

日本の水環境における 医薬品成分の存在実態について



中 田 典 秀

京都大学大学院工学研究科附属
流域圏総合環境質研究センター
環境質予見分野 講師

京都大学の中田と申します。本日はこのような貴重な場を頂きまして、どうもありがとうございます。御紹介いただきましたように、「日本の水環境における医薬品成分の存在実態について」というタイトルで発表させていただきます。よろしくお願いいたします。

本日のアウトライン

- 水環境の水質面の変化と近年の懸念
- 医薬品類の水環境での存在実態
- 医薬品類の下水道での存在実態
- 特定医薬品類の水環境での存在実態
- 今後の課題

本日のアウトラインなのですが、私は今、流域圏総合環境質研究センターというところにおりまして、化学物質の調査を流域規模で考えるというような視点で調査をしておりますので、そういった水環境の水質面の変化と近年の懸念、もちろんこれは内分泌かく乱化学物質であったり、今回の講演内容である医薬品の問題という流れで御紹介させていただいて、その後、下水道での存在実態であったりとか、最近共同研究で進めております特定医薬品の水環境中での存在実態、そして最後に今後の我々の課題というところについて御紹介させていただきたいと思っております。

では、まず初めに、最初の2つのトピックについてまとめて御紹介させていただければと思います。



イギリスの下水処理場
放流口付近で捕獲された魚
(オス、Roach)



精巣に卵

生きているけど健康ではない Not lethal, but unhealthy

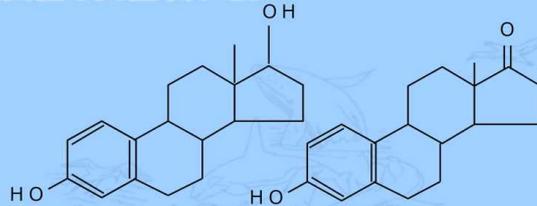
多摩川で捕獲された雄コイにも精巣内に卵母細胞が確認 (間性)
全国調査では全捕獲雄コイの2%に同様の症状確認

(Jobling et al., 2006)

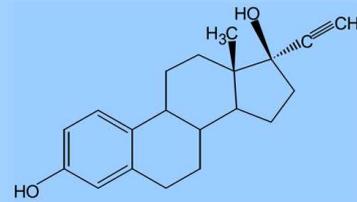
(国土交通省)

イギリスの下水処理場の放流口で捕獲されたコイの仲間のRoachという魚、見た目は異常は特にはないのですが、雄の精巣の中に卵が発現しているという、死んでいなく、生きているが、健康ではないという状況が確認されました。これはイギリスだけのことでなくて、国土交通省の調査によると、多摩川で捕獲されたコイの精巣内にも卵母細胞が確認されたということも報告されていますし、全国調査では捕獲したコイの2%に同様の症状、間性というものが確認されたということが報告されております。

内因性の女性ホルモン



外因性 (人工) の女性ホルモン



女性ホルモン様の作用

- ◇ 主原因は、排水由来の人畜由来の女性ホルモン (エストロゲン) と
- ◇ 経口避妊薬の有効成分であるエチニルエストラジオール (EE2)
- ◇ 内因性エストロゲンは1ng/L、EE2は0.1ng/Lで魚類間性化を誘発

**人体から排出される化学物質が、
ng/L レベルで水生生物に影響を及ぼす**
(魚のエストロゲン受容体に結合)

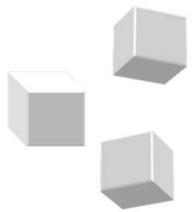
(Routledge et al., 1998, Jobling et al., 2006)

これがどういった化学物質によるものなのかという追跡調査がなされまして、同じく最初の報告はイギリスからあったのですが、男性も含め、我々人の体、もしくは畜産業の畜産動物からも排出されます女性ホルモンであったりとか、あとは経口避妊薬の成分であります人工の女性ホルモンによってこういった間性が起きているということが実験的に証明されました。

その影響濃度なのですが、内因性のエストロゲンについては1 ng/L、外因性の女性ホルモンについては0.1 ng/Lで間性化を起こすということが報告されており、このような結果から、我々の体を経由して排出される化学物質がng/Lレベルで水環境中に存在すると水生生物に影響を及ぼすということが大きな社会的にも学問的にも大きな問題にもなりました。これは先ほどの小林先生の御講演でもありましたが、エストロゲンの受容体に結合して起こるということが分かったわけです。

経口避妊薬による 魚の間性化の発見

Only 10 g per day of EE2 is escaping into the whole of the UK water system and causing much of the **endocrine disruption** in Fish!
(内分泌攪乱)



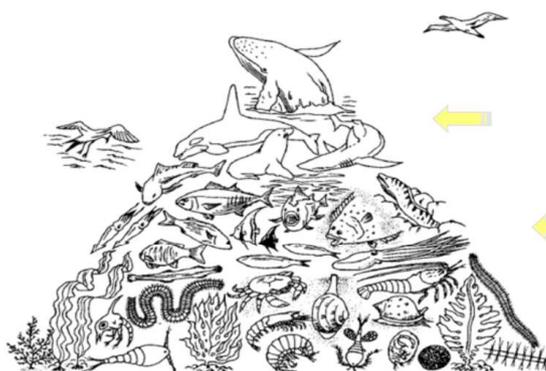
10 g is about 3 sugar cubes!!!



Johnson, AC. et al., 2007

これはイギリスの研究者による試算なのですが、角砂糖3個分ぐらいの10gに相当する外因性のエストロゲン、経口避妊薬に含まれるEE2がイギリス全土の魚の内分泌かく乱に寄与しているということ为例示しております。つまり、これぐらいの量でもイギリス全土の魚に影響を及ぼしてしまうぐらい、このEE2という成分は薬としては強い成分だということを行っているわけです。

(Pharmaceutical & Personal Care Products: PPCP)



循環器官用薬？
 消化器官用薬？
 中枢神経系用薬？
 ホルモン剤
 ……
 抗生物質・抗菌剤

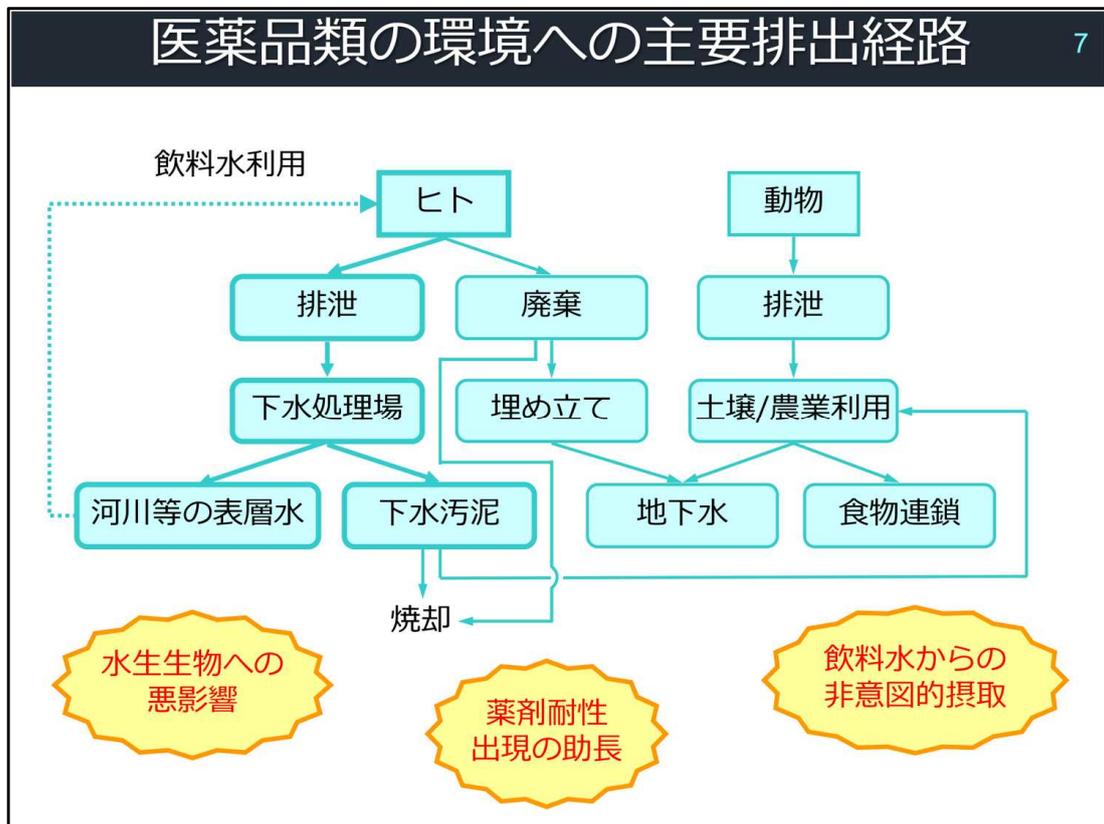
- 「特異的」に作用→「低濃度」で水生生態系に影響の可能性
- 社会的に便益があり、新薬も求められている
- どのように管理・監視していくのか？



イラスト：『化学物質と生態毒性』若林明子 著 より

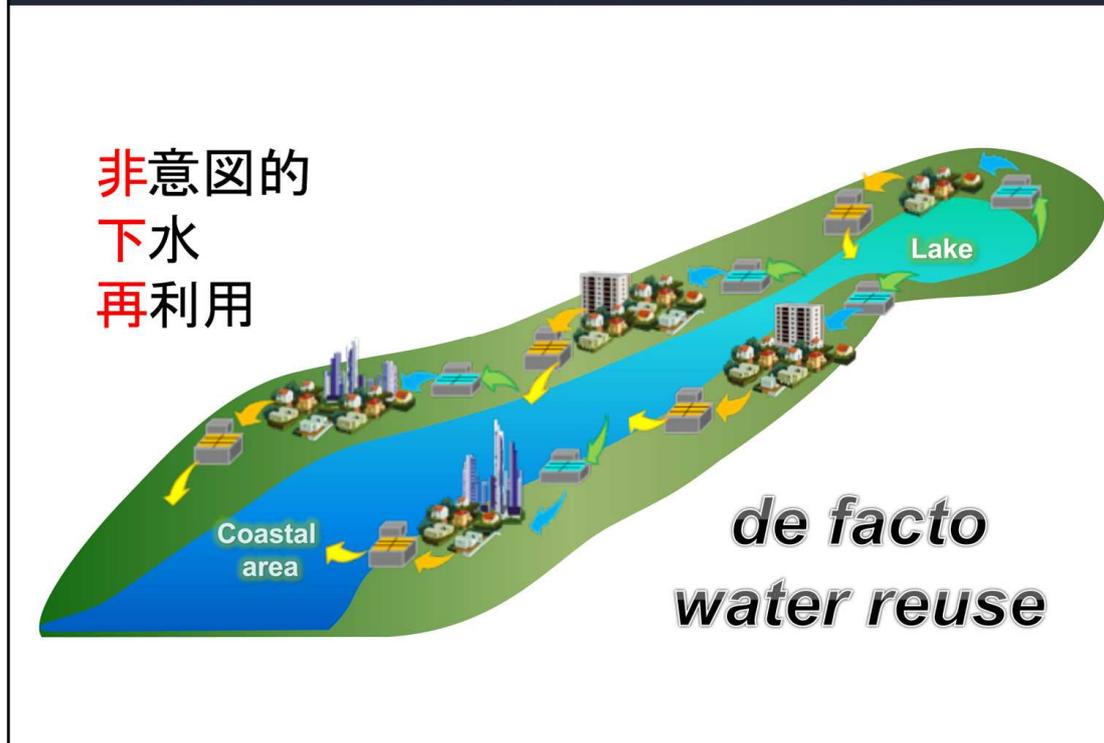
このように医薬品の研究が国際的にも活発になってきました。その懸念としては、薬というのはもともと特異的に作用するように分子構造されていますので、低濃度で水生生物に影響を及ぼす可能性があるということが考えられました。そのため、水生生態系のいろいろなところにいろいろな作用を及ぼすのではないかと懸念が上がってきたわけです。

ただ、一方で社会的に便益があり、昨今のコロナ禍でも皆さん実感されているかと思いますが、新薬も求められておりますので、環境保護という面とどのように管理・監視していくか、そのバランスを考えていくのが重要だと考えられます。そのため、我々は水環境においてこういった化学物質のモニタリングをしているわけです。



実際に医薬品が水環境にどのように排出していくかということについて多くの研究を報告しておりますが、主要なルートとしてこのようなルートが報告されております。つまり、人が使った後、排出するわけですが、このときに飲んだ薬、もしくは注射された薬の成分が全て体の中で分解するわけではなく、一部が未変化のまま排出されてしまうわけです。下水処理場に入ってきて、後ほど示すように、一部が完全には除去されず、河川等の表層水へ流れ出ていくと。もしくは下水処理場の活性汚泥に濃縮してしまうものもあるかもしれません。それらについては、日本の場合、多くの場合、焼却されますので、無機化まではいくかと思いますが、これが農地利用されるような場合ですと、ここからの表面流出や地下水汚染なども考えられるかと思えます。

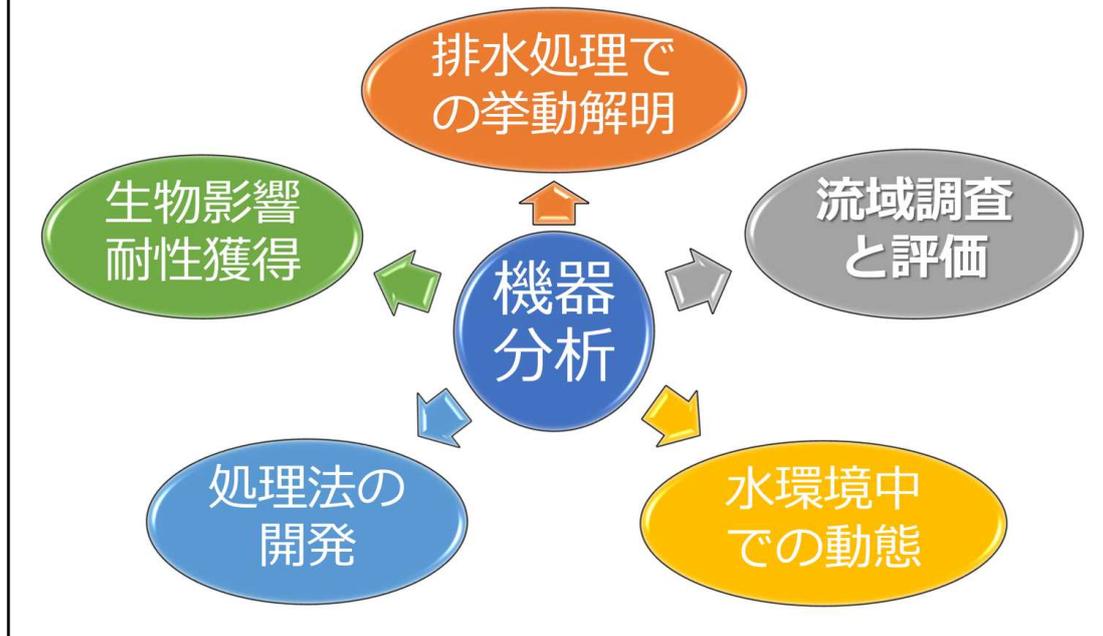
また、動物と書いてあるのは、ペットなどもそうかもしれませんが、畜産分野で多くの抗生物質が使われておりますので、そういったものが環境中へ流れ出ていくということも考えられ、そういったことから水生生物への悪影響であったりとか、これは特に抗生物質によるものですが、薬剤耐性菌の出現を加速するようなことがあるのではないかとか、あとは飲料水を介して人が長期的に摂取することによる影響があるのではないかとというようなことが懸念されています。



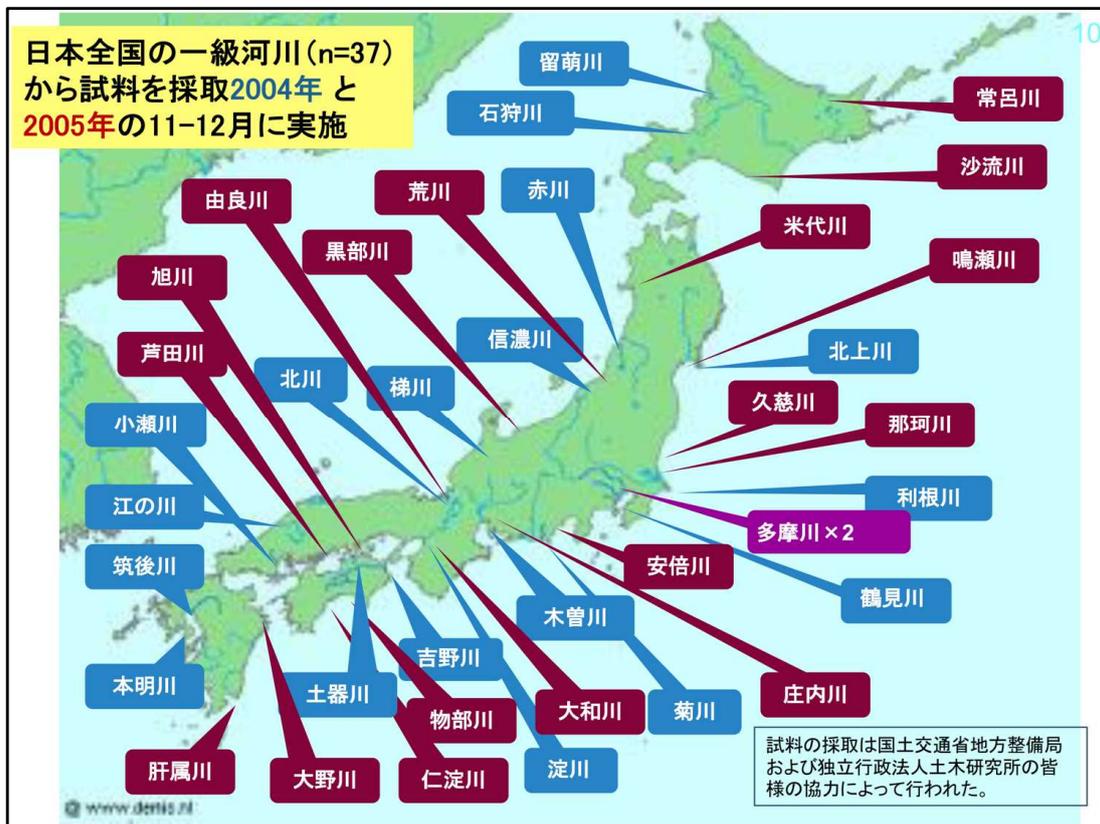
特に最後の飲料水からの摂取については、我々、古代文明からそうですが、河川に沿って都市が発達してきているわけで、上流で取水して下流へ放流するようなことが非意図的に繰り返され、多くの都市で下水処理水を再利用する、*de facto water reuse*と呼ばれるようなことが起きておりますので、人への健康にも影響するのではないかということが懸念されております。

機器分析を核とした水環境中に 残留する医薬品類に関する研究

9

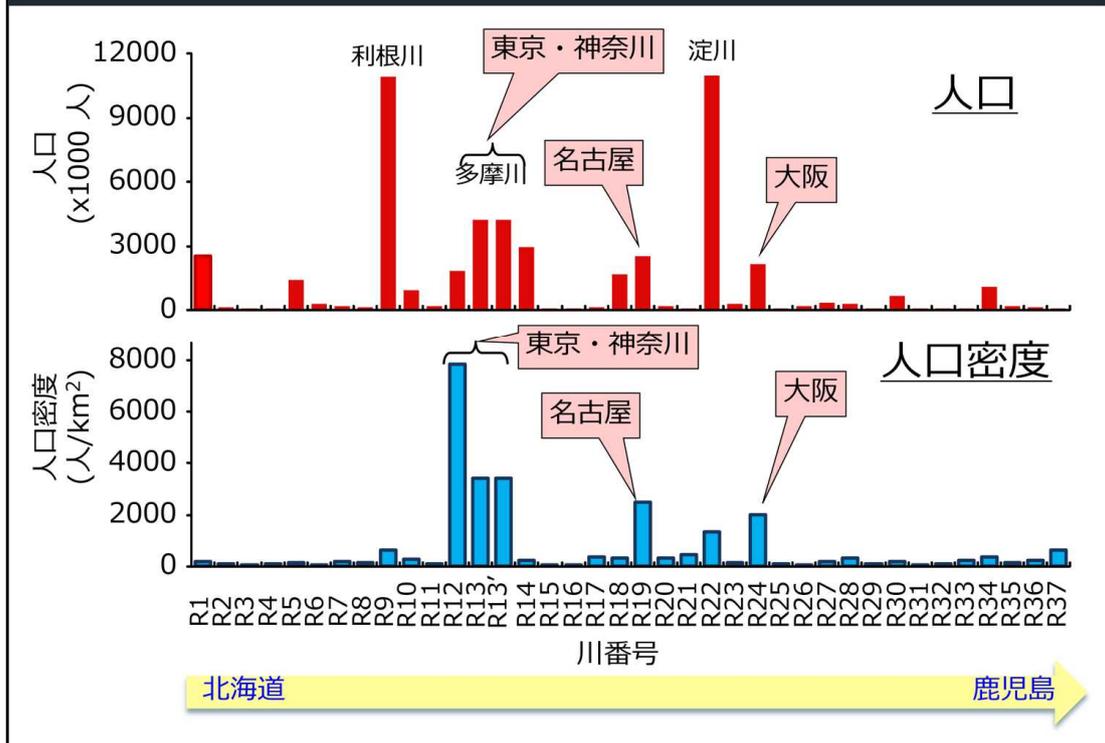


少し話が広がってしまったので、私の研究の狭い領域に話を絞らせていただくのですが、我々の研究グループとしては、機器分析を核としまして、排水処理での挙動解明とか、生物影響、これらが下水中に混入してきた場合の処理法の開発の研究であったりとか、水環境中での動態把握、そして、こういった汚染の実態から逆に流域を評価するようなことができないかというようなことを研究として行っております。本日の講演の中では、時間の都合上、排水処理での挙動解明と水環境中での動態に絞ってお話しさせていただきます。

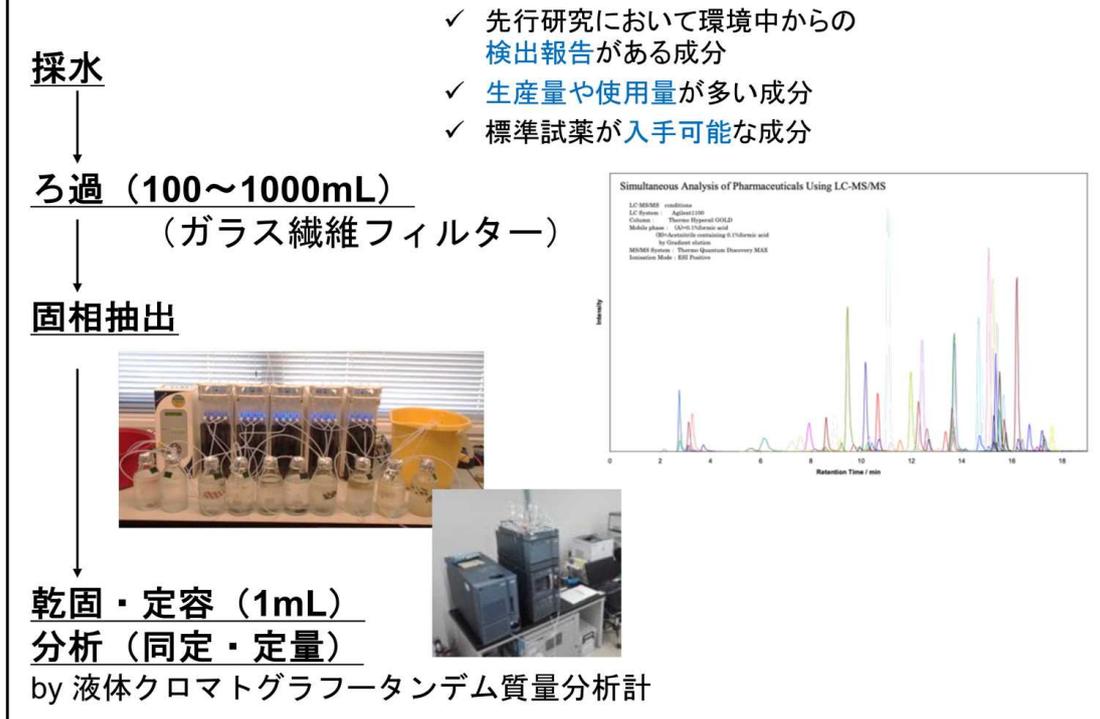


最初の日本国内での水環境中の医薬品の研究は2000年頃に始まったように記憶しておりまして、東京農工大学等で研究が始まったと記憶しております。私は土木研究所に移ったときにこの調査に関わらせていただいたのですが、このときには2004年と2005年に全国の一級河川34河川から河川水を採取してもらいまして、土木研究所にて医薬品の分析を行いました。あとは東京農工大学との共同研究で行われたもので、そちらでの分析結果も含んでおります。

調査対象河川の人口と人口密度



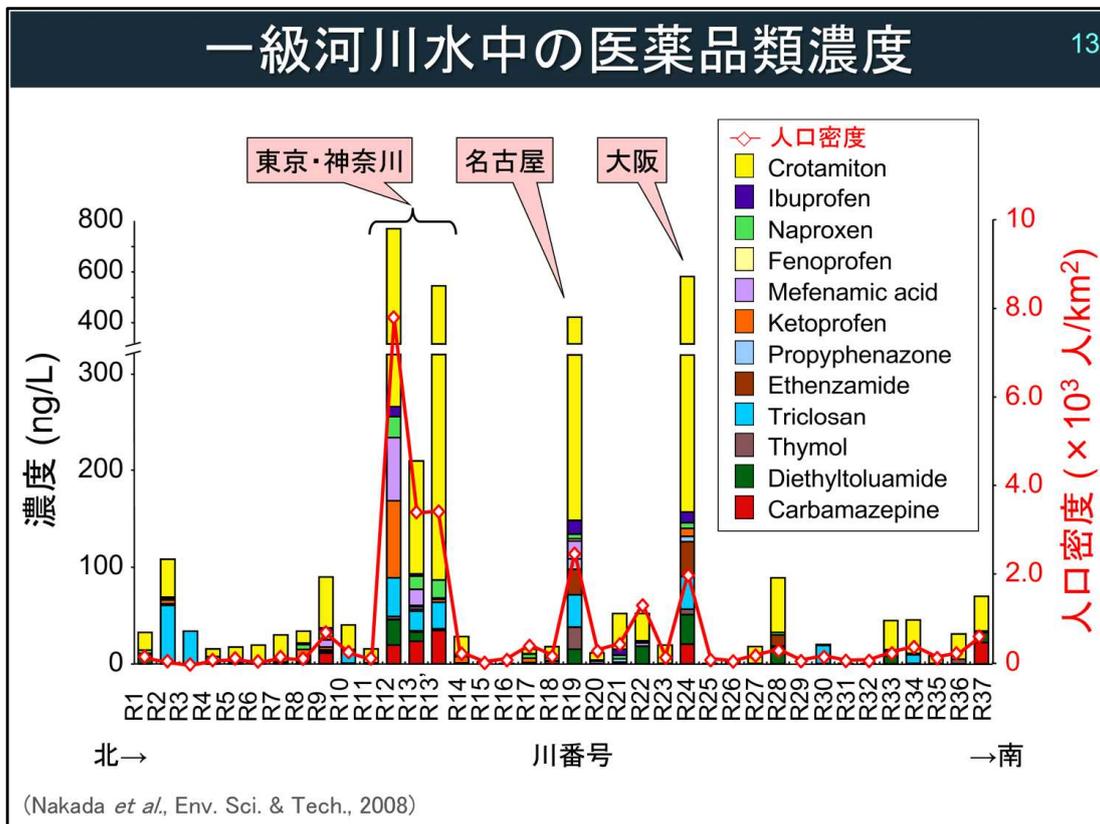
こちらには調査を行いました河川の人口と人口密度を示しております。左側が北海道で、日本全国と言いましたが、鹿児島までの河川しか含まれていないのですが、37河川調査を行いました。人口については、利根川とか淀川などの河川流域面積が大きいところの人口はもちろん高いのですが、人口密度として見てみますと、東京とか名古屋、大阪を流れる河川の流域の人口密度が高いということが挙げられます。



得られた試料について先行研究において環境中から検出報告がある医薬品成分であったりとか、生産量や使用量が多い成分、そして標準試薬が入手可能な成分について分析を行うため、採水し、ろ過を行いました。

このろ過をすると、ろ紙を通過したものを溶存態と言って、ろ紙上のものを懸濁態と言うのですが、そういったものを分けて分析を行っています。ろ液については固相抽出を行います。この固相抽出というのは、先ほど小林先生のお話にもありましたが、吸着剤を充填したカラムに試料水を通して濃縮してやるような操作をやりまして、このような装置を使って行うこともありますし、ポンプで吸引しながらするようなこともあります。

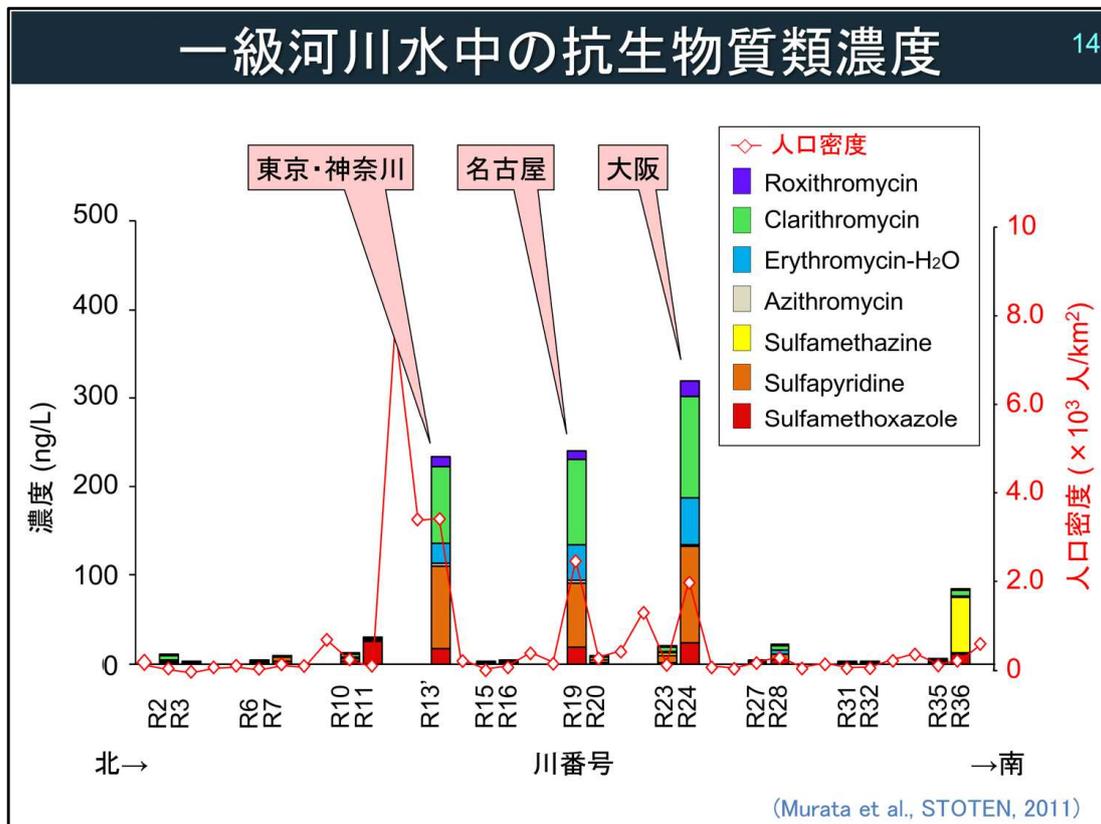
その後、分析を行うのですが、一般的には液体クロマトグラフータンデム型の質量分析計を使ってこのような結果が得られ、ここから同定・定量操作を行うというのが一般的な流れになっております。



それでは、結果に移らせていただきますが、こちらには河川の調査結果を示しております。横軸が河川のナンバーで、北から南に並べてあります。縦軸は濃度で、ng/Lという表示になっております。

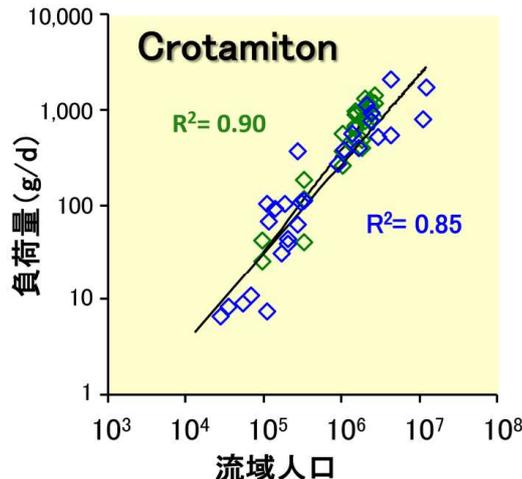
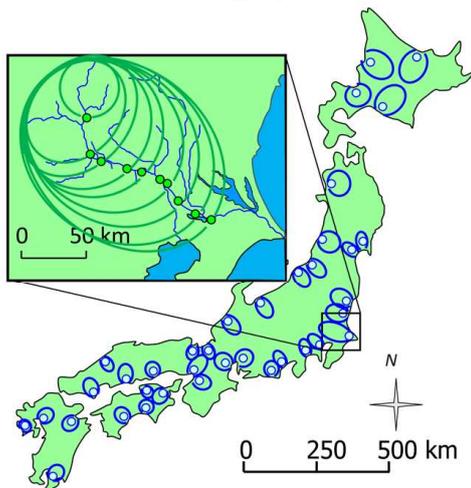
これらの成分が検出されまして、例えばIbuprofenとかKetoprofenなどは皆さんも耳にされたことがあるのではないかと考えられますが、こういった検出挙動かということを用いていろいろ考察するためにいろいろな河川の情報と比較してみますと、やはり流域人口とか人口密度との関係が高いということが分かりました。特に東京や名古屋、大阪を流れる河川で濃度が高いということが分かりました。

また、黄色で示しました、これはCrotamitonという成分なのですが、かゆみ止めなどに含まれていて、こういったものがシャワーを浴びたりしたときに下水道に流出して、なおかつ下水処理場での除去率が低いためこういった人口密度が高いところで比較的高濃度で検出されているということが予想されました。



こちらには抗生物質の調査結果を示しております。抗生物質については半分の河川で調査を行いましたのでデータが飛び飛びになっておりますが、こちらの結果についても東京とか名古屋、大阪を流れる河川で高濃度で検出されました。一部例外的に高濃度のところがあったのですが、こちらについては流域で畜産が盛んなところでもありましたので、畜産由来の医薬品が検出されたのではないかと考察しております。

$$[\text{検出濃度}](\text{g/L}) \times [\text{各採水地点での水量}](\text{m}^3/\text{day}) = [\text{負荷量}](\text{kg}/\text{day})$$



- 全国一級河川調査※ 1
- 利根川調査※ 2

Nakada et al., *Env. Sci. Technol.*, 2008.
 Nakada et al., *Wat. Sci. technol.*, 2007.

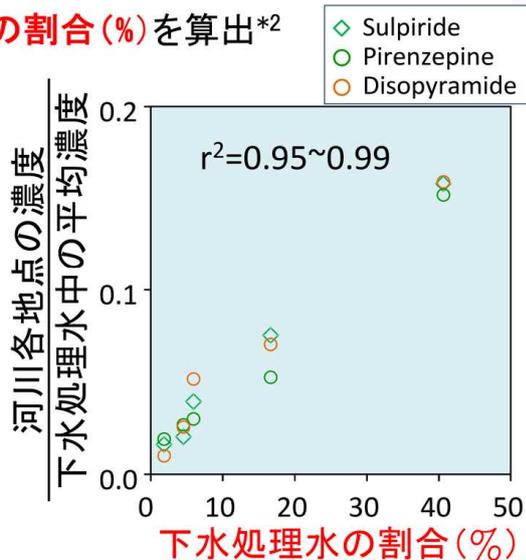
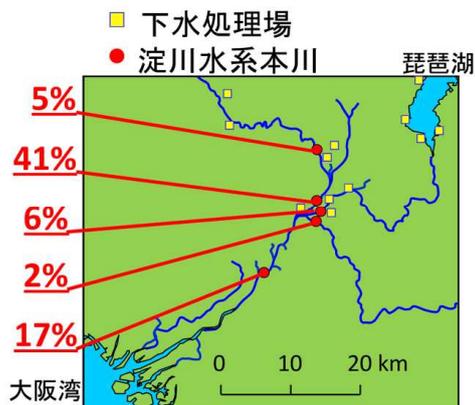
**流域の人口が多い&人口密度が高い
 地域は医薬品による汚染レベルが高い**

この得られた調査結果について、人口との関係をより詳しく考察するために、検出濃度と各地点での水量を掛けて負荷量という形で表しました。これが1日あたり何g医薬品が通過しているかという計算式なのですが、これについて全国の河川について計算を行いましたところ、先ほど比較的高濃度で示していたCrotamitonという成分については流域人口と負荷量の高い正の相関関係が確認されました。この関係は、利根川で行いました各地点での調査結果、各地点までの流域人口との間でも高い正の相関関係が確認されまして、流域の人口が多いとか人口密度が高い地域は医薬品による汚染レベルが高いということが確認されました。

医薬品による汚染と下水処理水の混入率の関係 16

✓ 淀川中流域での医薬品類の存在実態調査(毎週、3か月)*1

✓ 各本川地点における下水処理水の割合(%)を算出*2



⇒ 下水処理水の混入割合(%)が高い地域は
河川水中の医薬品類の濃度が高い

1. 花本ら、環境工学論文集
2. 2010、下水道統計

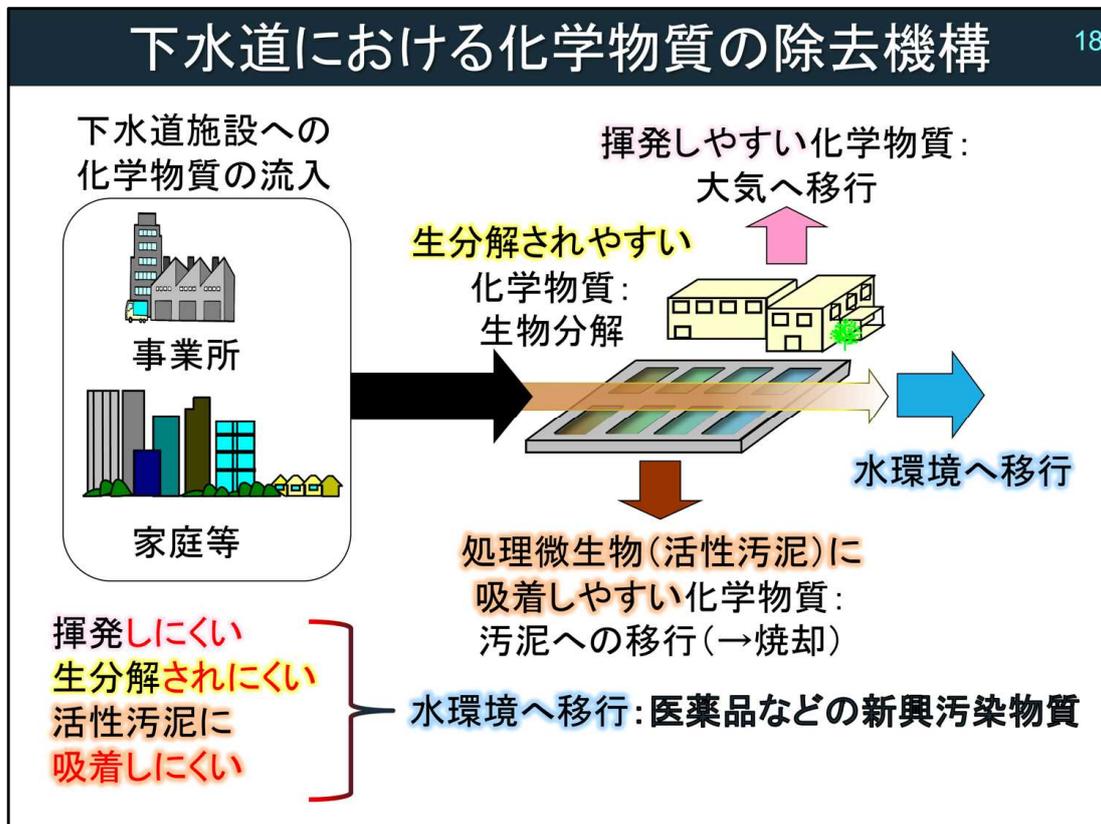
次に、各河川において、ポイントによっては下水処理水がどれくらい混ざっているかということが違いますので、それとの関係を調べるために、淀川の中流域で存在実態調査を行った結果の解析を行いました。

こちらについて、各地点において下水処理場からの放流量とか河川水の水量の情報がありますので、そういったものから計算的に下水処理水の混入率を比較しました。その結果と下水処理場の放流水中の平均濃度と各地点の濃度を割ってやってみて、これを割ってやると希釈を考慮した数値になりますので、これと下水処理水の割合を比較しました。その結果についても高い相関関係が確認されましたので、下水処理水の混入割合が高い地域は河川水の医薬品の濃度が高いということが分かってまいりました。

本日のアウトライン

- 水環境の水質面の変化と近年の懸念
- 医薬品類の水環境での存在実態
- **医薬品類の下水道での存在実態**
- 特定医薬品類の水環境での存在実態
- 今後の課題

そうすると、今度は下水処理場で除去できているのか、できていないのかというところに関心に移るかと思いますので、その話をさせていただきたいと思います。



御存じの方も多くいらっしゃるかと思いますが、基本的な下水処理場の処理の流れをまず最初に説明させていただきます。各家庭で出ます台所排水、お風呂、トイレの排水が一般的には上流域から下水処理場へ流れてきます。一部の地域では雨水も合わせて処理しているようなところもあります。

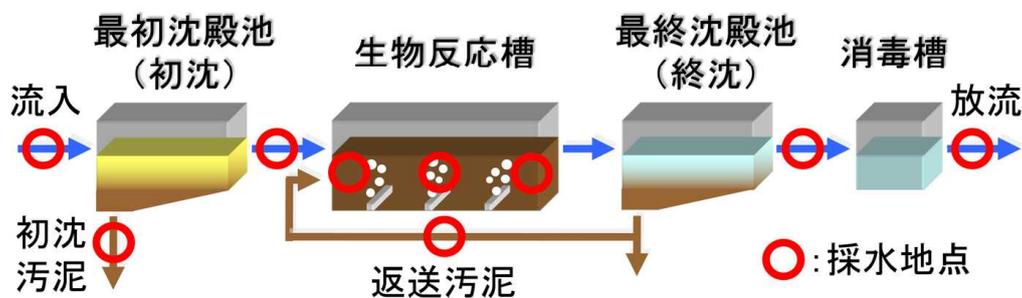
下水処理場では、まず最初に砂のようなものを落として、その上澄みについて生物反応槽というところで生物処理を行います。この生物処理というのは、私はこの辺は詳しくないのですが、微生物を飼ってまして、下からぶくぶくと空気を供給して生物活性を高めて有機物を分解してもらおうということになります。この活性汚泥という生物を沈殿させて上澄みを消毒して放流しているわけでありまして、これによって下水処理場というのは、雨水の排除であったりとか、微生物を含む粒子の流出抑制、そして生分解成分の有機物の分解という基本的な役割を担っているわけです。

このような処理方式から、生分解されやすい化学物質は分解され、揮発しやすい化学物質は大気へと移行し、汚泥や粒子にくっつきやすい化学物質は、汚泥と共に引き抜かれて焼却により分解されます。一方で、これらの特性を逆の言い方をすると、揮発しにくく、生分解されにくく、汚泥に吸着しにくい化学物質は、下水処理場を素通りしてしまい、このような物質群に内分泌かく乱化学物質や、医薬品などの新興汚染物質が含まれています。

下水処理場における実態調査

✓ 関西圏の7処理場15系列を対象(2007年、2008年)

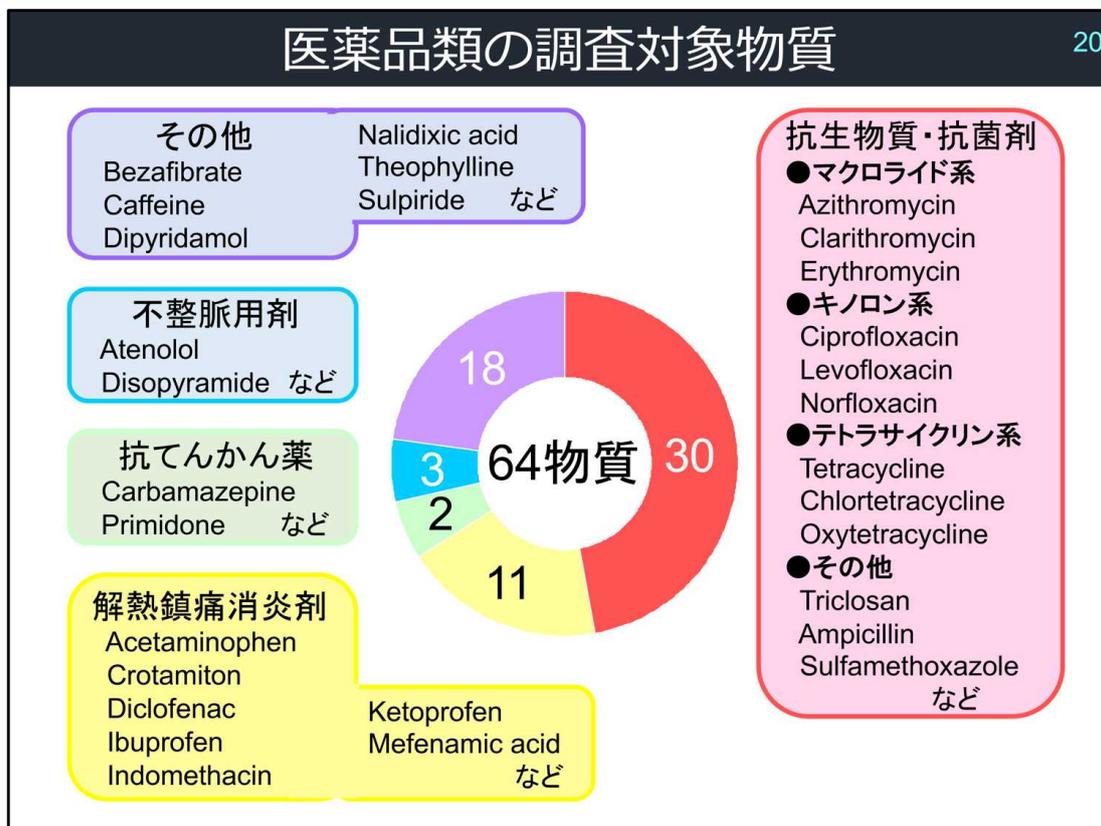
✓ 約60種の医薬品類を、溶存・懸濁相を個別分析



[検出濃度](g/L) x [各採水地点での水量](m³/day) =

[負荷量](kg/day)

そのため、医薬品類の下水処理における挙動を明らかにするため、我々は関西圏の下水処理場で調査を行いました。60種ぐらいの医薬品を対象にしまして、先ほども話したところで話をしましたが、溶存相と懸濁相を個別に分析を行いました。このような赤丸で示したところで試料を採取しまして分析を行いました、検出濃度と各採水地点での水量を掛け合わせて負荷量という形で評価を行いました。



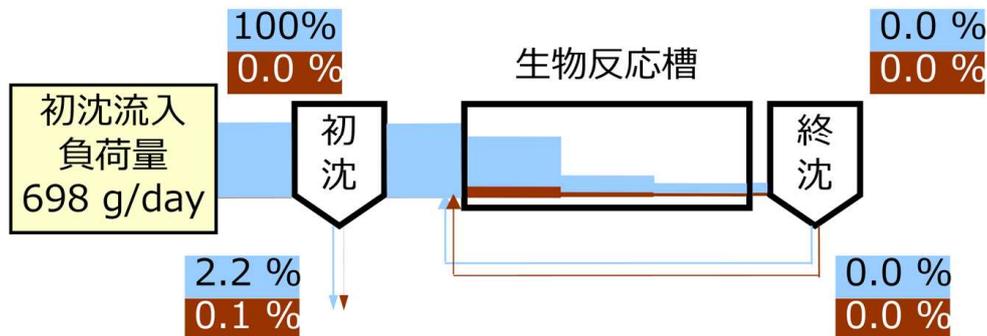
こちらは調査を行った対象物質として、広く調査するために解熱鎮痛剤とか不整脈用剤とか抗生物質などの分析を行いました。本日は時間の関係で一部のみとなっておりますが、紹介させていただきたいと思っております。

生分解されやすい例

解熱鎮痛剤成分 Acetaminophen

溶存態負荷量割合

懸濁態中負荷量割合



生物反応槽で顕著な減少
溶存態負荷量の消滅が支配的

成宮ら、環境工学研究論文集、2009

こちらには生分解されやすい例としてAcetaminophenという解熱鎮痛剤成分の様子を示しております。こちらの物質については、流入する、入ってくる負荷量としては1日当たり約700gが入ってきまして、水色で示した部分が水に溶けて下水処理場に入ってくる部分、茶色で示したのが汚泥にくっついていたり、もしくは粒子にくっついていたりする部分をバーの太さで示しております。

Acetaminophenについては水に溶けた状態でほぼ全て入ってきて、生物反応槽でどんどん濃度が低くなって、最終的にはほぼ0%しか流出しない。つまり下水処理場で99%を除去されていて、その除去というのは生物反応槽における生分解が主に効いているのではないかということが挙げられます。

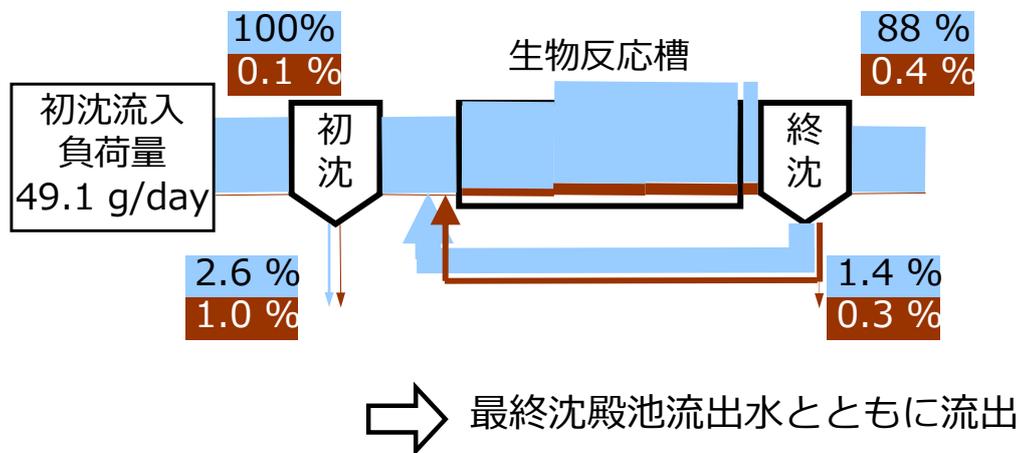
分解産物についてはまだ不明確なのですが、こういった除去挙動からAcetaminophenは環境流出が低い、環境負荷が低い化学物質と言えるかもしれません。

低分解性 & 水溶性の高い例

抗精神・胃潰瘍治療薬成分 Sulpiride

溶存態負荷量割合

懸濁態中負荷量割合



成宮ら、環境工学研究論文集、2009

一方でこちらは低分解性で、なおかつ水溶性の高い成分の例として抗精神薬とか胃潰瘍の治療薬で使われますSulpirideという成分について示しております。

先ほどのAcetaminophenに比べて10分の1ぐらいの負荷量で下水処理場に入ってきてはいるのですが、沈殿とか生物処理ではほとんど除去されず、入ってきた量の88%が水環境へ流出してしまっているという結果となりました。

河川や(下)水処理水中に検出される医薬品類の影響評価

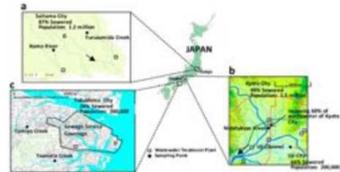


- ✓ 全国の一級河川を調査し、24種の医薬品由来成分を分析 (2007年9月～2008年1月)
- ✓ ミジンコと緑藻への各成分の毒性試験を実施し、毒性値と検出濃度を比較
- 抗生物質成分のClarithromycinの両値が近似(→高リスク)

Komori et al., Env. Monit. Assess., 2013

- ✓ 下水道普及率の異なる地域の河川を調査し、100種以上の医薬品由来成分と洗剤由来成分を分析
- ✓ ミジンコ、緑藻、魚(ゼブラフィッシュ)への各成分の毒性試験を実施し、毒性値と検出濃度を比較、かつ各成分の寄与率を算出
- 抗菌剤のTriclosanの緑藻への寄与が高い
- 他の医薬品によるミジンコと魚への致死影響は限定的
- 洗剤成分のミジンコと魚への影響は比較的大きい

Tamura et al., Ecotox. & Env. Safety, 2017



- ✓ 全国の4浄水場を調査し、64種の医薬品由来成分を分析
- ✓ 臨床における1日最小用量と比較
- 浄水中で検出された成分について、水道水を通じた1日摂取量は臨床における1日最小用量の $< 1/5,300,000$

厚生労働省健康局水道、国立保健医療科学院、国立医薬品食品衛生研究所 H19-21

ここまで環境中に医薬品が多く存在するとか、下水処理場でなかなか除去できない成分があるということが分かってまいりましたが、このような調査が我々だけではなく多くの研究機関でも行われておりまして、その検出濃度が一体生物に影響を及ぼすのかどうかという評価がなされております。そちらについては私があまり専門でないところもあるので引用文献を紹介させていただきたいと思います。

土木研究所では、最初にお示した全国の一級河川の調査の後、さらに全ての一級河川—109だったと思っておりますが—で調査を行って24種の医薬品成分を分析しました。その分析結果とそれぞれの医薬品のミジンコとか緑藻、つまり水生生態系の下層を構成する生物への影響、毒性試験の結果と比較しました。その結果、検出された成分の中でClarithromycinという抗生物質がそれぞれの毒性を発現する濃度に近い値となった。つまりこれが高リスク化学物質であると結論づけました。

また、別の調査では、埼玉、京都、徳島で調査を行って、このときは100種類以上の医薬品成分と洗剤成分の分析に加えて、同じ水について、ミジンコ、緑藻とか、あと魚へのばく露試験も行って、確認された毒性についてどういった成分が効いているのか、寄与しているのかということが調査されました。その結果、抗菌剤のTriclosanの緑藻への寄与が高いことが確認されたのですが、医薬品によるミジンコとか魚への致死影響、死に至らしめるような影響は限定的である、一方で洗剤成分についてはミジンコと魚への影響は比較的大きいということが結論づけられました。

こちらは国立保健医療科学院による調査ですが、全国の浄水場で調査を行って64種の医薬品成分を分析されたということです。その結果と臨床における1日最小用量、1日に摂取する量と比較したとのことですが、浄水中、つまり水道水で検出される成分については、1日摂取量というものは臨床における1日の最小用量の500万分の1程度ということで、急性的な影響は少ないということが結論づけられました。

本日のアウトライン

- 水環境の水質面の変化と近年の懸念
- 医薬品類の水環境での存在実態
- 医薬品類の下水道での存在実態
- **特定医薬品類の水環境での存在実態**
- 今後の課題

このような結果も踏まえながら、我々としては最近特定の医薬品についての水環境中での存在実態について調査を行っておりますので、最後にそれを紹介させていただきたいと思えます。

■「特異的」に作用
 →「低濃度」で水生生態系に影響の可能性
 ■社会的に便益があり、新薬も求められている
 ■従来の下水処理では必ずしも除去率が高くない

循環器官用薬？
 消化器官用薬？
 ホルモン剤
 中枢神経系用薬？

イラスト：『化学物質と生態毒性』若林明子 著 より

✓ 医薬品の適切な利用に向けた環境モニタリングが必要
 ? 懸念すべきリスクは、**残留医薬品による水生生物の生き死に**にだけ良いのか？

✓ 抗うつ薬成分の水環境中での存在と、水生生物の行動への影響が報告
e.g. Fluoxetine (選択的セロトニン再取り込み阻害薬: 抗うつ薬 ※未承認@日本)

◇オオミジンコへの急性毒性(48時間)	≈10 ⁶ ng/L (Minguez et al., 2014)	低濃度
◇ファットヘッドミノー(魚)への攻撃性への影響	≈10 ⁵ ng/L (Weinberger et al., 2014)	
◇ファットヘッドミノー(魚)への営巣行動への影響	≈10 ³ ng/L (Weinberger et al., 2014)	
◇コウイカが身を隠す行動への影響	≈10 ² ng/L (Poi et al., 2014)	
◇ヨコエビの明条件での行動の活発化	≈10 ⁰ ng/L (Bossus et al., 2014)	

東京都水道局ホームページ

個体数減少・繁殖行動影響が懸念

先ほど来示しておりますとおり、医薬品が水生生態系のいろいろなところに影響を及ぼすのではないかと懸念しており、下水処理場で調査を行った結果、必ずしも除去率が高くないということが分かってまいりました。適切に医薬品と付き合いのために環境モニタリングを行う必要があります。調査を行ってきまして、致死影響、大量の魚が水辺に浮いてしまうとか、そういったものはなさそうなのですが、我々が今後懸念すべきリスクが水生生物の生き死ににだけよいのかということが新たな懸案として挙げられるわけです。

それはどういったことかといいますと、より近年抗うつ薬に含まれる成分が水生生物の行動に影響を及ぼすという報告がなされ、多くの研究者がその影響濃度を報告してきております。どういったものかといいますと、日本ではこの成分については未承認なのですが、選択的セロトニン再取り込み阻害薬という成分に含まれておりますFluoxetineという成分について、オオミジンコへの急性毒性については10⁶ ng/L、つまり1 mg/Lなのですが、それよりも濃度が低いところで、例えば魚の攻撃性が増したり、巣を作る行動に影響を及ぼしたり、さらに低い濃度ではコウイカが身を隠す行動が緩慢になってしまったりとか、本来明るい条件ですとあまり活発に活動しないヨコエビが興奮状態になってしまうということが報告されています。

これは上から高濃度、下に行くにつれて低濃度なのですが、この10⁰、つまり1 ng/Lというのが極めて低い濃度であるわけです。こういったものが死なないならいいのではないかと考えるかもしれませんが、ペアを組んだり、捕食されないように生活するといったものに影響するとなると、個体数の減少とか繁殖行動への影響が懸念されますので、こういったものについて日本国内でも調査していく必要があるのではないかと我々は考えました。

- ✓ 1999年以降の抗うつ薬の売り上げ増加、コロナ禍に使用量の増加が予見
(Castillo-Zacarias et al., 2021)
- ✓ 抗うつ薬成分の応答性: ヒト << ゼブラフィッシュ (Ihara et al., 2021)
- ✓ 神経伝達物質はトランスポーターを介して調整されている(再取り込み)
- ✓ 多くの医薬品の標的: Gタンパク連結型受容体(G Protein Coupled Receptor: GPCR)(ヒトでは約700種類が既知)
- トランスポーター、GPCRへの作用に注視した医薬品類の環境モニタリングが必要

目的

➤ GPCR阻害薬と抗うつ薬成分の

- 下水処理場放流水中の濃度レベルの把握
- 下水処理場での除去率の把握



近畿圏の下水処理場(STP)で流入下水または放流水(処理水)を採取

2020年12月: 処理場A、B、C、D、E

2021年 4月: 処理場A、B、C、D、E

2021年 9月: 処理場A、B、C、D、E、F、G

A : 生物処理+オゾン処理
その他: 生物処理+塩素処理

また、これらの抗うつ薬については、コロナ禍もありまして近年使用量が増加しているという試算もあります。さらに、培養細胞を使った試験によりますと、この抗うつ薬の成分は人よりも魚に強く効果が出るということが示されております。

このような神経伝達に関わる薬というのは、シナプスにありますトランスポーターを介して調整されていると言われております。また、シナプスにもあります受容体とも関連しているのですが、市販されている薬の多くはGタンパク連結型受容体(GPCR)というものを標的にしておりまして、ヒトでは約700種類が知られているということです。そのようなことから、我々はトランスポーターとかGPCRへの作用という薬独特の作用機序に注目して医薬品の環境モニタリングを現在展開しております。

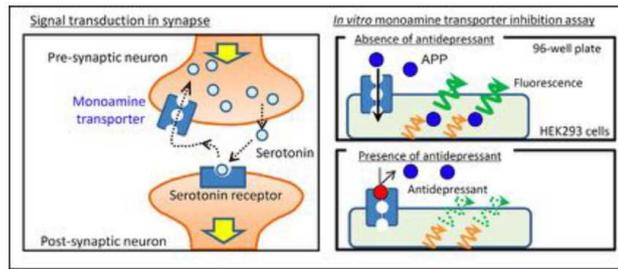
つまり、目的としましては、GPCR阻害薬とか抗うつ薬成分の下水処理場の放流水中の濃度の把握、この濃度を把握すれば、その先で下水処理水がどれぐらい希釈されていれば河川水がどれぐらいなのかという予測にもつながりますので、まずは放流水の濃度の把握、そして下水処理場でどれぐらい除去率があるのかということを中心に調査することを考えました。

これも近畿圏で調査を行いまして、6~7下水処理場での調査を行いました。この中で処理場Aというところは生物処理に加えてオゾン処理を行っておりまして、他の処理場では先ほど示したような一般的な塩素処理を行っている処理場であります。

AT受容体拮抗薬 (アンジオテンシンII受容体)	Azilsartan, Candesartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan, Telmisartan, Valsartan, Losartan carboxylic acid , Valsartan acid
D受容体拮抗薬 (ドーパミン受容体)	Domperidone, Metoclopramide, Olanzapine, Quetiapine fumarate, Chlorpromazine, Haloperidol, Sulpiride
M受容体拮抗薬 (ムスカリン受容体)	Quetiapine fumarate, Pirenzepine
β受容体拮抗薬 (アドレナリン受容体)	Atenolol, Bisoprolol, Metoprolol, Propranolol, Atenolol acid
H受容体拮抗薬 (ヒスタミン受容体)	Bepotastine, Chlorpheniramine, Diphenhydramine, Epinastine, Fexofenadine, Levocetirizine, Mirtazapine, Olopatadine, Pirenzepine, Promazine, Promethazine, Desmethyl mirtazapine , Cimetidine, Ranitidine
SNRI (セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害薬)	Duloxetine, Milnacipran, Tramadol, Venlafaxine, Desmethyl tramadol , N-desmethyl venlafaxine (NDV) , O-desmethyl venlafaxine (ODV)
SSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害薬)	(Es)Citalopram, Fluoxetine, Fluvoxamine, Paroxetine, Sertraline, Desmethyl citalopram, Desmethyl sertraline
TCA (三環系抗うつ薬)	Amitriptyline, Amoxapine, Clomipramine, Imipramine, Nortriptyline , N-desmethyl clomipramine
その他 抗うつ薬成分	Bupropion(ノルエピネフリン・ドーパミン再取り込み阻害薬 : NDRI), Trazodone, Trazodone N-oxide (セロトニン遮断再取り込み阻害薬 : SARI)
<p>+ 下水処理プロセスや水環境中挙動の指標となりうる医薬品成分12種を含む 合計71成分</p> <p>Acetaminophen, Amantadine, Bezafibrate, Caffeine, Carbamazepine, Crotamiton, DEET, Dipyridamole, Disopyramide, Indomethacin, Ketoprofen, Salbutamol</p>	

こちらには調査・分析を行いました医薬品成分をずらずらと並べております。全ては読み上げないのですが、特に受容体に拮抗するような薬であったりとか、こちらは抗うつ薬の成分について示しております。このようにハイライトしているものについては幾つかの薬の代謝物を示しております、こういったものであったりとか、下水処理プロセスや水環境中挙動の指標となるような成分を含めて約70種の同時分析を行いました。

- ✓ 培養細胞を用いた試験 (*in vitro*アッセイ)との連携
- ✓ 各抗うつ薬成分に対し、同じ試験で求めた薬の強さ(薬効)情報あり*



→ [濃度] × [Fluoxetineに対する薬効の比] = [Fluoxetine等量濃度]

✓ Fluoxetine の水生生物への行動影響

6 × 10³ ng-fluoxetine/L

- ◇ オオミジンコへの急性毒性(48時間) ≈ 10⁶ ng/L (Minguez et al., 2014)
- ◇ ファットヘッドミノー(魚)への攻撃性への影響 ≈ 10⁵ ng/L (Weinberger et al., 2014)
- ◇ ファットヘッドミノー(魚)への営巣行動への影響 ≈ 10³ ng/L (Weinberger et al., 2014)
- ◇ コウイカが身を隠す行動への影響 ≈ 10² ng/L (Poi et al., 2014)
- ◇ ヨコエビの明条件での行動の活発化 ≈ 10⁰ ng/L (Bossus et al., 2014)



* Ihara et al., *Sci. Total Env.*, 2021

未公表データであるため、本日の事前・事後公開資料には含まれておりませんが、調査の結果、多くの抗うつ薬成分が検出されました。次にこれらの検出濃度をどのように評価するかという課題があります。

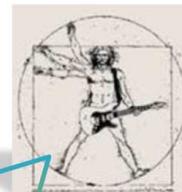
一部の成分については水生生物のばく露試験によってこのような影響濃度が分かっているわけですが、多数の医薬品が存在することが確認されております。これをどのように評価するかということで、我々の研究グループで共同研究者の高知大に移られた井原先生は、培養細胞を使った試験を行って、幾つもある抗うつ薬についてそれぞれの強さを直接測るような試験系を確立しましたのでそれを使っています。具体的には、実際に人の体の中ではシナプスを介して神経伝達物質はやり取りされるのですが、ここで働いてくるトランスポーターというものを培養細胞に埋め込んで薬の強さを定量化したわけです。この検出濃度と、今回の場合ですとFluoxetineというものに対する薬効の比を掛け合わせてやることで検出された各成分のFluoxetine等量濃度というものを算出できるわけです。

そうしてみますと、今回調査をした結果を見ますと、6 × 10³ ng-Fluoxetine等量濃度となりまして、これを報告されている影響濃度と比較してみますと、十分魚に影響が出るであろう濃度ぐらいまで環境中に存在するということが分かってまいりました。

- ✓ 1960年代より進んだ法令整備、上・下水道整備により水系感染症の低減、水質の向上、親水空間の創造達成
- ✓ 人口密度が高い河川流域では医薬品類が高濃度で存在
- ✓ 下水処理は万能ではなく、不揮発性・難分解性・水溶性の化学物質の処理は苦手(高度化に社会的な認知が必要)
- ✓ 水環境中に残留する化学物質の支配要因は、河川の状況、下水処理方式、化学物質の物理・化学・生物学的性質、使用形態等→指標としても有用
 - 致死影響のみならず、次世代影響につながる影響の評価が必要
(特に低濃度・長期曝露による影響把握)

機器分析はng/Lレベルで化学物質の存在を把握できるが・・・

- ? 分解産物も含め、全ての分析はできない
- ? 等量濃度は算出できるが、実際の生物影響は分からない
- 生物試験との連携が必要



異分野との共同研究が有効

それでは、まとめに移らせていただきますが、1960年代より進んだ法令整備とか上下水道の整備によって水系感染症は低減して水質が向上し、親水空間の創造を達成しました。

ただ、一方で人口密度が高い河川流域では医薬品が高濃度で存在しておりまして、下水処理は万能ではなくて、不揮発性とか難分解性、水溶性の化学物質の処理は苦手であるということが分かりました。

今日はお示ししなかったのですが、水環境中に残留する化学物質の支配要因は河川の状況とか処理方法、また物性などによって大きく変わってくるということが分かってまいります。一方でこういった性質を指標として使えるということも確認しております。

今後は致死影響のみならず、次世代影響につながる影響の評価も必要であると考えておりまして、特に低濃度で長期ばく露による影響を把握する必要があると考えております。先ほど示したように、機器分析というのはng/Lレベルで化学物質の存在を把握できるのですが、分解産物を含めて全ての分析はできないとか、等量濃度は算出できるのですが、実際の生物影響は分からない。つまり複合影響したときに相乗効果があるとかそういったところが分かりませんので、その辺は生物試験との連携が必要だと考えております。

謝辞

本研究は

科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業（CREST）

独）日本学術振興会科学研究費、

環境省環境研究総合推進費、

公財）琵琶湖・淀川水質保全機構水質保全研究助成、

一社）日本化学工業協会長期自主研究活動（LRI）

からの受託研究により実施されました。



研究遂行にあたり、

河川・下水処理場の維持管理者の皆様、

共同研究者の皆様、

東京農工大学LOGの高田秀重教授、卒業生

京都大学RCEQMの教職員、在校生および卒業生



に協力頂きました。

記して感謝の意を評します

そろそろ時間になりましたので、謝辞を示して終わりにさせていただきます。御清聴どうもありがとうございました。