

2017/18 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

2009 年に発生した新型インフルエンザウイルスによるパンデミック以降、抗インフルエンザウイルス薬の供給量は徐々に増加しており、図 1 に示すように 2017/18 年シーズンにおいて初めて 2009/10 年シーズンの供給量を上回ると予想される。これはこの数年にわたってインフルエンザが広く流行していることが一因であり、特に 2017/18 年シーズンにおいては A 型および B 型のウイルスによる流行が同時期に発生し、多くの患者が発生した。このように流行性疾患に対する治療薬は、流行時において一時的にかつ大量に使用される特徴があり、これらが環境水中に放出されることによる薬剤耐性化の助長など環境影響が懸念されている。

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、2016/17 年インフルエンザシーズンと比較し検討を行った。

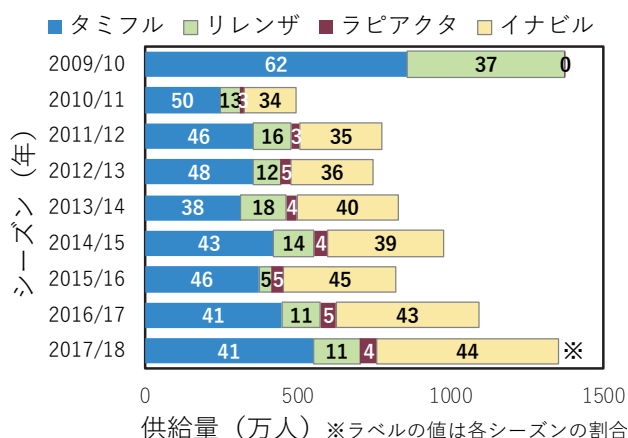
2 調査および分析方法

2.1 調査方法

試料は寝屋川の住道大橋で採取したグラブサンプルである。表 1 に示す 2017 年 12 月から 2018 年 3 月の間において 2 週おきに採取した。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適宜 OP、OC の標準物質およびラベル化体物質を添加し、標準添加法による分析とした。なお、各標準物質は TRC 製を用いた。固相抽出による濃縮には、固相として Waters 製 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。固相をメタノールおよび 2%ギ酸含有精製水 10mL でコンディショニングを行った後、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 (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。なお溶出の際は、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

図 1 抗インフルエンザウイルス薬の供給量¹⁾

※2017/18 年シーズンは 2 月までの総量より算出

表 1 試料採取日と OP および OC 濃度

採取日 (測定週)	OP 濃度 (ng/L)	OC 濃度 (ng/L)
12 月 21 日 (51)	50	78
1 月 4 日 (1)	76	170
1 月 16 日 (3)	80	194
2 月 3 日 (5)	170	423
2 月 15 日 (7)	216	527
2 月 27 日 (9)	151	331
3 月 13 日 (11)	97	142

キーワード タミフル、タミフル代謝物、インフルエンザ、薬剤耐性化、PPCPs、モニタリング

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 0.5mL まで濃縮後、メタノールで 1ml に定容し分析試料とした。

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 を使い、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

表 1 は、2017/18 年シーズンにおける OP および OC 濃度を示している。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 527ng/L であった。また、2016/17 年シーズンの OP および OC の最高濃度は 216ng/L および 617ng/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。

図 2 および図 3 は、2017/18 年および 2016/17 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。2017/18 年シーズンにおける流行指数は最高で 45 と過去 5 年間で最も高い値を示し、インフルエンザが広く流行していたといえる。また流行は 1 月末にピークがあり、昨シーズンとはほぼ同時期に発生していた。OP および OC 濃度は、今シーズンにおいて第 7 週、昨シーズンにおいて第 6 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おおよそ 2 週間の遅れを伴って同様の挙動となった。流行の程度に差はあるもののこれら 2 シーズンの流行時期が一致した際に OP および OC 濃度も同じ挙動を示したことから、これらの治療薬はヒト由来であり、下水を経て河川に放出されるまでに要する時間が一定であり予測が可能であると考えられる。

表 2 のようにタミフルの総用量は他の治療薬と比べて多く、環境負荷が高い。このため、タミフル以外の治療薬を選択することによって環境負荷の低減が期待できる。

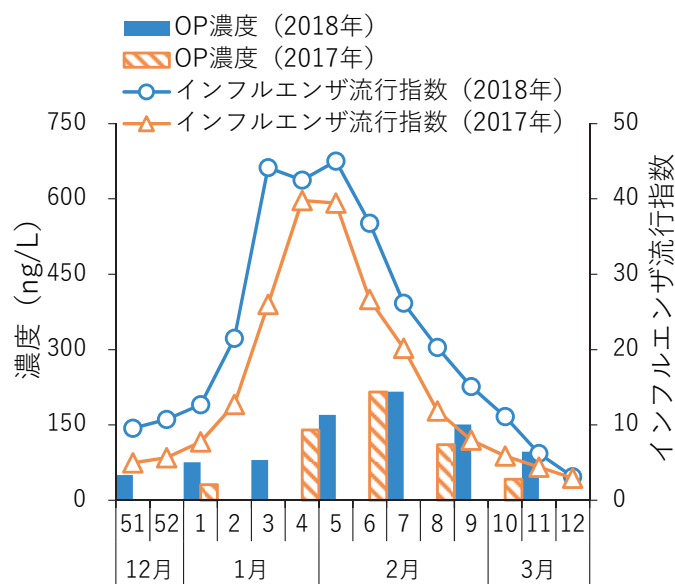


図 2 2017/18 年および 2016/17 年インフルエンザシーズンにおける OP 濃度とインフルエンザ流行指数²⁾

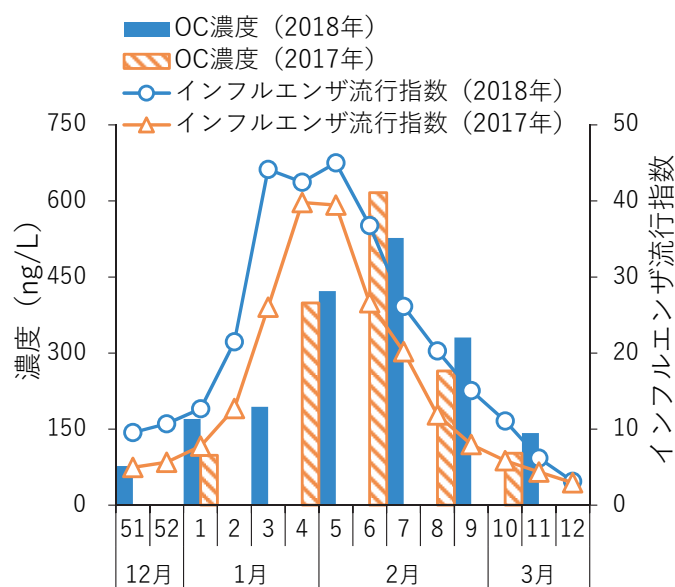


図 3 2017/18 年および 2016/17 年インフルエンザシーズンにおける OC 濃度とインフルエンザ流行指数²⁾

表 2 抗インフルエンザウイルス薬の総用量

薬品名	用法	用量 (1 日)	服用 期間	総用量
タミフル	経口投与	150 mg	5 日間	750mg
リレンザ	吸引投与	20 mg	5 日間	100mg
ラピアクタ	点滴注射	300 mg	1 回	300mg
イナビル	吸引投与	40 mg	1 回	40 mg

※それぞれ成人 1 人当たり

【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」、2009-2018

【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。