

2014/15 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

近年、環境水中から医薬品類および身体ケア製品由来の物質（PPCPs）が検出されている。インフルエンザに代表される流行性疾患に対する治療薬は、流行時において大量に使用される特徴があり、これらが一時的に高濃度で環境中に存在することによりウイルスの耐性化を助長することが懸念される。図1に示すように抗インフルエンザウイルス薬は体内で代謝され、体外に排出された代謝物は下水処理において十分に処理されていないことが明らかとなっており、図2に示す抗インフルエンザウイルス薬の供給割合から、供給割合の高いタミフルやイナビルについてモニタリングを行い、これらの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水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、2013/14 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12月から2015年3月において、寝屋川の住道大橋で採取したグラブサンプルを用いた。抗インフルエンザウイルス薬の供給量は厚生労働省¹⁾、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²⁾から情報を得た。

2.2 分析方法

試料 400ml をガラス繊維ろ紙（GF/F）を用いてろ過し、ろ過残渣の超音波抽出メタノール液をろ液と混合後、アスコルビン酸で pH3 に調整した。これを 100ml ずつ分注し、4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 plus を 2個（充填剤総量 450mg）直列に接続したものをを用いた。固相をメタノール 10ml でコンディショニングし、2%ギ酸含有精製水 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、2%ギ酸含有精製水 10ml およびメタノール 10ml で固相を洗浄し、5%アンモニア水含有メタノール水溶液 3ml（体積比 1:1）および 5%アンモニア水含有メタノール溶液 3ml で溶出した。溶出の際、固相を逆転し逆方向へ送液し溶出した。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。

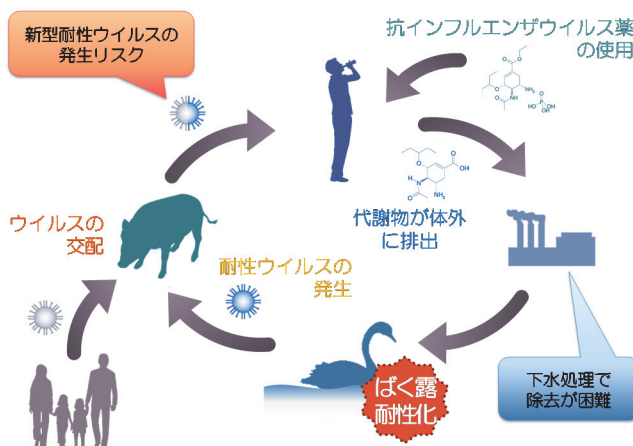


図1 研究の背景

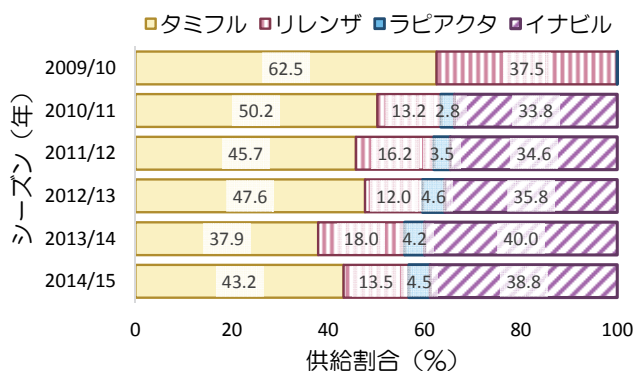


図2 抗インフルエンザウイルス薬の供給割合
※2014/15 シーズンは2月までの総量より算出

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

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 CORTECS UPLC HILIC (2.1×100mm、1.6 μm) 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。

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。

表 1 は、2014/15 年シーズンにおける OP および OC 濃度と OC/OP 比を示している。2014 年 12 月 9 日を除くすべての試料から OP および OC が検出され、それぞれの濃度は最高で 178ng/l および 338ng/l であった。また、ラベル化体の平均回収率はそれぞれ 111%、74%と高い回収が得られた。OC/OP 比の値は時間の経過とともに低くなる傾向がみられ、服用しなかったタミフルの下水への廃棄や下水処理過程における汚泥への吸脱着等により OP 濃度が高くなったと推測される。

図 3、図 4 は、2014/15 年および 2013/14 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。インフルエンザは今シーズンにおいて第 52 週(12 月末)、昨シーズンにおいて第 5 週(1 月末)を中心に流行しており、挙動が異なっているものの、ほぼ同程度の流行であった。OP および OC 濃度の時間的変化は、両シーズンともにインフルエンザの時間的変化に遅れを伴って同様の推移し、今シーズンは 2 週間程度、昨シーズンは 1 週間程度の遅れとなった。これより、抗インフルエンザウイルス薬は、服用や排泄、下水処理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。

両シーズンのインフルエンザ流行時に、高濃度の OC が検出されており、ウイルスの耐性化リスクを把握するためには引き続きモニタリングを実施することが重要である。

表 1 2014/15 年シーズンの OP および OC 濃度と OC/OP 比

採取日 (週)	OP 濃度 (ng/l)	OC 濃度 (ng/l)	OC/OP 比
12 月 9 日 (50)	N. D.	N. D.	—
12 月 24 日 (52)	31	64	2.1
1 月 5 日 (2)	178	338	1.9
1 月 20 日 (4)	108	161	1.5
2 月 3 日 (6)	169	286	1.7
2 月 16 日 (8)	139	181	1.3
3 月 7 日 (10)	121	78	0.6

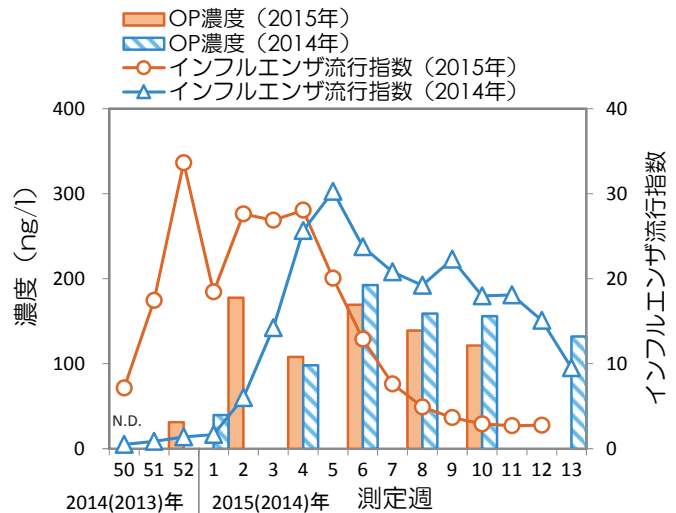


図 3 2014/15 年および 2013/14 年インフルエンザシーズンにおける OP 濃度とインフルエンザ流行指数²⁾

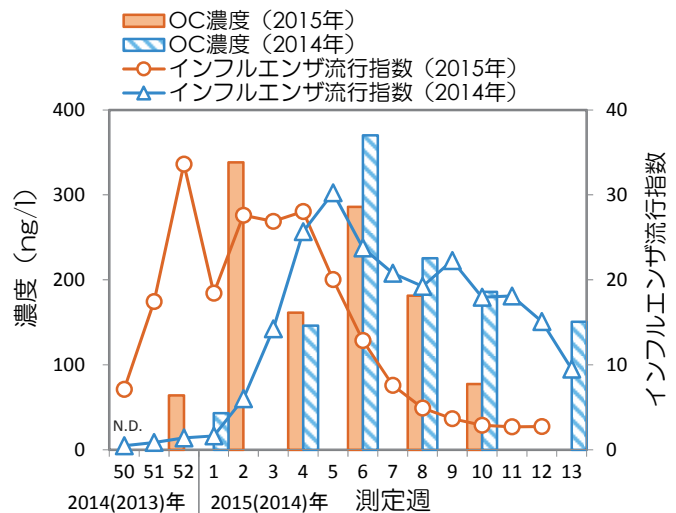


図 4 2014/15 年および 2013/14 年インフルエンザシーズンにおける OC 濃度とインフルエンザ流行指数²⁾

【参考文献】1) 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」、2009-2015

【資料提供】2) 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。