

## 1) 活性汚泥

浜松医科大学（以下「本学」という。）医療系廃水処理施設から採取した活性汚泥（実装置汚泥）を用いた。採取時の濃度 4,500mg/lのものを15リットルの円筒容器に入れて、エアポンプで曝気・攪拌を行い、実装置と同じ貧栄養下におくために、低BOD容積負荷に相当する人工下水を与えて馴養した。

その汚泥の適量に蒸留水を加えて遠心分離（3,000rpm、5分間）し、3回繰り返して汚泥に付着している有機物を除去した。汚泥濃度は予備実験の結果から、後述する反応容器中で 3,500mg/l前後とした。この値は本学で稼働している長時間曝気活性汚泥法の標準値でもある。

## 2) 供試抗悪性腫瘍剤

悪性腫瘍剤の毒性を表1に示す。アルキル化剤のほとんどは、実験動物に対して変異原性、SCE（姉妹染色分体交換頻度：染色体異常）、発がん性、精子毒性、催奇形性が認められている。ほとんどの代謝拮抗剤も実験動物に対してSCE、精子毒性、催奇形性が認められている。その中でもアルキル化剤であるクロラムブシル、シクロフォスファミド、ダカルバジン、メルファラン、プロカルバジン、代謝拮抗剤であるアザチオプリンはヒトに対して明らかに発がん性があると報告されている<sup>1)</sup>。

アルキル化剤は、DNAに作用して放射線類似作用を示すことから、抗腫瘍効果を発揮する。代謝拮抗剤は、細胞内に存在する生理的物質と化学的に類似するため代謝反応を阻害する作用を有し、主として葉酸、プリン、およびピリジン同族体である。DNA生合成を阻害して、腫瘍の発育を抑制する一方、正常な骨髄、消化器上皮など増殖の盛んな細胞の発育も抑制する。抗生物質の抗腫瘍効果は、高く評価されているが、一方では毒性も高度であり、致命的な毒性を発現することもある。

### (1) アルキル化剤（注射用製剤）

本実験に用いたアルキル化剤の構造式を図1に示す。

#### ① イフォスファミド

イフォスファミドは、Nitrogen Mustard系に属する抗悪性腫瘍剤であり、生体内で代謝されて抗腫瘍効果を示す、いわゆる Masked Formである。臨床的には、肺小細胞がん、前立腺がん、子宮頸がん、骨肉腫に高い有用性が認められるといわれ

表1 抗悪性腫瘍剤の毒性

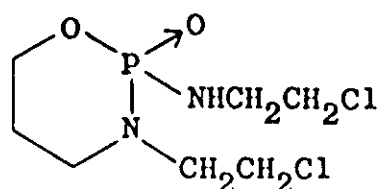
薬 剤 名	変異原性	S C E	発がん性	精子毒性	催奇形性
ブスルファン	+	+	±、H	ND	+, H
クロラムブシル	+	+	+, H	+, H	+, H
シクロフオスファミド	+	+	+, H	+, H	+, H
ダカルバジン	±	+	+	ND	+
イフォスファミド	+	+	+	ND	+
メルファラン	+	+	+, H	ND	+
プロカルバジン	+	±	+	+	+
チオテパ	+	+	+, H	+	+
アザチオプリン	+	-	±、H	+	+
シタラビン	-	+	-	+	+
フルオロウラシル	-	+	-	+	+
メルカプトプリン	+	+	-	ND	+
メトトレキサート	±	+	-	+	+, H
ブレオマイシン	±	+	ND	+	ND
ダクチノマイシン	±	+	±	+	+
ダウノルビシン	+	+	+	+	+
ドキシソルビシン	±	+	+	+	+
ミトマイシン	+	+	+	+	+
アザシチジン	+	+	+	ND	+
カルムスチン	+	+	+	+	+
ハイドロキシウレア	ND	+	+	+	+
ロムスチン	+	+	+	ND	+
メクロルエタミン	+	+	+	+	+
ストレプトゾシン	+	ND	+	ND	ND
ウラシル マスタード	+	ND	+	ND	+
アスパラギナーゼ	-	ND	ND	ND	+
シスプラチン	+	+	±	+	-
ピンブラスチン	-	ND	-	+	+
ピンクリスチン	±	+	-	+	+

S C E : 姉妹染色分体交換頻度    N D : データ不足    H : ヒトに対して陽性  
 : 第6次発がん性物質年報リスト(U.S.Public Health Service) によってヒト  
 に対して明らかに発がん性が認められたもの

ている。

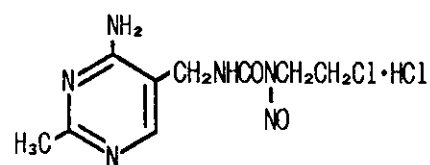
その性状としては、白色の結晶性の粉末または塊で、臭いはない。メタノール、エタノール、アセトン、クロロホルムまたはキシレンに極めて溶けやすく、水に溶けやすく、エーテルにやや溶けにくく、ヘキサンに極めて溶けにくい。吸湿性があり、融点は48-51℃である。

その急性毒性 (LD<sub>50</sub>) は、ICR系マウスの静脈内および経口投与で雄 614、1、146mg/kg、雌 585、1、005mg/kg、SD系ラットでそれぞれ210、143mg/kg、203、174mg/kgである。



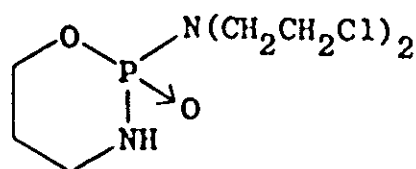
イフォスファミド

N, 3-Bis(2-chloroethyl) tetrahydro-2H-1, 3, 2-oxazaphosphorin-2-amine 2-oxide



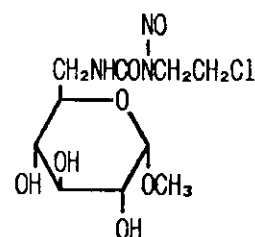
塩酸ニムスチン

Nimustine hydrochloride



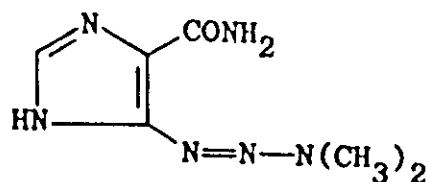
シクロフォスファミド

N, N-Bis(2-chloroethyl) tetrahydro-2H-1, 3, 2-oxazaphosphorin-2-amine 2-oxide



ラニムスチン

Ranimustine



ダカルバジン

5-(3,3-Dimethyl-1-triazenyl)-1H-imidazole-4-carboxamide

図1 供試アルキル化剤の構造式

## ② シクロフォスファミド

本剤はイフォスファミドと同様に Nitrogen Mustard 系に属する抗悪性腫瘍剤であり、生体内で代謝されて抗腫瘍効果を示し、臨床的には多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、肺がん、乳がん、急性白血病などに適用される。

その性状は白色の結晶または結晶性の粉末で、臭いはない。氷酢酸に極めて溶けやすく、無水酢酸、エタノールまたはクロロホルムに溶けやすく、水またはエーテルにやや溶けやすい。融点は45-53℃である。

その急性毒性 (LD<sub>50</sub>) は、ICR系マウスの静脈内および経口投与で雄 285、505mg/kg、雌 388、473mg/kg、SD系ラットでそれぞれ 153、100mg/kg、148、118 mg/kg である。

## ③ ダカルバジン

ダカルバジンは、生体内代謝で生じるジアゾメタンを介するアルキル化作用により抗腫瘍効果を発現すると考えられ、臨床的には悪性黒色腫に高い有用性が認められるといわれる。

その性状として白色から淡黄白色の結晶または結晶性粉末で、臭いはない。氷酢酸に溶けやすく、メタノール、プロピレングリコールまたは水に溶けにくく、アセトンまたはエーテルにほとんど溶けない。融点は約 204℃ (分解) である。

その急性毒性 (LD<sub>50</sub>) は、マウスの静脈内投与で 466mg/kg、ラット500mg/kg である。

## ④ 塩酸ニムスチン

本剤は、ニトロソ尿素系の抗腫瘍性アルキル化剤で、ほかの多くのニトロソ尿素系のものと異なって水溶性であり、静脈または動脈内投与が可能である。細胞内のDNA合成阻害が主な作用機序と考えられている。臨床的には脳腫瘍、消化器がん (胃がん、肝臓がん、結腸・直腸がん)、肺がん、悪性リンパ腫などに有用性が認められているといわれている。

その性状としては白色から帯黄白色の粉末で、臭いはない。水またはメタノールにやや溶けやすく、無水エタノールに溶けにくく、無水酢酸またはエーテルにほとんど溶けない。光または湿った空气中で変化する。

その急性毒性 (LD<sub>50</sub>) はマウスの雄および雌への静脈内投与でそれぞれ65.0、59.0mg/kg、ラットそれぞれ47.8、45.6mg/kg である。胎仔に奇形の発生が認めら

れている。

## ⑤ ラニムスチン

ラニムスチンは、合成された糖鎖をもつニトロソ尿素系の抗腫瘍性アルキル化剤である。塩酸ニムスチンと同じく水溶性で、優れた抗腫瘍スペクトラムを有する。がん細胞のDNA、蛋白質、RNAをアルキル化し、とくにDNA合成を強く阻害し、DNA単鎖を切断する。また、RNAプロセシング阻害を来すことにより、がん細胞の増殖阻害、殺細胞作用を示すと考えられている。臨床的には膠芽腫、骨髄腫、悪性リンパ腫、慢性骨髄性白血病、真性多血症などに有用性が認められているといわれている。

その性状としては淡黄色の結晶または結晶性の粉末で、臭いはない。水に極めて溶解やすく、メタノールまたはエタノールに溶解やすく、無水エタノールまたはアセトンにやや溶解やすく、酢酸エチルまたはイソプロパノールにやや溶解にくく、エーテルまたはベンゼンに極めて溶解にくく、ヘキサンにはほとんど溶解しない。光または湿った空气中で変化し、融点は106–112℃（分解）である。

その急性毒性（LD<sub>50</sub>）は、ICR系ラットの経口、静脈および腹腔内投与で雄49.0、44.0、40.0mg/kg、雌46.0、42.0、39.0mg/kg、Wistar系ラットで、それぞれ46.0、32.0、46.0mg/kg、44.5、32.0、37.0mg/kgである。がん原性試験においてはマウスに白血病の発生が認められている。

## (2) 代謝拮抗剤（内服製剤）

本実験に用いた代謝拮抗剤の構造式を図2に示す。

### ① フルオロウラシル

フルオロウラシルは、合成されたピリミジン拮抗性抗腫瘍剤で、広い抗スペクトルを有し、強い抗腫瘍効果を示す。臨床的には消化器がん（胃がん、結腸・直腸がん）、乳がん、子宮頸がんに有用性が認められているといわれている。

その性状としては、白色の結晶または結晶性の粉末で、臭いはない。ジメチルホルムアミドに溶解やすく、水にやや溶解にくく、メタノールまたはエタノールに溶解にくく、エーテルまたはクロロホルムにはほとんど溶解しない。融点は約282℃である。

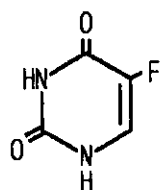
その急性毒性（LD<sub>50</sub>）は、マウスの静脈内および経口投与で262、226mg/kg、

ラットでそれぞれ 640、781mg/kgである。

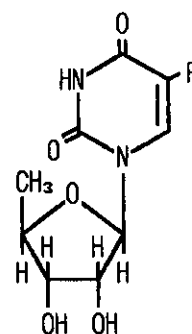
## ② テガフル

本剤は、合成された抗悪性腫瘍剤であり、生体内で徐々にフルオロウラシルに変換され、効果を発揮する、いわゆる masked compoundである。臨床的には、消化器がん（胃がん、結腸・直腸がん）、乳がんにも有用性が認められているといわれている。

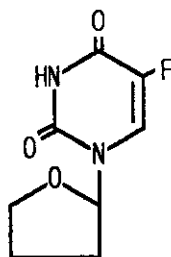
その性状としては、白色の結晶性の粉末で、臭いはなく、味は苦い。アセトン、クロロホルムまたはメタノールにやや溶けやすく、水またはエタノールにやや溶けにくく、エーテルまたはベンゼンに溶けにくい。融点は 166-171℃である。その急性毒性（LD<sub>50</sub>）は、マウスの静脈内および経口投与で雄 800、820mg/kg、雌



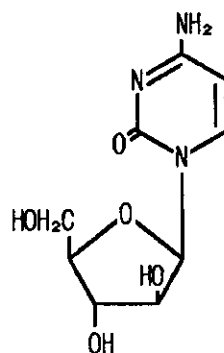
フルオロウラシル  
5-Fluorouracil



ドキシフルリジン  
5'-Deoxy-5-fluorouridine



テガフル  
1-(2-Tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil



シタラビン  
Cytarabine

図2 供試代謝拮抗剤の構造式

800、972mg/kg、ラットでそれぞれ740、1,225mg/kg、900、1,000mg/kgである。

### ③ ドキシフルリジン

ドキシフルリジンは、合成されたフッ化ピリジン誘導体で、フルオロウラシルのプロドラッグであり、腫瘍組織内で高い活性を有するピリミジンヌクレオシドホスホリラーゼによりフルオロウラシルに変換され、抗腫瘍効果を発揮する。臨床的には、消化器がん（胃がん、結腸・直腸がん）、乳がんに有用性が認められているといわれている。

その性状としては、白色の結晶性の粉末で、臭いはない。ジメチルホルムアミドに溶けやすく、水またはメタノールにやや溶けやすく、エタノールにやや溶けにくく、エーテルに極めて溶けにくい。融点は約 191℃（分解）である。

その急性毒性（LD<sub>50</sub>）は、ICR系マウスの静脈内および経口投与で雄および雌ともに>1,000、>5,000mg/kg、SD系ラットでそれぞれ>1,000、3,471mg/kg、>1,000、3,390mg/kgである。

### ④ シタラビン

本剤はピリミジン系の代謝拮抗剤であり、細胞内でリン酸化されてシトシン、アラビノサイドとなり、DNAポリメラーゼを拮抗的に阻害すると考えられている。臨床的には、急性白血病の寛解導入、維持療法のほか、がん腫に対して作用機序の異なるほかの制がん剤（フルオロウラシル、シクロフォスファミドなど）との併用により消化器がん（胃がん、肝臓がん、結腸がん）、肺がん、乳がん、女性性器がんなどに有用性が認められているといわれている。

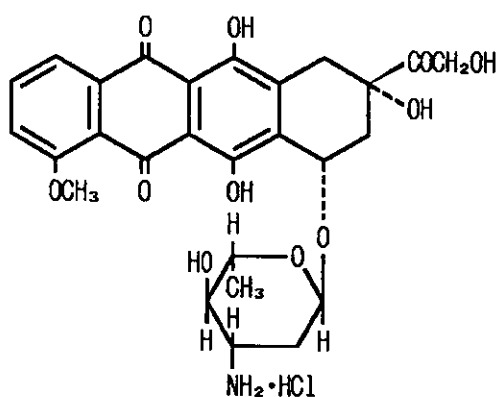
その性状としては、白色の結晶または結晶性の粉末で、水に溶けやすく、氷酢酸にやや溶けやすく、エタノールに極めて溶けにくく、エーテルにはほとんど溶けない。融点は約 214℃である。

その急性毒性（LD<sub>50</sub>）はマウスまたはラットの腹腔内投与でそれぞれ >1,000 mg/kg である。催奇形性試験ではマウスの新生仔に奇形の発生が認められている。

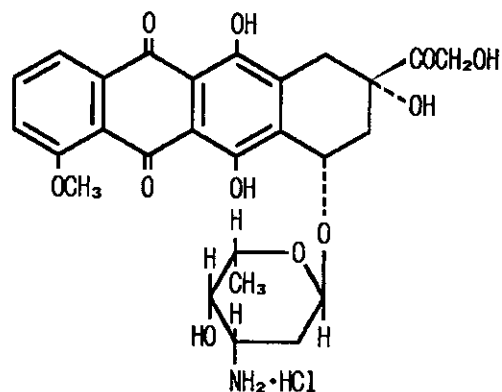
## (3) 抗生物質（注射用製剤）

本実験に用いた抗生物質の構造式を図3に示す。

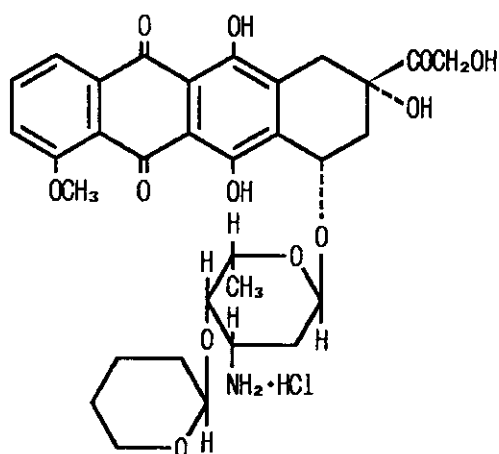
### ① 塩酸エピルピシン



塩酸エピルピシン  
Epirubicin hydrochloride



塩酸ドキソルピシン  
Doxorubicin hydrochloride



塩酸ピラルピシン  
Pirarubicin hydrochloride

図3 供試抗生物質の構造式

塩酸エピルピシンは合成されたアントラサイクリン系抗腫瘍性抗生物質であり、広い抗がんスペクトルを有し、強い抗腫瘍効果を示す。臨床的には急性白血病、悪性リンパ腫、乳がん、卵巣がん、胃がん、肝がん、尿路上皮がんに有用性が認められているといわれている。

その性状としては 微帯黄赤色から帯褐赤色の粉末であり、吸湿性である。水またはメタノールにやや溶けやすく、エタノールに溶けにくく、エーテルまたはアセトニトリルにはほとんど溶けない。



その急性毒性 (LD<sub>50</sub>) は、マウスの静脈内、皮下および経口投与で雄 32.0、37.5、>2,000mg/kg、雌 31.5、41.0、>2,000mg/kg であり、ラットで、それぞれ 17.0、17.8、>1,000mg/kg、17.9、17.6、1,350mg/kg であり、イヌの静脈内投与で雄 2.25mg/kg、雌 2.59mg/kg である。慢性毒性としては変異原性、発がん性などが認められている。

## ② 塩酸ドキシソルピシン

本剤は合成されたアントラサイクリン系抗腫瘍性抗生物質であって、広い抗がんスペクトルを有し、強い抗腫瘍効果を示す。臨床的には、悪性リンパ腫、肺がん、消化器がん、乳がん、骨肉腫、膀胱腫瘍に有効性が認められている。

その性状としては、赤橙色の粉末であり、水にやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、エタノールに極めて溶けにくく、エーテルにほとんど溶けない。

その急性毒性 (LD<sub>50</sub>) はマウスの静脈内、皮下および経口投与で 9.8、21.8、697.9mg/kg、ラットの静脈内および皮下投与で13.1、21.8mg/kg、ウサギの静脈内投与で 6.0mg/kg である。慢性毒性としては催奇形性などが認められている。

## ③ 塩酸ピラルピシン

塩酸ピラルピシンは、半合成されたアントラサイクリン系抗腫瘍性抗生物質であり、がん細胞内に速やかに取り込まれ、核酸合成を阻害してがん細胞を致死されることにより、強い抗腫瘍性を示す。臨床的には、頭頸部がん、乳がん、胃がん、尿路上皮がん、急性白血病、悪性リンパ腫に有効性が認められている。

その性状としては、赤橙色の粉末であり、ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、メタノールまたはエタノールに極めて溶けにくく、水またはエーテルにほとんど溶けない。

その急性毒性 (LD<sub>50</sub>) は、マウスの静脈内、皮下および経口投与で雄 14.0、16.9、419.4mg/kg、雌14.1、20.3、569.0mg/kg、ラットでそれぞれ 18.1、25.4、>1,013.0mg/kg、18.1、21.8、>1,013.0mg/kg である。慢性毒性としては、発がん性、催奇形性などが認められている。

## (4) そのほかの抗悪性腫瘍剤

本実験に用いた酢酸メドロキシプロゲステロンとエトポシドの構造式を図4に示す。

## ① 酢酸メドロキシプロゲステロン

酢酸メドロキシプロゲステロンは、合成黄体ホルモン剤の高単位製剤であり、黄体ホルモン作用以外に、抗エストロゲン作用、抗ゴナドトロピン作用を併せ持つ。臨床的には、乳がん、子宮体がん（内膜がん）に有用性が認められているといわれている。

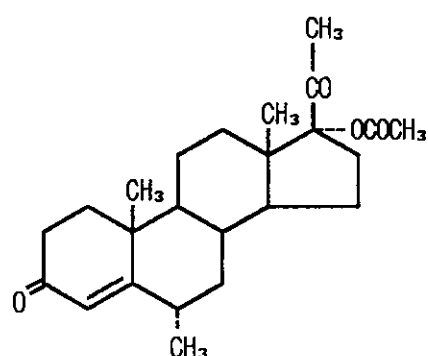
その性状としては、白色から微黄白色の結晶性の粉末で、臭いはない。クロロホルムまたはジオキサンにやや溶けやすく、アセトニトリルまたはn-塩化ブチルにやや溶けにくく、メタノール、無水エタノールまたはエーテルに溶けにくく、水またはヘキサンにはほとんど溶けない。

その急性毒性（LD<sub>50</sub>）はマウスの経口投与で雄および雌ともに>16,000mg/kg、ラットで>6,400mg/kgである。

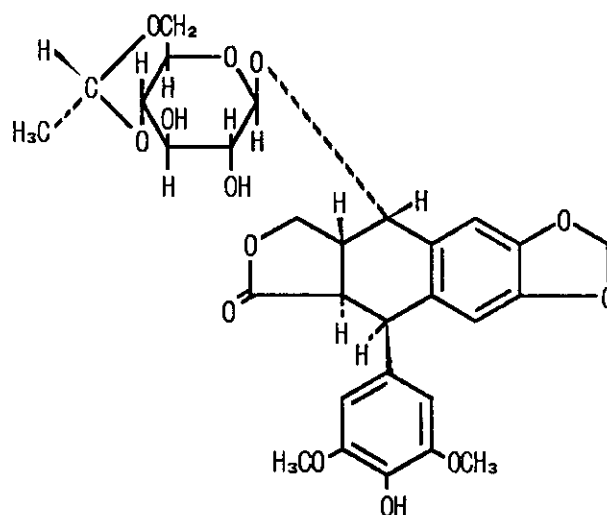
## ② エトポシド

本剤は合成された抗悪性腫瘍剤であり、直接DNAに作用せず、間接的にDNA鎖切断を誘起すると考えられている。臨床的には、肺小細胞がん、悪性腫瘍に有効性が認められているといわれている。

その性状としては、白色の結晶または結晶性の粉末であり、メタノールまたはクロロホルムにやや溶けにくく、エタノールに溶けにくく、水または無水エーテルに



酢酸メドロキシプロゲステロン  
6 $\alpha$ -Methyl-17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone acetate



エトポシド  
Etoposide

図4 供試酢酸メドロキシプロゲステロンおよびエトポシドの構造式

極めて溶けにくい。

その急性毒性 (LD<sub>50</sub>) はマウスの静脈内、腹腔および経口投与で雄 203、64、1,752mg/kg、雌 237、70、1,375mg/kg、ラットでそれぞれ 75、39、1,949mg/kg、88、54、1,784mg/kg、ウサギの静脈内および経口投与で雄 37、198mg/kg、雌 61、147mg/kgである。慢性毒性としては、変異原性、催奇形性などが認められている。

### 3) 実験方法

ワールブルグ検圧計を用い、採取後、馴養した活性汚泥の適量に供試抗悪性腫瘍剤などの希釈溶液を添加し、活性汚泥の酸素吸収量 (呼吸量) を測定した。検圧計は反応容器と毛細ガラス管 (目盛付) のマンオメーターから成っており、反応容器は恒温槽に浸っている。マンオメーターは最大300 $\mu$ l-O<sub>2</sub>まで計測でき、閉塞液は水銀ではなく赤色のプロディ液である。反応容器の主室に前述した薬剤などを入れ、副室には呼吸によって発生する二酸化炭素吸収用の水酸化ナトリウムを入れる。

測定条件は予備実験の結果から水温20℃、振とう回数 100回/分、活性汚泥濃度 3,500mg/l、基質 (グルコース) の濃度 100mg/l、pH 7.2 (リン酸緩衝液使用)、測定時間 5時間とした。反応容器およびマンオメーターの容量が小さいので、クーロメーターのように長時間の測定はできないが、実務レベルで必要とされる比較的急性の阻害程度を短時間で把握するには簡便な方法である。検圧と同時に有機化合物の生物学的酸化の指標として、活性汚泥の脱水素酵素活性を可視吸光光度法を用いて測定した<sup>9)</sup>。

## 3. 結果および考察

### 1) 抗悪性腫瘍剤の使用量

浜松医科大学 (以下「本学」という。) 附属病院で調査した抗悪性腫瘍剤の購入量を表 2 に示す。代謝拮抗剤であるテガフル、ドキシフルリジン、フルオロウラシル、メルカプトプリンなどの内服剤の購入が、相対的に多いことが明らかになった。それらの毒性についてはすべてヒトに対して発がん性または催奇形性があるまたは疑われているものなどで毒薬指定されている。そのほか、ホルモン療法剤である酢酸メドロキシプロゲステロン内服剤の購入量が多いことが目につく。アルキル化剤ではブスルファン内服剤、イフォスファミド注射剤、シクロフォスファミド内服および注射剤、ダカルバジン注射剤の順で購入されていた。アルキル化剤の毒性

表2 浜松医科大学附属病院における抗悪性腫瘍剤購入量

(1991年4月1日～9月30日)

薬 剤 名	剤型	毒性ランク	購入量 (g)
代 テガフル／ウラシル配合剤	内	A	5,040
代 ドキシフルリジン	内	A	2,620
他 酢酸メドロキシプロゲステロン	内	B	1,960
代 テガフル	内	A	1,632
代 フルオロウラシル	内	A	1,030
代 テガフル	外	A	825
代 フルオロウラシル(ドライシロブ)	内	A	504
ア ブスルファン	内	A	200
代 フルオロウラシル	注	A	195
代 メルカプトプリン	内	A	150
他 リン酸エストラムスチンナトリウム	内	B	141
他 クエン酸タモキシフェン	内	B	135
ア イフォスファミド	注	A	130
ア シクロフォスファミド	内	A	105
代 シタラビン	注	B	96
ロ エトポシド	内	B	51
ロ エトポシド	注	B	47
ア シクロフォスファミド	注	A	45
抗 塩酸エピルビシン	注	A	27
抗 塩酸ドキソルビシン	注	A	7
ア ダカルバジン	注	B	7
抗 塩酸ピラルビシン	注	A	4
ア 塩酸ニムスチン	注	B	2

ア：アルキル化剤、代：代謝拮抗剤、ロ：アルカロイド、抗：抗生物質、  
他：その他、

内：内服剤、外：外用剤、注：注射剤

A：ヒトに対して発がん性または催奇形性があるまたは疑われているものなど

B：動物に対して変異原性、発がん性または催奇形性があるもの

もほとんどが代謝拮抗剤と同様であるが、ダカルバジンの毒性は異なり、実験動物に対して変異原性、発がん性または催奇形性があると分類されている。注射用アルキル化剤は医療系廃水に排出される可能性が大きいという特徴がある。抗生物質である塩酸エピルピシン、塩酸ドキソルピシンおよび塩酸ピラルピシンの注射剤の購入量は相対的に少ない。

## 2) 活性汚泥に対する抗悪性腫瘍剤の評価方法

それぞれの供試抗悪性腫瘍剤などを添加した試料について、5時間後の基礎酸素吸収量を100%としたときのその比率100%または50%の直線を横切るときの抗悪性腫瘍剤の濃度をそれぞれ最大無作用濃度（阻害率0%濃度； $IC_{0}$ ）および半数致死濃度（阻害率50%濃度； $IC_{50}$ ）として評価した。

$IC_{0}$  または  $IC_{50}$  の値が小さいほど、活性汚泥に対する阻害（毒性）が強いことになる。

なお、実験に供した活性汚泥の脱水素酵素活性はほぼ一定であり、汚泥の活性度にばらつきのないことを確認した。

## 3) 活性汚泥に対する抗悪性腫瘍剤の影響

抗悪性腫瘍剤および消毒剤の活性汚泥に対する  $IC_{0}$  および  $IC_{50}$  をまとめて表3に示す。

供試アルキル化剤の活性汚泥に対する影響を図5に示す。

アルキル化剤であるイフォスファミド（単品）は標準的なパターンを示し、その  $IC_{0}$  は48,000mg/lであり、その  $IC_{50}$  は68,000mg/lである。シクロフォスファミドはイフォスファミドと構造的に類似しているにもかかわらず、異なったパターンを示している。その原因は、シクロフォスファミド製剤にはイフォスファミドと異なり、塩化ナトリウムが調合されているためである。また、その溶解度が低下した結果、40,000mg/l以上の供試溶液の調製が困難であった。しかし、シクロフォスファミドの  $IC_{0}$  推定値は49,000mg/lとなり、イフォスファミドと同様の値である。

一方、ダカルバジン（単品）は標準的なパターンを示し、その  $IC_{0}$  および  $IC_{50}$  はそれぞれ 290、520 mg/lであり、イフォスファミド、シクロフォスファミドに比較して2桁ほど低い値であり、活性汚泥に対する毒性が強い。

アルキル化剤である塩酸ニムスチンは、標準的なパターンを示し、その  $IC_{0}$  は1,400mg/l、 $IC_{50}$  は4,500mg/lである。ラニムスチンも標準的なパターンを示して、その  $IC_{0}$  は1,100mg/l、 $IC_{50}$  推定値は2,200mg/lである。塩酸ニムスチン

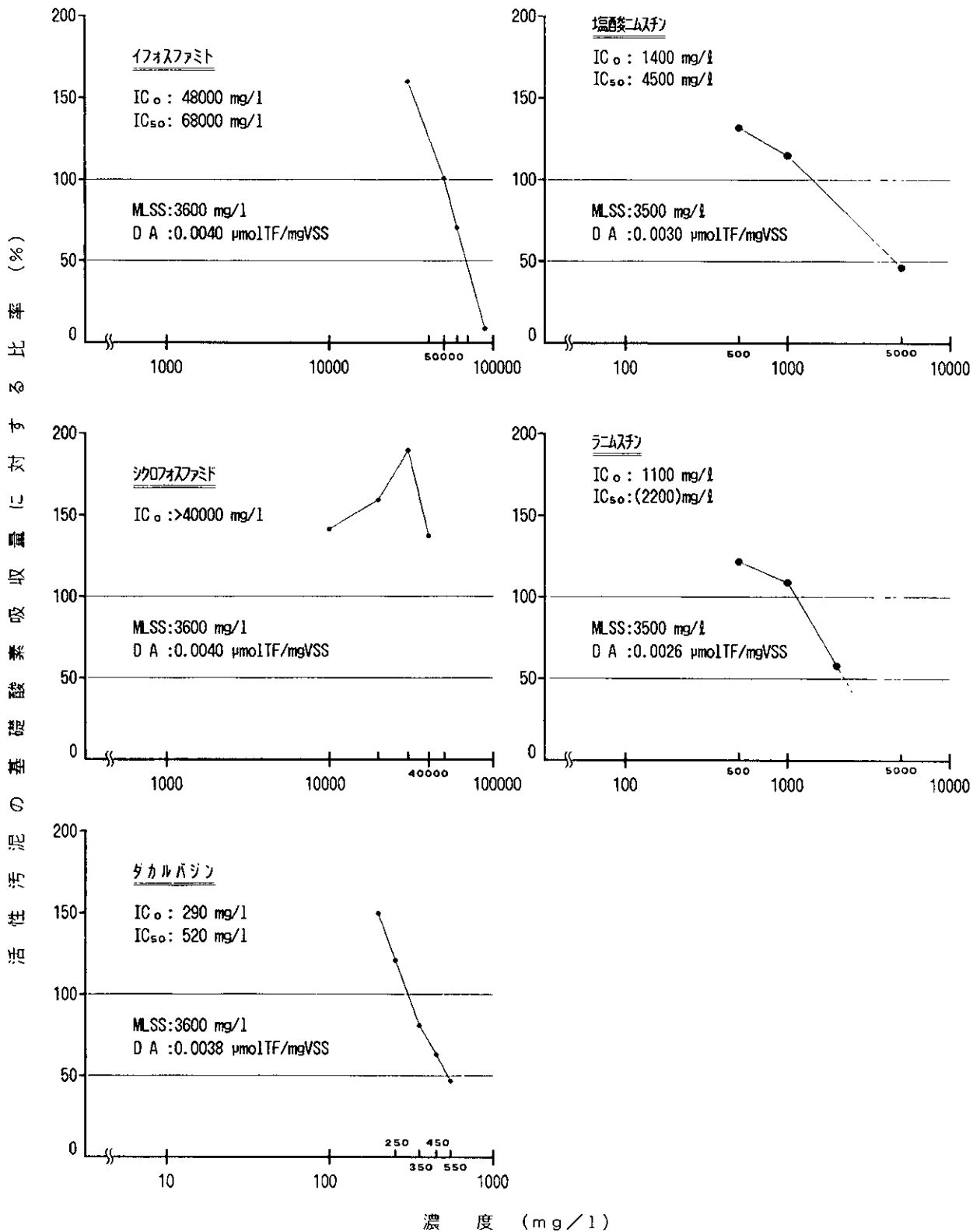


図5 供試アルキル化剤の活性汚泥に対する影響

MLSS: 反応容器中の調製活性汚泥濃度  
 DA: 脱水素酵素活性

表3 抗悪性腫瘍剤および消毒剤の活性汚泥に対するIC<sub>0</sub>およびIC<sub>50</sub>

薬 剤 名	( mg/l )	
	IC <sub>0</sub>	IC <sub>50</sub>
イ Fosファミド	48,000	68,000
シクロ Fosファミド	(49,000)	—
ダカルバジン	290	520
塩酸ニムスチン	1,400	4,500
ラニムスチン	1,100	(2,200)
フルオロウラシル	(170,000)	—
テガフル	(180,000)	—
ドキシフルリジン	20,000	(61,000)
シタラビン	(53,000)	—
塩酸エピルピシン	600	8,000
塩酸ドキソルピシン	10,000	(18,000)
塩酸ピラルピシン	(15,000)	—
酢酸メドロキシプロゲステロン	(54,000)	—
エトポシド	—	—
ヘキサクロロフェン	(6)	110
トリクロサン	20	50
クロルヘキシジンジグルコネート 20%	110	220
ジデシルジメチルアンモニウムクロライド	110	280
塩化ベンゼトニウム	120	290
ポビドンヨード	130	300
クレゾール石鹼液	320	920

またはラニムスチンの活性汚泥に対する影響は同じオーダーであり、ほぼ同様の毒性を示す。そして、両アルキル化剤は、ダカルバジンの毒性より1桁弱く、イ Fosファミドまたはシクロ Fosファミドに比べて1桁強い毒性である。

供試代謝拮抗剤の活性汚泥に対する影響を図6に示す。

代謝拮抗剤であるフルオロウラシルは標準的なパターンを示し、そのIC<sub>0</sub>推定値は170,000mg/lである。テガフルはフルオロウラシルと異なったパターンを示しているが、そのIC<sub>0</sub>推定値は180,000mg/lとなり、ほぼ同様な値である。ドキシフルリジンおよびシタラビンは、標準的なパターンを示し、ドキシフルリジンのIC<sub>0</sub>は20,000mg/l、IC<sub>50</sub>推定値は61,000mg/lであり、シタラビンのIC<sub>0</sub>推定値は53,000mg/lである。両剤は同じオーダーであるが、フルオロウラシル、テガフルに比べて1桁ほど低い値となり、活性汚泥に対する毒性が多少強いといえる。

フルオロウラシル、テガフルおよびドキシフルリジンはいずれもピリミジン拮抗剤であり、基本的な骨格は同様であるが、前2者はほぼ同様なIC<sub>0</sub>推定値を示し、後者のIC<sub>0</sub>は1桁低い値である。フルオロウラシル、テガフルは、注射用アルキル化剤であるイ Fosファミド(単品)、シクロ Fosファミド(製剤)に

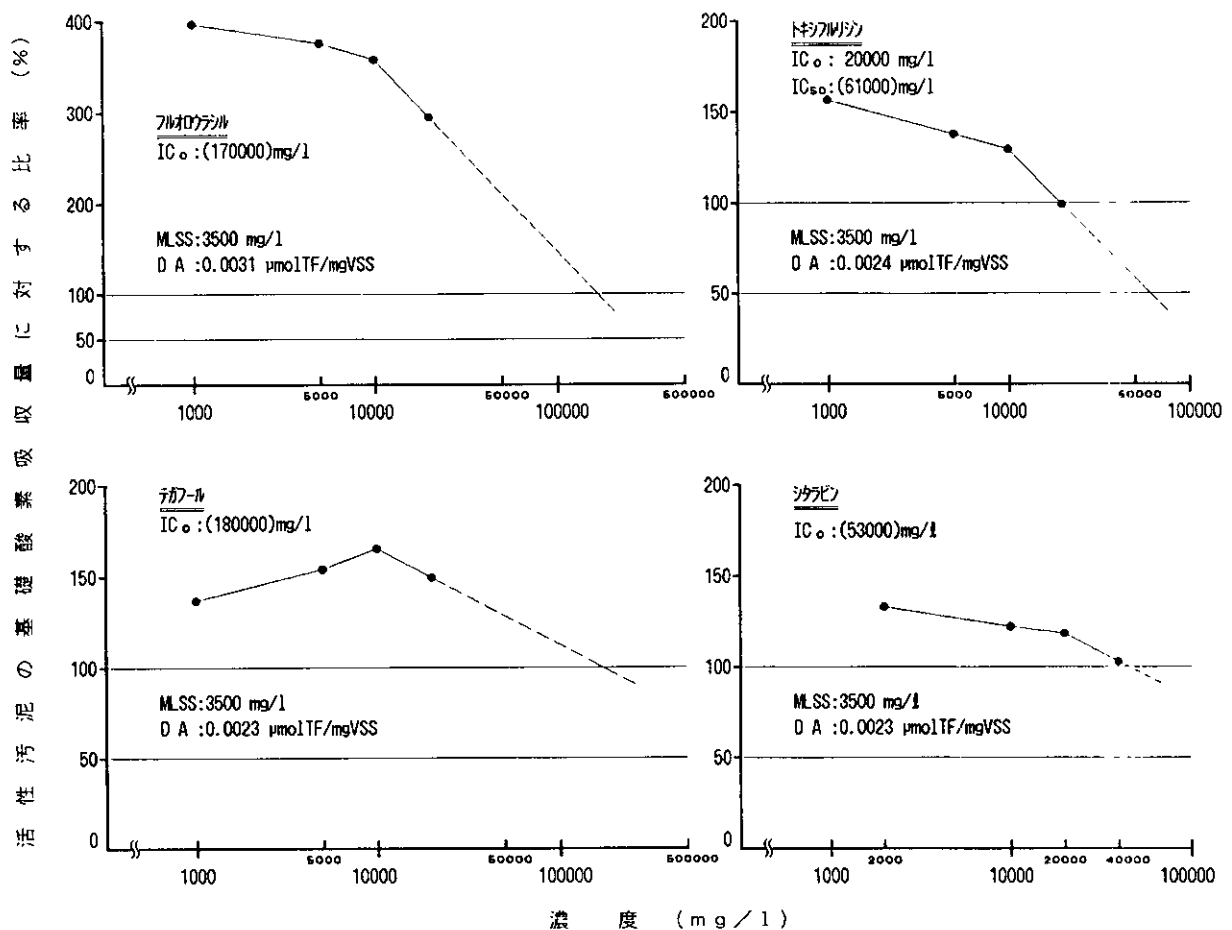


図6 供試代謝拮抗剤の活性汚泥に対する影響

MLSS: 反応容器中の調製活性汚泥濃度  
DA: 脱水素酵素活性

比べて1桁高い値であり、活性汚泥に対する毒性は弱いといえる。ドキソフルリジンのIC<sub>50</sub>はイフォスファミド、シクロフォスファミドと同様のオーダーである。

供試抗生物質の活性汚泥に対する影響を図7に示す。

抗生物質である塩酸エピルピシンは標準的なパターンを示し、そのIC<sub>50</sub>は600mg/lであり、IC<sub>50</sub>は8,000mg/lである。塩酸ドキソルピシンは塩酸エピルピシンと異なったパターンを示しそのIC<sub>50</sub>は10,000mg/lであり、IC<sub>50</sub>推定値は18,000mg/lである。塩酸ピラルピシンは、標準的なパターンを示し、そのIC<sub>50</sub>推定値は15,000mg/lである。

塩酸エピルピシン、塩酸ドキソルピシン、塩酸ピラルピシンはいずれもアントラサイクリン系抗腫瘍性抗生物質であり、基本的な化学骨格は同様である。しかも、前2者は分子式が同一であり、立体構造的な異性体であるにもかかわらず、塩酸エピルピシンのIC<sub>50</sub>は800mg/lであり、塩酸ドキソルピシンより2桁高く、毒性が



強いとえる。塩酸ドキシソルピシンと塩酸ピラルピシンはほぼ同様な毒性である。

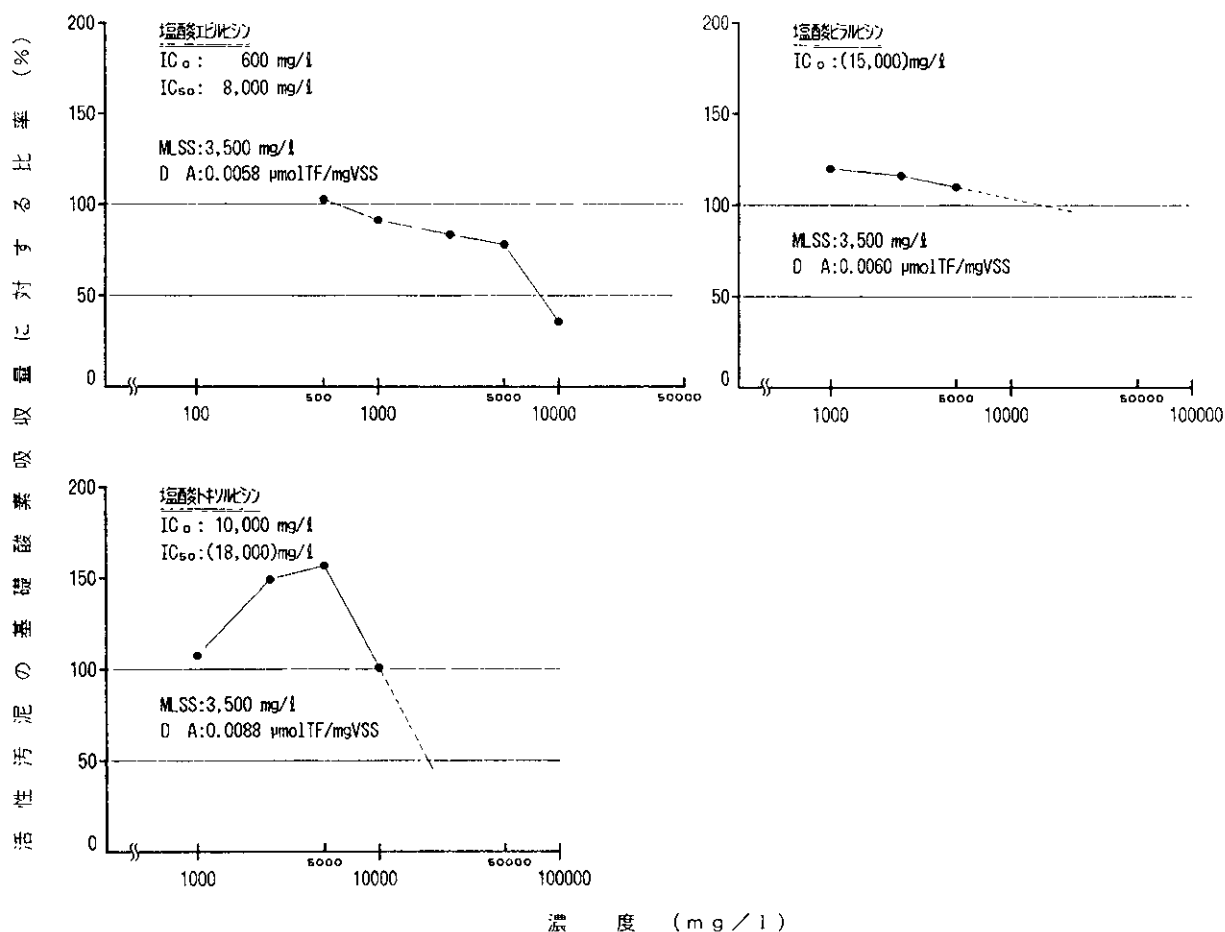


図7 供試抗生物質の活性汚泥に対する影響

MLSS: 反応容器中の調製活性汚泥濃度  
DA: 脱水素酵素活性

供試酢酸メドロキシプロゲステロンおよびエトポシドの活性汚泥に対する影響を図8に示す。

ホルモン療法剤である酢酸メドロキシプロゲステロンはフルオロウラシルと異なったパターンを示し、その $IC_{50}$ 推定値は54,000mg/lであり、イフォスファミド、シクロフォスファミド、ドキシフルリジンとほぼ同じオーダーである。

アルカロイドであるエトポシドは、ある濃度(2,000mg/l)まで活性汚泥に対して毒性を示さず、活性汚泥によって分解もされないという著しく特異的なパターンを示したので、 $IC_{50}$ を算出することは困難であり、その影響を評価することはできなかった。

#### 4) 本学に設置されている長時間曝気活性汚泥法に対する影響

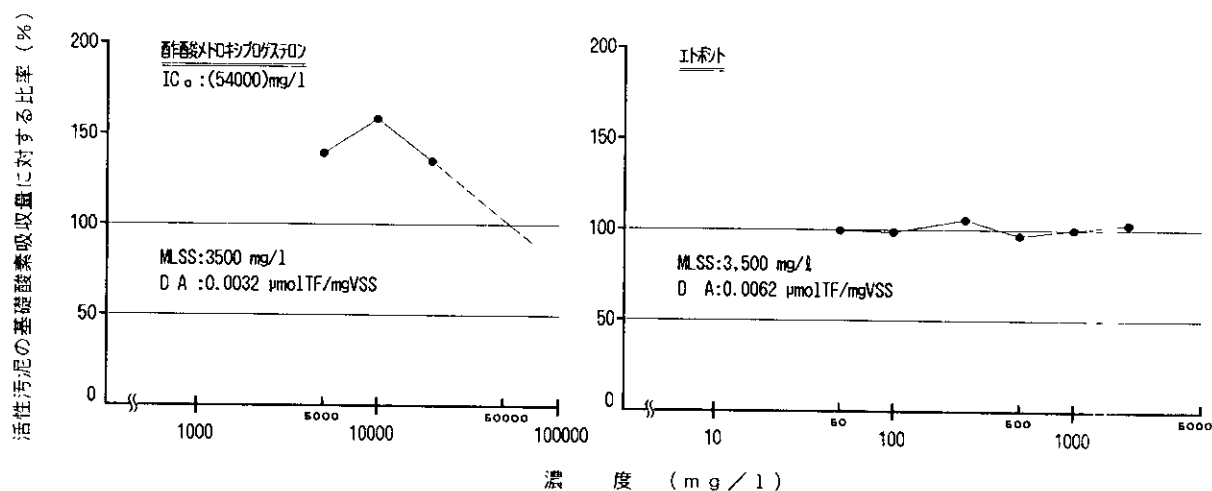


図8 供試酢酸メドロキシプロゲステロンおよびイトボシドの活性汚泥に与える影響

MLSS: 反応容器中の調製活性汚泥濃度  
D A : 脱水素酵素活性

注射用アルキル化剤の活性汚泥に対する毒性は相対的に弱く、それらの購入量は年間換算で14-260gであり、それらの中の10%が医療系廃水に流入したとしても、最大約 36gである。

代謝拮抗剤の活性汚泥に対する毒性は相対的に著しく弱い上に、それぞれの購入量は1.7-6.9kgであり、それらの中の10%が医療系廃水に流入したとしても、最大約 1.8kgである。

抗生物質などの活性汚泥に対する毒性は著しく弱い上に、それらの購入量も著しく少ない。

一方、消毒剤の活性汚泥に対する毒性は強いものが多く、それらの年間購入量はトリクロサン ( $IC_{50} : 20 \text{mg/l}$ 、 $IC_{10} : 50 \text{mg/l}$ ) 約600g、20%クロルヘキシジンジグルコネート (110、290mg/l) 約45kg、塩化ベンゼトニウム (120、290mg/l) 約54kg、ポビドンヨード (130、300mg/l) 約16kgなどであり、そのほぼ全量が医療系廃水に流入するが、過去の実装置の稼働実績から、長時間曝気活性汚泥法に対する悪影響を与えることはほとんどなかった。

それゆえ、抗悪性腫瘍剤の活性汚泥に対する影響は、その毒性および購入量から考察して考えられない。その上、それらの $IC_{50}$ 以下であれば、活性汚泥の栄養源として資化されるという注目される実験結果も得ている。

#### 4. おわりに

抗悪性腫瘍剤の活性汚泥に対する影響について、酸素吸収法を用いて検討した。その結果、本剤の毒性および購入量から考察して、活性汚泥に対して影響することはないものと推察される。

その上、それぞれのIC<sub>50</sub>以下であれば、活性汚泥の栄養源として資化されるという注目される結果を明らかにした。

しかしながら、本実験は活性汚泥に対する急性毒性であるので、実際の活性汚泥処理法に適用するためには、それぞれの慢性毒性、毒性代謝物質生成の可能性について検討する必要がある。

## 文 献

- 1) Harrison, B.R.: Safe handling of cytotoxic drugs: A review. The Chemotherapy Source Book (Perry, M.C. ed.), pp 799-832, Williams & Wilkins, Baltimore, 1992.
- 2) 白戸四郎: 抗悪性腫瘍剤を主とする細胞毒性薬剤の問題点. 医療廃棄物研究、5、1-32(1992).
- 3) 松島 肇: 医療廃棄物に関する課題と対応. 医学のあゆみ、174、206-210 (1995).
- 4) 古江 尚: 癌化学療法 of Late Effects . 癌と化学療法、14、987-993(1987).
- 5) Stucker, I. et al.: Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs. Scand. Work Environ. Health, 16, 102-107(1990).
- 6) 松島 肇: 医療廃棄物処理の課題と環境問題. 医療廃棄物研究、6、102-107 (1994).
- 7) 日本病院薬剤師会学術委員会第1小委員会: 抗悪性腫瘍剤の院内取扱い指針—解説と関係資料—. 1994.
- 8) The Council of State Governments: Model guidelines for state medical waste management, 1992.
- 9) 日本下水道協会編: 下水試験方法. 社団法人日本下水道協会. 1984.

## 第六章

### 「參考資料」