

福井県内の河川水中の医薬品類濃度とその変動要因

和田理誠・三田村啓太

The Concentration of PPCPs in River Water in Fukui Prefecture and the Fluctuating Factors

Risei WADA, Keita MITAMURA

河川水に含まれる医薬品類調査を目的とし、LC/MS/MSを用いた一斉分析法の検討を行った。測定対象とした医薬品類は、都市部の研究報告で検出例の多い19種類とした。検討の結果、最適化した分析法について添加回収率試験とMQL試験を行い、河川水での調査に適用可能であることを確認した。また、確立した試験法を用いて、福井県内の河川水に含まれる医薬品類濃度を調査した。その結果、医薬品類濃度は流域および調査日により差異がみられ、流域人口および河川流量が影響していると考えられた。

1. はじめに

近年、ヒトや動物に使用された医薬品類が水環境中に流出し、水生生物に悪影響を及ぼす可能性が懸念されている¹⁾。また、服用された医薬品類はし尿や糞便とともに、下水処理場等を通じて公共用水域に排出されるが、一部の医薬品類は一般的な下水処理では除去されにくいことが報告されている^{2,3)}。さらに、近年、水環境中に存在する医薬品類に耐性を有する薬剤耐性菌に関する問題も懸念されている⁴⁾。

一方、公共用水域中に存在する医薬品類については、環境省の化学物質環境実態調査をはじめ、都市部の主要河川を対象とした調査研究事例は複数あるが⁵⁻⁸⁾、福井県内河川を対象とした研究報告はない。

そこで、本研究では水環境中の医薬品類の存在状況に関する知見を得るための手段として、高速液体クロマトグラフタンデム質量分析計(LC/MS/MS)を用いた医薬品類一斉分析方法の確立を試みた⁹⁾。また、確立した分析法により、全国で検出例の多い医薬品類について、県内河川水の実態調査を行った。さらに本報では、各採水日における医薬品類濃度の増減に着目し、河川流量との関連性について評価検討した。

2. 実験方法

2.1 医薬品類の一斉分析法の検討

2.1.1 対象とする医薬品類の選定

医薬品類は、都市部の河川を対象とした研究報告において検出例の多いものを選定した⁵⁻⁸⁾。その結果、表1に示した19種類の医薬品類を対象とし、LC/MS/MS法による一斉分析法を検討した。

2.1.2 前処理方法および測定条件

試料の前処理は「平成27年度版 化学物質と環境¹⁰⁾」で示された試験法を参考とし、前処理における脱水工程とLC/MS/MS分析における移動相について検討した。その結果、最終的な前処理フローは図1、分析条件は表2および表3のとおりとなった。

前処理については、最初に試料200 mLをコンディショニングした固相カラム(Oasis HLB Plus)に通水し

表1 対象医薬品類

医薬品類	用途	使用対象
アジスロマイシン	抗菌薬	人用
アジルサルタン	降圧薬	人用
インドメタシン	鎮痛剤	人用
エリスロマイシン	抗菌薬	両用
カフェイン	眠気防止剤等	人用
カルバマゼピン	抗てんかん薬	人用
クラリスロマイシン	抗菌薬	人用
クロタミトン	鎮痒薬	人用
ケトプロフェン	解熱鎮痛剤	両用
ジクロフェナク	解熱鎮痛剤	人用
スルファメトキサゾール	抗菌薬	両用
スルファメラジン	抗菌薬	動物用
スルファモノメトキシ	抗菌薬	動物用
デキストロメトルファン	鎮咳薬	人用
テルミサルタン	降圧薬	人用
プロプラノロール	降圧薬等	人用
ベザフィブラート	脂質異常症治療薬	人用
リンコマイシン	抗菌薬	両用
レボフロキサシン	抗菌薬	人用

た後、固相カラムを超純水10 mLで洗浄し、窒素通気により固相中の水分を除去した。次に、メタノール5 mLで保持物質を溶出させ、0.5 mLまで濃縮後、メタノール/超純水混合液(1:1)で1 mLに定容して、LC/MS/MS分析用検体とした。

LC/MS/MSの測定条件については表2に示したとおりであり、MRM条件は表3のとおり設定し、標準溶液をLC/MS/MSに注入し、得られたクロマトグラムピーク面積から絶対検量線法により定量した。

測定に使用したLC/MS/MS装置は、LC部はNexera、MS部はLCMS-8050(ともに島津製作所製)で構成され、分離カラムはL-column2 ODS粒子径3 μm 2.1×150 mm(化学物質評価研究機構製)を用いた。移動相には0.1%ギ酸/10 mMギ酸アンモニウムおよびアセ

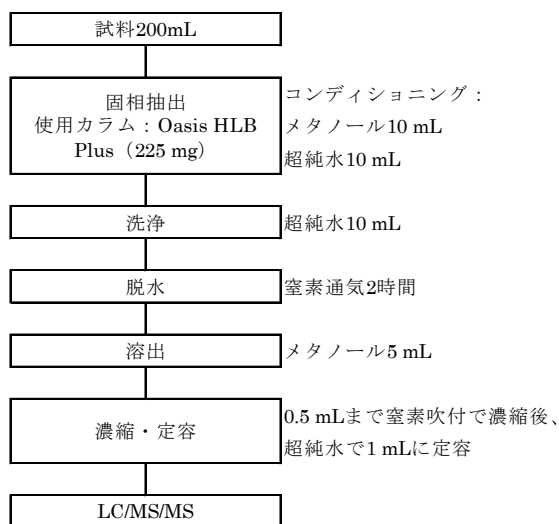


図1 前処理フロー

表2 LC/MS/MS 分析条件

使用機器	LC: Nexera (島津製作所)、 MS: LCMS-8050 (島津製作所)
使用カラム	L-column2 ODS 粒子径3 μ m 2.1 \times 150 mm (化学物質評価研究機構)
移動相	A: 0.1%ギ酸/10 mM ギ酸アンモニウム B: アセトニトリル
グラジエント条件 (B相)	10%(0 min) \rightarrow 70%(20 min) \rightarrow 95%(20 min) \rightarrow 95%(25 min) \rightarrow 10%(25 min) \rightarrow 10%(30 min)
カラム温度	40 $^{\circ}$ C
カラム流量	0.2 mL/min
試料注入量	10 μ L
CIDガス圧力	270 MPa
インターフェース温度	300 $^{\circ}$ C
DL温度	250 $^{\circ}$ C
ヒートブロック温度	400 $^{\circ}$ C
ネブライザーガス流量	3 L/min
ヒーティングガス流量	10 L/min
ドライイングガス流量	10 L/min
検出器電圧	1.7 kV

表3 MRM 条件

医薬品類	イオン化法	定量イオン	確認イオン
アジスロマイシン	ESI(+)	750>591	750>158
アジルサルタン	ESI(+)	457>233	457>279
インドメタシン	ESI(+)	358>139	358>111
エリスロマイシン	ESI(+)	734>158	734>576
カフェイン	ESI(+)	195>138	195>110
カルバマゼピン	ESI(+)	237>194	237>193
クラリスロマイシン	ESI(+)	749>158	749>590
クロタミトン	ESI(+)	204>69	204>136
ケトプロフェン	ESI(+)	255>209	255>105
ジクロフェナク	ESI(+)	296>214	296>215
スルファメトキサゾール	ESI(+)	254>156	254>92
スルファメラジン	ESI(+)	265>156	265>108
スルファモメトキシシ	ESI(+)	281>156	281>108
デキストロメトर्फアン	ESI(+)	272>215	272>171
テルミサルタン	ESI(+)	515>276	515>497
プロプラノロール	ESI(+)	260>116	260>183
ベザフィブラート	ESI(+)	362>316	362>139
リンコマイシン	ESI(+)	407>126	407>359
レボフロキサシ	ESI(+)	362>318	362>261

トニトリルを用い、グラジエント分析を採用した。

2. 1. 3 妥当性評価

確立した分析方法の妥当性を評価するため、添加回収試験と定量下限 (MQL) 試験を実施した。添加回収試験は、超純水 200 mL に医薬品標準品が 50 μ g/L となるように添加し、4 回の繰り返し測定を行った。

MQL は、濃度 0.5 μ g/L の試料について 9 回の併行測定を行い、得られた定量値の標準偏差 (σ) を 10 倍した値 (10 σ) とした。

2. 2 県内の河川水における実態調査

実態調査は、図2、図3および表4で示した地点 (A~L) の河川水を対象とした。採水は、2022年3月から2023年1月にかけて、2か月に1回の頻度で行った。ただし、2022年3月と2023年1月は異なる日について2回調査を実施した。(以下、1回目の調査結果をn1、2回目をn2と表記することとする。) また、流量と医薬品類濃度の比較のため、各主要河川および支川の上流部に位置する図3で示した地点の水位および流量情報を、

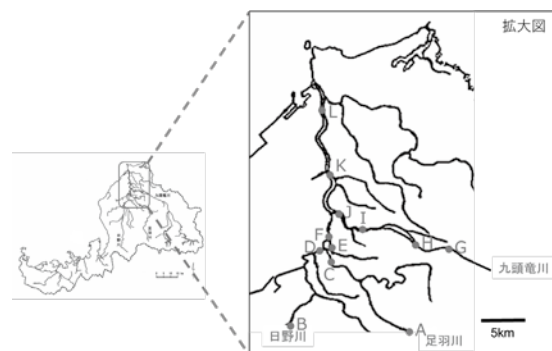


図2 県内河川の調査地点

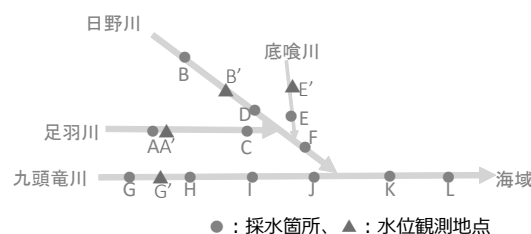


図3 調査地点と水位観測地点の概略図

表4 調査地点の詳細

記号	河川名	地点名
A	足羽川	天神橋
B	日野川	清水山橋
C	足羽川	水越橋
D	日野川	日光橋
E	底喰川	西野橋
F	日野川	明治橋
G	九頭竜川	鳴鹿橋
H	九頭竜川	福松大橋
I	九頭竜川	九頭竜橋
J	九頭竜川	高屋橋
K	九頭竜川	布施田橋
L	九頭竜川	新保橋

河川・砂防総合情報¹¹⁾および水文水質データベース¹²⁾により入手した。さらに、各地点における過去の水位と流量のデータから水位-流量曲線を作成し、各採水日の水位から当日の推定流量を算出した。

3. 結果および考察

3. 1 医薬品類の一斉分析法の検討

3. 1. 1 LC/MS/MS 分析における移動相の検討

過去の研究事例では、LC/MS/MS 分析での有機溶媒系の移動相にメタノールもしくはアセトニトリルが多く用いられている^{6,13)}。そのため、これらの2種の移動相の違いについて検討した。

メタノールを用いた場合のカフェインのクロマトグラムを図4(a)に示した。図4(a)のとおり、ピーク形状がブロード状になり、定量に適さないことが判明した。そのため、アセトニトリルを用いたところ、カフェインのピークは図4(b)のとおり明瞭になり、同時分析した他の医薬品類のクロマトグラムにも問題がないことを確認した。これらの結果から、LC/MS/MS 分析における有機溶媒系の移動相としては、アセトニトリルに優位性があると判断した。

3. 1. 2 前処理フローにおける脱水時間の検討

図1に示した前処理フロー中、固相カラムの脱水時間を10分間とした場合の、添加回収率試験結果を表5に示した。環境省の化学物質環境実態調査の分析法開発¹⁴⁾によれば、添加回収率の許容範囲は70~120%とされているが、極性の低いアジスロマイシンおよびクラリスロマイシンの添加回収率は、この範囲よりも低い結果となった。この原因として、溶出前の固相カラム中に残存する水分が問題であると推察されたため、対策として脱水時の窒素通気を2時間程度まで延長し、固相カラム重量が抽出前と同等になるまで十分に乾燥することとした。

3. 1. 3 妥当性評価

上述した検討で最適化した分析条件による、添加回収試験(n=4)の結果を表6に示した。アジスロマイシンの添加回収率は76%、クラリスロマイシンは80%に向上し、その他全ての医薬品類についても70~120%の範

囲に入り、良好な結果が得られた。

それぞれの医薬品類のMQLを表7に示した。後述する河川水の実態調査では、環境省の「化学物質の環境リスク初期評価ガイドライン¹⁵⁾」に基づき、水生生物の生態リスクを環境中濃度(MEC)と予測無影響濃度(PNEC)を用いて評価する。つまり、PNECよりもMQLが高いと生態リスクが評価できないため、MQL

表5 検討前の添加回収率

医薬品類	回収率(%)	CV(%)
アジスロマイシン	64	5.4
アジルサルタン	106	4.4
インドメタシン	87	2.2
エリスロマイシン	71	2.5
カフェイン	88	2.6
カルバマゼピン	97	1.3
クラリスロマイシン	62	5.7
クロタミトン	79	2.8
ケトプロフェン	84	4.0
ジクロフェナク	93	4.1
スルファメトキサゾール	91	1.0
スルファメラジン	80	1.2
スルファモノメトキシ	83	1.4
デキストロメトルファン	91	1.7
テルミサルタン	81	2.9
プロプラノロール	92	0.5
ベザフィブラート	87	0.5
リンコマイシン	106	1.9
レボフロキサシン	108	3.7

表6 検討後の添加回収試験結果

医薬品類	回収率(%)	CV(%)
アジスロマイシン	76	3.7
アジルサルタン	114	4.2
インドメタシン	97	2.6
エリスロマイシン	77	4.7
カフェイン	85	4.7
カルバマゼピン	85	4.2
クラリスロマイシン	80	2.5
クロタミトン	84	2.5
ケトプロフェン	88	3.2
ジクロフェナク	99	2.3
スルファメトキサゾール	82	1.9
スルファメラジン	77	2.8
スルファモノメトキシ	74	2.4
デキストロメトルファン	90	1.5
テルミサルタン	78	2.7
プロプラノロール	84	1.7
ベザフィブラート	90	4.0
リンコマイシン	87	1.9
レボフロキサシン	85	9.4

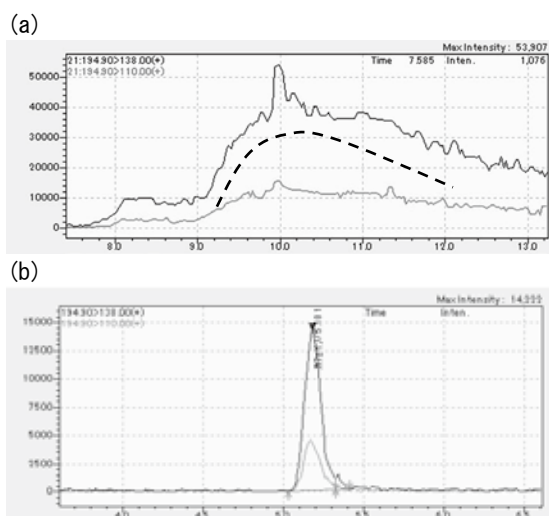


図4 カフェインのクロマトグラム
(移動相B液: (a)メタノール、(b)アセトニトリル)

は PNEC よりも低値である必要がある。表 7 に示したとおり、全医薬品類の MQL は PNEC よりも低値となり、生態リスク評価が可能であることが確認された。

以上の結果から、本研究の検討で確立した分析法は河川水中の医薬品類の調査に活用できると判定した。

3. 2 医薬品類濃度と流域人口および河川流量の関係

3. 2. 1 河川水中の医薬品類の検出状況

河川水の実態調査において、各医薬品類の検出状況を表 8 に示した。

調査対象の 19 種類の医薬品類中、14 種類は定量下限値以上で検出された。なお、地点毎の各医薬品類の濃度については、本書の別報「福井県内の河川水および下水に含まれる医薬品類の実態把握」に詳細を記載した。

3. 2. 2 流域別の医薬品類濃度

各調査地点で検出された医薬品類毎の平均濃度を算出し、全ての医薬品類の平均濃度を合計した値を、各流域の流域人口密度とともに表 9 に示した¹⁶⁻¹⁸⁾。なお、定量下限値未満の医薬品類は除外した。

流域毎で濃度の差異が確認され、足羽川流域の上流（地点 A）が最も低く、続いて足羽川流域下流（地点 C）と九頭竜川上中流域（地点 G、H、I、J）がほぼ同程度であり、これらに比べて、日野川流域から九頭竜川下流域（地点 B、D、F、K、L）の濃度は高い傾向がみられた。日野川の支川であり、下水処理場放流口の直下にあたる底喰川の地点 E は特に高値であった。これらの濃度傾向は、表 9 に示す各流域の人口密度との関連性が高く、各流域で発生する生活排水が河川水の医薬品類濃度に影響を与えていることが推察された。

3. 2. 3 医薬品類濃度と河川流量

それぞれの調査地点における河川水中で検出された医薬品類の総濃度について、全調査日の平均値を算出し、その平均濃度に対する各調査日の総濃度の比率を図 5

に示した。なお、マーカーは表 4 に従って、それぞれの調査地点が属する河川別に同じものを使用してプロットした。

医薬品類の総濃度は調査日によって異なり、それぞれの地点の医薬品類総濃度の増減は、同じ河川水中であれば同様の傾向を示した。つまり、図 5 では足羽川で 2022 年 5 月と 2022 年 11 月に高く、日野川と九頭竜川で 2022 年 3 月の 1 回目、2022 年 5 月および 2022 年 11 月に高く、底喰川では 2022 年の 1 月および 2023 年 3 月に高い傾向がみられた。

河川水に流入する医薬品類の発生源としては日常生

表 8 河川水中の医薬品類の検出状況

医薬品類	最小値～最大値
アジスロマイシン	<LOQ～29
アジルサルタン	<LOQ～15
インドメタシン	<LOQ～5
エリスロマイシン	<LOQ～11
カフェイン	<LOQ～248
カルバマゼピン	<LOQ～3
クラリスロマイシン	<LOQ～50
クロタミトン	<LOQ～111
ケトプロフェン	<LOQ～6
ジクロフェナク	<LOQ～8
スルファメトキサゾール	<LOQ～22
スルファメラジン	<LOQ～<LOQ
スルファモノメトキシシン	<LOQ～<LOQ
デキストロメトルファン	<LOQ～<LOQ
テルミサルタン	<LOQ～139
プロプラノロール	<LOQ～<LOQ
ベザフィブラート	<LOQ～71
リンコマイシン	<LOQ～<LOQ
レボフロキサシン	<LOQ～3

<LOQ:定量下限値未満 単位:ng/L

表 7 検討後の MQL 試験結果

医薬品類	MQL(ng/L)	PNEC(ng/L)
アジスロマイシン	1.5	19
アジルサルタン	0.5	880000
インドメタシン	1.0	83000
エリスロマイシン	1.0	20
カフェイン	1.2	5200
カルバマゼピン	0.9	30
クラリスロマイシン	0.7	20
クロタミトン	1.9	3500
ケトプロフェン	2.1	160
ジクロフェナク	0.8	66
スルファメトキサゾール	0.8	100
スルファメラジン	0.8	780
スルファモノメトキシシン	0.7	570
デキストロメトルファン	0.7	160
テルミサルタン	0.8	1600
プロプラノロール	0.7	10
ベザフィブラート	0.7	10000
リンコマイシン	0.7	78
レボフロキサシン	1.3	79

表 9 各流域における医薬品類濃度

流域	流域人口密度 (人/km ²)	地点	医薬品類濃度 (ng/L)
足羽川流域	19 ^{*1}	A	3
		C	17
		G	19
九頭竜川上中流域	55	H	14
		I	18
		J	20
		B	83
日野川流域	330	D	100
		F	83
		K	63
九頭竜川下流域	220	L	80
		E	256
底喰川流域	3400 ^{*2}	E	256

※1 A 地点流域の池田町、福井市の旧美山町の流域人口密度とした。

※2 底喰川に放流される下水処理場の処理人口/流域面積とした。

4. まとめ

LC/MS/MS 法による医薬品類の一斉分析法の検討を行った。LC/MS/MS 分析の有機溶媒系の移動相はアセトニトリルが適当であり、前処理工程においては固相カラムの脱水操作が重要であった。最適化した試験法は妥当性評価により、河川水中の医薬品類調査に適用可能であると判定された。

確立した試験法を用いて、福井県内の河川水における医薬品類濃度を調査した。河川水中で多種類の医薬品類が検出され、その濃度は流域や採水日により、差異がみられた。その要因として、医薬品類濃度と流域内の人口密度および河川流量との関連性が確認された。この結果より、流域人口が多いほど、つまり、流域内で発生する生活排水が多いほど負荷量が増えることが示唆された。また、河川流量が少ないほど希釈効果が小さくなるため、医薬品類濃度が高くなると考えられた。

参考文献

- 1) 清野敦子, 古庄早苗, 益永茂樹：わが国の水環境中における人用・動物用医薬品の存在, 水環境学会誌, **27**(11), 685-691(2004)
- 2) 成宮正倫, 奥田隆, 中田典秀, 山下尚之, 田中宏明, 佐藤和志, 末岡峯数, 大岩俊雄：下水処理過程における医薬品類の存在実態と挙動, 環境工学研究論文集, **46**,175-186(2009)
- 3) 真野浩行, 岡本誠一郎：都市河川における医薬品類の挙動と水生生態系への影響, 土木技術資料, **57**(2), 20-23(2015)
- 4) 木下輝明, 小田智子, 渡邊喜美代, 山崎貴子, 飯田春香, 角田徳子, 小杉有希, 村上昂, 井田美樹, 斎藤育江, 猪又明子, 守安貴子：東京都における環境水中抗微生物薬の存在実態及び河川水中カルバペネム耐性菌の検出状況, 東京都健康安全研究センター研究年報, **71**, 225-232(2020)
- 5) 鈴木俊也：水環境中のヒト用医薬品の存在実態及び環境中濃度の予測, 東京都健康安全研究センター研究年報, **63**, 69-81(2012)
- 6) 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中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)
- 7) 宇野映介, 豊福星洋, 戸渡寛法, 平野真悟, 小原浩史, 松尾友香：福岡市における水環境中の PPCPs の存在実態と季節変動および生態リスク初期評価, 福岡市保健環境研究所報, **39**, 51-57(2014)
- 8) 小森行也, 鈴木穰：生活排水の処理状況が異なる都市域小河川における医薬品の存在実態と生態リスク初期評価, 水環境学会誌, **32**, 133-138(2009)
- 9) 和田理誠, 三田村啓太：医薬品類一斉分析法の検討, 福井県衛生環境研究センター年報, **20**, 51-53(2022)
- 10) 環境省：平成 27 年度版化学物質と環境
<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/2015/index.html>
- 11) 福井県：河川・砂防総合情報

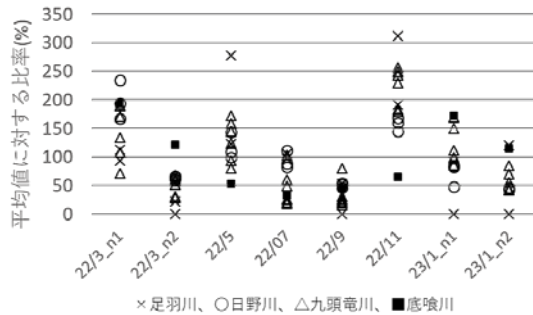


図5 医薬品類総濃度の平均値に対する比率

表10 医薬品類総濃度と流量の相関係数

河川名	地点	流量
足羽川	A	-0.60
	C	-0.56
日野川	B	-0.65
	D	-0.60
	F	-0.32
九頭竜川	G	-0.64
	H	-0.86
	I	-0.96
	J	-0.82
	K	-0.90
	L	-0.90

表11 地点Eの医薬品類総濃度と水位の相関係数

河川名	地点	水位
底喰川	E	-0.82

活等の生活排水が考えられ、その発生量が日ごとに大きく変動するとは考えにくい。そのため、各河川における河川水中の医薬品類濃度の増減には河川流量が影響していると考えられた。つまり、河川流量が少なければ、流入した医薬品類の濃度を薄める効果が小さくなり、河川水中の医薬品類濃度は高くなると考えられる。そこで、医薬品類濃度と河川流量の関連性について評価した。

医薬品類総濃度と各河川における河川流量の相関係数を表10に示した。ただし、底喰川については流量データがなかったため、医薬品類総濃度と水位との相関係数を算出し、表11に示した。

表10のとおり、多数の地点において医薬品類総濃度と河川流量の間には強い負の相関が示され、表11の医薬品類総濃度と水位についても負の相関がみられた。このことは、河川流量が多いと希釈効果が大きくなり、河川水中の医薬品類濃度が低くなり、また、河川流量が少ないと希釈効果が小さくなり、河川水中の医薬品類濃度が高くなることを意味している。つまり、河川水中の医薬品類濃度は河川流量の影響を受けやすいことが示された。

- <https://sabo.pref.fukui.lg.jp/bousai/main.html>
- 12) 国土交通省：水文水質データベース
<http://www1.river.go.jp/>
- 13) 小西 千絵, 宝輪 勲, 中田 典秀, 小森 行也, 鈴木 穰, 田中 宏明：環境中医薬品の LC・MS/MS による一斉分析法の検討, 環境工学研究論文集, **43**, 73-82(2006)
- 14) 環境省：化学物質環境実態調査実施の手引き(令和2年度版)(2021)
- 15) 環境省：化学物質の環境リスク評価関連
<http://www.env.go.jp/chemi/risk/index.html>
- 16) 福井県：河川整備計画
<https://www.pref.fukui.lg.jp/doc/kasen/kasenseibi.html>
- 17) 福井県：環境白書(令和4年度版)(2023)
- 18) 国土交通省：九頭竜川流域誌
<https://www.kkr.mlit.go.jp/fukui/siryou/grabia/index.html>