

図 6 ゼブラフィッシュの孵化率, 孵化後生残率  
及び繁殖率と曝露濃度との関係

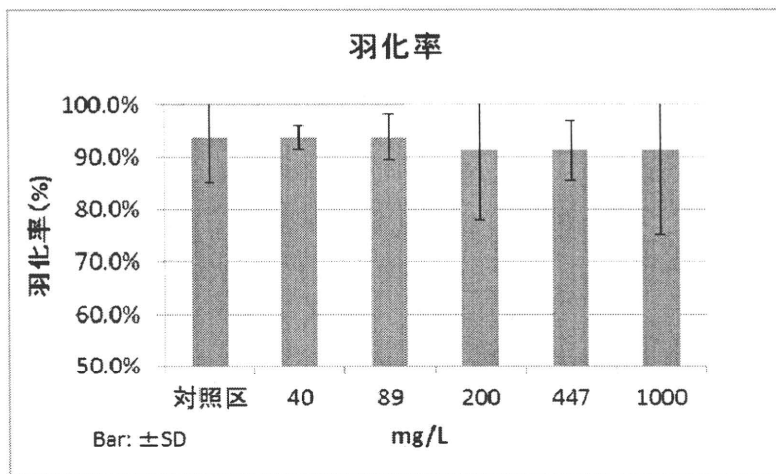


図7 羽化率への影響

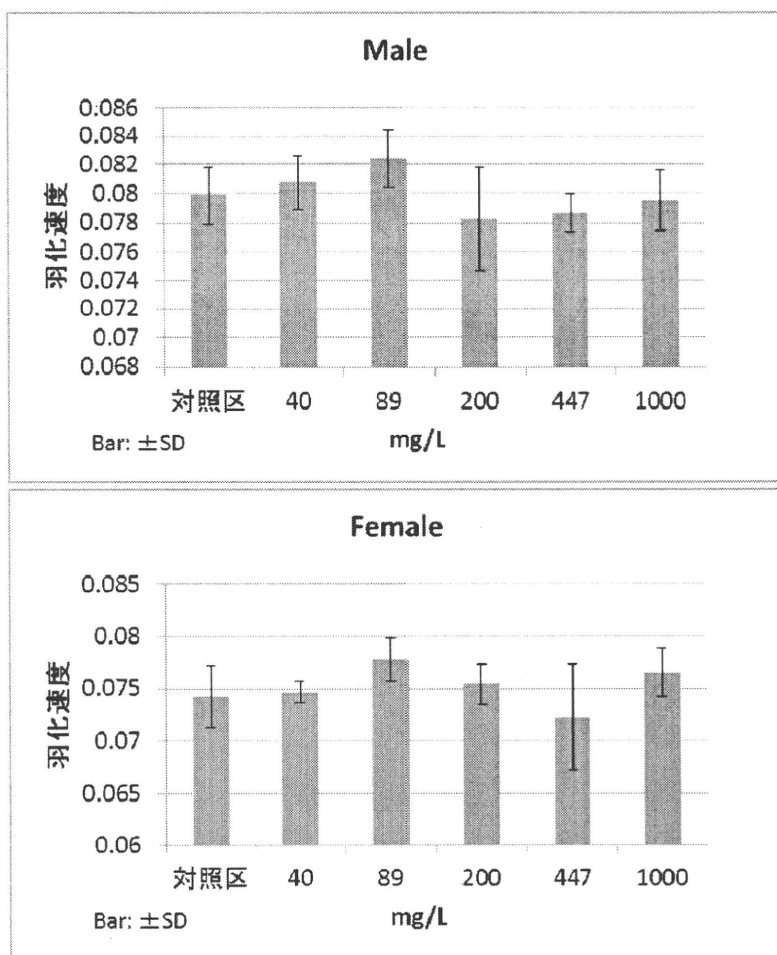


図8 羽化速度への影響 (上:オス、下:メス)

表 1 毒性試験概要

	ミジンコ繁殖阻害試験	藻類生長阻害試験	ゼブラフィッシュ胚・仔魚期短期毒性試験
供試生物	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	<i>Danio rerio</i>
試験タイプ	半止水式	止水式	半止水式
試験期間	対照区における雌の60%以上が3回(最長試験期間8日)産仔するまでの期間	72時間	9日間
水温(°C)	25±1°C	23±2°C	26±1°C
光質	研究所で通常用いている光質	白色蛍光	研究所で通常用いている光質
光強度	10-20 µE/m <sup>2</sup> /s (50-100 ft-c) 通常用いているレベル	86±8.6 µE/m <sup>2</sup> /s (400±40 ft-c あるいは 4306lux) 通常用いているレベル	
明暗周期	16時間明：8時間暗	連続照射	16時間明：8時間暗
試験容器の大きさ	50mL	500mL	80 mL
試験容量	15mL	100mL	50 mL
試験溶液の換水頻度	隔日	無し	隔日
供試生物の齢	24時間齢未満で、全ての個体が8時間以内に産まれていること	4から7日	受精後4時間以内の受精卵
供試生物数/試験容器	1個体	5000 cells/mL	20個体
連数/濃度区	10連	3連/濃度区	4連
供試生物数/濃度区	10個体	-	80個体
餌料源	クロレラ,YCT	-	-
給餌法	試験容器毎に0.05mLのYCTと懸濁したクロレラを毎日給餌	-	-
試験容器の洗浄	新たに洗浄したガラスビーカーを使用	-	新たに洗浄したガラス

振盪速度	なし	連続振盪 100cpm	なし
曝気	曝気しない	曝気しない	曝気しない
希釈水	活性炭濾過上水	活性炭濾過上水	活性炭濾過上水
試験濃度区	5 濃度区 + 対照区		
希釈系列	環境水：希釈率 0.5 以上（適宜）		
エンドポイント	生残と再生産	生長（細胞数、増殖速度）	孵化日数、孵化率、孵化後生残率、繁殖率
サンプリング及び保持容器	サンプルを採取し、24 時間以内に試験を行い、隔日換水。	サンプル採取後、24 時間以内に試験を行う。	サンプルを採取し、24 時間以内に試験を行い、隔日換水する。
サンプル容量	0.3L/換水	1L あるいは 2L	50 mL/容器/換水

表 2 ユスリカ底質毒性試験条件

	ユスリカ底質毒性試験 (TG218)
供試生物	セスジユスリカ <i>Chironomus yoshimatsui</i>
試験期間	1 齢幼虫から対照区における最後の羽化から 5 日以上、 或いは 28 日間
水温 (°C)	25±1°C
光質	研究所で通常用いている光質
光強度	1000 lux 以下（通常用いているレベル）
明暗周期	16 時間明：8 時間暗
人工底質	ピートモス 4・5%，石英砂 75・76%，カオリン 20%， 炭素源としてハウレンソウ粉末 1・2%
試験容量	人工底質：上層水 = 1：4
平衡化	48 時間
供試生物の齢	1 齢幼虫
供試生物数/試験容器	20 個体/容器
濃度区あたりの繰り返し数	4 連
曝気	飽和濃度の 60% 以上
希釈水	活性炭濾過上水
試験濃度区	5 濃度区 + 対照区
曝露方法	人工底質（石英砂）と混合（溶媒：アセトンを使用）
希釈系列	公比 2.2（1000 mg/kg を最高濃度として）
エンドポイント	脱皮殻のカウントにより、羽化率、羽化速度を算出

表3 活性汚泥呼吸阻害試験条件

	活性汚泥呼吸阻害試験 (TG218)
活性汚泥	財団法人 化学物質評価研究機構より購入した汚泥を培養
MLSS	約 4 g/L (純水にて希釈)
接触時間	3 時間
試験温度	20±2°C
曝気	1 L/min 程度
試験液容量	500 mL
合成下水(1 L)	ペプトン 16g, 肉エキス 11g, 尿素 3g, 塩化ナトリウム 0.7 g, 塩化カルシウム 2 水和物, 硫酸マグネシウム 7 水和物 0.2g, リン酸水素二リウム 2.8g
曝露方法	水 250 mL に粉末を投入し、48 時間攪拌後、合成下水 200mL、活性汚泥 (MLSS 約 1.5g/L) と混合
濃度区あたりの繰り返し数	1 連
試験濃度区	3 濃度区+対照区 (基準物質は 5 濃度)
基準物質	3-5 ジクロロフェノール
エンドポイント	3 時間接触後の呼吸阻害

表4 活性汚泥呼吸阻害試験結果

試験物質	EC50 値	95%信頼区
基準物質 (3-5 ジクロロフェノール)	5.1mg/L	2.1 mg/L-12.3 mg/L
ジクロフェナクナトリウム	N.A.	
メフェナム酸	N.A.	
フェノフィブラート	N.A.	
カルバマゼピン	N.A.	

表5 陸生植物生長試験の結果

	<i>Lepidium sativum</i> (LES010409)		<i>Sinapis alba</i> (SIA161007)		<i>Sorghum saccharat</i> (SOS1010080)	
	芽(cm)	根(cm)	芽(cm)	根(cm)	芽(cm)	根(cm)
	平均 ± S.D.	平均 ± S.D.	平均 ± S.D.	平均 ± S.D.	平均 ± S.D.	平均 ± S.D.
対照区	3.64 ± 0.61	6.74 ± 1.26	2.94 ± 1.70	6.81 ± 1.16	3.73 ± 1.47	6.89 ± 0.95
フマギリン10 mg/kg	4.40 ± 0.99	6.41 ± 1.81	4.96 ± 3.59	8.41 ± 1.35	4.12 ± 0.93	7.43 ± 2.69
メフェナム酸100 mg/kg	4.21 ± 1.71	5.70 ± 3.27	3.94 ± 2.70	8.96 ± 0.81	3.87 ± 0.74	5.81 ± 1.96
フェノフィブラート1000 mg/kg	4.51 ± 0.77	6.94 ± 0.50	2.37 ± 3.37	4.29 ± 3.25	2.84 ± 1.40	5.04 ± 3.43
ジクロフェナクナトリウム1000 mg/kg	2.36 ± 0.63 *	4.49 ± 2.15	3.20 ± 2.74	4.80 ± 1.58	1.60 ± 0.71 **	4.50 ± 2.00
カルバマゼピン 1000 mg/kg	2.63 ± 0.61	2.38 ± 1.16*	1.31 ± 2.45	3.24 ± 2.03	2.79 ± 0.96	2.06 ± 1.60
クロタミトン 100 mg/kg	2.62 ± 0.66	7.61 ± 0.89	3.20 ± 3.33	7.87 ± 0.52	3.31 ± 0.94	3.78 ± 2.38
エピナスチン 10 mg/kg	4.93 ± 0.5 *	6.86 ± 1.61	3.83 ± 3.38	6.96 ± 0.62	4.10 ± 1.51	8.35 ± 0.46 *

表6 生態影響試験結果まとめ

試験	指標及び影響	クロタミトン			エピナスチン塩酸塩		
		NOEC (mg/L)	EC50 (mg/L)	95% CI (mg/L)	NOEC (mg/L)	EC50 (mg/L)	95% CI (mg/L)
藻類	生長阻害	5.2	67.6	59.5 - 79.6	<0.3	0.71	0.7 - 0.8
甲殻類	産仔虫の減少	6.2	8.1	6.9 - 9.6	2.8	5.6	3.9 - 8.0
魚類	孵化率の減少	50.9	67.5	60.7 - 75.0	98.3 ≤	-	-
	孵化後生残率の減少	25.1	54.2	18.9 - 155.3	48.2	94.2	77.8 - 114.0
	繁殖率の減少	25.1	73.5	41.0 - 131.7	48.2	99.4	88.4 - 111.8

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
鈴木俊也, 小杉有希, 保坂三継, 矢口久美子, 小縣昭夫, 西村哲治, 中江大	多摩川流域の下水処理場における医薬 品の存在実態	東京都健康安全 研究センター研 究年報	61	333 - 339	2010



#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

## 多摩川流域の下水処理場における医薬品の存在実態

鈴木 俊也<sup>\*</sup>, 小杉 有希<sup>\*</sup>, 保坂 三継<sup>\*</sup>, 矢口 久美子<sup>\*</sup>, 小縣 昭夫<sup>\*</sup>, 西村 哲治<sup>\*\*</sup>, 中江 大<sup>\*</sup>

多摩川流域の下水処理場の水試料を対象に医薬品の存在実態調査を実施した。調査対象の医薬品約 100 種類のうち、流入下水及び処理下水からそれぞれ 38 及び 35 医薬品が検出された。それらの検出濃度は流入下水及び処理下水でそれぞれ数十 ng/L から十 µg/L 及び数十 ng/L から数 µg/L の範囲であった。解熱鎮痛消炎剤の下水処理場への負荷量は冬季に著しい増加が認められたが、高脂血症薬や高血圧症治療薬などの負荷量の変動は小さく、服用の実態に応じた結果が得られた。下水処理場から多摩川水系への負荷量は調査期間中ほぼ一定であり、河川水中の濃度は降雨などによる河川水量の影響を強く受けることが示唆された。スリダク、アマタジン、エピナスチン、メトプロロール、プロプラノロール、ロサルタン、スルピリド、ハロペリドロール、フルボキサミン及びロラゼパムの除去率は 20% 未満と他の医薬品に比べ低く、微生物による分解性が低いと推察された。

キーワード：医薬品、下水処理場、分析、GC/MS、LC/MS

### はじめに

ヒトや家畜などに使用されている医薬品による河川水や地下水などの環境水汚染が水生生物やヒトに影響することが懸念され、問題視されている。欧米では 10 年程前よりこの問題に取り組み、都市河川水、海水、湖水、地下水などの環境水や下水処理場での存在実態や挙動が明らかにされてきた<sup>1-4)</sup>。日本でも、数年前からこの問題に取り組んでおり、これまでに水に関連した各分野において存在実態や挙動、処理・除去法について検討がなされてきた<sup>5-11)</sup>。

当センターにおいては、平成 16 年度から主に河川水を対象とした医薬品の存在実態と挙動についての調査を実施している。また、過去の報告によれば、都市河川水における医薬品の主な負荷源の一つとして下水処理場が挙げられていることから、多摩川流域に隣接する下水処理場における調査を実施した。これらの調査で対象とした医薬品は医師の処方せんがなくても薬局などで購入できる一般用医薬品 (OTC)、ほぼ毎日あるいは定期的に服用される生活習慣病治療薬、海外での検出事例がある医薬品で、かつ標準品が入手可能なものである (Table 1)。分析法としては、固相抽出法による抽出・濃縮後、GC/MS 及び LC/MS により一斉分析する方法を採用した。ここでは、主にこれまでにやってきた多摩川流域の下水処理場の流入下水及び処理下水中医薬品の存在実態の調査結果を紹介する。

### 実験方法

#### 1. 試薬及び器具

医薬品の標準品：Table 1, BSTFA：トリメチルシリル誘導体化剤、水質試験用、ギ酸：特級、アセトニトリル：HPLC 用は和光純薬工業より購入した。固相カートリッジはセップパック PS-2 plus 及び AC-2 Plus、オアシス HLB Plus：日本ウォーターズ製を用いた。精製水は PURIC-MX：オル

ガノ製により用時調製した。固相抽出はセップバックコンセントレーターを用いて行った。固相カートリッジからの溶出液の濃縮はジューエルサイエンスのソルドライ SD905 を用い、窒素気流下 40℃で行った。

#### 2. 水試料の採取

調査対象の下水処理場は多摩川に隣接する多摩地域の 6 カ所の下水処理場 (Table 2, A~F) であった。調査期間は平成 16 年 10 月から平成 17 年 3 月、調査は月 1 回の頻度で行った。下水処理場の流入下水及び処理下水試料は各下水処理場にて調製した 24 時間流量比例コンポジット試料 (通日試験用試料) を用いた。各下水処理場における流入下水と処理下水の流量データ及びその他の情報は東京都下水道局流域下水道本部より提供を受けた。

#### 3. 試験溶液の調製

流入下水については、予めアセトンで洗浄したガラスフィルターでろ過し、ろ液とガラスフィルター上に残る懸濁物質の 2 つに分けた。懸濁物質から医薬品を回収するためにガラスフィルターをビーカーに移し、メタノール 10 mL を加え、5 分間超音波処理した後、メタノール溶液をろ液に加え、これを水試料とした。処理下水の場合には、ガラスフィルターによるろ過は行わなかった。

2 つの固相カートリッジ PS-2 及び HLB を直列に接続し、アセトニトリル 10 mL、精製水 5 mL の順でコンディショニングした。水試料 500 mL にギ酸 0.5 mL を加えて約 pH 3 にした後、PS-2 側から流速 20 mL/min で通過させた。カートリッジに活性炭カートリッジ AC-2 を連結し、30 分間空気を通気させることによりカートリッジを乾燥させた。カートリッジからの医薬品の溶出はアセトニトリル 5 mL を通水方向とは逆に HLB 側から流しながら約 1 分間かけて行い、抽出液は全量 5 mL とした。抽出液 0.5 mL を窒素気流下 40℃で乾固した。

\* 東京都健康安全研究センター環境保健部環境衛生研究科 169-0073 東京都新宿区百人町 3-24-1

\*\* 国立医薬品食品衛生研究所生活衛生化学部 158-8501 世田谷区上用賀 1-18-1

Table 1. Occurrence of 105 pharmaceuticals in inflow and outflow at 6 sewage treatment plants located around the Tama River in Tokyo, Japan.

No	pharmaceuticals	group <sup>a</sup>	method	LOQ <sup>b</sup> (µg/L)	recovery (%) <sup>c</sup>		inflow <sup>d</sup>			outflow <sup>d</sup>			removal rate <sup>e</sup> (%)		
					1:LC/MS 2:GC/MS	inflow	outflow	frequency	min (µg/L)	max (µg/L)	median (µg/L)	frequency		min (µg/L)	max (µg/L)
1	salicylic acid	A	2	0.01	68	66	36	0.1	16.9	5.52	35	0.01	0.28	0.04	95
2	aspirin	A	2	0.01	91	97	36	0.03	0.32	0.15	6	0.01	0.03	0.01	90
3	ibuprofen	A	2	0.01	69	83	36	0.3	1.32	0.56	9	0.01	0.09	0.04	97
4	mepirizole	A	1	0.05	140	172	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
5	antipyrine	A	1	0.01	68	98	36	0.02	0.09	0.04	13	0.01	0.02	0.01	69
6	isopropylantipyrine	A	1	0.01	88	105	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
7	fenopropfen	A	2	0.01	104	121	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
8	flufenamic acid	A	2	0.01	88	89	31	0.01	0.11	0.03	28	0.01	0.07	0.02	40
9	flurbiprofen	A	2	0.01	102	105	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
10	nabumetone	A	2	0.01	95	99	12	0.02	0.05	0.04	0	ND	ND	ND	68
11	naproxen	A	2	0.01	113	112	36	0.03	0.43	0.08	32	0.01	0.12	0.04	50
12	diflunisal	A	1	0.01	97	85	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
13	mefenamic acid	A	2	0.01	78	106	36	0.09	7.09	0.62	36	0.05	0.21	0.12	71
14	ketoprofen	A	2	0.01	153	133	36	0.32	1.66	0.60	36	0.12	0.63	0.26	55
15	dichlofenac	A	2	0.01	126	73	36	0.05	0.32	0.15	36	0.04	0.17	0.10	38
16	etodolac	A	1	0.01	138	131	36	0.08	0.44	0.26	36	0.05	0.46	0.19	31
17	tolmetin	A	1	0.01	59	93	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
18	fenbufen	A	1	0.01	39	59	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
19	sulpyrine	A	1	0.01	< 5	< 5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20	acetaminophen	A	1	0.01	65	51	36	0.94	12.2	3.98	20	0.03	0.41	0.08	98
21	salicylamide	A	1	0.03	100	130	36	1.51	7.55	3.37	21	0.03	0.29	0.11	97
22	tiaramide	A	1	0.01	80	112	18	0.03	0.14	0.08	11	ND	0.04	0.02	73
23	phenacetin	A	1	0.01	85	84	25	0.01	0.25	0.12	7	0.01	0.10	0.02	80
24	tenoxicam	A	1	0.01	49	81	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
25	piroxicam	A	1	0.01	89	128	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
26	sulindac	A	1	0.01	61	99	6	0.01	0.02	0.01	36	0.01	0.14	0.05	< 0
27	indomethacin	A	1	0.05	122	80	36	0.18	0.82	0.32	36	0.09	0.35	0.17	41
28	acemetacin	A	1	0.03	93	99	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
29	clofibrate	B	2	0.01	61	70	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
30	clofibric acid	B	2	0.01	95	95	36	0.05	0.60	0.23	36	0.05	0.27	0.10	47
31	bezafibrate	B	1	0.01	57	57	36	0.99	3.19	1.97	36	0.21	0.97	0.49	72
32	fenofibrate	B	2	0.01	55	83	36	0.01	1.38	0.11	4	0.01	0.08	0.02	97
33	epinastine	C	1	0.01	42	94	36	0.07	0.27	0.16	36	0.07	0.24	0.14	7
34	ebastine	C	1	0.02	22	26	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
35	oxatomide	C	1	0.01	19	24	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
36	azelastine	C	1	0.01	24	39	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
37	ketotifen	C	1	0.01	46	88	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
38	tranilast	C	1	0.02	54	96	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
39	diphenhydramine	C	2	0.01	90	91	36	0.4	2.49	1.53	36	0.28	1.21	0.55	60
40	diphenylpyraline	C	1	0.01	60	77	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
41	clemastine	C	2	0.01	33	87	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
42	chlorphenyramine	C	1	0.02	45	59	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
43	promethazine	C	2	0.01	63	90	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
44	cyproheptadine	C	2	0.01	100	92	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
45	terfenadine	C	1	0.01	27	29	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
46	phenytoin	D	1	0.01	76	78	36	0.06	0.83	0.20	36	0.03	0.56	0.11	39
47	carbamazepine	D	1	0.01	162	132	36	0.11	0.49	0.26	36	0.05	0.11	0.08	77
48	valproic acid	D	2	0.01	62	66	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
49	amantadine	E	1	0.01	102	91	36	0.12	0.45	0.26	36	0.11	0.38	0.25	6
50	trihexyphenidyl	E	1	0.01	42	89	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
51	enalapril	F	1	0.01	95	96	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
52	alacepril	F	1	0.01	81	105	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
53	lisinopril	F	1	0.02	55	275	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
54	perindopril	F	1	0.01	78	100	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
55	nifedipine	F	1	0.02	< 5	67	-	-	-	-	0	ND	-	-	-

Table 1. Occurrence of 105 pharmaceuticals in inflow and outflow at 6 sewage treatment plants located around the Tama River in Tokyo, Japan. (continued)

No	pharmaceuticals	group <sup>a</sup>	method	LOQ <sup>b</sup> (µg/L)	recovery (%) <sup>c</sup>		inflow <sup>d</sup>			outflow <sup>d</sup>			removal rate <sup>e</sup> (%)		
					1:LC/MS 2:GC/MS	inflow	outflow	frequency	min (µg/L)	max (µg/L)	median (µg/L)	frequency		min (µg/L)	max (µg/L)
56	verapamil	F	1	0.01	34	89	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
57	diltiazem	F	1	0.01	263	76	36	0.04	0.13	0.09	36	0.02	0.10	0.06	34
58	nicardipine	F	1	0.01	36	85	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
59	amlodipine	F	1	0.01	72	91	36	0.02	0.08	0.05	35	0.01	0.05	0.02	58
60	benidipine	F	1	0.01	28	80	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
61	nilvadipine	F	1	0.01	42	79	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
62	losartan	F	1	0.02	17	66	36	0.1	0.21	0.15	36	0.07	0.22	0.12	16
63	candesartan	F	1	0.02	13	56	36	0.14	0.26	0.21	36	0.06	0.22	0.14	34
64	hydralazine	F	1	0.02	<5	<5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
65	hydrochlorothiazide	F	1	0.02	56	58	36	0.05	0.21	0.12	0	ND	ND	ND	100
66	prazosin	F	1	0.01	84	82	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
67	doxazosin	F	1	0.01	<5	72	-	-	-	-	0	ND	-	-	-
68	propranolol	F	1	0.01	63	98	36	0.01	0.04	0.02	36	0.01	0.04	0.02	<0
69	metoprolol	F	1	0.01	81	89	36	0.01	0.05	0.02	36	0.02	0.05	0.02	<0
70	alprenolol	F	1	0.01	54	106	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
71	pindolol	F	1	0.01	<5	<5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
72	atenolol	F	1	0.02	39	37	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
73	carvedilol	F	1	0.01	54	63	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
74	betaxolol	F	1	0.02	113	100	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
75	methyldopa	F	1	0.03	<5	<5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
76	reserpine	F	1	0.01	<5	78	-	-	-	-	0	ND	-	-	-
77	rescinnamine	F	1	0.02	26	41	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
78	pioglitazone	G	1	0.01	66	88	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
79	chlorpropamide	G	1	0.02	76	88	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
80	acetohexamide	G	1	0.01	85	96	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
81	tolbutamide	G	1	0.01	73	90	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
82	tolazamide	G	1	0.01	78	97	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
83	gliclazide	G	1	0.01	97	99	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
84	glibenclamide	G	1	0.02	66	86	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
85	nateglinide	G	1	0.01	92	104	36	0.12	0.44	0.26	0	ND	ND	ND	99
86	sulpiride	H	1	0.01	62	70	36	0.9	1.96	1.39	36	0.90	1.96	1.39	15
87	olanzapine	H	1	0.02	22	83	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
88	risperidone	H	1	0.01	18	99	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
89	zolpidem	H	1	0.01	57	112	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
90	quetiapine	H	1	0.01	38	94	21	0.03	0.18	0.07	21	0.03	0.14	0.07	73
91	medazepam	H	1	0.02	38	96	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
92	midazolam	H	1	0.02	44	73	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
93	haloperidol	H	1	0.01	50	82	6	0.02	0.04	0.03	6	0.02	0.04	0.03	<0
94	paroxetine	H	1	0.02	66	99	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
95	fluvoxamine	H	1	0.02	63	107	5	0.03	0.06	0.04	5	0.03	0.06	0.04	<0
96	nitrazepam	H	1	0.01	75	85	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
97	tofisopam	H	1	0.01	67	107	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
98	lorazepam	H	1	0.01	80	95	6	0.03	0.05	0.04	6	0.03	0.05	0.04	<0
99	triazolam	H	1	0.01	82	96	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
100	flunitrazepam	H	1	0.02	82	97	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
101	brotizolam	H	1	0.02	60	110	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
102	etizolam	H	1	0.02	84	104	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
103	clotiazepam	H	1	0.01	54	107	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
104	diazepam	H	1	0.01	60	98	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-
105	ethyl loflazepate	H	1	0.01	113	112	0	ND	-	-	0	ND	-	-	-

a A:analgesic, B:hyperlipemic, C:antiallergic, D:antipilepsy, E:antiparkinsonism, F:high blood pressure, G:diabetic, H:psychotropic.

b limit of quantification, S/N=10

c sample volume: 100 mL of inflow and outflow; spiked concentration: 1.0µg/L; n=2 or 3

d monitoring period:October, 2004 - March, 2005; sample number: 36 samples from 6 STPs; ND: less than LOQ

e 100 - (concentration in outflow/concentration in inflow) x 100

Table 2. Flow rate of the Inflow at 6 sewage treatment plants (STP) located around the Tama River in Tokyo, Japan.

STP	population served	flow rate (m <sup>3</sup> /day)			volume of sewage (L/day/person)
		min	max	average	
A	453,232	143,080	244,560	177,307	391
B	279,028	72,250	108,800	80,395	288
C	138,024	37,270	90,590	52,838	383
D	224,516	63,400	90,000	69,790	311
E	471,527	161,450	211,940	188,647	400
F	339,400	84,590	126,820	103,380	305
total	1,905,727	-	-	672,357	-

GC/MS 分析の場合にはジクロロメタン 500  $\mu$ L を加え攪拌後、BSTFA 50  $\mu$ L, 10 mg/L フルオランテン- $d_{10}$  5  $\mu$ L を内部標準として加え、これを GC/MS 用試験溶液とした。また、LC/MS 分析の場合には、0.1% 硝酸含有 10% アセトニトリル水溶液 500  $\mu$ L, カルバマゼピン- $d_{10}$  5  $\mu$ L を内部標準として加え、これを LC/MS 用試験溶液とした。

#### 4. GC/MS 及び LC/MS の分析条件

既報のとおり<sup>12)</sup>。

#### 結果及び考察

##### 1. 下水処理場の水試料中の医薬品の定量下限値及び回収率

本分析法における調査対象の医薬品の定量下限値は水試料換算で 0.01 から 0.05  $\mu$ g/L であり、下水処理場の水試料中を対象とした過去の調査結果<sup>10,11)</sup>と同程度であり、対象試料中の医薬品濃度を測定するのに十分な感度であった (Table 1)。本分析法における添加回収率については、いずれの医薬品も、回収率は流入下水よりも処理下水の方が高い傾向にあった。また、本分析法では一斉分析を目的としており、医薬品ごとにクリーンアップは行っていないため、妨害物質が認められる医薬品が存在した。流入下水では、ニフェジピン、ヒドララジン、ドキシソジン、ピンドロール、メチルドパ及びレセルピンは分析できなかった。一方、処理下水では、ヒドララジン、ピンドロール及びメチルドパが分析不可能であった。なお、スルピリンは本固相抽出法では抽出・濃縮できず、低濃度まで分析できないことから、測定対象としなかった。医薬品の分析は基本的に LC/MS で行うこととし、LC/MS 法で感度が低い、または妨害物質が認められる場合には、GC/MS 法で測定することとした。

##### 2. 流入下水及び処理下水中の医薬品の実態調査結果

流入下水については 98 医薬品を調査対象とし、そのうち、6 ヶ所の下水処理場の流入下水から検出された医薬品は Table 1 に示す 38 医薬品であった。それらの検出頻度について、解熱鎮痛消炎剤のフルフェナム酸、ナブメトン、チアラミド、フェナセチン、スリダグク、クエチアピン、ハロペリドール、フルボキサミン及びロラゼパムを除く 27 医薬

品は 6 ヶ所の下水処理場の流入下水全てから毎月検出された。検出濃度の最大値が 10  $\mu$ g/L を超えたのは解熱鎮痛消炎剤のサリチル酸 (16.9  $\mu$ g/L) 及びアセトアミノフェン (12.2  $\mu$ g/L) で、1  $\mu$ g/L から 10  $\mu$ g/L 未満であったのは解熱鎮痛消炎剤イブプロフェン、メフェナム酸、ケトプロフェン及びサリチルアミド、高脂血症剤ベザフィブラート及びフェノフィブラート、抗アレルギー剤ジフェンヒドラミン及び精神科用薬スルピリドで、その他は 1  $\mu$ g/L 未満であった。

一方、処理下水については、調査対象とした 101 医薬品のうち、6 ヶ所の下水処理場の流入下水から検出された医薬品は Table 1 に示す 35 医薬品であった。検出濃度は数十 ng/L から数  $\mu$ g/L のオーダーであり、ほとんどの医薬品の検出濃度は流入下水よりも低く、1  $\mu$ g/L を超えて検出されたのはジフェンヒドラミン 1.21  $\mu$ g/L 及びスルピリド 1.96  $\mu$ g/L であった。また、スリダグクについては処理下水中の濃度の方が流入下水中濃度よりも高く、抗パーキンソン薬アママンタジンや抗アレルギー薬エピナスチンの場合には処理下水中の濃度は流入下水と同じか、または若干低い値であった。流入下水から検出されたナブメトン、ヒドロクロロチアジド及びナテグリニドは処理下水からは検出されなかった。

医薬品の検出濃度と 6 ヶ所の下水処理場の流入下水及び処理下水の流量から 1 日当たりの負荷量の合計を算出した (Fig. 1)。流入下水中の医薬品濃度より求めた下水処理場への負荷量の合計はサリチル酸、アセトアミノフェン、サリチルアミド、ベザフィブラート、ジフェンヒドラミンで多く、冬季には 1 日あたり 1000 g を超えることもあった。特に、サリチル酸、サリチルアミド、アセトアミノフェン及びメフェナム酸の負荷量は 2 月から 3 月にかけて 4 倍から 5 倍に増加した。これはインフルエンザなどの上気道感染症の流行により解熱鎮痛消炎剤の治療薬として多く使用されたことによるものと思われる。これに対して、生活習慣病の治療薬である高血圧症治療薬ジルチアゼム、アムロジピン、ロサルタン及びカンデサルタンや高脂血症薬ベザフィブラート及びクロフィブリン酸などは変動が比較的小さく、これらの医薬品は年間を通じて一定量が定期的に服用される

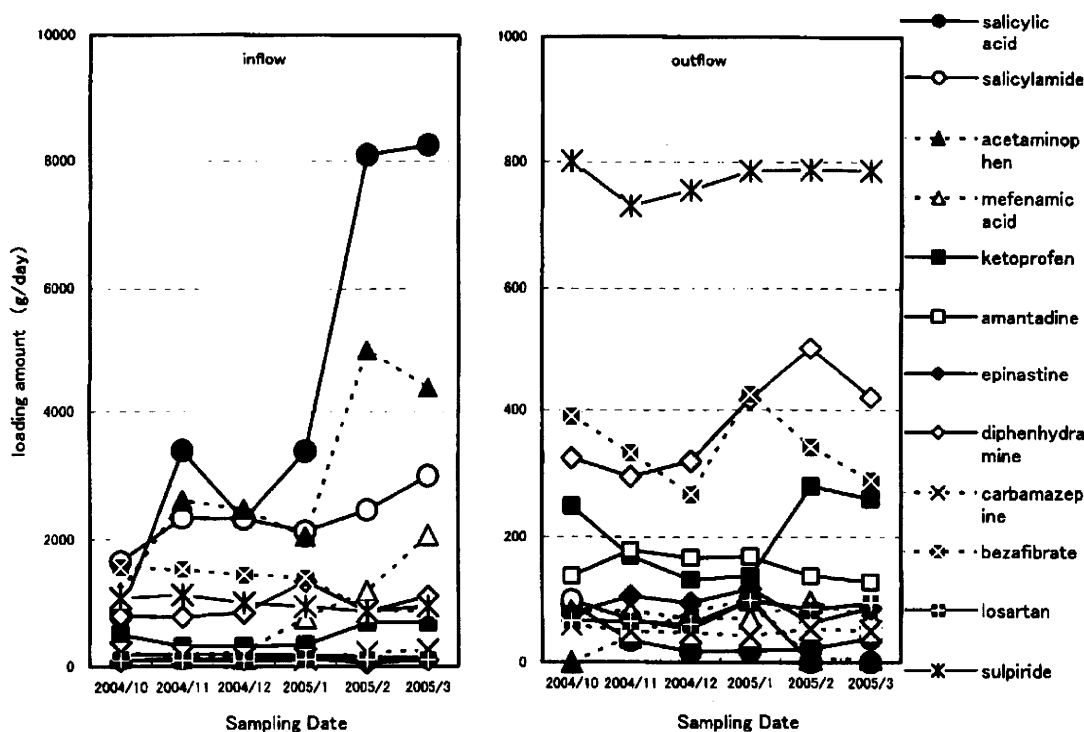


Fig.1. Loading amounts of pharmaceuticals in inflow and outflow at STPs

ためと推定された。

処理下水の濃度から求めた多摩川水系への負荷量は、スルピリド、ジフェンヒドラミン、ベザフィブラート、ケトプロフェン及びアマンタジンが比較的多かったが、1日あたり1000gを超えるものはなかった。また、調査期間を通じて処理下水中の各医薬品の負荷量の変動は流入下水の場合に比べて小さかった。したがって、多摩川水系において、下水処理水が流入する地点の河川水中の医薬品濃度は降雨などによる河川水量の影響を受けるものと考えられる。

下水処理場における医薬品の除去率をTable1に示す。サリチル酸、アスピリン、イブプロフェン、サリチルアミド、フェナセチン、アセトアミノフェン、フェノフィブラート、ヒドロクロロチアジド及びナテグリニドの除去率は他の医薬品に比べて高く80%以上であった。一方、スリダク、アマンタジン、エピナスチン、メトプロロール、プロプラノロール、ロサルタン、スルピリド、ハロペリドロール、フルボキサミン及びロラゼパムの除去率は20%未満と低かった。また、いずれの医薬品も除去率の標準偏差は小さかったことから、各下水処理場での除去率はほとんど同じと考えられる。

### 3. 活性汚泥処理による医薬品の除去性

下水処理場における医薬品除去の主要因として、活性汚泥への吸着と微生物による分解が挙げられる。活性汚泥などへの吸着に関しては疎水性が高い医薬品は活性汚泥などへ吸着しやすと考えられることから、 $\log Pow$  ( $n$ -オクタノール/水分配係数)と除去率との関係を調べたが、医薬品の $\log Pow$ と下水処理場における除去率との間には相関関

係は認められなかった (Fig.2)。疎水性の低い医薬品について、プロプラノロール ( $\log Pow$  -0.04)、アマンタジン ( $\log Pow$  -0.19) やエピナスチン ( $\log Pow$  -0.17) の除去率は10%未満と、他の医薬品に比べ低かったが、これらと $\log Pow$ が同様なアセトアミノフェン、アンチピリン及びチアラミドの除去率は69%以上であった。一方、疎水性の高い ( $\log Pow \geq 2$ ) 医薬品についても、除去率は40%から97%と様々であった。ベンゼン誘導体であるアセトアミノフェン、サリチルアミド、サリチル酸及びイブプロフェンなどの比較的簡単な構造をもつ医薬品の除去率は高い傾向にあった。下水処理場の流入下水に活性汚泥を添加し、エアレーションしながら経時的に水試料を抜き取り、遠心分離後の上清中の医薬品濃度を測定した (Fig.3)。下水処理場における水理学的滞留時間 (HRT) は概ね8時間であることから、これに合わせて観察時間を最大8時間とした。下水処理場における除去率が低かったアマンタジン、エピナスチン、プロプラノロール及びスルピリドの多くは上清中に存在し、活性汚泥による生分解を受けず、また活性汚泥への吸着が低いことも示唆された。アマンタジン、エピナスチン及びスルピリドはヒトにおいて投与量の大部分 (約90%) が未変化体として尿や糞中に排泄される。酸化や加水分解などによる代謝を受けにくい医薬品は、微生物においても分解性が低いと推察された。

### まとめ

多摩川流域の下水処理場の水試料を対象に医薬品の調査を実施した。

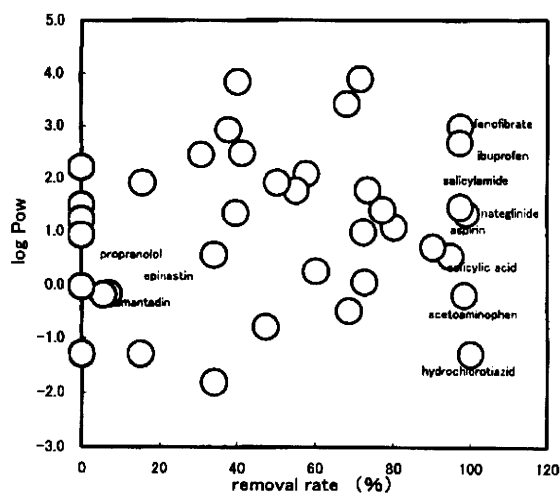


Fig.2. Relationship between log Pow and removal rates of pharmaceuticals in STPs.

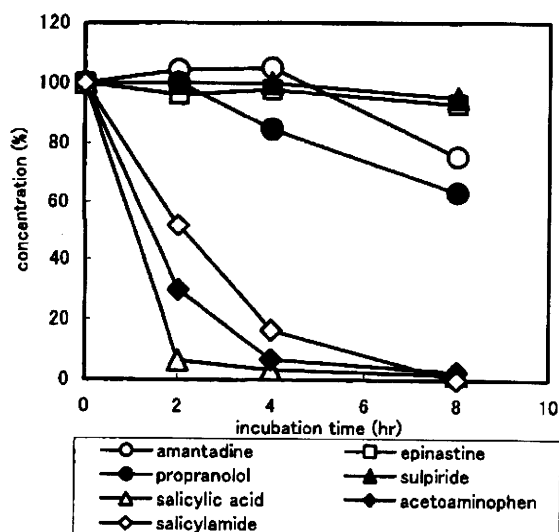


Fig.3. Elimination of pharmaceuticals in inflow by activated sludge of STPs

(1) 流入下水から 98 医薬品のうち 38 医薬品が、また処理下水から 101 医薬品のうち 35 医薬品が検出された。検出濃度は流入下水が数十 ng/L から十 μg/L, 処理下水が数十 ng/L から数 μg/L の範囲であった。

(2) 下水処理場への医薬品の負荷量について、解熱鎮痛消炎剤の負荷量は冬季にかけて著しい増加が認められたが、高脂血症薬や高血圧症治療薬などの変動は小さく、服用の実態に応じた結果が得られた。一方、下水処理場から多摩川水系への負荷量は流入下水のような大きな変動が認められず、河川水中の濃度は降雨などによる河川水量の影響を強く受けることが示唆された。

(3) 下水処理場における医薬品の除去率について、スリダク、アマンタジン、エピナスチン、メトプロロール、プロプラノロール、ロサルタン、スルピリド、ハロペリドロール、フルボキサミン及びピロラゼパムの除去率は 20% 未満と他の医薬品に比べ低く、その原因は微生物による分解性が低いと推察された。

#### 謝辞

本調査において、下水処理場の試料採取及び情報提供にご協力下さいました東京都下水道局流域下水道本部の方々に感謝いたします。本研究の一部は平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金、医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業、「医薬品の環境影響評価ガイドラインに関する研究」の助成を受けて実施された。

#### 文献

- 1) Ternes, T.: Assessment of technologies for the removal of pharmaceuticals and personal care products in sewage and drinking water facilities to improve the indirect potable water reuse (Poseidon), contact No. EVK1-CT-2000-00047, 2004.
- 2) Environmental Risk Assessment of Pharmaceuticals (ERAPharm), Project no. SSPI-CT-2003-511135, 2007.
- 3) Daughton, C. G. and Ternes, A. T.: *Environ. Health Perspect.*, 107, 907-938, 1999.
- 4) Kolpin, D.W., Furlong, E. T., Meyer, M. T., Thurman, E. M., Zaugg, S. D., Barber, L. B. and Buxton, H. T.: *Environ. Sci. Technol.*, 36, 1202-1211, 2002.
- 5) 清野敦子, 益永茂樹, 古荘早苗: 日本水環境学会誌, 27, 685-691, 2004.
- 6) Nakada, N., Komori, K. and Suzuki, Y.: *Environ. Sci.*, 12, 359-369, 2005.
- 7) 国包 章一: 水道水源などにおける生理活性物質の測定と制御に関する研究 (環境省地球環境保全など試験研究), 平成16年度~18年度.
- 8) 杉下寛樹, 長尾亮治, 山下尚之, 他: 環境衛生工学研究, 21, 23-24, 2007.
- 9) Nakada, N., Kiri, K., Shinohara, H.: *Environ. Sci. Technol.*, 42, 6347-6353, 2008.
- 10) 益永茂樹: 医薬品の河川と下水道における存在実態とその水生生物に関する研究 (河川整備基金助成事業), 平成17年度.
- 11) 田中宏明: 河川水中で見出される医薬品の底質汚染の実態と生物影響に関する研究 (河川整備基金助成事業), 平成19年度.
- 12) 鈴木俊也, 矢口久美子, 栗田雅行, 他: 河川水中の医薬品の分析法, 東京健安研七報, 60, 253-258, 2009.

**Occurrence of Human Pharmaceuticals at Sewage Treatment Plants on the Tama River Basins in Tokyo**

Toshinari SUZUKI<sup>\*</sup>, Yuki KOSUGI<sup>\*</sup>, Mitsugu HOSAKA<sup>\*</sup>, Kumiko YAGUCHI<sup>\*</sup>,  
Akio OGATA<sup>\*</sup>, Tetsuji NISHIMURA<sup>\*\*</sup> and Dai NAKAE<sup>\*</sup>

Monitoring of human pharmaceuticals in inflow and outflow at sewage treatment plants (STPs) on the Tama River basins in Tokyo has been conducted. Approximately 100 pharmaceuticals (analgesics, hyperlipemics, antiallergics, antiepilepsy drugs, antiparkinsonism drugs, high blood pressure drugs, diabetic drug, and psychotropic drugs) were examined. Thirty-eight and 35 pharmaceuticals were detected in inflow and outflow at STPs, and their concentrations ranged from several dozen ng/L to 16.9 µg/L and from several dozen ng/L to 1.96 µg/L, respectively. Loading amounts of analgesics to STPs increased 4 to 5 times during winter, and the others amounts did not significantly change. Loading amounts of pharmaceuticals into the Tama River basins were approximately constant. This suggests that concentrations of pharmaceuticals in the Tama River basins are affected by fluctuations in river flow. Removal rates of sulindac, amantadine, epinastine, metoprolol, propranolol, and sulphiride were lower than 20%. This may be due to low biodegradation as well as adsorption to activated sludge.

**Keywords:** pharmaceutical, sewage treatment plant, analysis, GC/MS, LC/MS

---

<sup>\*</sup> Tokyo Metropolitan Institute of Public Health  
3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073 Japan  
<sup>\*\*</sup> National Institute of Health Science  
1-18-1, Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501 Japan



