

## 48. 水道原水中医薬品の実態把握及び各種浄水処理法における除去・低減化策に関する研究

川元 達彦 (旧 兵庫県立健康環境科学研究所)(現 兵庫県立健康生活科学研究所)  
矢野 美穂 (旧 兵庫県立健康環境科学研究所)(現 兵庫県立健康生活科学研究所)  
山崎 富夫 (旧 兵庫県立健康環境科学研究所)(現 兵庫県立健康生活科学研究所)  
中野 武 (旧 兵庫県立健康環境科学研究所)(現 兵庫県立健康環境科学研究所)  
三橋 隆夫 (旧 兵庫県立健康環境科学研究所)(現 兵庫県立健康生活科学研究所)

### 【目的】

平成 19 年 12 月、多摩川及び淀川水系の「飲用水に医薬品残留」の新聞報道がなされた。兵庫県民の水道に対する安全・安心を揺るがす事態となり、行政はもとより県民から相談等を受けることとなった。

医薬品は生理活性を有することから、ヒトや生態系等への影響が懸念されている。世界の医薬品の生産・流通量は多く、水系への流出は農薬類<sup>1)</sup>と同様に監視すべき物質と考えられる。欧米では河川等からの医薬品の検出例が報告され、近年、日本においても研究がなされてきている現状があるが、地域における水道の安全対策は各都道府県に委ねられていることから、早期に医薬品の実態把握や除去対策を講ずる必要性があるものと考えられる。

本研究では、ヒトへの医薬品の摂取経路のひとつとして水道水に焦点を当て、科学的なデータに基づくアプローチから地域住民の健康に役立つ研究として企画した。具体的には、医薬品の物理化学的性質から分析のグループ化を行い、系統的に測定する多成分一斉分析法を確立し、水道原水(河川水、湖沼水、伏流水)、水道水、各工程水を試料として、兵庫県下の水道原水中医薬品の実態を把握すると同時にオゾン、塩素処理や粒状活性炭処理等の各種浄水処理法における挙動を解明することを目的とした。さらに、検出率の高い医薬品については、水道水の飲用に伴うヒトへの摂取量を推定し、健康影響評価について考察を行ったので併せて報告する。

### 【方法】

1. 水道水源において優先して実態把握を行う医薬品の選定：国内で流通している医薬品のうち、国包らの報告<sup>2,3)</sup>に従って、生産量が多い 尿中排泄率が高い 水溶性が高い 全国の水源での検出例がある医薬品(新聞報道を含む)を優先してリストアップした。本研究対象の医薬品は 99 種類で用途別として以下に示したが、本報告書では特に検出例が多く報告されている医薬品 25 物質(下線で明示)を中心とした。

- 1) 解熱鎮痛薬：アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、エテンザミド、ケトプロフェン、ジクロフェナック、メフェナム酸、アンチピリン、イソプロピルアンチピリン、エトドラク、サリチル酸、ジフルニザル、トルメチン、ナブメトン、バルプロ酸、フェノプロフェン、フェンブフェン、フルフェナム酸、フルルビプロフェン、メピリゾール、アセメタシン、サリチルアミド、スリンダク、スルピリン、チアラミド、テノキシカム、ピロキシカム、フェナセチン
- 2) 高脂血症治療薬：クロフィブリン酸、フェノフィブラート、ベザフィブラート、クロフィブラート
- 3) 抗アレルギー薬：クレマスチン、ジフェンヒドラミン、シプロヘプタジン、プロメタジン、アゼラスチン、エバスチン、エピナスチン、オキサトミド、クロルフェニラミン、ケトチフェン、ジフェニルピラリン、テルフェナジン、トラニラスト

- 4) 抗高血圧薬：アテノロール、アムロジピン、アラセプリル、アルブレノロール、エナラプリル、カルベジロール、カンデサルタン、ジルチアゼム、ドキサゾシン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ヒドララジン、ヒドロクロロチアジド、ピンドロール、プラゾシン、プロプラノロール、ベタキソロール、ベニジピン、ベラパミル、ペリンドプリル、メチルドーパ、メトプロロール、リシノプリル、レシナミン、レセルピン、ロサルタン
- 5) 糖尿病治療薬：アセトヘキサミド、グリクラジド、グリベンクラミド、クオルプロパミド、トラザミド、トルブタミド、ナテグリニド、ピオグリタゾン
- 6) 抗てんかん薬：カルバマゼピン、バルプロ酸、フェニトイン
- 7) X線造影剤：イオパミドール、イオプロミド 8) 抗炎症薬：インドメタシン
- 9) 抗生物質：エリスロマイシン、オキシテトラサイクリン、クロロテトラサイクリン、スルファジメトキシシン、スルファメトキサゾール、スルフィソゾール、テトラサイクリン、ロキシスロマイシン
- 10) 殺菌剤：トリクロサン 11) 抗うつ薬：パロキセチン、フルボキサミン
- 12) 抗パーキンソン薬：アマンタジン、トリヘキシフェニジル の医薬品 99 種類

2. 医薬品の系統的かつ高感度多成分一斉分析法の確立：医薬品の分析法の概要として、各医薬品はアセトン、アセトニトリルまたはメタノールで溶解して、1mg/mL (1,000ppm) の標準原液を調製した。次に分析法に適した有機溶媒で順次希釈を行い標準溶液を調製して、最適な分析条件の検討を行った。医薬品の検出法は質量分析計付ガスマトグラフ (GC/MS と略) と高速液体クロマトグラフ (LC/MS/MS と略) を用い、医薬品の性質に応じた系統的かつ高感度多成分一斉分析法を検討した。また、河川水等から医薬品を抽出・精製する方法として、固相抽出法を採用した。

【分析条件の検討】分離定量・選択性の高いGC/MS法を中心とし、官能基としてカルボキシル基、フェノール性水酸基、アミノ基を有している医薬品はBSTFAでTMS化する方法<sup>4)</sup>、GC/MSで測定困難な医薬品はLC/MS/MS法<sup>2)</sup>による最適な分析条件を検討した。

〔GC/MS分析条件〕

GC: HP5890 series II, 注入口温度: 220 , キャリヤーガス: He, カラムヘッド圧: 80kPa, 注入法(量): スプリットレス(2 $\mu$ L), カラム: DB-5MS (30m x 0.25 mm I.D., 0.25 $\mu$ m), オープン温度: 50 (1 min 間保持) - (20 /min) - 180 - (6 /min) - 300 (5 min), インターフェイス温度: 280 , MS: HP5971A, イオン源温度: 180 , イオン化モード: EI+, イオン化電流: 300 $\mu$ A, イオン化エネルギー: 70eV

〔LC/MS/MS分析条件〕

LC: Aquity UPLC, 注入量: 10 $\mu$ L, カラム: Aquity UPLC BEH C<sub>18</sub> (2.1 x 100 mm, 1.7 $\mu$ m), カラム温度: 40 , 移動相: 0.05%ギ酸水溶液(10分間保持) - (グラジエント) - 0.05%ギ酸含有90% MeOH(50min) (またはCH<sub>3</sub>CN系移動相), 流速0.1mL/min, MS: TQD, コーン電圧: 20~50V, コリジョンエネルギー: 10~40eV, イオン化モード: ESI(+, -)

【試験液の調製】固相カラム PS-2 と HLB を連結し CH<sub>3</sub>CN 10mL、精製水 5mL でコンディショニングした。水試料 500mL にギ酸 0.5mL を加え PS-2 側から 20mL/min で通水した。カラムを乾燥後、バックフラッシュ法で医薬品を HLB 側からそれぞれ CH<sub>3</sub>CN 5mL で溶出させ混和した。CH<sub>3</sub>CN 溶液を 2 等分して窒素気流下で乾固し、一方にはジクロロメタン 250 $\mu$ L、BSTFA 50 $\mu$ L、アントラセン-d<sub>10</sub> 3 $\mu$ L を加え、GC/MS 用試験液とした。他方には 0.05%ギ酸含有 10%メタノール水溶液 250 $\mu$ L、カルバマゼピン-d<sub>10</sub> 3 $\mu$ L を加え、LC/MS/MS 用試験液とした。

3. 実態調査：兵庫県下の主要水源として 7 地点〔河川水 5 地点(山間部 1 地点(A)、都市部 4 地点(C,D,F,G))、湖沼水 1 地点(都市部 E)、伏流水 1 地点(都市部 B)〕を設定して、それらの原水について 2007 年 10 月～

2008年9月までの期間に1地点あたり12回、全体で計84回の採水を行い、さらに医薬品が検出されやすい地点については浄水処理工程水を採水した。試料は採水後、直ちに医薬品の抽出操作を行い、試料測定時まで-20℃で保存した。

【結果及び考察】

1. 分析法の検討：各医薬品をBSTFAで処理しGC/MSに注入してマスキロマトを検索した。クロマトグラム上に認められたピークのMSスペクトルを解析したところ、GC/MSで分析可能な医薬品はイブプロフェン、ジクロフェナック、メフェナム酸、クロフィブリン酸、フェノフィブラート、カルバマゼピン、ジフェンヒドラミン、サリチル酸、エトドラク、フルフェナム酸であった。これら以外の医薬品は分解物や定量性に課題が認められたことからLC/MS/MS法を適用した。LC/MS/MSによる分析条件を検討した結果、上述の条件で良好な分離が可能であった。また、ESI-よりESI+の方で感度が高い医薬品が多く、[M-H]<sup>+</sup>の強度はコーン電圧が20~50V、コリジョンエネルギーが10~40eVの時に最大であった。例として、LC/MS/MSによるベザフィブラートの高感度分析結果を下図に示した。

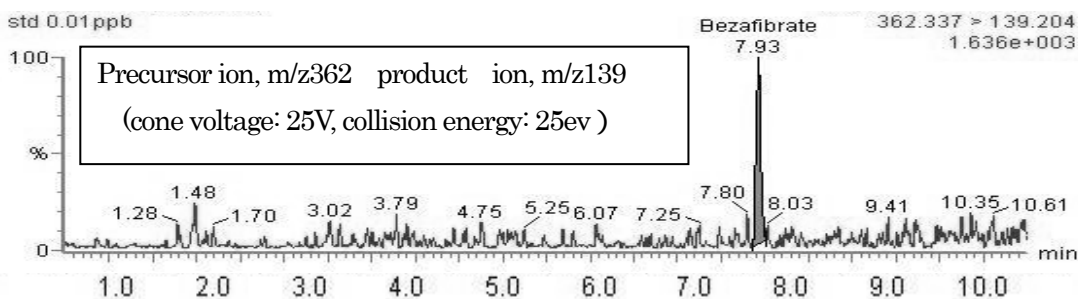


Fig. LC/MS/MS chromatogram of Bezaifibrate in river water (Spiked concentration: 10 ng/L)

2. 医薬品の定量下限値及び添加回収率：全ての医薬品についてGC/MS法およびLC/MS/MS法ともに検量線の直線性は良好であった。水中医薬品の定量下限値は水試料換算値(1000倍濃縮時)で概ね1~10 ng/L (ppt)の範囲にあり、水道原水としての河川水、工程水(浄水)中の医薬品について、pptレベルでの定量分析が可能であることが分かった。また、添加回収率はアセトアミノフェン(50%程度)を除いて概ね70%以上で、変動係数は15%以下であった。一方、イオパミドールは固相カラムに殆ど吸着されなかったため、水試料をフィルターを過後に、直接注入-LC/MS/MS法で測定を行ったところ80%以上の回収率が得られた。例として、特に原水から検出率の高い3医薬品の添加回収実験の結果(回収率と変動係数)を表1に示したが、いずれも満足できる結果であった。

Table1 Recoveries of Carbamazepine, Diclofenac and Bezaifibrate added to water samples

Chemicals (drug)		Distilled water	Tap water (+VC)	Tap water	Raw water
Carbamazepine	R, %	103.3	83.3	16.0	93.0
	CV, %	4.3	8.4	8.0	9.2
Diclofenac	R, %	94.4	93.6	36.3	83.5
	CV, %	7.7	8.5	5.3	3.7
Bezaifibrate	R, %	96.1	106.4	85.3	92.6
	CV, %	8.8	7.3	3.4	2.1

Concentration: 40 ng/L, R: recovery, CV: coefficient of variation (n=5), VC: ascorbic acid

3. 実態調査の結果

- 1) 医薬品の検出濃度レベルと検出特性：兵庫県下の広域的な調査地点(A~G地点)の実態調査結果を表2に示した。検出された医薬品の数では都市部の河川水、湖沼水から年間を通じて、比較的多く検出された。

Table 2 Concentration of drugs in water sources (Units: ng/L)					
Sampling points	Ibuprofen D.L.(2.00ng/L)	Acetaminophen D.L.(1.00ng/L)	Ketoprofen D.L.(1.00ng/L)	Indomethacin D.L.(1.00ng/L)	Diclofenac D.L.(2.00ng/L)
A	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
B	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
C	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
D	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.~1.66	N.D.~3.22
E	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.~2.22	N.D.~30.01
F	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.~3.33	N.D.~14.66
G	N.D.~2.09	N.D.~3.31	N.D.~2.08	N.D.~5.24	N.D.~46.00
Max.	2.09	3.31	2.08	5.24	46.00
Min.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Frequency	6	4	3	16	25
Sampling points	Mefenamic acid D.L.(1.00ng/L)	Salicylamide D.L.(5.00ng/L)	Salicylic acid D.L.(2.00ng/L)	Phenacetin D.L.(1.00ng/L)	Ethodolac D.L.(1.00ng/L)
A	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
B	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
C	N.D.~1.41	N.D.	N.D.~5.44	N.D.~1.21	N.D.
D	N.D.	N.D.	N.D.~2.33	N.D.~2.01	N.D.
E	N.D.	N.D.	N.D.~6.22	N.D.~3.01	N.D.~3.09
F	N.D.	N.D.~6.72	N.D.~7.91	N.D.~1.09	N.D.~2.23
G	N.D.	N.D.~6.11	N.D.~9.22	N.D.~7.88	N.D.~7.33
Max.	1.41	6.72	9.22	7.88	7.84
Min.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Frequency	4	4	15	16	12
Sampling points	Flufenamic acid D.L.(1.00ng/L)	Sulfisozole D.L.(3.00ng/L)	Sulfamethoxazole D.L.(1.00ng/L)	Sulfadimethoxine D.L.(1.00ng/L)	Bezafibrate D.L.(1.00ng/L)
A	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
B	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
C	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.~10.70
D	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
E	N.D.~4.21	N.D.~3.01	N.D.~2.60	N.D.	N.D.~21.02
F	N.D.~2.88	N.D.~3.55	N.D.~2.33	N.D.	N.D.~136.12
G	N.D.~9.22	N.D.~4.12	N.D.~7.12	N.D.~1.13	N.D.~405.00
Max.	9.22	4.12	7.12	1.13	405.00
Min.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Frequency	15	11	9	4	28
Sampling points	Clofibric acid D.L.(1.00ng/L)	Fenofibrate D.L.(1.00ng/L)	Chlortetracycline D.L.(5.00ng/L)	Roxithromycin D.L.(2.00ng/L)	Carbamazepin D.L.(1.00ng/L)
A	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
B	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.~1.20
C	N.D.~2.79	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.~3.44
D	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.~6.72
E	N.D.	N.D.	N.D.~10.11	N.D.	N.D.~102.00
F	N.D.	N.D.	N.D.~22.12	N.D.	N.D.~78.00
G	N.D.~6.11	N.D.~8.04	N.D.~30.08	N.D.~10.21	N.D.~268.00
Max.	6.11	8.04	30.08	10.21	268.00
Min.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Frequency	8	17	10	4	24
Sampling points	Phenytoin D.L.(1.00ng/L)	Amantadine D.L.(1.00ng/L)	Epinastine D.L.(1.00ng/L)	Diphenhydramine D.L.(2.00ng/L)	Iopamidol D.L.(20.0ng/L)
A	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
B	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
C	N.D.~3.74	N.D.~6.27	N.D.~4.72	N.D.	N.D.
D	N.D.~1.70	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
E	N.D.~2.86	N.D.~3.10	N.D.~3.66	N.D.~2.96	N.D.
F	N.D.	N.D.	N.D.~2.02	N.D.~3.41	N.D.
G	N.D.~3.10	N.D.~3.54	N.D.~2.22	N.D.~6.32	N.D.~20.30
Max.	3.74	6.27	4.72	6.32	20.30
Min.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Frequency	14	11	12	8	1
D.L.: Determination Limits					

また、抗てんかん薬カルバマゼピン、解熱鎮痛薬ジクロフェナック、高脂血症治療薬ベザフィブラートの検出頻度（84例中20例以上）は非常に高く、特にE,F,G地点で人口が密集している地域に特徴的であった。これらの医薬品の最高検出濃度はカルバマゼピンで268 ng/L、ジクロフェナックで46 ng/L、ベザフィブラートで405 ng/Lであった。一方、都市部の伏流水（B地点）や山間部の河川水（A地点）からの医薬品の検出数は非常に低く汚染が少ないことなど、年間を通じた調査結果から県下の地域分布のパターンが明らかとなった。

2) 浄水処理工程における挙動調査：都市部で高度浄水処理が導入されている施設の水道原水から、カルバマゼピン(検出値の平均値,39 ng/L)、ジクロフェナック(同,12 ng/L)、ベザフィブラート(同,139ng/L)などが高頻度に検出されたが、オゾン、塩素と粒状活性炭処理により完全に分解・吸着除去され、ろ過池水や浄水から全く検出されないことが明らかとなった。また、他の医薬品についても同様に高度浄水処理が導入されている浄水からは全く検出されなかった。

3) ヒトへの健康影響<sup>2)</sup>に関する考察：水道原水中の最大検出濃度（カルバマゼピン 268ng/L、ジクロフェナック 46ng/L、ベザフィブラート 405ng/L など）が浄水から検出されたと仮定（実態調査では不検出）して、1日最小用量（各医薬品で200mg、25mg、200mgに相当）を用いて、1日最小用量に対する水道水を通じての最大推定摂取量の割合を計算すると70年（ヒトの一生涯の平均年数）あたり、カルバマゼピンは0.069、ジクロフェナックは0.094、ベザフィブラート0.106であった。更に、各医薬品のラットにおける急性経口毒性LD<sub>50</sub>値と種差、個体差に係る安全係数として1,000を考慮したLD<sub>50</sub>値に対する1日あたりの最大推定摂取量の割合は3医薬品について10<sup>-5</sup>~10<sup>-6</sup>と計算され、非常に低値で問題となるレベルにないと考えられた。

以上、本研究により水道原水中の医薬品の存在実態と浄水処理過程による挙動を明らかにした。医薬品は常に新しく開発・生産されることから、水道水の安全確保のためには今後とも医薬品の分析法開発、水質調査、除去方法の確立等に関する研究が重要と考えられる。

## 【謝辞】

本研究の一部は大同生命厚生事業団「地域保健福祉研究助成」により行われたものであり、ここに記して感謝を申し上げます。また、サンプリング等に御協力を頂いた市町水道事業体職員、兵庫県生活衛生課水道係及び関係各位に心より感謝いたします。

## 【引用文献】

1. T. Kawamoto *et al.*, *J. Health Sci.*, **45**, 401-411 (1999)
2. 国包章一ら、環境省地球環境保全等試験研究費「水道水源等における生理活性物質の測定と制御に関する研究」平成18年度成果報告集（2007）
3. 島崎大ら、*ぎょうせい*, **32**, 26-27 (2007)
4. 鈴木俊成ら、日本薬学会第127年会講演集（2007）

## 【経費使途明細】

1. 医薬品（標準品）の購入費	229,351 円
2. 固相抽出カラム購入費（水中から医薬分の抽出・精製）	119,070 円
3. 試薬類の購入費（溶媒：アセトン、ヘキサン、アセトニトリル等）	17,524 円
4. 検体用ラベル作成器の購入費（テブラ）	43,155 円
5. 解析ソフト購入費（医薬品の構造と化学反応部位を解析するソフト）	86,940 円
6. 報告書作成費（調査結果の印刷、報告書用紙等）	3,570 円
7. ガラス器具（ビーカー）購入費	390 円
合計	500,000 円