

2016/17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

大阪産業大学デザイン工学部 正会員 ○高浪 龍平、濱崎 竜英
 大阪産業大学工学部 正会員 谷口 省吾、尾崎 博明

1 はじめに

近年、家庭より排出された医薬品や化粧品などのパーソナルケア製品（PPCPs）由来の化学物質が環境水中から検出され、これらによる環境影響が懸念されている。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水中に存在していることが明らかとなっている。図1に示すように、体外に排出された治療薬の代謝物は、下水処理において十分に処理されずに河川に放流されることにより、薬剤耐性化の助長が懸念される。また、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、大阪府東部を流域とする寝屋川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（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、2015/16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2017年の1月から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。また、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個直列に接続したもの（充填剤総量450mg）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℃に加熱し、窒素気流下で0.5mlま

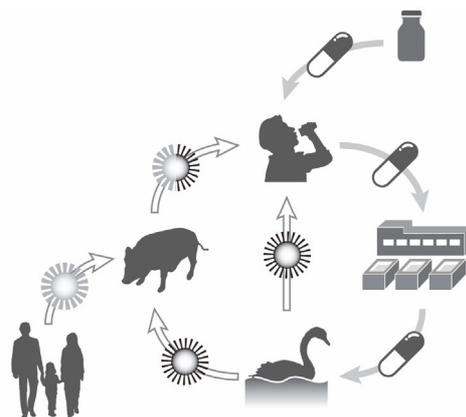


図1 インフルエンザウイルスの薬剤耐性プロセス

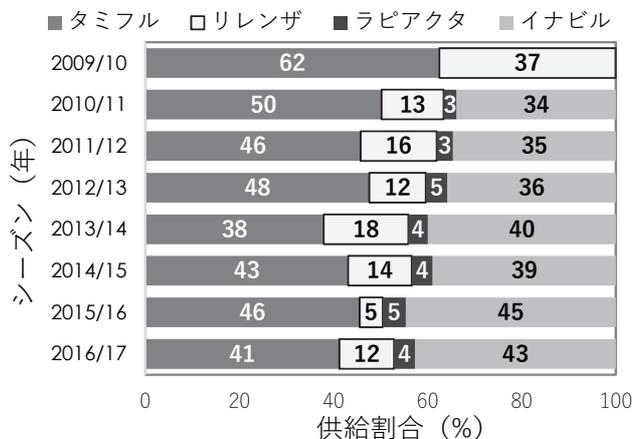


図2 抗インフルエンザウイルス薬の供給割合¹⁾
 ※2016/17年シーズンは2月までの総量より算出

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、薬剤耐性化、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@est.osaka-sandai.ac.jp

で濃縮後、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、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

分析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。なお、ラベル化体の平均回収率は OP が 59%、OC が 82%であった。

表 1 は、2016/17 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。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 216ng/l および 617ng/l であった。また、2015/16 年シーズンの OP および OC の最高濃度は 289ng/l および 585ng/l であり、昨シーズンと同程度の比較的高い濃度を検出していることから、今後も継続的なモニタリングが重要であるといえる。OC/OP 比の値はばらつきがあるものの 3 前後であった。体外に排出される OC/OP 比の値は 4 程度であり、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 および図 4 は、2016/17 年および 2015/16 年シーズンにおける 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 4 週(1 月末)、昨シーズンにおいて第 6 週(2 月中旬)を中心に流行しており、昨シーズンに比べると流行は大きくなく短期間であった。OP および OC 濃度は、今シーズンにおいて第 6 週、昨シーズンにおいて第 9 週を中心とした山型の挙動を示しており、インフルエンザ流行指数の時間的変化に 2、3 週間遅れを伴って同様の挙動となった。これより、河川水中の抗インフルエンザウイルス薬はヒト由来であり、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。

表 1 2016/17 年シーズンの OP および OC 濃度と OC/OP 比

採取日 (測定週)	OP 濃度 (ng/l)	OC 濃度 (ng/l)	OC/OP 比
1 月 4 日 (1)	31	98	3.2
1 月 24 日 (4)	140	399	2.8
2 月 8 日 (6)	216	617	2.9
2 月 22 日 (8)	111	265	2.4
3 月 8 日 (10)	42	102	2.5

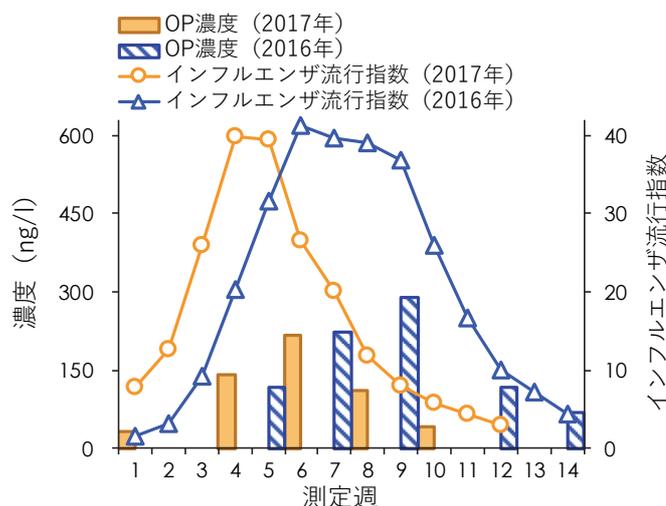


図 3 2016/17 年および 2015/16 年インフルエンザシーズンにおける OP 濃度とインフルエンザ流行指数²⁾

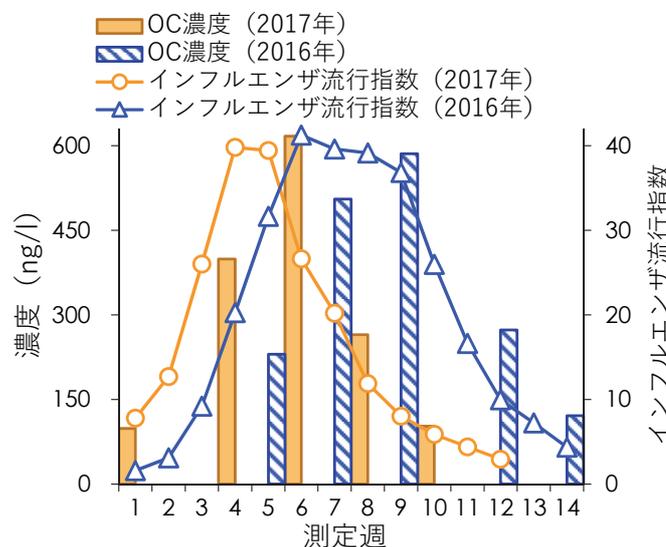


図 4 2016/17 年および 2015/16 年インフルエンザシーズンにおける OC 濃度とインフルエンザ流行指数²⁾

【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」、2009-2017

【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、本研究は JSPS 科研費 15K21513 の一環として行ったものである。