

## 〈特集〉

## 排水および環境試料（河川水・底質・野生生物）中の PPCPs 類について

中 田 晴 彦

熊本大学大学院自然科学研究科

(〒860-8555 熊本市中央区黒髪2-39-1 E-mail: nakata@sci.kumamoto-u.ac.jp)

## 概 要

近年、医薬品と生活関連物質（PPCPs）による環境負荷と生態影響に注目が集まっている。PCB等の難分解性有機化学物質（POPs）に比べ、概ね環境残留性や生物蓄積性は低いとされるが、PPCPsの用途や使用形態は多種多様で、種数も膨大であり、その全体像を把握することは容易でない。本稿では、医薬品でありながら疎水性が高く生物蓄積するもの、水溶性が高いものの水環境中で難分解性を示すもの、POPsのような広域汚染や大気経路で長距離輸送されるものなど、潜在的な環境負荷が懸念される PPCPs について、最新の調査研究で得られた知見を紹介する。

キーワード：医薬品と生活関連物質（PPCPs）、排水処理場、環境試料、生物蓄積性、水溶性難分解物質

原稿受付 2012.12.18

EICA: 17(4) 37-40

## 1. はじめに

カフェイン、ニコチン、アスピリン等の薬物活性を有する化学物質が、下水処理場を經由して水環境中へ放出されていることは、30年以上も前から知られていた<sup>1)</sup>。しかし、さらに多くの医薬品類に生活関連物質を加えたグループを「PPCPs (Pharmaceuticals and Personal Care Products)」と定義し、その環境負荷や生態リスクに注目が集まるようになったのは、比較的最近のことである。

1999年、Daughton and Ternes<sup>2)</sup>は、PPCPsの発生源と存在 (Source and Occurrence)、運命 (Fate)、暴露 (Exposure)、影響 (Effect)、リスク評価 (Risk assessment) 等に関する情報を要約、発表した。過去に検出が報告された下水処理場由来の PPCPs を13のカテゴリーに分類し、該当物質をそれぞれ具体的に明記した。また、2000年3月、米国・サンフランシスコで行われた第219回米国化学会年会で、「Pharmaceuticals in the Environment」というシンポジウムが開かれ、その内容は一冊の本<sup>3)</sup>にまとめられた。その後、PPCPsの環境負荷、リスク評価、発生源対策として排水処理場での調査研究が欧米や日本で活発化し、現在に至っている。

PPCPsは、用途、性質、使用量等が大きく異なる物質群であり、要約するにはある程度焦点を絞る必要がある。本稿では、下水排水と河川水・底質・野生生物等の環境試料における PPCPs の濃度分布、分解除去、生物蓄積等に関する知見を、複数の論文と筆者の研究グループによる調査内容を基にまとめた。また、

2012年9月に今後の PPCPs の研究課題が「The Top 20 Questions」として要約されたため<sup>4)</sup>、その内容の一部も紹介したい。

## 2. 河川水と排水中の PPCPs

河川水中の PPCPs の存在と濃度を調べた代表例として、米国地質調査所 (USGS) のグループによる研究が挙げられる。Kolpin *et al.*<sup>5)</sup>は、1999~2000年に米国内30州の139地点から河川水を採取し、95種類の医薬品および性ホルモン等を分析した。その結果、供試した約8割の水試料からのべ82種類の PPCPs が検出され、コプロスタノール (尿由来成分)、カフェイン、トリクロサン (抗菌剤)、ノニルフェノール (非イオン性洗剤の分解物) が高濃度であった。米国で PPCPs による広域汚染の現状を明らかにした初期の報告であり、これらが排水の処理過程で完全に分解・除去されず、水環境中に比較的高い濃度で存在することがわかった。加えて、多くの PPCPs に基準値が設けられていないこと、医薬品の複合的な暴露影響や代謝物の潜在リスクが不明なことにも触れ、今後の調査継続の重要性を指摘している。2013年1月22日時点での本論文の引用回数は2,542回であり (SCOPUS)、PPCPsの環境負荷に対する科学的関心と重要度の高さが窺える。

日本では、排水処理場の原水と処理水を分析し、PPCPsの濃度値と分解・除去に関する知見が得られている。Nakada *et al.*<sup>6)</sup>は、2001~2003年かけて、都内5カ所の排水施設で採取した原水と二次処理水を分

析したところ、その多くから医薬品類が検出されたことを報告した。原水から、アスピリン（鎮痛薬）、イブプロフェン（鎮痛薬）、クロタミトン（抗鬱剤）、トリクロサンが高い濃度で検出されたが、欧米の値に比べて概ね1ケタ程度低値であった。また、処理水においてアスピリンとイブプロフェンの濃度が顕著に減少する一方、クロタミトンは高い値を示し、排水処理による分解除去率が物質により大きく異なる様子が示された。

### 3. PPCPs の生物蓄積性

医薬品類の特徴の一つに、水溶性の高さが挙げられる。これは、服用後迅速に体内吸収されることが、効用を高める上で重要な鍵を握るからである。そのため、通常医薬品はダイオキシン類や有機塩素系農薬に代表される POPs のような強い生物蓄積性は有していない。しかし、例外的に一部の医薬品が野生魚類に蓄積された事例が報告されている。また、生活関連物質については、使用用途により生物への高い蓄積性を示す物質の存在も明らかになった。

Ramirez *et al.*<sup>7)</sup>は、2006年に米国内5州の河川から採取した複数の淡水魚を対象に PPCPs の分析を行った。その結果、多くの検体からノルフロキセチン、フルオキセチン、カルバマゼピン等、数種の医薬品が検出され、とくに肝臓中のセルトラリン濃度は 545 ng/g と高値であった。調査対象の河川は、排水処理場の処理水が流入しており、これが魚類への主な蓄積要因と考えられた。

一方、生活関連物質である人工香料の HHCB、AHTN は、魚類において医薬品類の数倍高い濃度を示した。これらは水環境中で中性を保ち、生物残留性の指標である水-オクタノール分配係数 ( $\log K_{ow}$ ) が高い (4 前後)。今回、蓄積が確認された医薬品類の多くは、水中ではイオンの状態で存在する一方、 $\log K_{ow}$  は最大で 4.81 と比較的高値であった。 $K_{ow}$  が医薬品類の生物蓄積に寄与する可能性が示されたが、イオン性物質の生体内吸収は、水中の pH や土壌・底質の物理化学性状にも強く影響されると考えられる。水環境におけるイオン性物質の生物蓄積メカニズムには未だ不明な点が多く、今後精力的に調査研究を進める必要がある。

魚類の PPCPs 蓄積に関する知見は、ドイツでも報告されている。Subedi *et al.*<sup>8)</sup>は 2007~2008 年にドイツ国内の 13 の河川からコイ科の淡水魚を採取し、PPCPs の分析を行った。その結果、2 種の医薬品が最大で 3.3 ng/g の濃度で検出されたことを報告した。また、米国と同様 HHCB が魚類から高濃度で検出され、人工香料はとくに生物蓄積性を有する生活関連物

質である可能性が示された。人工香料の生物蓄積については、後に筆者らの研究グループが行った実験結果を紹介する。

## 4. PPCPs の環境情報

### — 最近の研究から —

#### 4.1 動物用医薬品（テトラサイクリン類）

医薬品類の主要な環境排出源として、ヒトの下水処理場に加え、家畜飼育施設が重要であると思われる。ところが、施設内やその周辺環境を対象に医薬品汚染の現状や汚泥処理における分解・除去を調べた例は極めて少ない。一般に、家畜の糞尿処理はヒトのそれに比べ不十分であるケースが多く、耐性菌に対する懸念もあるため、早急に調査を実施する必要がある。

筆者らは 2007 年に国内の養豚場の汚水処理施設と周辺の河川より液体・固体の各試料を採取し、動物用医薬品のテトラサイクリン類 (TCs: テトラサイクリン (TC)・オキシテトラサイクリン (OTC)・クロロテトラサイクリン (CTC)) を分析した。その結果、ほぼ全ての試料から TCs が検出され、とくに活性汚泥処理前のし尿が高値を示した<sup>9)</sup>。これらの値は、好気性汚泥細菌に対する CTC の EC<sub>50</sub> 値<sup>10)</sup> を大きく上回っていた。近年、TCs 使用量の多い家畜飼育現場において、TC 耐性菌の出現頻度の増加が指摘されており<sup>11)</sup>、微生物への影響や耐性菌の産生に関する調査を行う必要性が示された。

活性汚泥の処理前後で、し尿中の TCs 濃度は 1 ケタ程度減少した<sup>9)</sup>。その一方、汚泥や堆肥から極めて高濃度の TCs が検出された。養豚場内における TCs の動態を定量的に試算したところ、家畜に与えた TCs の約 20% が河川水や堆肥を通して環境中に放出されている様子が示された。TCs 使用による耐性菌の産生リスクを低減するには、畜産現場における抗生物質の使用を減らすことに加え、新たな堆肥処理法の検討が必要と思われた。

#### 4.2 人工香料 (HHCB, AHTN)

香料は古代エジプトの時代から知られた存在で、日本でも「香木」が正倉院の宝物の一つに数えられるなど、古来より人に馴染み深いものである。ところが、有機合成技術の急速な発展に伴い人工香料が大量生産・消費され、その需要は今後さらに増すと思われる。近年、一部の人工香料による生態系や人体汚染が報告され、生活関連物質として香料の環境負荷に注目が集まるようになった。筆者らは、使用頻度の高い多環香料の HHCB と AHTN を対象に様々な環境媒体を分析し、生物濃縮の態様、経年変化、広域汚染等に関する調査研究を行った。

有明海沿岸から干潟生物と浅海生物を採取、分析したところ、その大部分から HHCB と AHTN が検出された。海洋生態系の高次生物であるイルカやカモメの体内からも検出され、これらが高い生物蓄積性を有することが明らかになった<sup>12)</sup>。また、干潟生物で高濃度の蓄積が認められたため、人工香料は底質に吸着しやすいこともわかった。

過去 30 年間に日本近海で採取したイルカを分析したところ、HHCB は 1990 年代以降に最も高値になることがわかった<sup>12)</sup>。東京湾の柱状底質の分析結果でも同様の傾向が得られ、近年人工香料による環境負荷が進行している様子が示された。

アジアの 9 つの国と米国沿岸の二枚貝を分析したところ、ほぼ全ての検体から HHCB が検出され、広域汚染の存在が明らかになった<sup>13)</sup>。HHCB は極域の大気、海水、生物からも検出されており<sup>14)</sup>、これらが POPs と同様に大気経路で長距離移動する可能性が示された。

#### 4.3 X線造影剤（イオパミドール等）

ヨード系 X 線造影剤（ICM: Iodinated X-ray Contrast Media）は、病院での CT スキャンや MRI 等の画像診断において、特定の組織・器官の疾病把握を目的に使用される医薬品である。体内で代謝分解されず、欧州では下水排水や河川水から ICM が検出されているが、日本での調査例は少ない。筆者らは、国内の排水処理場とその周辺河川から採集した水試料を対象に、5 種類の ICM を分析し、濃度値とその経時変化を調べた。

分析の結果、ほぼ全ての排水試料からイオパミドール、イオヘキソール、ジアトリゾエイトの各 ICM が検出された<sup>15)</sup>。イオパミドール、イオヘキソールを主成分とする医薬品は、2009 年度 3 月期の国内医薬品売上高の 40 位以内にランクされており、国内流通量の多い医薬品であると推察された。原水を 1 時間毎に採取し、イオパミドールの一日の濃度変化を調べたところ、午前中は概ね低値であったが、15 時に 20 mg/L まで上昇し、その後 10 mg/L に低下した後、再度上昇して 19 時に最大値（38 mg/L）を示した。これは、医療機関でイオパミドールが午前と午後でそれぞれ使用された可能性を示している。

原水と処理水の濃度値と各水量を基に、ICM の河川流入量を見積もった。その結果、排水処理場への ICM 流入量は、イオパミドールが 589 g/day、イオヘキソールが 141 g/day であった（Fig. 1）。一方、イオパミドールとイオヘキソールの河川排出量は、それぞれ 545 g/day、115 g/day であり、流入量の 8~9 割が活性汚泥処理で分解・除去されず、水環境中へ放出されることがわかった<sup>15)</sup>。

最近、スイスの病院排水から極めて高濃度の ICM

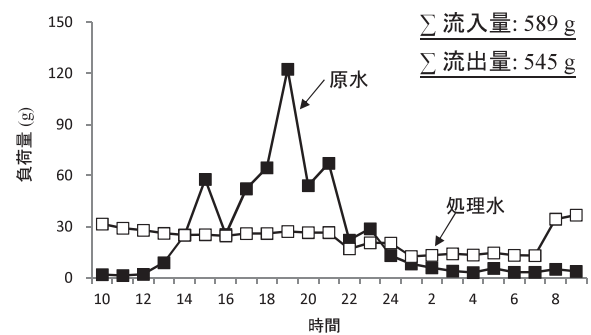


Fig. 1 排水処理場におけるイオパミドールの負荷量の経時変化

が検出され、その量は排水中の全医薬品類の 80% を占めていた<sup>16)</sup>。医薬品として異例の多さであることに加え、ICM 分解物の化学構造や水生生物への影響に関する知見は極めて少ない。水環境中の濃度分布や運命に関する詳細な調査が望まれる。

#### 4.4 人工甘味料（アセスルファム、スクラロース等）

人工甘味料は、近年の低カロリー、健康志向の社会需要の高まりを受け、製造・使用量が増加している化学物質である。砂糖の数倍の甘味を有し、その代替として利用価値は高いものの、一部の人工甘味料は体内で分解、代謝されないことが知られている。最近、欧州において、人工甘味料が排水処理場や河川水に高濃度で存在することが明らかになった<sup>17)</sup>。そこで筆者らは、アセスルファム、スクラロース等の人工甘味料について国内の排水処理場の原水と処理水および処理場周辺の河川水中の存在と濃度分布を調べた。

実験の結果、原水と処理水からアセスルファム、スクラロース、サッカリンが検出された<sup>18)</sup>。全般に、アセスルファムとスクラロースの濃度が高く、ヒトがこれらを日常的に摂取している様子が窺えた。前述の X 線造影剤と同様、排水処理場の原水と処理水の濃度に差はなく、人工甘味料が排水処理過程ではほぼ分解・除去されず、水環境へ移行することがわかった。実際、河川水からアセスルファム、スクラロース、サッカリンが検出され、排水処理場の下流付近で高値を示した。

これまでは、深刻な環境負荷を招く化学物質の性状として、難分解性や疎水性が指摘されてきた。ダイオキシン、PCBs、DDTs 等の有機塩素系農薬がその代表例であるが、PPCPs の調査研究を進める中で、造影剤や甘味料など難分解性と水溶性を併せ持つ物質の存在が明らかになってきた。用途或使用形態から考えて、基本的にヒトへのリスクは小さいと思われるが、水生生物への影響や分解物の毒性に対する知見が現時点で十分得られているとは言い難い。「水溶性難分解化学物質」の環境リスクをどう捉えるか、今後議論を深める必要がある。

## 5. PPCPsの今後の課題

2012年9月, PPCPsによる環境負荷の問題を解決するために取り組むべき課題を「The Top 20 Questions」としてまとめた論文が公表された<sup>4)</sup>。その一部を以下に紹介する。

- 1) 従来の化学物質と比較して, PPCPsの環境影響はどの程度か。
- 2) 調査研究すべきPPCPsの優先順位をどのようにつけるか。
- 3) PPCPsの環境暴露が耐性菌産生に繋がる恐れはあるか。
- 4) PPCPsによる生態毒学的な応答をどのように評価するか。適切なエンドポイントとは何か。
- 5) PPCPsの臨床医学情報を, 環境影響評価にどう活用するか。
- 6) PPCPsによる低濃度, 慢性暴露をどう評価するか。
- 7) 現在のPPCPsのリスク管理の有効性をどう評価するか。
- 8) 食物連鎖を介したイオン性PPCPsの生物蓄積(摂取)をどのように理解するか。
- 9) PPCPsの生体内代謝物および変換体の環境リスクをどう評価するか。

この他, 哺乳類や鳥類等の高次生物を含む野生生物への影響評価, PPCPsの影響を最小化させるための排水処理法の開発等の課題も提起されている。各課題に対する研究アプローチも示され, 今後のPPCPs研究の方向性を見定める上で重要な示唆を与える興味深い要約となっている。

### 参考文献

- 1) C. G. Daughton: Pharmaceuticals and personal care products in the environment: Overarching issues and overview, *Pharmaceuticals and personal care products in the environment—Scientific and regulatory issues*, C. G. Daughton and T. L. Jone-Leep (eds), Oxford University Press. pp. 2-38 (2001), ISBN: 0-8412-3739-5
- 2) C. G. Daughton and T. A. Ternes: Pharmaceuticals and personal care products in the environment: Agents of subtle change?, *Environ. Health Perspect.* Vol. 107, Supplement 6, pp. 907-938 (1999)
- 3) *Pharmaceuticals and personal care products in the environment Scientific and regulatory issues*, C. G. Daughton and T. L. Jone-Leep (eds), p. 396 (2001), ISBN: 0-8412-3739-5
- 4) A. B. A. Boxall (他 41名): Pharmaceuticals and personal care products in the environment: What are the big questions? *Environ. Health Perspect.* Vol. 120, No. 9, pp. 1221-1229 (2012)

- 5) D. Kolpin, E. Furlong, M. Meyer, E. M. Thurman and S. Zaugg: Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: A national reconnaissance. *Environ. Sci. Technol. Sci.* Vol. 36, pp. 1202-1211 (2002)
- 6) N. Nakada, T. Tanishima, H. Shinohara, K. Kiri and H. Takada: Pharmaceutical chemicals and endocrine disruptors in municipal wastewater in Tokyo and their removal during activated sludge treatment. *Wat. Res.* Vol. 40, No. 17, pp. 3297-3303 (2006)
- 7) A. J. Ramirez, R. A. Brain, S. Usenko, M. A. Mottaleb, J. G. O'Donnell, L. L. Stahl, J. B. Wathen, B. D. Snyder, J. L. Pitt, P. Perez-Hurtado, L. L. Dobbins, B. W. Brooks and C. K. Chambliss: Occurrence of pharmaceuticals and personal care products in fish: Results of a national pilot study in the United States. *Environ. Toxicol. Chem.*, Vol. 28, No. 12, pp. 2587-2597 (2009)
- 8) B. Suedi, B. Du, C. K. Chambliss, J. Koschorreck, H. Rudel, M. Quack, B. W. Brooks and S. Usenko: Occurrence of pharmaceuticals and personal care products in German fish tissue: A nation study. *Environ. Sci. Technol.*, Vol. 46, pp. 9047-9054 (2012)
- 9) 中田晴彦, 岡本あゆみ, 久保田領志, 西村哲治: 養豚場し尿処理施設とその周辺環境におけるテトラサイクリン類の残留特性, 第17回環境化学討論会講演要旨集, pp. 182-183 (2008)
- 10) B. Hallin-Sørensen, G. Sengelev and J. Tirnelund: Toxicity of tetracyclines and tetracycline degradation products to environmentally relevant bacteria, including selected tetracycline-resistant bacteria. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, Vol. 42, pp. 263-271 (2002)
- 11) S. G. Gibbs, C. F. Green, P. M. Tarwater, L. C. Mota, K. D. Mena and P. V. Scarpino: Isolation of antibiotic-resistant bacteria from the air plume downwind of a swine confirmed or concentrated animal feeding operation. *Environ. Health Perspect.*, Vol. 114, pp. 1032-1037 (2006)
- 12) H. Nakata, H. Sasaki, A. Takemura, M. Yoshioka, S. Tanabe and K. Kannan: Bioaccumulation, temporal trend, and geographical distribution of synthetic musks in the marine environment. *Environ. Sci. Technol.*, Vol. 41, pp. 2216-2222 (2007)
- 13) H. Nakata (他 17名): Asia-Pacific mussel watch for emerging pollutants: distribution of synthetic musks and benzotriazole UV stabilizers in Asian and US coastal waters. *Mar. Pollut. Bull.*, Vol. 64, pp. 2211-2218 (2012)
- 14) Z. Xie, R. Ebinghaus, C. Temme, O. Heemken and W. Ruck: Air-sea exchange fluxes of synthetic polycyclic musks in the North Sea and the Arctic. *Environ. Sci. Technol.*, Vol. 41, pp. 5654-5659 (2007)
- 15) 中田晴彦, 坊村忠士: 排水処理施設とその周辺河川におけるX線造影剤の濃度分布と環境挙動, 第13回日本水環境学会シンポジウム講演集, p. 31 (2010)
- 16) L. Kovalova, H. Siegrist, H. Singer, A. Wittmer and C. S. McArdell: Hospital wastewater treatment by membrane bioreactor: Performance and efficiency for organic micropollutant elimination. *Environ. Sci. Technol.*, Vol. 46, pp. 1536-1545 (2012)
- 17) R. Loos, B. M. Gawlik, K. Boettcher, G. Locoro, S. Contini and G. Bidoglio: Sucralose screening in European surface waters using a solid-phase extraction-liquid chromatography-triple quadrupole mass spectrometry method. *J. Chromatog. A*, Vol. 1216, pp. 1126-1131 (2009)
- 18) 折式田崇仁, 中田晴彦: 人工および天然甘味料の水質分析法の検討と排水処理施設およびその周辺における濃度分布, 第19回環境化学討論会講演要旨集, pp. 118-119 (2010)