

現地調査と数理モデルとに基づく河川流下過程 における化学物質と病原微生物の減衰に関する研究

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 花本 征也

1. はじめに

近年、様々な化学物質や病原微生物が水環境中に存在していることが明らかとなり、ヒトや水生生物に対するリスクが懸念されているため、化学物質や病原微生物の水環境中濃度の推定が必要となっている。しかし、下水処理場などを介して水環境中に排出された化学物質や病原微生物が河川流下過程においてどの程度の減衰を示すのかに関する知見が不足している。そこで、筆者らは、H25年度の水質保全研究助成において、衛生指標微生物である大腸菌と大腸菌フェージに対し、河川における減衰実態の把握とモデル構築を行った¹。また、これまでの研究において、環境中で検出された医薬品類の半数程度が、桂川や西高瀬川の流下時間数時間程度の区間において有意な減衰を示すこと、減衰は主に直接光分解と底質・SSへの収着によるものであることを明らかにし、太陽光による直接光分解に関しては、モデルの構築と検証が完了した^{2,3}。しかし、底質への収着に関しては、まだその関与が示された程度でモデル構築には至っていないため、河川水と底質とのやりとりを明らかにし、河川流下過程における医薬品類の底質への収着をモデル化する必要がある。底質中の医薬品類を扱った事例は2010年くらいから増加してきたものの^{4,6}、まだ十分な知見は得られておらず、その要因の1つには、底質中に含有される医薬品類の最適な抽出条件の選定に必要な条件検討事例がほとんどないことが挙げられる。

固体に収着している物質（収着質）を効率良く抽出するには、pHを変えて収着質を収着性の低い形態にする、収着質が溶解度の高い溶媒を用いる、温度を上げて収着質の溶媒への溶解度を上昇させるなどの方法が考えられ、医薬品類と同時に抽出されるLC/MSでのイオン化の阻害物質の抽出量の抑制も考慮した最適な抽出条件を選定する必要がある。しかし、これまで底質中に含まれる医薬品類の抽出条件検討を行った事例はほとんどなく、例えば医薬品類の中でも収着性の高いマクロライド系抗菌剤のazithromycin²に関しても、既往研究における抽出条件は、抽出溶媒が酸性^{5,7}、中性⁸、塩基性^{5,6}、接触方法が高速溶媒抽出法（ASE）^{6,8}、超音波抽出法（USE）^{5,7}と様々であるため、最適な抽出条件の選定にはこれらの抽出条件を比較した知見が必要である。

河川水と底質との医薬品類のやりとりを明らかにするためには、まずは、河川水と底質との医薬品類の平衡定数と、河川水と底質との間で医薬品類がどの程度平衡に到達しているのか（平衡到達度合）との両方の影響を受けた実態として、現場における河川水中と底質中の医薬品類濃度の分配比（現場分配比）とその時空間的分布を明らかにすることが重要である。河川において医薬品類の現場分配比を明らかにした事例は増えてきているが^{3,8-15}、時空間的に現場分配比がどの程度ばらつくのかを議論した事例はまだ少ない。中国北部の湖において現場分配比の季節的な変動を明らかにしたChengの事例⁹や、中国南部の河口において現場分配比の空間分布とそれに寄与するパラメータを考察したLiangの事例¹⁰はあるが、水質、底質性状によって結果は異なると考えられ、更なる知見の蓄積が必要である。また、対象物質が抗生物質に限定され

ている例が多く、もう少し幅広い薬効の医薬品類に対する知見も重要であると考えられる。

そこで本研究では、まず、底質に含有する医薬品類の分析手法の構築を行った。具体的には、底質収着性が高く、抽出しにくいと考えられるマクロライド系抗菌剤、キノロン系抗菌剤を対象として底質からの抽出条件の検討を行い、最適化された抽出手法を用いて医薬品類 27 物質に対して、底質含有分の分析手法の精度管理を行った。また、構築された分析手法を用いて、淀川水系の 3 河川において医薬品類 27 物質の実態調査を行い、河川水中と底質中の医薬品類濃度の分配比とその時空間的分布を明らかにした。

2. 方法

2.1 底質に含有される医薬品類の分析手法の構築

2.1.1 マクロライド系抗菌剤、キノロン系抗菌剤を対象とした底質からの最適な抽出条件の検討

桂川の羽東師橋付近で採取した底質を持ち帰り、風乾、ふるいがけ (2mm) を行ったものを 0.20g 分取し、これにマクロライド系抗菌剤のサロゲートである azithromycin- d_3 、clarithromycin- d_3 とキノロン系抗菌剤のサロゲートである ofloxacin- d_8 、norfloxacin- d_5 をそれぞれ 1ppm の濃度でメタノールに溶かした混合溶液を 50 μ L 添加したものをサンプルとして、表 1 の条件で抽出操作を実施した。表 1 において、(A)は抽出溶媒への酸・塩基の添加の検討、(B)は抽出溶媒中のメタノールと水 (milliQ) の割合の検討、(C)は ASE、USE、振とう抽出法の比較を目的とした。酸には 1%ギ酸、塩基には 0.5%アンモニアを用い、抽出後の pH は、ギ酸を添加したものが 2.4-2.6、アンモニアを添加したものが 11.1 であった。また、ASE は ASE 200 (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, U.S.A.)、11-ml セルを用いて 100 $^{\circ}$ C で実施、USE と振とう法は 50-ml ガラス遠沈管、抽出溶媒 10ml を用いて 25 $^{\circ}$ C で実施し、それぞれ 10 分、3 サイクルの抽出を行った。なお、各試行は全て 2 連で実施した。

ASE の抽出液はサイクルごとにセル内のセルロース製ろ紙 (ASE Extraction Filters, Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, U.S.A.) でろ過し、USE と振とう法では 3 回分の抽出液を孔径 1.0 μ m のガラス繊維ろ紙 (GF/B, Whatman, UK) でろ過した。ろ液をメタノールの割合が 5%以下となるように milliQ で希釈後、アスコルビン酸 (2g/L) と EDTA (1g/L) を添加し、成宮ら¹⁶の方法に従って固相抽出と LC/MS/MS 分析を行った。添加したサロゲートの回収率により、底質からの医薬品類の抽出効率、固相抽出などの前処理過程における医薬品類の回収率、イオン化における医薬品類の回収率の影響を受けた正味の回収率を評価し、これにより最適な抽出条件の選定を行った。

2.1.2 底質に含有される医薬品類の分析手法の精度管理

上述の検討により、底質中に含有されるマクロライド系抗菌剤、キノロン系抗菌剤の抽出には、メタノール：水 = 1 : 1 にアンモニアを 0.5%加えたものを溶媒とした ASE が最適であると判断された (3.1 参照) ため、次に、この抽出手法を用いて、底質中に含有される医薬品類の分析手法の精度管理を行った。

桂川の羽東師橋付近で採取した底質を持ち帰り、ふるいがけ (2mm) を行ったもの 0.20g を 2 つ分取し、この片方に医薬品類 27 物質がそれぞれ 10ppm で混合された溶液 50 μ L を、この両方に医薬品 27 物質のサロゲートがそれぞれ 1ppm で混合された溶液 50 μ L を添加した。これらをサンプルとし、上述の方法により底質からの抽出を行い、2.1.1 で記した方法でろ過、固相抽出、LC/MS/MS 分析を行った。この 2 つのサンプル

に対し、サロゲートで補正していない濃度の差異を理論的な添加量で除すことで絶対回収率を、サロゲートで補正した濃度の差異を理論的な添加量で除すことで相対回収率を算出した。実験は 5 連で実施した。なお、使用したサロゲートは既報に記してある¹⁶。

表 1 底質からの医薬品類抽出方法の検討条件

		acidic/alkaline additives in solvent			methanol-water composition in solvent				extraction method			optimized condition	
solvent	methanol/water ^a (v/v)	50:50			100:0	70:30	50:50	30:70	10:90	50:50			50:50
	additive	FA ^b	none	NH ₃ ^c	NH ₃				NH ₃			NH ₃	
extraction method	method	ASE ^d			ASE				USE ^e	SE ^f	ASE	ASE	
	temperature (°C)	100			100				25	25	100	100	

^aUltrapure water

^bFormic acid 1% (v/v), pH of the extract was 2.5 in average

^cAmmonia 0.5% (v/v), pH of the extract was 11.1 in average

^dAccelerated solvent extraction (11-ml cell; static, 10min; cycles, 3; pressure, 2000psi; flush, 60%)

^eUltrasonic solvent extraction (solvent 10ml; 10min; 3 cycles; 23kHz)

^fShaking extraction (solvent 10ml; 10min; 3 cycles)

2.2 河川における医薬品類の実態調査

採水地点は、淀川水系の中流域に位置する、桂川の羽束師橋付近（地点 1）、西高瀬川の天神橋付近（地点 2）、古川の下流域（地点 3）とした。採水地点の年平均流量は、地点 1, 2, 3 の順に 24m³/s、2.1 m³/s、0.87 m³/s である。地点 1 は下水処理水の混入率が 30%程度、地点 2 は河川水が全て下水処理水で構成されている。地点 3 は下水道未整備地域を流下する河川である。これら 3 地点において、2014 年 7 月から 2015 年 2 月までの期間に、地点 1, 2, 3 の順に、10 回、3 回、3 回の現地調査を実施した。調査では、ステンレス製バケツにより河川水をグラブ採水、ステンレス製スコップによりシルト質の底質の表層 0-10cm をグラブ採取した。採取した河川水、底質はガラス瓶に入れ、遮光した状態で実験室に持ち帰った後、河川水は孔径 1.0 μm のガラス繊維ろ紙 (GF/B, Whatman, UK)でろ過、底質は 2.0mm のふるいにかけた後、2.1.2 に示した手法により医薬品類 27 物質に対して前処理、分析を行い、代替サロゲート法により定量を行った¹⁶。前処理、分析は河川水、底質とも 2 連で実施した。

3. 結果

3.1 マクロライド系抗菌剤、キノロン系抗菌剤を対象とした底質からの最適な抽出条件の検討

底質からのマクロライド系抗菌剤、キノロン系抗菌剤の抽出に関する、(A)：抽出溶媒への酸・塩基の添加の検討、(B)：抽出溶媒中のメタノールと水の割合の検討、(C)：ASE、USE、振とう抽出法の比較の結果を図 1 に示す。(A)では、azithromycin-d₃、ofloxacin-d₈、norfloxacin-d₅ の 3 物質において、ギ酸の添加により回収率が低下したのに対し、アンモニアの添加により回収率が大幅に向上した。抽出後の pH は、ギ酸を添加したものが 2.4-2.6、アンモニアを添加したものが 11.1 であり、これらの医薬品類は pH の上昇とともに底質への収着性が大幅に低下するため¹⁷、これがアンモニア添加による回収率向上の主な要因であると考えられる。なお、酸性や中性では、azithromycin-d₃、

ofloxacin- d_8 、norfloxacin- d_5 内のアミノ基 (PKa=8.0-8.8) は電離して正に帯電しており、負に帯電した底質との電氣的引力により、収着性が高くなると考えられる。また、(B)では、4物質ともにメタノールの割合が50%から低下するに従って回収率が低下しており、キノロン系抗菌剤の ofloxacin- d_8 、norfloxacin- d_5 は、メタノールの割合が50%から上昇するに従っても回収率が低下した。また、(C)では、azithromycin- d_3 、ofloxacin- d_8 、norfloxacin- d_5 の3物質において、ASE が最も高い回収率が得られた。ASE と振とう抽出法との比較より、温度上昇による抽出溶媒への溶解度や移行速度の向上が回収率の向上に寄与したと考えられる。また、USE と振とう抽出法との比較より、USE ではキノロン系抗菌剤のイオン化阻害物質の溶出が示唆される。これらの結果より、底質中に含有されるマクロライド系抗菌剤、キノロン系抗菌剤の抽出には、メタノール：水=1：1にアンモニアを0.5%加えたものを溶媒としたASEが最適であるという結果が得られた。

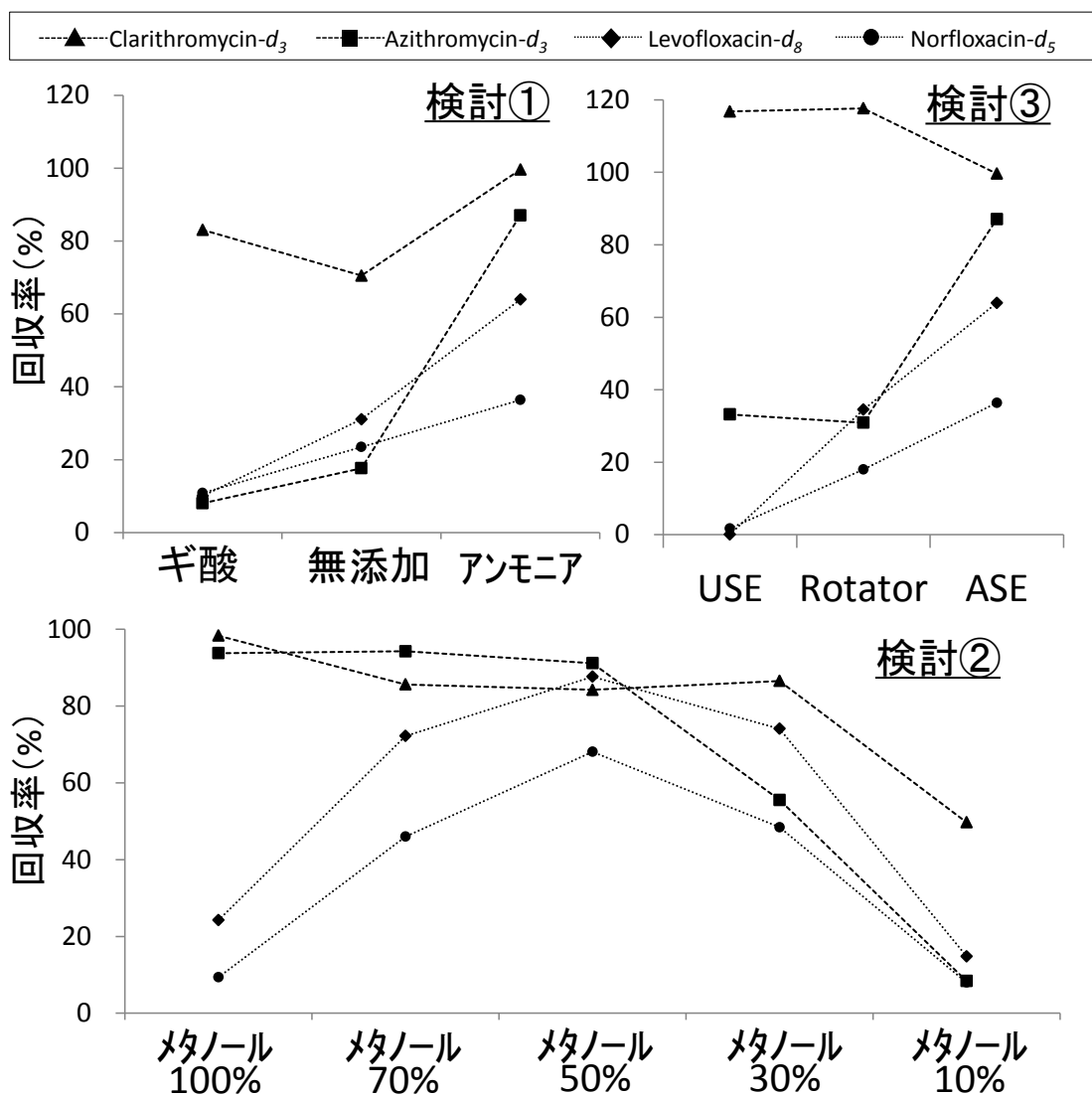


図 1. 底質からの医薬品類抽出方法の検討結果 (検討①：抽出溶媒への酸・塩基の添加、検討②：抽出溶媒中のメタノールと水の割合の検討、検討③：ASE、USE、振とう抽出法の比較、検討条件の詳細は表 1 に記す)

3.2 底質に含有される医薬品類の分析手法の精度管理

精度管理で得られた医薬品類 27 物質の絶対回収率、相対回収率を表 2 に示す。医薬品類 27 物質について、絶対回収率は 45.8% (furosemide) – 116.0% (roxithromycin) の範囲内、相対回収率は 79.1% (propranolol) – 123.4% (norfloxacin) の範囲内、相対回収率の変動係数は 2.5% (carbamazepine) – 11.9% (propranolol) の範囲内であり、良好な結果が得られた。従って、対象とした医薬品類 27 物質については、本分析手法により桂川の底質中含有分は精度高く分析可能であることが示された。

表 2. 精度管理実験で得られた医薬品類の絶対回収率と相対回収率

PPCPs	Absolute recovery (n=5)		Relative recovery (n=5)	
	Mean (%)	RSD (%) ^a	Mean (%)	RSD (%)
Azithromycin	74.5	17.1	101.4	6.4
Carbamazepine	70.2	3.5	83.4	2.5
Ciprofloxacin	51.9	9.9	100.2	4.7
Clarithromycin	88.1	8.5	97.2	5.2
Clenbuterol	85.5	4.8	85.4	5.5
Clofibric acid	78.7	5.2	85.1	5.4
Crotamiton	70.9	4.0	92.2	5.1
Cyclophosphamide	74.7	13.7	90.0	5.9
Diclofenac	69.4	26.9	92.7	5.8
Dipyridamole	53.2	8.5	100.9	6.0
Enrofloxacin	61.6	6.1	119.3	8.8
Furosemide	45.8	15.6	92.8	7.2
Ketoprofen	97.5	8.1	92.9	5.3
Metoprolol	85.8	5.7	97.5	4.8
Naproxen	93.9	10.9	89.5	7.4
Norfloxacin	47.7	6.3	123.4	7.0
Ofloxacin	65.2	6.2	90.3	3.6
Primidone	75.2	4.6	90.2	5.1
Propranolol	69.9	5.2	79.1	11.9
Roxithromycin	116.0	7.3	98.9	5.5
Sulfadimethoxine	68.6	7.3	94.9	4.5
Sulfamerazine	82.6	3.3	94.4	5.3
Sulfamethoxazole	88.6	6.0	88.3	5.1
Sulfamonomethoxine	90.4	2.9	103.7	6.6
Sulfapyridine	72.1	5.3	93.3	8.3
Sulfathiazole	86.3	4.1	98.8	4.6
Trimethoprim	87.2	5.2	87.2	7.4

^aRelative standard deviation

3.3 河川における医薬品類の実態調査

まず、現地調査で採取した河川水、底質における医薬品類のサロゲートの絶対回収率では、河川水、底質ともに良好な回収率が得られており、羽束師の底質を用いて構築したメソッドが、異なるタイミング、異なる河川の底質に対しても適用可能であることが示された。次に、採水地点における河川水中、底質中の医薬品類の濃度測定結果を表 3、4 に示す。多くの物質では、河川水中濃度や底質中濃度は、下水処理水混入率と同じで地点 2、地点 1、地点 3 の順に高い値を示す傾向にあり、河川水中からは crotamiton や clarithromycin などの医薬品類が、底質中からは ofloxacin や azithromycin

などの医薬品類が高い濃度で検出された。

次に、医薬品類の河川水中濃度と底質中濃度の相関図を図2に、底質中濃度 (ng/kg) を河川水中濃度 (ng/L) で除して得られる現場分配比を表5に示す。ただし、低濃度における分析誤差の影響を出来るだけ排除するため、河川水、底質ともに定量下限値以上の場合のみを相関図へのプロット、現場分配比算出の対象とし、図2には河川水、底質ともに検出頻度が高い8物質を、表5には現場分配比が3個以上得られた11物質を示している。多くの医薬品類では、河川水中濃度と底質中濃度とに相関があり、濃度、地点、タイミングに関わらず現場分配比が概ね中央値の0.5倍から2.0倍の範囲内に含まれていた。しかし、clarithromycin と roxithromycin に関しては、地点2において河川水中濃度に対して底質中濃度が低く、地点2の現場分配比の中央値が全データの中央値の0.23倍、0.37倍となっており、河川水と底質との平衡定数や平衡到達度合が地点1, 3を大きく下回っていると考えられた。また、物質間の現場分配比を比較してみると、抗生物質の ciprofloxacin、azithromycin、ofloxacin、不整脈用剤の propranolol が全データの中央値が1000を超える高い値を示し、不整脈用剤の metoprolol、抗生物質の clarithromycin も全データの中央値が100を超えるが比較的高い値を示したが、抗てんかん剤の carbamazepine、外皮用剤の crotamiton は全データの中央値が50を下回る比較的低い値を示した。

表3 桂川 (site1)、西高瀬川 (site2)、古川 (site3) における河川水中の医薬品類濃度 (単位: ng/L)

Pharmaceutical	Site 1 (n ^a =10)			Site 2 (n=3)			Site 3 (n=3)		
	med ^b	range		med	range		med	range	
Azithromycin	35.7	21.2	- 76.2	161.6	123.4	- 164.6	2.5	2.2	- 3.0
Carbamazepine	13.3	6.7	- 19.5	26.4	20.4	- 29.4	10.3	10.2	- 14.6
Ciprofloxacin	1.0	n.d. ^c	- 7.2	6.4	2.6	- 8.2	3.1	n.d.	- 6.2
Clarithromycin	163.0	113.5	- 292.9	537.7	535.8	- 604.7	56.1	46.1	- 62.9
Clenbuterol	n.d.	n.d.	- 0.4	n.d.	n.d.	- n.d.	n.d.	n.d.	- n.d.
Clofibric acid	3.4	2.2	- 5.1	9.4	8.7	- 10.6	0.8	n.d.	- 0.9
Crotamiton	199.3	106.3	- 301.9	494.5	454.3	- 534.2	211.1	172.7	- 216.0
Cyclophosphamide	2.3	1.1	- 4.5	5.6	3.7	- 6.3	n.d.	n.d.	- 1.4
Diclofenac	11.8	6.7	- 17.4	35.5	34.7	- 49.4	10.6	7.7	- 15.8
Dipyridamole	0.2	n.d.	- 1.4	n.d.	n.d.	- n.d.	n.d.	n.d.	- 1.3
Enrofloxacin	1.1	n.d.	- 10.7	0.7	n.d.	- 1.0	n.d.	n.d.	- n.d.
Furosemide	5.0	n.d.	- 29.5	46.2	34.1	- 47.6	4.6	4.3	- 21.7
Ketoprofen	2.1	n.d.	- 7.8	6.2	5.2	- 22.4	2.5	2.1	- 14.7
Metoprolol	1.6	0.7	- 2.6	3.7	3.6	- 4.2	1.0	0.7	- 1.1
Naproxen	n.d.	n.d.	- 1.4	n.d.	n.d.	- n.d.	n.d.	n.d.	- n.d.
Norfloxacin	1.0	n.d.	- 5.9	1.5	n.d.	- 3.0	n.d.	n.d.	- n.d.
Ofloxacin	50.8	15.3	- 71.0	252.5	249.7	- 298.0	7.5	4.5	- 11.8
Primidone	7.8	3.3	- 13.4	18.3	15.7	- 19.5	5.3	3.9	- 7.5
Propranolol	1.2	0.7	- 1.7	2.6	2.0	- 2.7	0.9	0.7	- 1.9
Roxithromycin	29.1	18.8	- 44.4	74.5	61.7	- 88.8	3.2	2.1	- 3.5
Sulfadimethoxine	0.1	n.d.	- 0.4	n.d.	n.d.	- n.d.	n.d.	n.d.	- 0.3
Sulfamerazine	n.d.	n.d.	- 0.2	0.3	n.d.	- 0.5	0.3	n.d.	- 1.1
Sulfamethoxazole	25.0	8.7	- 76.4	80.9	69.0	- 92.0	19.4	15.7	- 19.6
Sulfamonomethoxine	n.d.	n.d.	- 0.3	n.d.	n.d.	- n.d.	n.d.	n.d.	- n.d.
Sulfapyridine	32.2	11.7	- 57.6	105.0	98.6	- 125.7	14.4	11.6	- 17.9
Sulfathiazole	n.d.	n.d.	- 0.8	n.d.	n.d.	- n.d.	n.d.	n.d.	- 0.6
Trimethoprim	31.1	12.8	- 41.7	111.6	107.5	- 120.4	6.7	5.0	- 8.5

^aNumber of sampling in each site, ^bMedian concentration, ^cNot detected

表4 桂川 (site1)、西高瀬川 (site2)、古川 (site3) における底質中の医薬品類濃度 (単位: ng/g)

Pharmaceutical	Site 1 (n ^a =10)			Site 2 (n=3)			Site 3 (n=3)		
	med ^b	range		med	range		med	range	
Azithromycin	55.6	23.9	- 82.3	300.7	244.8	- 367.8	5.3	2.1	- 5.6
Carbamazepine	0.6	0.3	- 1.1	1.6	1.1	- 2.5	0.4	0.4	- 0.5
Ciprofloxacin	3.2	1.9	- 9.4	22.0	14.6	- 23.1	1.5	n.d. ^c	- 1.6
Clarithromycin	19.4	13.4	- 47.8	14.5	13.9	- 21.0	7.0	4.5	- 8.2
Clenbuterol	n.d.	n.d.	- 0.7	n.d.	n.d.	- n.d.	n.d.	n.d.	- n.d.
Clofibric acid	0.3	n.d.	- 1.2	0.6	n.d.	- 6.3	0.3	n.d.	- 0.5
Crotamiton	3.1	2.1	- 7.7	9.4	7.1	- 11.6	3.1	2.1	- 5.6
Cyclophosphamide	n.d.	n.d.	- 1.5	1.0	n.d.	- 2.3	n.d.	n.d.	- n.d.
Diclofenac	n.d.	n.d.	- 2.4	n.d.	n.d.	- 0.8	n.d.	n.d.	- n.d.
Dipyridamole	0.3	n.d.	- 1.6	1.3	n.d.	- 3.1	1.5	n.d.	- 1.6
Enrofloxacin	1.3	n.d.	- 8.9	2.8	2.6	- 10.7	n.d.	n.d.	- 1.0
Furosemide	n.d.	n.d.	- 0.7	1.5	n.d.	- 5.5	n.d.	n.d.	- n.d.
Ketoprofen	1.4	n.d.	- 2.9	2.3	2.3	- 4.2	1.6	1.1	- 1.8
Metoprolol	0.1	n.d.	- 0.5	0.9	n.d.	- 1.1	n.d.	n.d.	- 0.3
Naproxen	n.d.	n.d.	- n.d.	n.d.	n.d.	- 0.7	n.d.	n.d.	- 0.5
Norfloxacin	1.5	n.d.	- 6.6	5.5	4.6	- 8.0	n.d.	n.d.	- n.d.
Ofloxacin	67.0	51.2	- 97.4	365.4	303.7	- 473.8	14.1	5.6	- 19.8
Primidone	n.d.	n.d.	- 0.6	0.8	n.d.	- 0.8	0.2	n.d.	- 0.3
Propranolol	0.7	n.d.	- 1.4	1.7	1.6	- 3.4	n.d.	n.d.	- 2.0
Roxithromycin	2.5	1.7	- 5.5	1.9	1.7	- 3.8	n.d.	n.d.	- 0.4
Sulfadimethoxine	0.1	n.d.	- 0.2	0.2	n.d.	- 0.3	0.1	n.d.	- 0.3
Sulfamerazine	n.d.	n.d.	- 0.4	n.d.	n.d.	- 0.1	n.d.	n.d.	- 0.1
Sulfamethoxazole	0.1	n.d.	- 1.1	2.9	1.0	- 3.1	n.d.	n.d.	- n.d.
Sulfamonomethoxine	n.d.	n.d.	- 0.6	n.d.	n.d.	- n.d.	n.d.	n.d.	- n.d.
Sulfapyridine	1.2	0.6	- 3.0	6.5	4.7	- 7.8	0.4	0.2	- 0.5
Sulfathiazole	n.d.	n.d.	- 0.5	n.d.	n.d.	- n.d.	n.d.	n.d.	- n.d.
Trimethoprim	2.9	1.2	- 3.2	9.7	4.8	- 11.2	0.4	0.4	- 0.9

^aNumber of sampling in each site, ^bMedian concentration, ^cNot detected

表5 桂川 (site1)、西高瀬川 (site2)、古川 (site3) における医薬品類の現場分配比

Pharmaceutical ^a	site1, 2, 3				site1			site2			site3		
	med ^b (kg/L)	range (kg/L)		n ^c	mean (kg/L)	RSD ^d (%)	n	mean (kg/L)	RSD (%)	n	mean (kg/L)	RSD (%)	n
Azithromycin	1600	963	- 2437	15	1465	25	10	2062	24	3	2008	n.d. ^e	2
Ciprofloxacin	1542	1068	- 3425	4	1189	n.d.	2	2600	n.d.	2	n.d.	n.d.	0
Ofloxacin	1363	746	- 3579	16	1861	55	10	1418	13	3	1856	65	3
Propranolol	1055	579	- 1325	3	817	n.d.	2	1325	n.d.	1	n.d.	n.d.	0
Metoprolol	245	243	- 290	3	245	n.d.	1	266	n.d.	2	n.d.	n.d.	0
Clarithromycin	120	23	- 163	16	129	18	10	30	28	3	124	37	3
Trimethoprim	90	43	- 176	13	95	32	10	76	37	3	n.d.	n.d.	0
Roxithromycin	84	23	- 136	14	94	27	10	32	31	3	135	n.d.	1
Sulfapyridine	52	25	- 66	7	47	33	4	58	19	3	n.d.	n.d.	0
Carbamazepine	42	16	- 88	12	47	61	7	68	36	3	34	n.d.	2
Crotamiton	21	10	- 38	16	22	43	10	19	16	3	18	47	3

^aPharmaceuticals whose P-PCs were quantified more than 3 datasets (i.e. n ≥ 3)^bMedian value, ^cNumber of quantified P-PC, ^dRelative standard deviation, ^eNo data

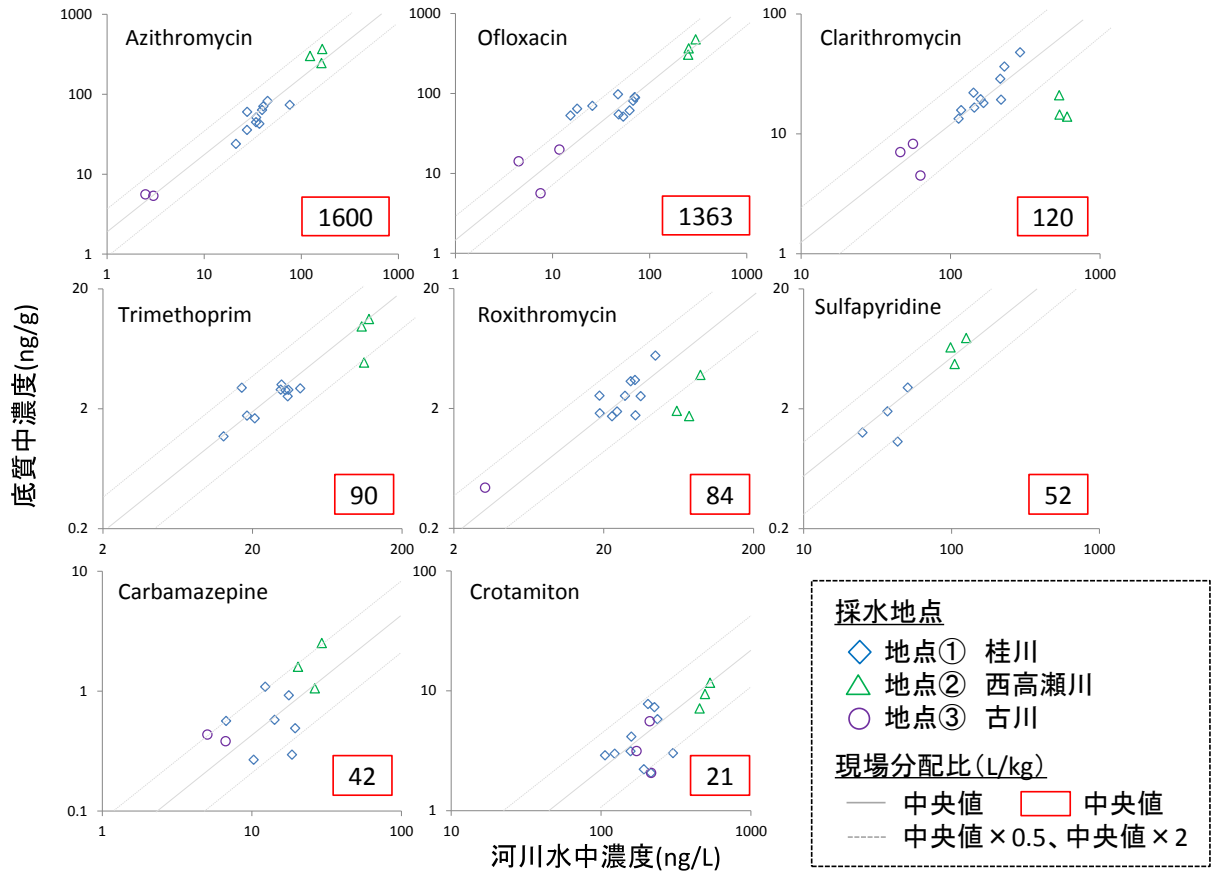


図 2. 桂川、西高瀬川、古川における医薬品類の河川水中濃度、底質中濃度、現場分配比

4. まとめと今後の課題

マクロライド系抗菌剤、キノロン系抗菌剤を対象として底質からの抽出条件の検討を行ったところ、高 pH や高温において回収率が上昇する傾向を見出し、メタノール：水＝1：1 にアンモニアを 0.5% 加えたものを溶媒とした ASE が最適であるという結果が得られた。また、桂川の底質を用いて医薬品類 27 物質を対象に最適化された分析手法の精度管理を行ったところ、相対回収率は 79.1% (propranolol) – 123.4% (norfloxacin) の範囲内にあり、本分析手法により桂川底質に含有される医薬品類 27 物質が精度高く分析可能であることが示された。また、本分析手法は西高瀬川、古川の底質に対しても適用可能であり、最適な抽出条件は底質性状に依存すると考えられるが、本手法はある程度一般性のあるものであることが示された。これまで、底質からの医薬品類抽出の条件検討を行った事例はほとんどないことから、本研究は有用な知見を提供したと考えられる。

次に、構築した分析手法を用いて 3 河川において医薬品類 27 物質の実態調査を行ったところ、多くの医薬品類では、濃度、地点、タイミングに関わらず現場分配比が概ね中央値の 0.5 倍から 2.0 倍の範囲内に含まれていたが、clarithromycin と roxithromycin は、西高瀬川の現場分配比の中央値が全データの中央値の 0.23 倍、0.37 倍となっており、河川水と底質との平衡定数や平衡到達度合が桂川、古川を大きく下回っていると考えられた。また、抗生物質の ciprofloxacin、azithromycin、ofloxacin、不整脈用剤の propranolol は、現場分配比が全データの中央値で 1000 を超える高い値を示したが、抗てんかん剤の carbamazepine、外皮用剤の crotamiton は 50 を下回る比較的低い値を示し

た。このように、本研究では、既往研究においてまだ知見が不足している現場分配比の時空間的分布について実態を明らかにした。

今後は、河川水と底質との現場分配比に加え、同じサンプルで平衡定数も測定することにより平衡到達度合を評価し、現場分配比に影響するパラメータを明らかにするとともに、底質への移行速度についても検討を行い、最終的には河川流下過程における医薬品類の底質への収着のモデル化を行う。

参考文献

- (1) 琵琶湖・淀川水質保全機構, 平成 25 年度水質保全研究助成, 成果報告書, 現地調査と数理モデルとに基づく河川流下過程における化学物質と病原微生物の減衰に関する研究, http://www.byq.or.jp/josei/h25/pdf/25_2-3_houkokusyo_hanamoto.pdf (access: 2015/3/28)
- (2) Hanamoto, S.; Nakada, N.; Yamashita, N.; Tanaka, H. Modeling the Photochemical Attenuation of Down-the-Drain Chemicals during River Transport by Stochastic Methods and Field Measurements of Pharmaceuticals and Personal Care Products. *Environ. Sci. Technol.* **2013**, 47, 13571-13577.
- (3) Hanamoto, S., Kawakami, T., Nakada, N., Yamashita, N., Tanaka, H. Evaluation of the photolysis of pharmaceuticals within a river by 2-year field observations and toxicity changes by sunlight, *Environ. Sci.: Processes Impacts*, **2014**, 16, 2796-2803
- (4) Blair BD, Crago JP, Hedman CJ, Klaper RD. Pharmaceuticals and personal care products found in the Great Lakes above concentrations of environmental concern. *Chemosphere* **2013**;93:2116–23.
- (5) Long, E.R., Dutch, M., Weakland, S., Chandramouli, B., Benskin, J.P. Quantification of pharmaceuticals, personal care products, and perfluoroalkyl substances in the marine sediments of Puget Sound, Washington, USA. *Environ. Toxicol. Chem.* **2013**, 32 (8), 1701-1710.
- (6) Feitosa-Felizzola J, Chiron S. Occurrence and distribution of selected antibiotics in a small Mediterranean stream (Arc river, Southern France). *J Hydrol* **2009**;364:50–7.
- (7) Tang C, Huang Q, Yu Y, Peng X. Multiresidue determination of sulfonamides, macrolides, trimethoprim, and chloramphenicol in sewage sludge and sediment using ultrasonic extraction coupled with solid phase extraction and liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Chin J Anal Chem* **2009**;37:1119–24.
- (8) J. Gibs, H.A. Heckathorn, M.T. Meyer, F.R. Klapinski, M. Alebus, R.L. Lippincott, Occurrence and partitioning of antibiotic compounds found in the water column and bottom sediments from a stream receiving two wastewater treatment plant effluents in northern New Jersey, 2008, *Sci. Total Environ.* **2013**, 458–460, 107–116.
- (9) Cheng D, Liu X, Wang L, Gong W, Liu G, Fu W, et al. Seasonal variation and sediment–water exchange of antibiotics in a shallower large lake in North China. *Sci Total Environ* **2014**;476–477:266–75.
- (10) X.M. Liang, B.W. Chen, X.P. Nie, Z. Shi, X.P. Huang, X.D. Li, The distribution and partitioning of common antibiotics in water and sediment of the Pearl River Estuary, South China, *Chemosphere* **2013**, 92, 1410–1416.
- (11) Kim S, Carlson K. Temporal and spatial trends in the occurrence of human and

- veterinary antibiotics in aqueous and river sediment matrices. *Environ Sci Technol* **2007**, 41(1), 50–7.
- (12) Zhou, J., Broadbank, N., 2014. Sediment-water interactions of pharmaceutical residues in the river environment. *Water Res.* **48**, 61–70.
- (13) Massey L, Haggard B, Galloway J, Loftin K, Meyer M, Green W. Antibiotic fate and transport in three effluent-dominated Ozark streams. *Ecol Eng* **2010**;36(7):930–8.
- (14) Chen K, Zhou JL. Occurrence and behavior of antibiotics in water and sediments from the Huangpu River, Shanghai, China. *Chemosphere* **2014**;95:604–12.
- (15) Bai, Y., Meng, W., Xu, J., Zhang, Y., Guo, C. Occurrence, distribution and bioaccumulation of antibiotics in Liao River Basin in China. *Environ. Sci. Process. Impacts* **2014**, 16, 586–593.
- (16) Narumiya, M.; Nakada, N.; Yamashita, N.; Tanaka, H. Phase distribution and removal of pharmaceuticals and personal care products during anaerobic sludge digestion. *J. Hazard. Mater.* **2013**, 260, 305-312
- (17) Hanamoto, S., Nakada, N., Yamashita, N., Tanaka, H. Extraction and determination of pharmaceuticals in sediment and partitioning in rivers, *under review*