

2010/11 年インフルエンザシーズンにおける河川中のタミフルおよびタミフル代謝物濃度について

大阪産業大学新産業研究開発センター 正会員 ○高浪 龍平、谷口 省吾
大阪産業大学工学部 正会員 尾崎 博明、林 新太郎、日根野 綾香

1 はじめに

近年、環境中において医薬品類および身体ケア製品由来物質（PPCPs）が検出されており、抗生物質や抗ウイルス剤に関しては環境中に残留することによる耐性菌発生の問題が指摘されている。そのなか、新型インフルエンザの流行に伴って抗インフルエンザウイルス薬の使用量が増大している。

本研究では、昨年に引き続き大阪府東部における河川中の抗インフルエンザウイルス薬濃度について調査を実施し、Oseltamivir Phosphate（医薬品名タミフル、以下、OP）およびOPの代謝物である Oseltamivir Carboxylate（以下、OC）の調査結果について 2009/10 年インフルエンザシーズンと比較し検討を行った。

2 調査および分析方法

2.1 調査方法

試料の採水は 2011 年 10 月 18 日、11 月 15 日、12 月 20 日、2011 年 1 月 17 日、2 月 14 日および 3 月 9 日に実施し、寝屋川の上流部で下水処理水の流入がある地点（上萱島橋）にて採水を行った。

2.2 分析方法

試料 100ml をガラス繊維ろ紙（GF/F）にてろ過し、ろ過残渣はメタノールを用いて超音波抽出を行った。抽出液とろ液とを混合し、混合した試料をアスコルビン酸にて pH3.5 に調整した。分析誤差の低減を目的とした標準添加法による測定を行うため、調整した試料に適宜 OP および OC 標準物質を添加後、図 2 に示す方法にて固相抽出を行った。固相抽出には Oasis MCX（充填剤量 500mg）を用いた。溶出液は 40℃加熱、窒素気流下にて 0.5ml まで濃縮し、メタノールにて 1ml に定容した。

分析は LC/MS/MS を用いた。LC は Waters 製 ACQUITY UPLC を用い、分析カラムは Waters 製 ACQUITY UPLC BEH HILIC (2.1 × 100mm, 1.7 μm) を用いた。移動相には 10mM 酢酸アンモニウム含有アセトニトリル-精製水混合溶液を用い、移動相におけるアセトニトリルの割合が 95%から 50%になるようにグラジエントさせた。流量は 0.7ml/min でカラムオーブンの温度は 30℃とした。MS/MS は Waters 製 ACQUITY TQD を用い、ESI+モードにてイオン化させ MRM モードにて測定を行った。MS/MS の分析条件および検出限界、定量限界を表 1 に示す。

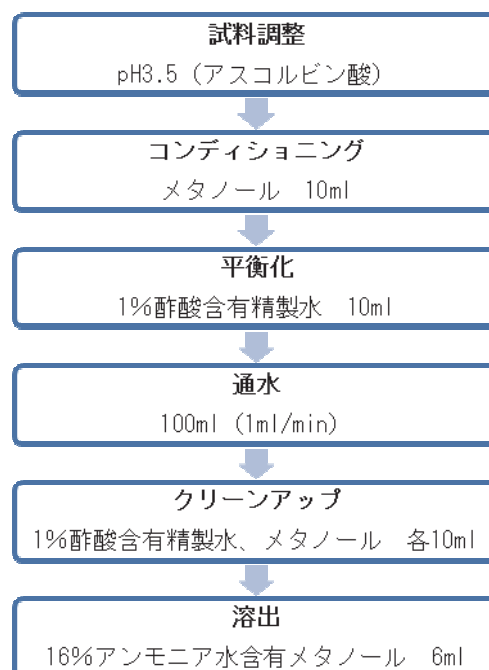


図 1 固相抽出方法

表 1 MS/MS の分析条件および
検出限界・定量限界

イオン化法		ESI positive
測定方法		MRM
注入量		1 μl
OP モニターイオン		313.14 > 225.14
OC モニターイオン		285.10 > 197.10
検出限界 (ng/ml)	OP	0.75
	OC	7.5
定量限界 (ng/ml)	OP	2.5
	OC	25.0

キーワード タミフル、タミフル代謝物、インフルエンザ、寝屋川、大阪府東部、PPCPs

連絡先 〒574-8530 大阪府大東市中垣内 3-1-1 TEL 072-875-3001 E-mail r-nami@cnt.osaka-sandai.ac.jp

3 測定結果および考察

2011年10月18日、11月15日、12月20日に採水した試料についてはOPおよびOCそれぞれについて定量限界値以下となり測定できなかった。表2に測定が可能であった2011年1月17日、2月14日および3月9日の測定濃度および回収率平均値と変動係数を示している。2011年2月14日の試料にてOPおよびOC測定濃度が最も高くそれぞれ165.9ng/l、435.3ng/lであった。また、OPおよびOCの回収率平均値はそれぞれ75.4%、86.3%、変動係数は11.4%、14.0%となり安定した高い回収率が得られ、十分な測定を行うことができた。

図2、図3は2009/10年および2010/11年インフルエンザシーズンにおけるOPおよびOC濃度と大阪府下で発生したインフルエンザ患者数を示したものである。2009/10年におけるインフルエンザの流行は第44週(2009年10月末)ごろ、2010/11年におけるインフルエンザの流行は第4週(2011年1月末)ごろが中心であった。2010/11年におけるインフルエンザ患者数の変動は2009/10年に比べ大きく、短期間のうちに増減したため、OPおよびOC濃度の変動も大きく測定可能な期間が短くなったものと考えられる。OPおよびOC濃度の推移はインフルエンザ患者発生数の推移に1か月程度遅れほぼ同様の挙動を示し、2009/10年および2010/11年インフルエンザシーズンによる差は見られなかった。また、OPの2010/11年において比較的濃度が高くなったのは、固相抽出方法の変更により回収率が向上したことが要因であると考えられる。

以上より、昨年と同様に寝屋川においてOPおよびOCが検出された。これらの濃度推移はインフルエンザ患者発生数の推移と密接な関係があり、河川中の抗インフルエンザウイルス薬はヒト由来であり、体外に排出されたこれら物質が下水処理施設において完全に処理されず環境中に放出されていることが明らかとなった。

表2 OPおよびOCの測定濃度、回収率、変動係数

	OP	OC
1月17日測定濃度 (ng/l)	68.8	218.5
2月14日測定濃度 (ng/l)	165.9	435.3
3月9日測定濃度 (ng/l)	49.2	81.4
回収率 (%)	75.4	86.3
変動係数 (%)	11.4	14.0

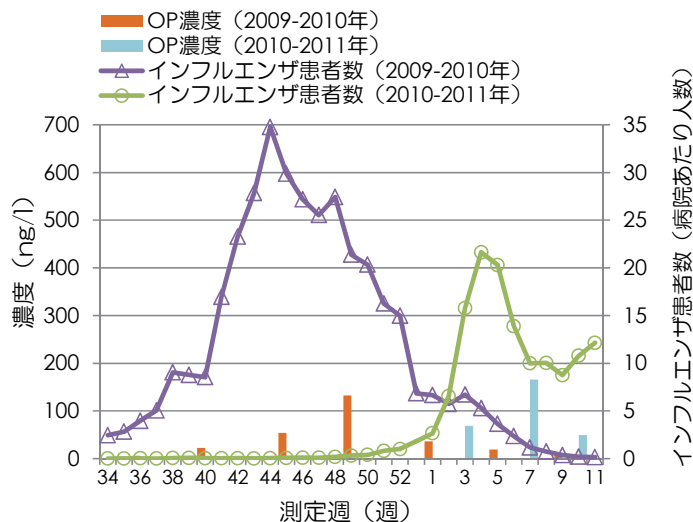


図2 2009/10年および2010/11年インフルエンザシーズンにおけるOP濃度と大阪府のインフルエンザ患者発生数¹⁾

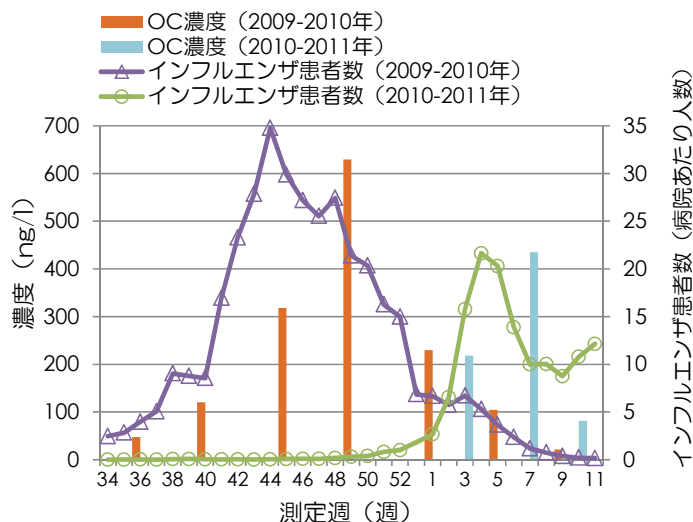


図3 2009/10年および2010/11年インフルエンザシーズンにおけるOC濃度と大阪府のインフルエンザ患者発生数¹⁾

【資料提供】 1) 大阪府感染症情報センター：感染症発生動向調査報告

なお、本研究の一部は文部科学省私立大学学術研究高度化推進事業「産学連携推進事業」(平成19年度～平成23年度)の一環として行ったものである。