大和川水系上流域における生活由来化学物質 (PPCPs) の環境実態調査

浦西 洋輔, 浦西 克維, 城山 二郎

奈良県景観・環境総合センター (〒633-0062 奈良県桜井市粟殿1000)

[2021年 8月23日受付, 2021年12月20日受理]

Monitoring of Pharmaceutical and Personal Care Products in the Upper Reaches of the Yamato River System

Yosuke URANISHI, Katsushige URANISHI and Jirou SHIROYAMA

Nara Prefecture Landscape and Environment Center
(1000 Oodono, Sakurai, Nara 633-0062)

[Received August 23, 2021; Accepted December 20, 2021]

Summary

We investigated concentrations of 18 pharmaceutical and personal care products (PPCPs) in the upper reaches of the Yamato river system using LC-MS/MS in winter and summer in 2020. This river system extends over the Yamato plain area which accounts for nearly 90% of the population in Nara prefecture, and the river flow rate is extremely lower than others in Japan. Therefore, high concentrations of PPCPs from the residential and commercial sector are expected to be detected. As a result, 17 PPCPs were detected in one of the rivers. The results were compared with those of a previous study in a large urban area, and showed that differences in drug use due to the aging of the population and differences in sewerage coverage may affect differences in the frequency of PPCPs detection in rivers. Furthermore, by comparing the concentration ratios of PPCPs, it was possible to identify points where the concentration ratios of PPCPs were different from those of other water sampling points, reconfirming the importance of regional surveys. We compared PPCPs concentration with predicted no-effect concentration (PNEC) to assess the ecological impact. As a result, clarithromycin, erythromycin, diclofenac, and carbamazepine which were detected in excess of the PNEC. The concentrations of these substances were similar to or lower than those in previous studies.

Key words: water sample, PPCPs, predicted no-effect concentration (PNEC), discharge source

1. はじめに

化学物質は、農薬や医薬品、石油加工製品等をはじめ多種多様な形で生産・使用されており、我々の生活に欠かせないものとなっている。一方、化学物質によるヒトや生態系への悪影響も懸念されており、そのリスクの適切な管理が求められている。そのため、環境経路の曝露による健康影響に対しては、水質汚濁防止法や農薬取締法、化学物質審査規制法等により、化学物質の適正な管理が行われている。しかし、規制の対象となっていない化学物質も数多く存在する。

近年、未規制化学物質である医薬品類をはじめとした生活由来化学物質 (PPCPs: Pharmaceutical and Personal Care Products) によ

る環境中での検出実態が顕在化している¹⁻⁴⁾。PPCPsの有効成分として用いられる化学物質は、本来の目的による使用や廃棄にともない環境中へと排出される。PPCPsは、特定の生理活性を持つよう設計されているため、環境中の残存量が微量であっても生態系へ影響を及ぼす可能性がある。そのため、2015年の第4回国際化学物質管理会議 (ICCM: International Conference on Chemicals Management) では環境残留性がある医薬汚染物質 (EPPP: Environmentally Persistent Pharmaceutical Pollutants) が新規の政策課題として採択された⁵⁾。我が国でも2016年3月末に厚生労働省医薬・生活衛生局より「新医薬品開発における環境影響評価に関するガイダンス」が発出されたほか⁶⁾、環境省においては「化学物質環境実態調査」の対象物質として医薬品類が加わる⁷⁾等、PPCPsによる環境汚染に対して関心が高まっている。

これらの背景から2019年度より、国立環境研究所と複数の地環研等の研究者らが参加する共同研究 (以下、Ⅱ型実施共同研究) において「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

この記事はクリエイティブ・コモンズ [表示-非営利-改変禁止4.0国際] ライセンスの下に提供されています。

関する研究」が開始され、全国的にPPCPsに関する調査・研究が行われ、本県も初年度より参画している。本研究における調査対象物質のうち、一部の物質については既に西野らが、東京・愛知・大阪・兵庫・福岡といった大都市域における水質試料調査結果をとりまとめて報告している¹⁾が、奈良県のような地方都市における調査結果は限られている。特に本県は典型的なベッドタウンとして発展してきており、県外就業率は全国一高く、昼夜間人口比率は全国第45位⁸⁾、また高齢者（65歳以上）人口は全国平均を上回っている⁹⁾等、大都市域とは異なるライフスタイルが営まれていると考えられる。また、種々の調査からPPCPsは生活排水や下水処理施設放流水等を通じて河川へと流出すると知られている¹⁰⁾が、奈良県内大和川流域の下水道普及率は88.8%¹¹⁾と、大都市域の下水道普及率（東京都23区：99.9%，大阪市：100%，神戸市：98.7%）¹²⁾と比べて低

い。そのため、生活に密着したPPCPsの河川水中の挙動も、これまでの大都市域での調査報告とは異なると推察される。そこで本研究では、LC-MS/MSを用いて奈良県内河川水中のPPCPsの環境実態調査を行い、検出された濃度を他都市の結果と比較すると共に、予測無影響濃度（PNEC: Predicted No Effect Concentration）等の毒性情報と照らし合わせ、生態リスク評価を行うことを目的とした。

2. 調査方法

2.1 採水地点・時期

採水地点を Fig. 1 に示す。調査対象地域は、奈良県内人口の9割近くを占める大和野地域に広がる大和川水系上流域とし、環境基準点18地点（Sp. 1～16, 17, 20）及び県下水処理施設である浄化セ

Fig. 1 Location of sampling points

- (a): Yamato river basin map,
(b): Enlarged view of the area around the sewage treatment plant,
(c): Enlarged view of the area around the second sewage treatment plant

Table 1 PPCPs under study (name, main use, LC-MS/MS parameters)

Compound	Main Use	Target ion (Pre.>Pro.) (<i>m/z</i>)		Surrogate(Pre.>Pro.) (<i>m/z</i>)
		Quantification	Confirmation	
Clarithromycin	Antibiotic	748.8 > 158.0	748.8 > 82.9	Clarithromycin- <i>d3</i> (752.9 > 162.1)
Erythromycin		734.8 > 158.1	734.8 > 116.0	Erythromycin- <i>d3</i> (738.8 > 82.9)
Trimethoprim		291.2 > 230.1	291.2 > 261.1	Diphenhydramine- <i>d6</i> (262.3 > 167.0)
Candesartan	Antihypertensive Agent	441.4 > 151.8	441.4 > 263.2	Valsartan- <i>d9</i> (445.5 > 180.0)
Irbesartan		429.3 > 207.0	429.3 > 195.0	Irbesartan- <i>d7</i> (436.5 > 202.2)
Losartan		423.3 > 179.9	423.3 > 207.1	Losartan- <i>d4</i> (427.4 > 211.1)
Olmesartan		447.3 > 207.0	447.3 > 190.2	Olmesartan- <i>d6</i> (453.5 > 207.3)
Telmisartan		515.5 > 276.2	515.5 > 261.1	Telmisartan- <i>d7</i> (522.5 > 280.0)
Valsartan		436.4 > 235.1	436.4 > 306.2	Valsartan- <i>d9</i> (445.5 > 180.0)
Diphenhydramine	Antihistamine	256.2 > 167.0	256.2 > 152.0	Diphenhydramine- <i>d6</i> (262.3 > 167.0)
Epinastine		250.2 > 193.1	250.2 > 130.8	Diphenhydramine- <i>d6</i> (262.3 > 167.0)
Fexofenadine		502.5 > 90.9	502.5 > 171.0	Fexofenadine- <i>d6</i> (508.6 > 177.1)
Ketotifen		310.2 > 96.0	310.2 > 81.9	Diphenhydramine- <i>d6</i> (262.3 > 167.0)
Carbamazepine	Anticonvulsant	237.1 > 165.0	237.1 > 178.9	Carbamazepine- <i>d8</i> (244.2 > 184.1)
Diclofenac	Anti-inflammatory	296.1 > 214.0	296.1 > 151.0	Diclofenac- <i>d4</i> (299.8 > 217.9)
Sulpiride	Antipsychotic Agent	342.3 > 112.0	342.3 > 214.0	Sulpiride- <i>d3</i> (345.3 > 112.0)
Crotamiton	Anti-parasite Medicine	204.2 > 68.9	204.2 > 133.6	Crotamiton- <i>d5</i> (209.2 > 68.9)
<i>N,N</i> -Diethyl- <i>m</i> -toluamide (DEET)	Insect Repellent	192.1 > 118.9	192.1 > 90.9	DEET- <i>d6</i> (198.2 > 119.0)

Pre.: Precursor ion, Pro.: Product ion

ンター、第二浄化センター放流口の上流及び下流河川（Sp. 17～21, 環境基準点2地点を含む）から表層水を採水した。採水時期は、環境実態の季節性を把握するため、冬期（2020年2月）及び夏期（2020年8月）の2回実施した。大和川流域は年平均降水量が約1,300 mmと全国平均（約1,700 mm）の約8割程度と少なく、河川を流れる水量が少ない¹³⁾。そのため、国内の先行研究より高い濃度でPPCPsが検出される可能性がある。

2. 2 測定対象物質

測定対象物質は、環境中から高濃度・高頻度で検出事例のあるPPCPsとし、II型実施共同研究において測定対象物質として選定された18物質とした（Table 1）。

2. 3 試薬、標準物質、器具等

アセトンは残留農薬・PCB試験用（5000）、メタノール、超純水、ギ酸はLC-MS用を使用した（以上、富士フィルム和光純薬(株)製）。分析対象とした化学物質は、原則として純度97%以上の標準物質を用いて定量した。標準物質を希釈混合し、各1 mg/Lの混合メタノール溶液を調製、これを0.5～100 µg/Lの範囲で80%メタノール水溶液となるよう段階的に希釈し、検量線用の試料を作製した。固相カラムはWaters社製 Oasis® HLB Plus LP Extraction Cartridge (225 mg)を、LC-MS/MSはWaters社製 ACQUITY UPLC Xevo TQ MSを用いた。

2. 4 分析方法

試料の前処理は、西野ら¹⁾の方法を参考とし、以下のとおり実施した。あらかじめアセトン5 mL、精製水10 mLを順次吸引注入して活性化、洗浄した固相カラムに、サロゲート各20 ngを加えた試料200 mLを流速5～10 mL/minで通水した。通水後、精製水20 mLで固相カラムを洗浄した後、遠心分離（3,000 rpm, 10分間）及び窒素通気（15分間）により、固相カラム内の水分を除去してから、メタノール4 mLで溶出した。溶出液は、窒素ガス吹き付けにより0.1 mL程度になるまで濃縮した後、80%メタノール水溶液にて1 mLに定容し、LC-MS/MS測定用検液とした。前処理フローはFig. 2に、LC-MS/MSによる測定条件はTable 2に、SRM条件はTable 1に示した。

2. 5 分析精度の確認

分析精度の確認については、「化学物質環境実態調査実施の手引き」¹⁴⁾（以下、手引き）に従い、検出下限値（以下、MDL）、定量下限値（以下、MQL）、添加回収率を算出した。なお、全ての測定対象物質が検出されない河川水を準備できなかったため、標準物質

（5～10 ng）を添加した試料（n=7）と無添加試料（n=1）との回収量の差を添加量で除算し添加回収率を算出した。

測定対象物質のMDL、MQL、サロゲート補正後の添加回収率及びサロゲート回収率をTable 3に示す。測定対象物質のサロゲート補正後添加回収率は73～137%（CV: 1.9～10%）と、良好な回収率を得た。

2. 6 薬剤使用量の推計

薬剤使用量は、厚生労働省「NDB オープンデータ（以下、NDB-OD）」¹⁵⁾及び総務省統計局「人口推計」¹⁶⁾のデータを用いて算出した。NDB-ODは用法（内服、外用、注射）、処方（外来院内、外来院外、入院）及び薬剤分類別に、年間薬剤処方数上位100品目の処方数量が集計されており、データは成分含有量の異なる薬剤も含めて集計されている。なお、NDB-OBは医科診療行為に関するデータ集計であり、ドラッグストア等で販売されている市販薬等に関しては集計されていないことに留意する必要がある。本研究においては

Table 2 Analytical conditions of LC-MS/MS

LC-MS/MS	
LC system	Acquity UPLC system (Waters)
Column	Waters CORETECS™ UPLC® C18 + Φ2.1 mm × 100 mm, particle size 1.6 µm
Mobile Phase	A: 0.1% Formic Acid solution (aq) B: Methanol
Percentage of mobile phase A	100% (0 min) → 100% (2 min) → 60% (3.5 min) → 35% (5 min) → 10% (9 min) → 0% (10.5 min) → 0% (13.5 min) → 80% (13.6 min) → 80% (17 min)
Flow Rate	0.2 mL/min
Column Temp	40 °C
Injection Volume	5 µL
MS/MS system	Xevo TQ MS (Waters)
Ionization mode	ESI-Positive
Capillary voltage	2.0 kV
Source temperature	150 °C
Desolvation Temp	500 °C
Desolvation gas	Nitrogen, 500 L/hr

Table 3 Method Detection Limit (MDL), Method Quantification Limit (MQL), additional recovery rates after surrogate correction and surrogate recovery rates of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the river water samples (n=7)

Compound	MDL (ng/L)	MQL (ng/L)	Recovery % (CV %)	Surrogate Recovery %
Clarithromycin	3.4	8.8	83 (4.2)	81
Erythromycin	5.2	13	108 (5.0)	83
Trimethoprim	1.8	4.7	93 (2.0)	100
Candesartan	11	28	77 (10)	113
Irbesartan	3.5	9.1	117 (3.1)	122
Losartan	6.8	17	82 (9.4)	77
Olmesartan	2.1	5.4	73 (3.0)	126
Telmisartan	4.3	11	137 (3.2)	129
Valsartan	4.3	11	98 (5.1)	113
Diphenhydramine	2.8	7.4	105 (2.8)	100
Epinephrine	4.3	11	106 (4.2)	100
Fexofenadine	3.8	9.9	81 (5.3)	135
Ketotifen	1.6	4.3	89 (2.7)	100
Carbamazepine	5.9	15	130 (4.7)	96
Diclofenac	3.0	7.9	112 (2.8)	90
Sulpiride	2.9	7.5	107 (2.8)	83
Crotamiton	2.3	6.0	130 (1.9)	78
DEET	7.2	18	136 (5.5)	90

Fig. 2 Extraction flow for LC-MS/MS

Table 4 Annual prescription of PPCPs (kg)

	Nara Prefecture	Tokyo Prefecture
population	1,339,000	13,822,000
Antibiotic		
Clarithromycin	750 (56)	7900 (57)
Erythromycin	150 (11)	1200 (8.7)
Trimethoprim	48 (3.7)	580 (4.2)
Antihypertensive Agent		
Candesartan	26 (1.9)	230 (1.7)
Irbesartan	140 (10)	950 (6.9)
Losartan	46 (3.5)	320 (2.3)
Olmesartan	120 (9.6)	1000 (7.6)
Telmisartan	160 (12)	1300 (10)
Valsartan	290 (21)	1500 (11)
Antihistamine		
Diphenhydramine	8.9 (0.67)	200 (1.5)
Epinalastine	40 (3.0)	540 (4.0)
Fexofenadine	570 (42)	5700 (41)
Ketotifen	0.060 (0.0045)	0.71 (0.0052)
Anticonvulsant		
Carbamazepine	430 (32)	3700 (27)
Anti-inflammatory		
Diclofenac	80 (6.0)	780 (5.7)
Antipsychotic Agent		
Sulpiride	160 (12)	1500 (11)
Anti-parasite Medicine		
Crotamiton	69 (5.2)	450 (3.3)
Insect Repellent		
DEET [※]	-	-

(): annual PPCPs prescriptions per 100,000 population

※: DEET is only available as an over-the-counter drug, so no data in the NDB-OB

NDB-OD から薬効成分名及び一般製品名にて抽出を行い、処方数量に成分含有量を乗算することで薬剤年間使用量 (kg) (以下、薬剤使用量) を算出し、これを各都市の人口で除算することで人口10万人当たり薬剤年間使用量 (以下、人口10万人当たり薬剤使用量) を算出した (Table 4)。なお、NDB-OD では処方数量が内服剤および外用剤では1,000未満、注射剤では400未満の場合は「一」として公表されている。そのため本研究では「一」を「0」として集計を行った。

2. 7 生態系への影響評価

リスク評価にあたっては、化学物質の環境リスク初期評価ガイドライン¹⁷⁾に基づき、PNEC と本調査で得られた実測濃度との比較により行うこととした。リスク評価に活用した PNEC 情報については、同一物質であっても文献により差異が見られたため、本研究では西野らと同値の PNEC^{1,18)} を採用した。

3. 結果および考察

冬期及び夏期に大和川水系上流域にて PPCPs 河川水中存在実態調査を行った結果を Table 5 に示す。測定結果が MDL 未満の場合は N.D. と記した。

3. 1 PPCPs 検出頻度と検出濃度

本研究における調査対象 PPCPs 18物質のうち、Ketotifen を除く 17物質が冬期及び夏期にて調査地点の何れかで検出された。また、検出された17物質のうち、DEET を除く全ての物質において、夏期の調査よりも冬期の調査の方が検出地点数は多く、検出濃度も高かった。PPCPs は主に、下水処理施設放流水を通じて河川へと流出すると言われているが、活性汚泥法を用いた生物処理施設の場合、温度が PPCPs の除去効率に影響を与え、冬には水温の低下により生分解が低下することが報告されている¹⁹⁾。また、特に2月を中心とした冬場は降水量が少なく、河川流量が減少する (2020年奈良県降水量²⁰⁾: 1~3月平均 78 mm, 7~9月平均 194 mm)。そのため冬期において、比較的分解されていない PPCPs が水量の少ない河川へ流出し、検出濃度が夏期より高くなったと考えられた。

本調査では、Ketotifen は全調査地点から検出されなかった。西野らによる大都市域調査¹⁾ においても、42地点を調査した結果、Ketotifen は20%程度の検出率であり、検出濃度も数 ng/L ~ 10数 ng/L と低かった。また、ケニアのナイロビ川調査²¹⁾ では27地点中2地点 (7%) の検出と、国外の調査でも検出率は低い。Ketotifen は、第二世代抗ヒスタミン薬であり、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚疾患に対して使用される²²⁾。Ketotifen の薬剤使用量は、本研究で調査した他の薬剤と比して顕著に少ない (Table 4)。また、Ketotifen は経口投与後、グルクロン酸抱合体及び N-酸化体に代謝され、未変化体として排泄される量は1%と報告されている²³⁾。そのため、Ketotifen は薬剤使用量が少ない上に、体外へ排出される量も少ないため、各都市において検出率が低かったと考えられた。

一方、Crotamiton は冬期、夏期共に全ての調査地点から検出され、また冬期には Valsartan が、夏期には DEET が全ての地点から検出された。西野らの大都市域調査¹⁾ においても、Crotamiton は冬期100%、夏期97.6%、DEET は冬期夏期共に100%の地点から検出される等、高頻度で検出されている。また、これらの物質は国外でも高頻度で検出されており、中国北京市、常州市及び深圳市内の河川35地点及び下水処理施設排水5地点を調べた調査では²⁴⁾、Crotamiton は86.8%、DEET は97.4%の地点から検出されている。Crotamiton は消炎・鎮痛作用を持ち、皮膚に直接塗布される²⁵⁾。DEET は世界的にも広く使用されている虫よけ剤であり、同じく皮膚や衣服に塗布される²⁶⁾。これらの成分を含む製品は一般用医薬品や医薬部外品として広く販売されており、洗い流されたこれらの成分は直接環境中へと排出されることから、地方都市・大都市域に関わらず広く検出されたと考えられた。

本調査では冬期調査の全ての地点から Valsartan を検出したが、大都市域 (東京都) の冬期調査²⁷⁾ では70% (11/16地点検出) 程度の検出率であった。Valsartan は、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬であり、高血圧治療薬 (降圧剤) の一種である²⁸⁾。本研究では同種の降圧剤を計6種調査したが、本県で比較的高濃度 (100 ng/L 以上) で検出された Irbesartan, Telmisartan, Olmesartan については、奈良県、東京都ともに80%以上の地点から検出されている。人口10万人当たり薬剤使用量を東京都と奈良県で比較したところ (Table 4)、調査した全ての降圧剤において奈良県の方が多く、特に Valsartan は2倍近く差が見られた (奈良: 21, 東京: 11)。奈良県の高齢化率は東京都よりも顕著に高く (奈良: 30.9%, 東京: 23.1%¹⁶⁾)、血圧は年齢とともに上昇するため高齢者の高血圧症有病者は非常に多い²⁸⁾。そのため、検出頻度については採水地点や時期にも影響されるため一概には言えないが、高齢化率の高い地方都市では降圧剤の使用率も高くなることから、薬剤の使用率の差が検出頻度に影響を及ぼした可能性が示唆された。また、PPCPs は生活排水や下水処理施設放流水等を通じて河川へと流出することが知られているが、Ferreiro

Table 5 Concentrations and detected frequencies of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the Upper Reaches of the Yamato River System (ng/L)

(a) Feb. 2020 (winter)

Compound	Sp.1	Sp.2	Sp.3	Sp.4	Sp.5	Sp.6	Sp.7	Sp.8	Sp.9	Sp.10	Sp.11	Sp.12	Sp.13	Sp.14	Sp.15	Sp.16	Sp.17	Sp.18	Sp.19	Sp.20	Sp.21	Number of Detected points※	MDL	MQL	PNEC
Clarithromycin	N.D.	N.D.	N.D.	41	11	N.D.	25	21	51	62	88	22	370	18	120	88	17	(5.6)	290	44	420	17 / 21	3.4	8.8	50
Erythromycin	N.D.	N.D.	27	(6.8)	N.D.	N.D.	(8.3)	N.D.	N.D.	N.D.	15	(7.4)	N.D.	N.D.	(11)	(5.9)	N.D.	N.D.	91	N.D.	50	9 / 21	5.2	13	20
Trimethoprim	N.D.	N.D.	N.D.	6.5	(1.8)	N.D.	(3.1)	(3.3)	6.5	(4.0)	10	5.3	4.7	(2.3)	14	15	5.7	N.D.	24	(3.5)	31	16 / 21	1.8	4.7	1000
Candesartan	N.D.	N.D.	N.D.	(26)	(13)	N.D.	(15)	N.D.	(15)	(19)	39	N.D.	33	N.D.	(26)	29	N.D.	N.D.	73	(16)	92	12 / 21	11	28	>160
Irbesartan	N.D.	N.D.	N.D.	38	(8.8)	N.D.	28	23	30	28	57	18	13	27	180	84	29	(5.7)	270	30	430	17 / 21	3.5	9.1	>12800
Losartan	N.D.	N.D.	N.D.	(13)	N.D.	N.D.	(7.5)	N.D.	(10)	N.D.	(10)	(8.1)	(14)	N.D.	21	(12)	N.D.	N.D.	25	(7.7)	31	11 / 21	6.8	17	>25600
Olmesartan	N.D.	N.D.	6.6	70	7.4	8.1	53	39	66	62	140	64	210	31	120	110	45	8.6	330	57	410	19 / 21	2.1	5.4	>8000
Telmisartan	(5.5)	N.D.	(9.5)	140	34	17	87	59	91	77	130	90	100	110	290	190	77	15	1100	76	1200	20 / 21	4.3	11	>320
Valsartan	14	13	33	170	62	19	130	95	130	170	260	100	400	63	190	190	82	33	190	140	160	21 / 21	4.3	11	-
Diphenhydramine	N.D.	N.D.	N.D.	(5.8)	(3.3)	N.D.	9.1	(3.0)	11	14	18	(5.5)	56	9.1	44	14	N.D.	N.D.	130	(6.6)	120	15 / 21	2.8	7.4	10000
Epinastine	N.D.	N.D.	N.D.	(4.7)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	(5.9)	N.D.	N.D.	N.D.	14	(5.3)	N.D.	N.D.	47	N.D.	55	6 / 21	4.3	11	-
Fexofenadine	N.D.	N.D.	(4.8)	81	(6.3)	N.D.	39	39	55	59	64	44	42	43	190	93	40	12	790	57	1100	18 / 21	3.8	9.9	>25600
Ketotifen	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0 / 21	1.6	4.3	30000
Carbamazepine	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	37	N.D.	(12)	(12)	32	N.D.	N.D.	N.D.	26	59	N.D.	N.D.	54	22	75	9 / 21	5.9	15	29.7
Diclofenac	N.D.	(3.3)	(4.9)	12	(6.6)	N.D.	8.8	(6.4)	13	10	15	(5.2)	17	N.D.	30	16	(7.3)	N.D.	78	37	530	17 / 21	3.0	7.9	66.3
Sulpiride	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	(4.9)	N.D.	59	33	61	71	120	59	N.D.	42	180	140	37	(6.1)	340	71	720	16 / 21	2.9	7.5	>100000
Crotamiton	12	16	43	420	74	12	370	160	330	220	440	200	290	160	490	340	170	42	960	270	1100	21 / 21	2.3	6.0	21000
DEET	N.D.	N.D.	24	65	39	N.D.	39	27	53	360	110	89	130	38	80	120	47	(17)	66	180	140	18 / 21	7.2	18	5200

(b) Aug. 2020 (summer)

Compound	Sp.1	Sp.2	Sp.3	Sp.4	Sp.5	Sp.6	Sp.7	Sp.8	Sp.9	Sp.10	Sp.11	Sp.12	Sp.13	Sp.14	Sp.15	Sp.16	Sp.17	Sp.18	Sp.19	Sp.20	Sp.21	Number of Detected points※	MDL	MQL	PNEC
Clarithromycin	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	(3.4)	N.D.	(3.7)	N.D.	(5.2)	(5.5)	11	N.D.	N.D.	N.D.	14	(8.5)	N.D.	N.D.	75	N.D.	81	9 / 21	3.4	8.8	50
Erythromycin	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	79	N.D.	N.D.	N.D.	31	N.D.	(11)	3 / 21	5.2	13	20
Trimethoprim	N.D.	N.D.	N.D.	(3.1)	N.D.	N.D.	(4.4)	N.D.	(2.0)	N.D.	(2.0)	N.D.	N.D.	(2.7)	6.4	(4.5)	(2.2)	N.D.	17	N.D.	20	10 / 21	1.8	4.7	1000
Candesartan	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	40	N.D.	37	2 / 21	11	28	>160
Irbesartan	N.D.	N.D.	N.D.	(6.9)	(5.6)	N.D.	(7.0)	N.D.	9.2	(6.6)	9.2	N.D.	(7.9)	(4.2)	43	21	(5.1)	N.D.	120	(6.1)	120	14 / 21	3.5	9.1	>12800
Losartan	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	(11)	N.D.	N.D.	N.D.	(12)	N.D.	18	3 / 21	6.8	17	>25600
Olmesartan	N.D.	N.D.	N.D.	22	(3.6)	8.9	22	11	27	15	34	15	6	10	49	45	12	(4.1)	190	20	210	18 / 21	2.1	5.4	>8000
Telmisartan	N.D.	N.D.	N.D.	37	36	(7.6)	27	14	35	18	34	24	48	34	100	71	24	(5.9)	400	28	360	18 / 21	4.3	11	>320
Valsartan	N.D.	N.D.	N.D.	42	17	N.D.	23	(9.2)	26	16	49	(8.6)	15	(6.8)	34	44	(9.3)	N.D.	21	13	45	16 / 21	4.3	11	-
Diphenhydramine	N.D.	N.D.	N.D.	18	(6.0)	N.D.	7.8	(5.9)	19	19	20	9.8	36	7.9	56	13	N.D.	N.D.	49	14	86	15 / 21	2.8	7.4	10000
Epinastine	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	(4.6)	N.D.	N.D.	N.D.	9.3	N.D.	N.D.	N.D.	38	N.D.	37	4 / 21	4.3	11	-
Fexofenadine	N.D.	N.D.	N.D.	31	N.D.	N.D.	25	12	38	28	49	22	14	25	110	81	24	(5.1)	350	26	400	16 / 21	3.8	9.9	>25600
Ketotifen	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0 / 21	1.6	4.3	30000
Carbamazepine	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	(9.8)	N.D.	(6.8)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	(6.5)	(7.5)	N.D.	N.D.	20	(9.5)	21	7 / 21	5.9	15	29.7
Diclofenac	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	(5.6)	(3.2)	N.D.	N.D.	27	N.D.	67	4 / 21	3.0	7.9	66.3
Sulpiride	N.D.	N.D.	N.D.	10	N.D.	N.D.	16	(6.1)	18	18	49	16	(6.6)	12	61	51	11	N.D.	210	16	260	15 / 21	2.9	7.5	>100000
Crotamiton	(5.3)	(4.1)	(3.0)	91	37	(3.7)	36	150	88	29	66	43	42	61	360	77	30	16	300	54	250	21 / 21	2.3	6.0	21000
DEET	41	33	90	340	28	24	160	110	210	130	350	210	220	180	440	440	130	64	150	130	190	21 / 21	7.2	18	5200

PNEC: Predicted No Effect Concentration, N.D.: values less than MDL, (): values less than MQL,
 Bold indicate that these values exceeded the PNEC ※Counted by detected points not less than MDL

らによる下水処理施設における医薬品除去効率調査³⁾では、生物的处理によって Valsartan は90%以上除去されるのに対し、Telmisartan は40%弱程度、Irbesartan は10%程度の除去効率と報告されている。そのため、奈良県において Valsartan が東京都よりも頻繁に検出されたことは、未処理下水の河川流入による影響も示唆された。

3. 2 降圧剤の濃度比

PPCPsの環境動態を把握する手法として、易分解性及び難分解性といった異なる性質の化合物をトレーサーとして用い、その濃度比から汚染源や流入経路等を推定する試みが実施されている²⁹⁾。そこで本研究においても、下水処理施設における除去率が高い Valsartan (以下、VAL) と除去率が低い Irbesartan (以下、IRB) の濃度比を、地方都市(奈良県)と大都市域(東京都²⁷⁾)で比較し、河川への未処理下水流入影響を評価した。

結果を Fig. 3 に示す。冬期における VAL/IRB 濃度比は、奈良県の

中央値=4.4に対し東京都の中央値²⁷⁾は1.3と、奈良東京間で3倍以上異なっていた。両都市の VAL と IRB の薬剤使用量は、奈良県: VAL/IRB=2.0に対して、東京都: VAL/IRB=1.6であり、薬剤使用量比の影響は比較的小さい。一方、下水道普及率は東京23区99.9%に対し、奈良県内大和川流域88.8%と10ポイント以上の差がある。下水道普及率の低い地域では、未処理の生活雑排水等が河川に流入する可能性があるため、除去されなかった Valsartan が河川に流入し、VAL/IRB 濃度比が上昇したと考えられた。

VAL/IRB 濃度比は本研究の調査地点間でも差が見られた。奈良県下水処理施設下流地点である Sp. 19では VAL/IRB 濃度比が0.7、Sp. 21では0.3と、河川へ下水処理水が流入している地点では明らかに VAL/IRB 濃度比が低くなった。一方、Sp. 13では VAL/IRB 濃度比が30と VAL/IRB 濃度比が顕著に高くなった。Sp. 13は PPCPs 総濃度も他の環境基準点より比較的高濃度で検出されている。奈良県内の下水道管内図³⁰⁾を見ると、Sp. 13(芝橋)より上流部はほぼ下水道

が整備されていない。そのため、浄化槽では処理しきれなかった生活雑排水や未処理のまま廃棄された薬剤等、降圧剤の負荷量を押し上げるような流入源が Sp. 13 より上流部にあると考えられた。例えば、当該地域には診療所や、デイサービスセンター等の高齢者福祉施設が複数存在する³¹⁾ ため、これらが流入源であった可能性もある。

このように VAL/IRB 濃度比は、下水処理水の流入により低下し、未処理下水の流入が想定される下水道普及率の低い地域では高くなることから、国内河川における未処理下水の影響評価として VAL/IRB 濃度比を適用できることが明らかとなった。また、高齢化による薬剤使用量の差や下水道普及率の差が、河川における薬剤検出頻度の差に影響を与える可能性も明らかとなった。

3. 3 PNEC 超過物質の濃度比

PPCPs による水生生物への影響を評価するため、本調査で得られた PPCPs 検出濃度と PNEC との比較を実施した。結果、冬期夏期ともに Clarithromycin, Erythromycin, Diclofenac が、また冬期のみ Carbamazepine が、PNEC を超過して検出された。環境省では、濃度が PNEC 以上の場合、「詳細なリスク評価を行う必要がある」という評価の分類をしている¹⁷⁾。そこで、詳細なリスク評価を行う上でより有用な知見を提供できるよう、PNEC より高い濃度で PPCPs が検出された地点について、各物質の検出濃度比を比較した (Fig. 4)。なお、夏期に PNEC を超過した地点は何れの物質も、下水処理施設下流地点 (Sp. 19, Sp. 21) のみであったため、冬期の結果のみ比較を実施した。

結果、Clarithromycin と Erythromycin に注目すると、採水地点の大半において、Clarithromycin は検出した PPCPs の約 5 % 前後検出され、Erythromycin は数 % 検出されるか MDL 未満であった。活性汚泥処理工程における抗生物質の除去率は国や調査時期によって大きく異なると報告されており (Clarithromycin: -72.5~91.2%, Erythromycin: -22~77.7%)¹⁹⁾、西野らの下水処理施設における調査¹⁾ でも除去率は施設によって異なっている (Clarithromycin: 8~73%, Erythromycin: -32~69%, 文献データより著者が算出)。奈良県内の薬剤使用量と比較すると、Clarithromycin: 750 kg, Erythromycin: 150 kg と Clarithromycin の方が多い。そのため薬剤使用量の差により、Clarithromycin の方が Erythromycin よりも高割合で県内河川水

中から検出されたと考えられた。また、Sp. 13 においては Clarithromycin が 22% と、他の河川より高い濃度比で検出が見られた。Sp. 13 は前章の降圧剤の結果においても地点特異的な傾向が見られており、本地点及びその上流における詳細調査の必要性がより示唆された。一方 Sp. 3 においては、Clarithromycin が MDL 未満であったが、Erythromycin が 18% と、他の河川と比較して Erythromycin が高割合で検出された。Sp. 3 の PPCPs 総濃度は、PNEC 超過が見られた他の河川より低いが、Erythromycin のみ PNEC を超過する高濃度で検出されたことから、採水地点より上流において Erythromycin を排出した施設があると想定される。しかし、夏期の調査では同地点から Erythromycin を検出しなかったため、本事例が経常的な事象なのかも含め、より詳細な調査が必要と考える。なお、西野らの大都市域調査¹⁾ においては Erythromycin が Clarithromycin より高濃度で検出された地点はない。このように、地点毎の PPCPs 濃度比を比較することで採水地点ごとの特徴を把握することができ、地域ごとの排出実態を把握することの重要性を改めて示した。

3. 4 生態リスク評価

最後に、PNEC を超過した 4 種の物質の濃度について、国内、及び国外の検出事例との比較を行い、リスク評価を実施した。

Clarithromycin 及び Erythromycin はマクロライド系抗生物質であり、呼吸器疾患を中心とした感染症の治療薬として使用されている³²⁾。西野らの大都市域調査¹⁾ では河川水から最大で Clarithromycin: 910 ng/L, Erythromycin: 130 ng/L が検出され、韓国³³⁾ ではそれぞれ最大 450 ng/L, 150 ng/L, スペイン³⁴⁾ では最大 1,727 ng/L, 3,847 ng/L 検出されている。また、Carbamazepine はてんかんの発作を抑えるための抗てんかん薬や双極性障害の躁状態治療剤³⁵⁾ として使用され、Diclofenac は「世界で最も有名な鎮痛剤」³⁶⁾ である。水域における残留医薬品調査の中で、これらは最も頻繁に検出される³⁷⁾。西野らの大都市域調査¹⁾ では河川水から最大で Carbamazepine: 700 ng/L, Diclofenac: 2,200 ng/L が検出され、またカナダ³⁸⁾ (それぞれ最大 200 ng/L, 90 ng/L), ドイツ³⁹⁾ (最大 1,100 ng/L, 1,200 ng/L), 中国⁴⁰⁾ (最大 810 ng/L, 630 ng/L) 等、世界中の河川水からも広く検出されている。大和川流域は河川流量が少なく、PPCPs が高濃度で検出されると当初想定したが、今回奈良県内河川水から PNEC を超える濃度で検出された 4 種の PPCPs 濃度は、国内大都市域調査や国外の先行研究と同等か低い値であった。

4. まとめ

LC-MS/MS による一斉分析法を用いて、奈良県内大和川水系河川水中の PPCPs について環境実態調査を行った。結果、調査対象とした 18 成分中 17 成分が何れかの河川から検出された。

調査結果を先行研究である大都市域調査と比較したところ、高齢化による薬剤使用量の差や下水道普及率の差等が、河川における薬剤検出頻度の差に影響を与える可能性が明らかとなった。より詳細に評価を行うため、奈良県内各採水地点間で検出濃度比を比較した結果、地点特異的に濃度比の高い物質が見られ、地域調査の重要性を再確認した。PPCPs による生態影響を評価するため、本調査で得られた PPCPs 検出濃度と PNEC を比較した結果、Clarithromycin, Erythromycin, Diclofenac 及び Carbamazepine が PNEC を超過して検出されたが、他都市の結果と比較したところ同等か低い値であった。

Fig. 3 The Concentration ratio of valsartan to irbesartan in Nara prefecture and Tokyo prefecture (winter)

Fig. 4 Concentration ratios of PPCPs for sampling points (winter)
(Focus on PPCPs detected over PNEC)

謝 辞

本論文をまとめるにあたり、ご指導とご助言をいただきました公益財団法人東京都環境公社東京都環境科学研究所西野貴裕様に厚く御礼申し上げます。また本研究は、2019年度から2021年度にかけて実施している国立環境研究所Ⅱ型共同研究「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」の援助を受けて行われたことを付記し、謝意を表します。

要 約

LC-MS/MSを用いて、医薬品をはじめとした18種の生活由来化学物質（PPCPs）の環境実態調査を2020年冬期及び夏期に行った。調査対象となる大和川水系上流域は、奈良県の人口の約9割を占める大和平野に分布しており、河川流量も少ない。そのため、日常生活に伴い排出されるPPCPsが高濃度で検出されると予想された。

調査の結果、対象とした18成分中17成分が何れかの河川から検出された。調査結果を先行研究である大都市域調査と比較したところ、高齢化による薬剤使用量の差や下水道普及率の差等が、河川における薬剤検出頻度の差に影響を与える可能性を示した。さらに、PPCPs濃度比を比較することで、薬剤検出濃度比が他の採水地点と異なる地点をとらえることができ、地域調査の重要性を再確認した。

PPCPsによる生態影響を評価するため、本調査で得られたPPCPs検出濃度とPNECを比較したところ、Clarithromycin, Erythromycin, Diclofenac及びCarbamazepineがPNECを超えて検出された。これらの物質の検出濃度は、過去の調査結果と同程度かそれ以下であった。

文 献

- 1) 西野貴裕, 加藤みか, 宮沢佳隆, 東條俊樹, 市原真紀子, 浅川大地, 松村千里, 羽賀雄紀, 吉識亮介, 長谷川瞳, 宮脇 崇, 高橋浩司, 片宗千春, 下間志正: 国内都市域の水環境における生活由来化学物質の環境実態解明及び生態リスク評価, 環境化学, **30**, 37-56 (2020)
- 2) Yang, Y., Ok, Y.S., Kim, K.H., Kwon, E.E. and Tsang, Y.F.: Occur-

rences and removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in drinking water and water/sewage treatment plants: A review. *Sci. Total Environ.*, **596-597**, 303-320 (2017)

- 3) Ferreira, C., Iker, G.M., José, I.L., Ana, L., Natalia, V., Oihana, R. and Nestor, E.: Contaminants of emerging concern removal in an euent of wastewater treatment plant under biological and continuous mode ultrafiltration treatment, *Sustain.*, **12**, 725 (2020)
- 4) Lee, H.J., Kadokami, K. and Oh, J.E.: Occurrences of microorganic pollutants in the Kumho River by a comprehensive target analysis using LC-Q/TOF-MS with sequential window acquisition of all theoretical fragment ion spectra (SWATH). *Sci. Total Environ.*, **713**, 136508 (2020)
- 5) 平成27年10月5日環境省報道発表資料：第4回国際化学物質管理会議（ICCM4）の結果について（お知らせ）, <https://www.env.go.jp/press/101507.html> (2021年7月15日閲覧)
- 6) 平成28年3月30日付薬生審査発0330第1号厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知「新医薬品開発における環境影響評価に関するガイダンス」について
- 7) 中央環境審議会環境保健部会 化学物質評価専門委員会（第26回）, (令和2年12月17日)
- 8) 奈良県：奈良県都市計画区域マスタープラン（平成23年5月）
- 9) 奈良県：高齢者福祉対策の概要（令和2年度）
- 10) Anekwe, J.E., Mohamed A.E.A. and Stuart, H.: Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the freshwater. *Emerging Contaminants.*, **3**, 1-16 (2017)
- 11) 国土交通省近畿地方整備局大和川河川事務所：大和川の水質, <https://www.kkr.mlit.go.jp/yamato/environment/outline/water1.html> (2021年9月15日閲覧)
- 12) 公益社団法人日本下水協会：都道府県別の下水処理人口普及率, <https://www.jswa.jp/sewage/qa/rate/> (2021年9月15日閲覧)
- 13) 国土交通省近畿地方整備局：大和川水系河川整備計画（国管理区間）, <https://www.kkr.mlit.go.jp/yamato/about/seibi/pdf/seibi.pdf> (2021年9月15日閲覧)
- 14) 環境省環境保健部環境保全課：化学物質環境実態調査実施の手引き（平成27年度版）

- 15) 厚生労働省：第5回 NDB オープンデータ, https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177221_00008.html (2021年7月15日閲覧)
- 16) 総務省統計局：人口推計 (2018年 (平成30年) 10月1日現在), <https://www.stat.go.jp/data/jinsui/2018np/index.html> (2021年9月15日閲覧)
- 17) 環境省：化学物質の環境リスク初期評価ガイドライン (令和元年11月版)
- 18) 西野貴裕, 加藤みか, 東條俊樹, 松村千里, 長谷川瞳, 澤井淳：国内水環境における生活由来化学物質の実態解明と生態リスク評価, 第23回日本水環境学会シンポジウム講演集, 220 (2020)
- 19) Aydin, S., Aydin, M.E., Ulvi, A. and Kilic, H.: Antibiotics in hospital effluents: occurrence, contribution to urban wastewater, removal in a wastewater treatment plant, and environmental risk assessment. *Environ. Sci. Pollut. Res.*, **26**, 544-558 (2019)
- 20) 気象庁：観測開始からの毎月の値, http://www.data.jma.go.jp/obd/stats/etrn/view/monthly_s3.php?prec_no=64&block_no=47780&year=&month=&day=&view=p5 (2021年9月15日閲覧)
- 21) Bagnis, S., Boxall, A., Gachanja, A., Fitzsimons, M., Murigi, M., Snape, J., Tappin, A., Wilkinson, J. and Comber, S.: Characterization of the Nairobi River catchment impact zone and occurrence of pharmaceuticals: Implications for an impact zone inclusive environmental risk assessment. *Sci. Total Environ.*, **703**, 134925 (2020)
- 22) 田辺三菱製薬株式会社：ケトチフェンフマル酸塩カプセル「ザジテン[®] カプセル 1 mg」, インタビューフォーム, **4** (2016)
- 23) Grant, S.M., Goa, K.L., Fitton, A. and Sorkin, E.M.: Ketotifen. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in asthma and allergic disorders. *Drugs*, **40**, 412-448 (1990)
- 24) Wang, Z., Zhang, X.H., Huang, Y. and Wang, H.: Comprehensive evaluation of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in typical highly urbanized regions across China. *Environ. Pollut.*, **204**, 223-232 (2015)
- 25) 日新製薬株式会社：クロタミトン・ヒドロコルチゾン配合クリーム「オイラックス[®] H クリーム」, インタビューフォーム, **8** (2018)
- 26) US EPA: "Insect Repellent Guidelines", 2010
- 27) Nishino, T., Kato, M., Miyazawa, Y., Tojo, T., Asakawa, D., Okata, M., Matsumura, C., Haga, Y., Kakoi, T., Hasegawa, H., Okamura, T. and Sawai, A.: Ecological risk assessment of pharmaceuticals and personal care products in the water environment of 15 cities in Japan. *Research Square.*, <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-719999/v1> (2021年9月15日閲覧)
- 28) 日本高血圧学会：高血圧治療ガイドライン2019 (JSH2019)
- 29) Kuroda, K., Murakami, M., Oguma, K., Muramatsu, Y., Takada, H. and Takizawa, S.: Assessment of groundwater pollution in Tokyo using PPCPs as sewage markers. *Environ. Sci. Technol.*, **46**, 1455-1464 (2012)
- 30) 奈良県下水道管内図 (平成18年3月版)
- 31) 奈良県診療所名簿, <http://www.pref.nara.jp/50632.htm> (2021年9月15日閲覧)
- 32) 明石 敏：マクロライド系抗菌薬を中心に, *日薬理誌*, **130**, 294-298 (2007)
- 33) Kim, J.W., Jang, H.S., Kim, J.G., Ishibashi, H., Hirano, M., Nasu, K., Ichikawa, N., Takao, Y., Shinohara, R. and Arizono K.: Occurrence of pharmaceutical and personal care products (PPCPs) in surface water from Mankyung river, South Korea. *J. Heal. Sci.*, **55**, 249-258 (2009)
- 34) Valcárcel, Y., González Alonso, S., Rodríguez-Gil, J.L., Gil, A. and Catalá, M.: Detection of pharmaceutically active compounds in the rivers and tap water of the Madrid Region (Spain) and potential ecotoxicological risk. *Chemosphere*, **84**, 1336-1348 (2011)
- 35) 田辺三菱製薬株式会社：カルバマゼピン製剤「テグレート[®]錠」, インタビューフォーム, **17** (2021)
- 36) Lonappan, L., Brar, S.K., Das, R.K., Verma, M. and Surampalli, R.Y.: Diclofenac and its transformation products: Environmental occurrence and toxicity-A review. *Environ. Int.*, **96**, 127-138 (2016)
- 37) Zhang, Y., Geißen, S.U. and Gal, C.: Carbamazepine and diclofenac: Removal in wastewater treatment plants and occurrence in water bodies. *Chemosphere*, **73**, 1151-1161 (2008)
- 38) Sosiak, A.J. and Hebben, T.: "A preliminary survey of pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in treated municipal wastewaters and receiving rivers of Alberta" (2016)
- 39) Ternes Thomas, A.: Occurrence of drugs in german sewage treatment plants and rivers. *Water Res.*, **32**, 3245-3260 (1998)
- 40) Zhou, H., Wu, C., Huang, X., Gao, M., Wen, X., Tsuno, H. and Tanaka, H.: Occurrence of selected pharmaceuticals and caffeine in sewage treatment plants and receiving rivers in Beijing, China. *Water Environ. Res.*, **82**, 2239-2248 (2010)