのは33検体であり、最高値は720 ng/Lであった。レボフロキサシン濃度は下水処理場上流よりも下流で、夏季よりも冬季で高い傾向があった。

表 4　生活由来物質測定結果　　(ng/L)

		冬季	夏季	PNEC
ｽﾙﾋﾟﾘﾄﾞ	上流	4.3	9.6	＞100,000
	下流	660	540	
ﾄﾘﾒﾄﾌﾟﾘﾑ	上流	ND	ND	1,000
	下流	52	52	
ｹﾄﾁﾌｪﾝ	上流	ND	ND	2,200
	下流	ND	ND	
ｴﾋﾟﾅｽﾁﾝ	上流	ND	4.5	-
	下流	63	68	
ｵﾙﾒｻﾙﾀﾝ	上流	5.5	8.3	-
	下流	330	380	
ｼﾞﾌｪﾝﾋﾄﾞﾗﾐﾝ	上流	3.1	4.0	880
	下流	48	25	
ﾌｪｷｿﾌｪﾅｼﾞﾝ	上流	25	29	300,000
	下流	2000	1400	
ｴﾘｽﾛﾏｲｼﾝ	上流	ND	＜2.5	20
	下流	**38**	19	
ｶﾙﾊﾞﾏｾﾞﾋﾟﾝ	上流	3.4	4.6	250
	下流	61	59	
ﾃﾙﾐｻﾙﾀﾝ	上流	9.3	18	1,600
	下流	580	650	
ｸﾗﾘｽﾛﾏｲｼﾝ	上流	3.3	4.3	20
	下流	**390**	**100**	
ﾛｻﾙﾀﾝ	上流	ND	＜2.5	-
	下流	61	50	
ｲﾙﾍﾞｻﾙﾀﾝ	上流	3.3	4.3	-
	下流	250	250	
DEET	上流	ND	33	5,200
	下流	27	270	
ｸﾛﾀﾐﾄﾝ	上流	8.0	6.5	3,500
	下流	910	660	
ﾊﾞﾙｻﾙﾀﾝ	上流	14	7.2	-
	下流	170	75	
ｼﾞｸﾛﾌｪﾅｸ	上流	ND	ND	1,100
	下流	85	63	
ｶﾝﾃﾞｻﾙﾀﾝ	上流	ND	欠測	＞1,000,000
	下流	ND	欠測	

※**太字**は PNEC（生態に対する無影響濃度予測値）超過

全検体を通し、(*R*)-オフロキサシンは検出されないことが多く、検出された場合でもレボフロキサシン濃度の 1%程度であった。このことから、河川試料中の含有濃度のほぼ全量をレボフロキサシンとみなすことができると考えられる。

4. 結　　語

札幌市内河川において、冬季と夏季の各 1 回、下水処理場の上流と下流の医薬品等生活由来物質 18 種の濃度を測定した。多くの物質で下流側の濃度が顕著に高くなり、下水処理水の河川環境に対する影響が確認された。また、エリスロマイシンとクラリスロマイシンは PNEC を超過する濃度となった。

全国自治体から依頼を受け、河川水検体のレボフロキサシン及びその異性体である(*R*)-オフロキサシンの分別濃度測定を実施し、その存在実態が明らかになった。下水処理水の影響がみられ、レボフロキサシンについては、PNEC を超過する検体も多く確認された。

5. 文　　献

1) 環境省：化学物質と環境　平成 30 年度化学物質分析法開発調査報告書, 820-881, 2020

2) 折原智明：順相 LC/MS/MS による環境水中のレボフロキサシンと(*R*)-オフロキサシンの分離定量, 分析化学, **69**, 105-113, 2020

表 5-1　レボフロキサシン，(*R*)-オフロキサシン測定結果(1)

(ng/L)

自治体	地点名	下水処理場の	冬季		夏季	
			ﾚﾎﾞﾌﾛｷｻｼﾝ	(*R*)-ｵﾌﾛｷｻｼﾝ	ﾚﾎﾞﾌﾛｷｻｼﾝ	(*R*)-ｵﾌﾛｷｻｼﾝ
A	A-11	上流	<0.5	ND	<0.5	ND
	A-12	下流	11	ND	4.9	ND
	A-21	上流	1.8	ND	<0.5	ND
	A-22	下流	8.3	ND	14	ND
B	B-11	上流	<0.5	ND	<0.5	ND
	B-12	下流	**720**	1.6	**220**	1.2
C	C-1	-	-	-	<0.5	ND
	C-2	-	-	-	<0.5	ND
	C-3	-	-	-	0.8	ND
	C-4	-	-	-	<0.5	ND
D	D-11	上流 1	2.3	ND	<0.5	ND
	D-12	下々流	2.7	ND	<0.5	ND
	D-21	上流 2	<0.5	ND	<0.5	ND
	D-13	下流	**630**	11	**550**	ND
E	E-1	上流	<0.5	ND	1.1	ND
	E-2	下流	**120**	0.5	25	<0.5
F	F-11	上流 1	8.8	ND	5.2	ND
	F-21	上流 2	4.6	ND	1.1	ND
	F-12	下流	**150**	<0.5	38	ND
G	G-11	上流	<0.5	ND	<0.5	ND
	G-12	下流	77	0.7	27	ND
	G-21	上流	7.7	ND	3.3	ND
	G-22	下流	63	0.5	29	ND
	G-31	上流	<0.5	ND	<0.5	ND
	G-32	下流	**110**	0.8	42	ND
H	H-11	上流	4.7	ND	1.0	ND
	H-12	下流	**160**	0.9	73	ND
	H-13	下流	12	ND	2.3	ND
I	I-1	-	16	ND	4.7	ND
	I-2	-	13	ND	1.1	ND
	I-3	-	11	ND	2.6	ND
	I-4	-	**430**	0.9	**270**	ND
	I-5	-	11	ND	58	ND
J	J-1	下流	3.5	0.8	<0.5	ND
	J-21	上流	8.1	ND	2.4	ND
	J-22	下流	26	ND	3.7	ND
K	K-11	上流	<0.5	ND	<0.5	ND
	K-12	下流	1.7	ND	1.2	ND
	K-21	上流	<0.5	ND	<0.5	ND
	K-22	下流	35	ND	12	ND
	K-31	上流	0.8	ND	0.7	ND
	K-32	下流	6.1	ND	12	ND

※**太字**は PNEC (79 ng/L)超過

表 5-2　レボフロキサシン，(*R*)-オフロキサシン測定結果(2)

(ng/L)

自治体	地点名	下水処理場の	冬季		夏季	
			ﾚﾎﾞﾌﾛｷｻｼﾝ	(*R*)-ｵﾌﾛｷｻｼﾝ	ﾚﾎﾞﾌﾛｷｻｼﾝ	(*R*)-ｵﾌﾛｷｻｼﾝ
L	L-12	放流口下	**550**	4.9	**510**	8.9
	L-21	上流	**320**	1.8	20	<0.5
	L-22	下流	**220**	1.6	**170**	1.1
	L-31	上流	**180**	0.9	31	<0.5
	L-32	下流	**92**	0.6	**100**	0.5
M	M-11	上流	4.7	ND	1.8	ND
	M-12	下流	19	ND	0.9	ND
N	N-11	上流	0.6	ND	<0.5	ND
	N-12	下流	2.3	ND	<0.5	ND
	N-21	上流	<0.5	ND	<0.5	ND
	N-22	下流	13	ND	0.9	ND
	N-31	上流	<0.5	ND	<0.5	ND
	N-32	下流	**250**	2.1	43	<0.5
O	O-11	上流 1	2.4	ND	<0.5	ND
	O-21	上流 2	<0.5	ND	<0.5	ND
	O-12	下流	**170**	1.1	75	ND
P	P-11	上流	1.6	ND	0.6	ND
	P-12	下流	1.0	ND	0.7	ND
	P-13	下々流	3.8	ND	0.9	ND
Q	Q-1	上流	4.7	0.7	0.5	ND
	Q-2	下流	**230**	1.1	39	ND
R	R-1	-	2.6	ND	-	-
	R-2	-	70	1.0	25	ND
	R-3	下流	45	0.9	0.9	ND
	R-4	-	15	ND	-	-
	R-5	下流	**180**	1.1	**85**	ND
	R-6	下流	**240**	1.2	25	ND
	R-7	-	**110**	1.0	-	-
	R-8	下流	**620**	2.1	-	-
	R-9	下流	10	ND	-	-
	R-10	-	1.4	ND	<0.5	ND
	R-11	下流	**130**	0.8	**100**	ND
	R-12	下流	57	0.7	-	-
	R-13	-	-	-	2.8	ND
S	S-11	上流	**150**	1.1	73	<0.5
	S-12	下流	**160**	0.8	63	<0.5
T	T-11	上流	9.1	0.6	5.9	<0.5
	T-12	下流	**480**	11	**220**	2.8
U	U-11	上流	11	ND	0.9	ND
	U-12	下流	**110**	0.6	3.7	ND
	U-21	-	1.0	ND	<0.5	ND
V	V-1	-	-	-	<0.5	ND

※**太字**は PNEC (79 ng/L) 超過