

2013/14 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

大阪産業大学工学部 正会員 ○高浪 龍平、谷口 省吾、林 新太郎、尾崎 博明

1 はじめに

2014年3月24日に国立感染症研究所が発表した耐性株サーベイランス¹⁾によると、2013/14年シーズンにおける抗インフルエンザウイルス薬の耐性株は13都道府県で確認され、検体全体の5%にのぼり、近年において高い水準となっている。インフルエンザは身近な流行性の疾病であるが、耐性ウイルスや新型ウイルスによる深刻な流行(パンデミック)が危惧されている疾病でもあり、耐性化の助長が懸念されている抗インフルエンザウイルス薬の環境中挙動について把握することは重要である。

本研究では、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、引き続き調査を実施し、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、2012/13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

試料は表1に示す2014年1月から3月において、寝屋川上流部の住道大橋で採取したグラブサンプルである。抗インフルエンザウイルス薬の供給量は、厚生労働省²⁾、大阪府下のインフルエンザ流行指数は、大阪府感染症情報センター³⁾から情報を得た。

2.2 分析方法

試料300mlをガラス繊維ろ紙(GF/F)を用いてろ過し、ろ過残渣はメタノールを用いて超音波抽出した。抽出液とろ液を混合し、アスコルビン酸でpH3.5に調整した。これを100mlずつ分注し、3つの同一試料について標準添加法による測定を行った。各試料に適宜OP、OCの標準物質およびラベル化体物質(OP-d₃、OC-d₃)を添加後、固相抽出を行った。固相はOasis MCX(充填剤量500mg)を用いた。固相をメタノール10mlでコンディショニングし、1%酢酸含有精製水10mlで平衡化を行った後、試料を1ml/minの流速で通水した。通水後、1%酢酸含有精製水10mlおよびメタノール10mlで固相を洗浄し、16%アンモニア水含有メタノール溶液6mlで溶出した。溶出液は40℃加熱、窒素気流下で0.5mlまで濃縮し、メタノールで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、1.7μm)を用いた。MS/MSはWaters製ACQUITY TQDを用い、ESI+モードによりイオン化し、MRMモードで測定を行った。

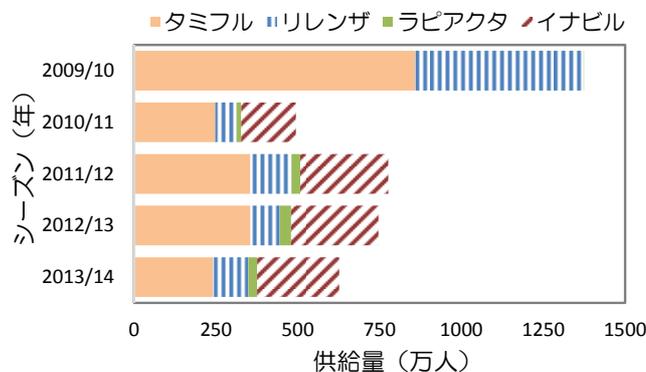


図1 抗インフルエンザウイルス薬の供給量 ※2013/14シーズンは2月までの総量

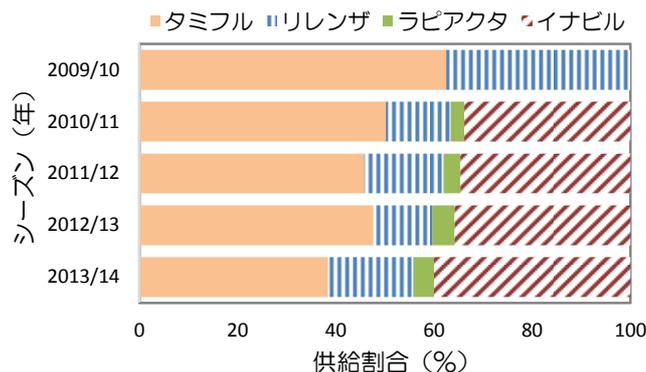


図2 抗インフルエンザウイルス薬の供給割合 ※2013/14シーズンは2月までの総量より算出

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、耐性ウイルス、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

測定により得られた値はラベル化体による補正を行った後、標準添加法により濃度を算出した。OP および OC 濃度、OC/OP 比とラベル化体の平均回収率を表 1 に示す。すべての試料から OP および OC が検出され、それぞれの濃度は最高で 192ng/l および 370ng/l であった。また、ラベル化体の平均回収率はそれぞれ 99%、74%と高い回収が得られた。OC/OP 比の値は昨シーズンと比べ低く、全体的に OP の濃度が高かった。これは、下水処理過程における吸脱着や服用しなかったタミフルの下水への廃棄等により OP 濃度のみが高くなったと推測される。

図 1、図 2 は、5 シーズンにおける抗インフルエンザウイルス薬の供給量および供給割合を示している。今シーズンは昨シーズンと同程度の供給量になると推測されるが、昨シーズンと比べてイナビルやリレンザの割合が増加し、タミフルの割合が減少している。ウイルスの耐性化が最も懸念されているのがタミフルであり、今後もタミフルの割合が減少すると考えられる。

図 3、図 4 は、2013/14 年および 2012/13 年インフルエンザシーズンにおける OP および OC 濃度と大阪府下全域のインフルエンザ流行指数を示している。インフルエンザは両シーズンともに第 5 週 (1 月末) を中心に流行しており、ほぼ同様の時間的変化となった。OP および OC 濃度の時間的変化は、両シーズンともに山型の推移を示し、インフルエンザの時間的変化に今シーズンは 1 週間程度、昨シーズンは 2 週間程度の遅れを伴って同様の推移となった。これより、河川水中の抗インフルエンザウイルス薬は、服用や排泄、下水処理過程を経て河川に放出されるまでに数週間かかると考えられる。

【参考文献】 1) 国立感染症研究所：「抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス」、2014

2) 厚生労働省：通知「通常流通用抗インフルエンザウイルス薬の供給状況について」、2009-2014

【資料提供】 3) 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戦略的研究基盤形成事業（平成 24 年度～平成 28 年度）の一環として行ったものである。

表 1 OP および OC 濃度、OC/OP 比と平均回収率

採取日 (週)	OP 濃度 (ng/l)	OC 濃度 (ng/l)	OC/OP 比
1 月 5 日 (1)	39	43	1.1
1 月 20 日 (4)	98	146	1.5
2 月 7 日 (6)	192	370	1.9
2 月 18 日 (8)	159	225	1.4
3 月 4 日 (10)	156	186	1.2
3 月 25 日 (13)	132	151	1.1
平均回収率	99%	74%	

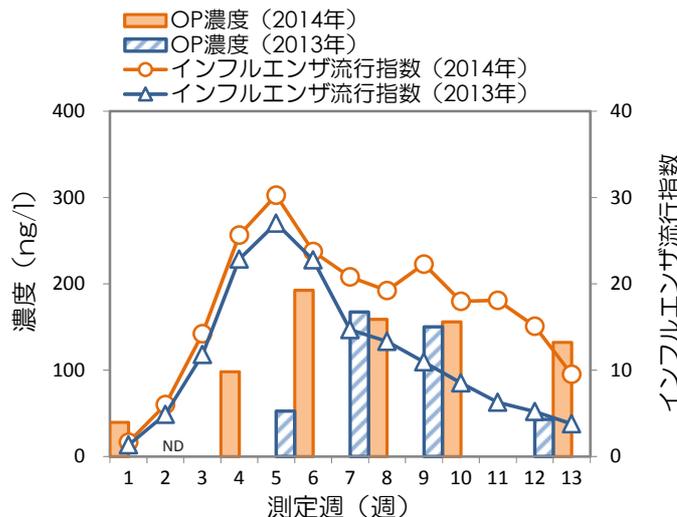


図 3 2013/14 年および 2012/13 年インフルエンザシーズンにおける OP 濃度とインフルエンザ流行指数¹⁾

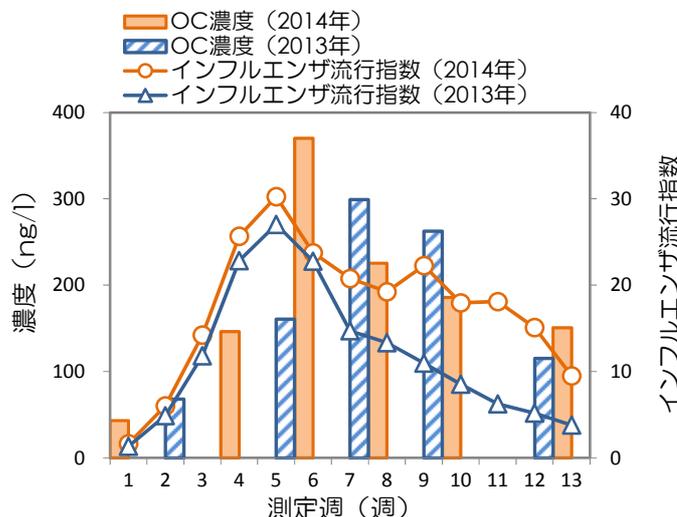


図 4 2013/14 年および 2012/13 年インフルエンザシーズンにおける OC 濃度とインフルエンザ流行指数¹⁾