

(51) 河川環境中の医薬品の 分解速度に影響をおよぼす因子

畠崎 正力¹・浦瀬 太郎^{1*}

¹東京工科大学大学院バイオ情報メディア研究科バイオニクス専攻

(〒192-0982東京都八王子市片倉町1404-1)

* E-mail: urase@bs.teu.ac.jp

環境排出後の医薬品の分解挙動を検討するために3つの異なる河川水を用いて、初期濃度、アンモニアの添加の有無、活性汚泥の接種の有無などの条件を変化させて、10種類の医薬品の分解試験を行った。ケトプロフェン、ナプロキセンは10 μ g/Lの初期条件では、より低濃度の条件よりも医薬品残存率の低下が速くなり、分解菌による分解にはある程度の濃度が必要と考えられた。イブプロフェンは、汚濁の比較的進んだ河川水や清浄な河川水に活性汚泥を添加した河川水では分解が進んだが、清浄な河川水中では、28日程度の時間ではほとんど分解されなかった。クロフィブリック酸、ジクロフェナク、カルバマゼピンなどは、アンモニアの添加により硝化による共代謝を促進しても分解が進まなかった。

Key Words : Pharmaceuticals, degradation, co-metabolism, river environment.

1. はじめに

環境中の医薬品の問題に関心が集まっており、浄水処理や下水処理プロセスでの除去、環境中での挙動などに関して、多くの研究がおこなわれてきている¹⁾。多くの医薬品が、親水性の性質を持ち、活性汚泥への吸着性が低く²⁾、また、生物による分解の遅い医薬品が多いことから、代表的な下水処理プロセスでは、十分に除去されず³⁾、環境中に排出されていることが明らかになっている⁴⁾。

医薬品の環境中での挙動には、底質や懸濁物質への吸着、加水分解や光分解など非生物学的な化学反応、微生物による分解、動植物による摂取などが考えられる。これらのうち、微生物による分解は通常の河川環境において重要な微量物質の消失過程であると考えられる。微生物分解については、我が国でのこれらの医薬品の環境中の濃度は、最大でも化合物ごとでは数 μ g/Lの低濃度であり⁵⁾、医薬品を生育のための基質として利用する微生物がこれらの医薬品の分解に大きく寄与しているかについては、確証がなく、より一般的な微生物が他の基質を分解する過程で、医薬品を共代謝している可能性がある。活性汚泥系においては、栄養塩を除去する活性汚泥法にお

いて通常の活性汚泥法よりも高い医薬品除去率が得られているが⁷⁾、これは、よく知られた長SRTによる効果⁸⁾以外に、硝化菌の共代謝による可能性も示唆される⁹⁾。

これまで蓄積されている医薬品の微生物分解の知見は、かなりの部分が活性汚泥で得られた知見であり、活性汚泥で生じている現象と水道水源となる様な貧栄養の河川で生じている現象は、大きく異なる可能性がある。排出された医薬品の微生物分解には、医薬品の濃度、他の分解されやすい基質の濃度、分解に寄与する微生物の存在の有無などの様々な要因が関わっていると考えられる。我が国の河川水中の微生物群集を用いた医薬品の分解に関する研究は、いくつかあるが^{10,11)}、河川の微生物群集の違いが分解する物質にどのような差をもたらすかについてや、河川水に医薬品を添加した実験結果をどのように解釈するかには、議論の余地がある。河川での医薬品の分解に関する知見は、河川や貯水池などでの微量物質の挙動の予測にとどまらず、河川の自浄作用と生物学的廃水処理の微量物質分解に対する同等性あるいは補完性を考える材料となる。河川での微量物質分解に対する影響要因を明らかにすることは、上水道の取水地点、下水処理水の放流地点の選定を含んだ、都市、および、その水源の山村を含めた水循環システムの設計思想を左右する。

そこで、本研究では、様々な環境条件の河川での医薬品の分解に影響を与える因子を明らかにするために、医薬品初期濃度の影響、異なる河川水を用いた場合の分解の差異、河川水に活性汚泥を植種した場合の分解率への影響、硝化の際の共代謝を促進するためのアンモニア添加の影響を調べ、河川環境中での医薬品の分解に影響を与える因子について明らかにすることを目指した。

2. 実験方法

(1) 河川試料の採取

BODの年間平均値が1 mg/L程度の生物分解が可能な有機物を多く含まない河川水の例として、多摩川立日橋付近の河川水と谷地川小宮付近の河川水、BODが4 mg/L程度の汚染の見られる河川水の例として綾瀬川蒲生大橋付近の河川水を採取した。多摩川立日橋の試料は、約2 km上流の八王子処理場と多摩川上流処理場からの下水処理水の影響を強く受ける地点の試料である。綾瀬川については、2度の採水を行った。試料採取日の電気伝導率、水温の実測値と、その地点、もしくは、直近の地点の公共用水域水質測定結果のBOD、アンモニア性窒素、電気伝導率の年間平均値を表-1に示した。試料の採水は雨天を避け、流量の比較的小さい流況の日を選定した。綾瀬川の2回目採水試料と矢地川での採取試料の電気伝導率は、公共用水域水質測定結果のその地点の年度平均値とほぼ同じであり、年間の平均的な水質試料を採取したものと考えられる。綾瀬川の1回目試料は、やや電気伝導率が年間平均値より小さく、当該地点では、電気伝導率が低い試料は、BODやアンモニア性窒素濃度も低い傾向があることから、採取試料のBODやアンモニア性窒素濃度も年間平均値よりやや低かった可能性がある。日

表-1 実験に用いた河川水の採水地点、採水日、水質

河川名	多摩川	谷地川	綾瀬川	
採取地点	立日橋	新日向橋	蒲生大橋	
			1回目	2回目
採取日	2009/11/5	2009/10/1	2009/12/10	2010/4/9
電気伝導率 (mS/m)	67.6	24.8	36.8	47.7
	-*	28.7*	47.6*	
水温(℃)	16.4	22.8	10.8	14.7
BOD(mg/L)	0.95*	0.88*	4.1*	
アンモニア性窒素(mg/L)	0.048*	0.028*	0.94*	

*: 2009年4月から2010年3月の公共用水域測定データ年度平均値で、採水地点直近の多摩川日野橋、綾瀬川槐戸橋、谷地川下田橋のものを引用した。綾瀬川のデータは国土交通省江戸川河川事務所HP(<http://www.ktr.mlit.go.jp/edogawa/saigai/suisisu/>)、多摩川・谷地川は東京都環境局HP(<http://www2.kankyometro.tokyo.jp/kansu/mizu/sokutei/sokuteikaku/h21csv.htm>)によった。

野橋地点では公共用水域の水質データに電気伝導率が含まれないが、この地点の水質データは年間を通してBODで0.5~1.5 mg/L、アンモニア性窒素で0.01~0.09 mg/Lと狭い範囲の値を示しており、雨天時の影響の小さい日に採水した本試料の水質は、この範囲内であったことが推定される。

(2) 河川水を用いた分解実験

用意した河川水試料は、河川水そのままのものと、加水分解など非生物的な分解を考慮するため、オートクレーブ処理した河川水の両方を用意した。さらに、多摩川、谷地川、1回目の綾瀬川の試料では、硝化による共代謝の促進による分解への影響を調べるため、河川水にアンモニア性窒素として5 mg/L~20 mg/L添加したものを用意した。さらに、多摩川の試料では、河川水に大学廃水処理施設(トイレ、厨房廃水の他、理科系学部の廃水进行处理する)より採取したMLSS 4,000 mg/Lの活性汚泥を2 mL/Lの割合で添加したものについても、実験を行った。この活性汚泥処理施設は、押し出し流れを採用しており、負荷が低い時期には硝化が生じ、一部の送気量が絞られることによって、脱窒が生じる。汚泥を採取した時期は、負荷が高い時期で、流出水中にアンモニア性窒素が約10 mg/L残存しており、約2 mg/Lの硝酸性窒素が検出される状態であった。多摩川河川水は、BODが1 mg/Lと低く、低栄養状態に適応した微生物のみが存在し、また、塩素処理された下水処理水の影響を受けて微生物群集が貧弱な状態であることが懸念されたため、山間部の集落の側溝などの比較的汚濁が認められる微生物群集を再現する意味で、廃水処理施設からの活性汚泥を加える影響を調べた。

分解実験では、あらかじめ、表-2に示した対象10種類の医薬品を混合したメタノール溶液を作成し、設定初期濃度となる量だけ褐色瓶に添加後、乾固させた後、河川水試料を加え、溶解させた。さらに、アニリンは、修正OECDスクリーニング試験や修正MITI試験などの生分解性試験において基準物質として用いられる¹⁰⁾ことから、アニリン水溶液を10 µg/Lとなるように添加した。また、硝化を促進させた場合にpHの低下とそれに伴う酸性医薬品の分解や吸着が懸念されることから、試験期間中の試料のpHを維持するためにアンモニアの添加の有無にかかわらず、0.2Mリン酸緩衝液pH=7を1 mL/L添加した。分解実験の初期医薬品添加濃度は10 µg/Lとしたが、2回目の綾瀬川試料については、環境中における医薬品の分解への初期濃度依存性を検討するために、河川水試料に医薬品を添加せずに元来その河川水に含まれている医薬品での試験と医薬品添加濃度を0.1 µg/L、1 µg/L、10 µg/Lとしたものの試験を行った。

表-2 対象医薬品の略称および物理化学的性質¹²⁾¹³⁾

番号	化合物名	略称	分子量	LogK _{ow}	pKa
1	クロフィブリック酸	CA	214.65	2.57	3
2	イブプロフェン	IBP	206.29	3.97	4.91
3	ゲムフィブロジル	GFZ	250.34	4.77	N/A
4	ケトプロフェン	KEP	254.29	3.12	4.45
5	ジクロフェナク	DCF	296.16	4.51	4.15
6	フェノプロフェン	FEP	242.28	3.9	4.5
7	ナプロキセン	NPX	230.27	3.18	4.15
8	インドメタシン	IDM	357.8	4.27	4.5
9	カルバマゼピン	CBZ	236.28	2.45	-
10	プロピフェナゾン	PPZ	230.31	1.94	-

試料の量は、分析に要する試料の量の関係から、初期医薬品濃度が1 µg/L、10 µg/Lの場合1 Lで、初期医薬品濃度が0.1 µg/L、あるいは、医薬品を添加しなかった場合には、5 Lとし、1ケース1試料だけ作成した。分解実験の期間、試料瓶には通気栓をしてスターラーで攪拌しながら暗所20℃で保存した。最初の24時間は医薬品の溶解に要する時間と考え、24時間後の残存率を確認の上、各医薬品およびアニリンの濃度変化を1日目(24時間後)から28日目まで、1日目、7日目、14日目、28日目に調べた。また、それぞれの日のアンモニア性窒素と硝酸・亜硝酸性窒素の濃度を試験紙(アクアチェック、シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス社)で簡易測定した。pHについても試験紙で6～7の範囲にあることをそれぞれの採水時に確認した。実際の河川の流下時間に比較すると長時間での試験条件になるが、このサンプリング間隔で分解が追えなくなるほど急速な分解が生じるケースが今回の対象医薬品では稀であることと、下水処理水の直接再利用に抵抗感がある場合でも、貯水池や滞水層である程度の時間をとることが、抵抗感を緩和することから、医薬品を含む河川水が長期滞水した場合を想定する意義があると考えた。

対象医薬品は、抗炎症鎮痛剤(IBP, FEP, KEP, NPX, DCF, IDM, PPZ)、高脂血症治療薬およびその代謝物(CA, GFZ)、抗てんかん剤(CBZ)などで、我が国での使用量やこれまでの水道水源での検出状況から監視の優先順位が高いとされる医薬品のうち、GC/MSでの同時分析が可能であるものを選定した。GFZについては、我が国で発売されておらず、監視の優先順位が高いとはされないが、同時分析可能な医薬品の中で、log K_{ow}が大きく、pKaの報告がないので、その物理化学的性質から挙動に差がある可能性があると考えて選定した。表-2中で番号1～8のものは、中性のpH領域でイオンとなるもので、番号9,10のものは、イオン化しないものである。

(3) 対象医薬品およびアニリンの分析方法

河川底泥、あるいは、河川水中の懸濁物質への医薬品の吸着係数K_dは、今回用いた医薬品の中で比較的吸着し易いと考えられるIDMでも、最大の条件で30 L/kgであり¹¹⁾¹⁶⁾、イオン化しない医薬品のCBZ, PPZについても300 L/kgを超えて報告されている例は見当たらない。試料のSS濃度は、もっとも多くSSを含む綾瀬川の場合でも40 mg/Lであり、K_d: 300 L/kg, SS 40 mg/Lの最大限吸着する場合で考えても、懸濁態で存在する医薬品量は全量の1.2%以下にしかない。そのため、粒子吸着態からの特段の抽出操作は行わなかった。

医薬品の定量は、既報¹⁵⁾に従い、初期濃度が10 µg/L、あるいは、1 µg/Lの試料では100 mL、初期濃度をより低濃度に設定した試料、もしくは、医薬品を実験期間に添加しなかった試料では、1 Lの試料水から抽出することとし、試料のpHを2に調整した後、C18 カートリッジに通水し固相抽出をおこなった。

固相抽出した固相からはメタノールで溶出し、PFBBRによる誘導体化の後、GC/MS(GC-2010およびMS-Parvum2, 島津製作所)で定量した。誘導体化の必要のないPPZとCBZについても、同じクロマトグラム上で定量した。CBZは、GC測定ではCBZの一定割合がIminostilbeneと考えられる熱分解生成物に変化することが報告されており¹⁷⁾、この物質を同時に測定し、両者の和をCBZ定量値とした。定量の際の内標準として非イオン性のPPZとCBZに対してchrysene-d12を、イオン性の医薬品に対して2,3-dichlorophenoxyacetic acidを用いた。アニリンの定量は、アルカリ性条件下でのPDMS(ポリジメチルシロキサン)ファイバーによるマイクロ固相抽出の後、GC/MSで行った。アニリンの定量の際の内標準としては、重水素化アニリンを用いた。医薬品の検出限界は純水を試料とした固相抽出—誘導体化試料のノイズピーク、もしくは、コンタミネーションピークによるGC/MS平均測定値を検出限界とし、その3倍を定量限界とした。

(4) 残存率の計算方法

標準液との比較により分解実験開始24時間後(1日目)の試料中の医薬品濃度を求め、この濃度を試料に添加できた濃度とし、各測定日の濃度をこの1日目の濃度で除した値を各測定日の残存率とした。医薬品濃度の設定値に対して、各試料水に添加・乾固し、瓶から溶解し、実際に測定された濃度の比率を表-3に示す。綾瀬川試料のIDMとDCF、多摩川試料のCBZ, PPZを除いて80～139%であり、医薬品のメタノール溶液を添加、乾固し、河川水で溶解する方法によって、溶媒を持ちこむことなく、ほぼ定量的に医薬品を河川水に添加できたと考えられる。綾瀬川試料のIDM, DCFに関しては、何らかの理由で設

表-3 各実験での医薬品の設定濃度に対する1日後の濃度の割合(%)

	綾瀬川1	綾瀬川2	多摩川	谷地川
CA	105	81	119	100
IBP	125	85	111	100
GFZ	80	81	125	94
KEP	106	94	139	117
DCF	8	58	119	107
FEP	100	89	135	110
NPX	92	73	134	110
IDM	69	62	133	99
CBZ	119	108	189	129
PPZ	109	98	168	117

定値に対する1日後の測定値が低く、しかも瓶によって安定しなかった。特に、IDMについては後で述べるようにオートクレープ試料でも時間経過に伴う濃度低下が認められた。一方、DCFについては、1日後以降のオートクレープ試料の濃度は安定していた。綾瀬川試料では、IDM、DCFが試料容器の壁面から溶解し難いか、添加後24時間での綾瀬川試料に特異的な何らかの分解を生じた可能性がある。多摩川試料のCBZ、PPZについて100%を大きく超える添加率となったのは、CBZ、PPZとこれらの濃度を補正するchrysene-d12との間で、多摩川試料の場合に回収率が異なるためと考えられる。

分解実験の途中で、残存率が計算上、120%を超えたものに関しては図中では、120%の位置にプロットを打って具体的値を()内の数字で表示した。また、本研究では、医薬品の代謝物を測定していないため、分解とは初発の化合物の残存率の低下のことを指しており、無機化を指していない。

3. 結果と考察

(1) 初期濃度を変化させた場合の残存率の時間変化

表-4には実験で使用した綾瀬川2回目採水の河川水の中にもともと含まれる医薬品濃度の測定値を示した。これらの濃度は、おおむね、これまで報告されているわが国の下水処理水中の濃度¹⁰⁾の数分の1で、綾瀬川の水質としては、妥当なものであると考えられるが、ほとんどの報告で常に検出されているCBZが本研究では定量できなかった。CBZが定量できなかった理由は、綾瀬川試料を測定した場合に、近接して妨害ピークが存在するため、10 ng/L以下の測定ができなかったためである。

図-1に2回目採水の綾瀬川河川水に異なる濃度で医薬品を添加した場合の分解実験結果を示す。実験結果のうち、各医薬品のオートクレープ処理をした試料ではIDMを除いて28日後の残存率は約80%以上であり、非生物的

表-4 綾瀬川の2回目採水試料に含まれている医薬品濃度

医薬品名	濃度(ng/L)	汚水での定量限界(ng/L)
CA	7.6	0.36
IBP	19	5.1
GFZ	定量限界以下	28
KEP	28	6.3
DCF	4.3	0.78
FEP	12	4.1
NPX	5.6	0.5
IDM	19	2.5
CBZ	*	5.8
PPZ	2.1	0.57

*:妨害ピークが存在により定量不可

な加水分解などの反応による医薬品の濃度低下は本研究では無視し得ることが確かめられた。IDMでは28日後で初期濃度の20%近くまで濃度の減少が見られた。これは、ガラス瓶への吸着、あるいは加水分解などの非生物的作用と考えられる。

CBZ、GFZ、CA、DCF、PPZは、添加したどの濃度でも濃度の低減が見られなかった。CBZの14日目の濃度の減少は前後の分析値の傾向から何らかの分析上の問題と考えられた。また、DCF、PPZについて医薬品を添加していない河川水の試料では28日後にDCFが60%程度まで、PPZは定量限界付近にまで減少していたが、これは定量限界付近の極微量な濃度のデータであるため、実際にPPZが分解されたかは明確ではない。

対象とした医薬品の中で最も濃度の減少が速かったのがIBPであった。IBP、KEP、NPXは添加量が最も多い10 µg/Lの試料で残存率が早期に低減し、添加する濃度が低くなるにつれて医薬品の残存率の低下が遅くなった。IBP、KEP、NPXが本実験での最大添加濃度10 µg/Lの試料において最も分解が生じた理由としては、これらの物質の分解菌が分解活性を生じるのにある程度の濃度が必要のためと考えられる。Quintana らは、10 mg/Lの高濃度でKEP、NPX、IBPを活性汚泥に添加すると、当該医薬品の分解菌によると考えられる濃度減少がみられるが、低濃度では共代謝によるのみゆっくりとした濃度減少が生じ、IBPは分解するが、KEPの分解はほとんど進まず、NPXの分解もかなり遅いと報告しており¹⁰⁾、本研究での綾瀬川試料での医薬品の分解における濃度依存性と同じ結果を得ている。本研究においても、より低濃度条件である1 µg/L、あるいは、0.1 µg/Lでは、分解菌による分解が進まず、共代謝によって、ゆっくりとした分解のみが生じたことが推測される。

このように、高濃度での分解試験では、低濃度での分解試験で得られるよりも高い分解率が得られる場合があ

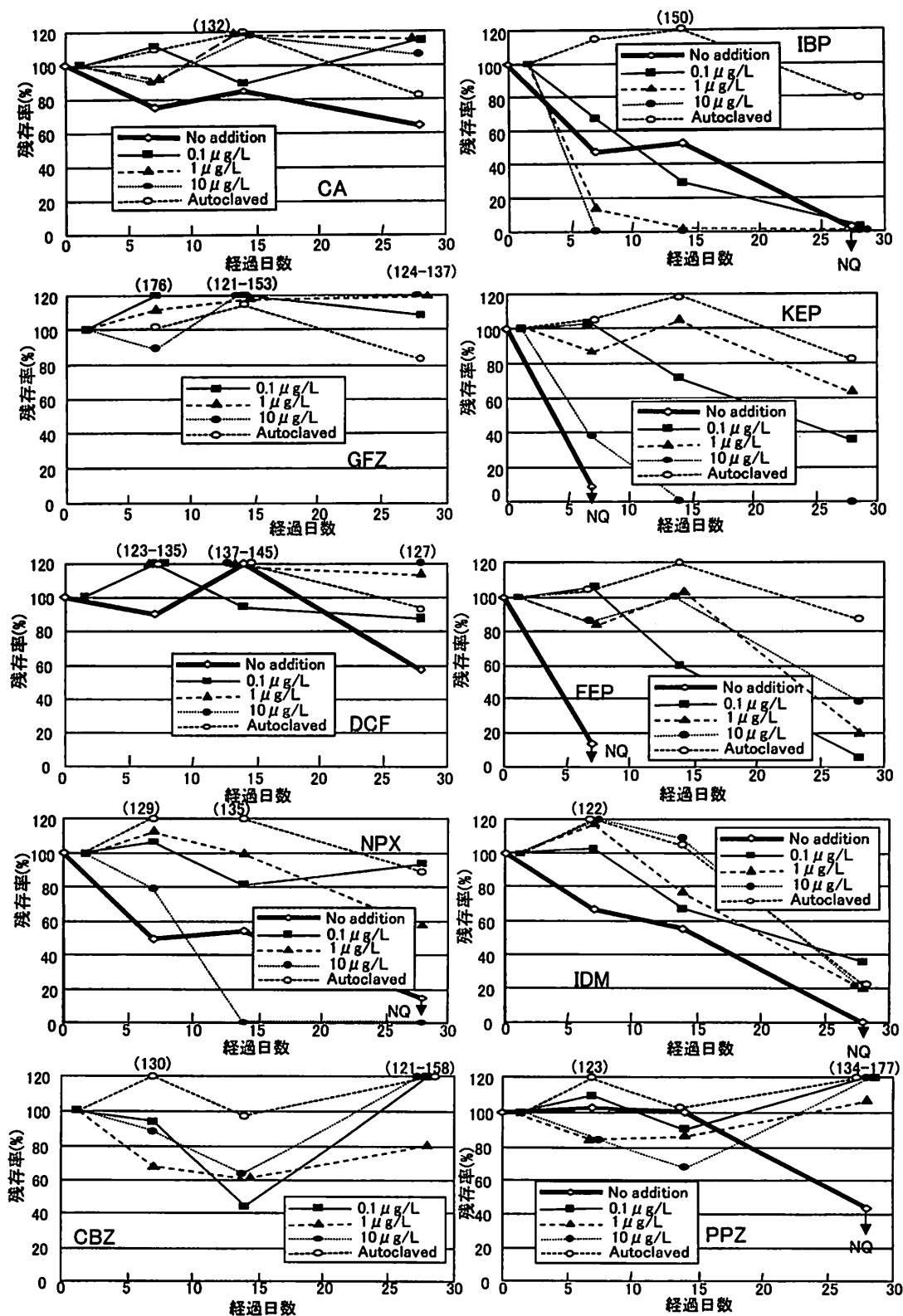


図-1 綾瀬川河川水中での異なる初期濃度での医薬品の分解実験での濃度変化 (NQ: 定量限界以下)

り、10 $\mu\text{g/L}$ 程度の初期濃度での試験は、分解に関わる微生物の当該環境での存在の有無を確認する試験として一定の役割が期待できる。

KEP, NPXでは、河川水に含まれる医薬品のみで試験をした場合には、1 $\mu\text{g/L}$ 、あるいは、0.1 $\mu\text{g/L}$ で実験をした場合よりも分解が速くなった。NPX, KEPの分解と競合する他の物質の存在量が明らかではないが、河川水環境で共代謝のみが生じ、競合する物質が少なく、0次反応的な状況を仮定できれば、低濃度で医薬品が存在した方が、分解量は同じでも分解率が高く評価されるため、このように低濃度の方が分解速度が速くなることを説明できる。ただ、当該物質濃度が極めて低濃度になれば、0次反応的な状況を仮定することには無理がある。より厳密な議論のためには、医薬品の分解で競合する物質の濃度や医薬品の濃度を变化させた実験が必要となる。

FEPは濃度が低い条件で残存率の低下が速くなり、IBPとは逆の挙動を示した。濃度が高い条件では、14日目から28日目で濃度の低下がはじまり、この期間に分解活性が誘導された可能性がある。濃度が高い場合に、分解が開始されるまで、時間を要し、分解が開始すると急激に濃度が低減する現象は、微量物質の分解で比較的頻繁に観察される²⁰⁾。河川水を用いた医薬品の分解実験でも、河川水に医薬品を添加した場合には、このような分解が開始するまでのラグタイムが観察される¹¹⁾¹⁶⁾。河川水に微量物質を添加して分解実験を行った場合にラグタイム経過後に分解をし、添加せず河川に含まれる濃度で実験を行った場合に1次反応に近い分解を示す場合が、ハロ酢酸の河川中での分解でも見られている²¹⁾。

(2) 用いた河川水の差による医薬品残存率の違いおよび活性污泥添加の影響

図2に多摩川、谷地川、1回目採水の綾瀬川に医薬品10 $\mu\text{g/L}$ で添加したケースでの28日後の残存率の結果を示す。図-1に示した綾瀬川2回目採水の10 $\mu\text{g/L}$ 添加の28日目の結果と図-2の綾瀬川1回目採水の同じ条件の結果を比較すると、IBP, NPX, KEPが完全消失し、CA, GFZ, DCF, CBZ, PPZがほとんど濃度変化が見られなかった点で整合しており、採水時期の影響は小さく、分解実験の再現性は高かった。ただし、FEPが2回目の採水の試料で60%程度の分解がされたのに対して、1回目の採水の試料ではほとんど分解できなかった点は2回の実験結果で差が認められた。また、IDMが滅菌系でも濃度低下が見られることも2回の実験で同様であり、吸着、あるいは、非生物的分分解が考えられる。

分解の基準物質として添加したアニリンの28日後の残存率は、滅菌サンプルで49~65%、滅菌をしなかったサンプルでは2%~8%で、滅菌した対照サンプルに比較し

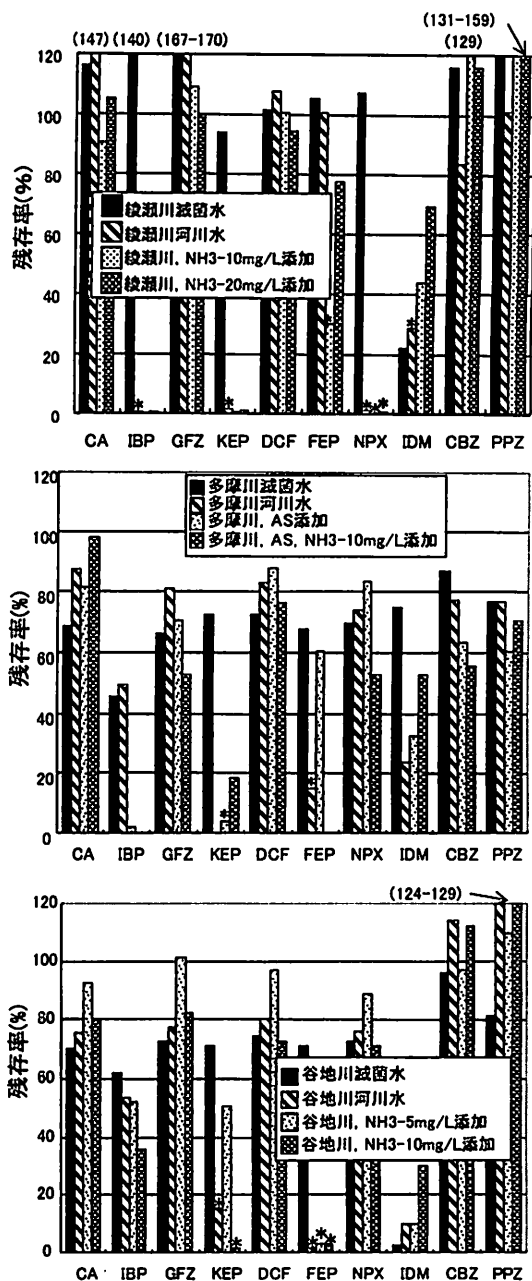


図2 各河川での10 $\mu\text{g/L}$ 添加時での28日後の残存率。図中でアスタリスク(*)を付したものは、温度減少が7日目あるいは14日目以降に開始した条件

て、十分にアニリンの分解が進んでいた。滅菌系でも35%~51%の濃度減少が見られたのは、揮発、もしくは、吸着の影響と考えられる。また、28日後のサンプルのアンモニア性窒素濃度は、すべてのケースで0.25 mg/L以下で、それに見合った硝酸の生成も確認されたことから、

28日間で、硝化は完了していた。

図-2より、対象とした医薬品のうち、CA, GFZ, DCF, CBZ, PPZは滅菌系の残存率と比較して、どの河川水を用いても濃度差が認められず、分解はほとんど生じなかった。これらの物質は、汚水の生物処理でも難分解であることが知られており^{9,10)}、活性汚泥を添加しても、これらの物質は、濃度の減少がほとんど見られなかった。また、分解は初期濃度が低い条件でも高い条件でも認められなかった。

IDM は綾瀬川と谷地川の両河川の場合で滅菌した試料で濃度の大幅な減少が見られ、ガラス瓶への吸着、あるいは加水分解などの非生物的作用による濃度減少が考えられる。IBPは汚水の生物処理では易分解とされ¹¹⁾、綾瀬川のように汚濁の進んだ河川では28日目の試料には、ほとんどIBPは残存していなかった。しかし、多摩川、あるいは、谷地川河川水での28日後の残存率は滅菌試料と比較して差がなく、生物的作用による分解はほとんど受けていないと考えられる。したがって、IBPは汚濁の進んだ状況に適応した微生物のみによる分解が見られる物質であると考えられる。このことは、汚水を分解する活性汚泥を多摩川河川水に添加した場合にIBPの分解が顕著になることによっても確かめられる。一方、この多摩川河川水に活性汚泥を添加した試料ではFEPの分解が抑制された。FEPは綾瀬川や谷地川の結果の比較や先の活性汚泥の添加の結果から考えて、汚水に存在する微生物よりも比較的清浄な環境中に存在する微生物によって分解されることが考えられる。

図-2中でアスタリスク(*)を付したケースは、分解が途中からはじまるラグタイムをともなった分解をする物質で、具体的には、14日目で80%以上残存して28日目40%以下の残存率となっているもの、あるいは、7日目80%以上残存して14日目40%以下の残存率となっているものを示した。KEPやFEPの多摩川、谷地川河川水を用いた実験での濃度減少は、こうしたラグタイムの存在する形になることが多く、10 µg/Lの医薬品の存在により、分解活性が一定時間を経過後に誘導されたと考えられる。

(3) アンモニア添加による硝化の促進の医薬品残存率への影響

図-2に示した結果のうち、綾瀬川の28日後の結果から河川水だけではFEPはほとんど分解されなかったのに対し、アンモニア性窒素を10 mg/L添加した場合に分解が促進された。また、最終残存率はほぼ0であるが、綾瀬川試料では、IBPやKEPでラグタイムを示す(*)がアンモニアの添加によって消え、アンモニアの添加により、分解実験初期から微量物質の濃度低下が見られた。多摩川

の河川水に活性汚泥とアンモニアを添加した試料では、FEPやNPXの分解がアンモニア添加によって促進された。谷地川ではIBPのケースでアンモニア添加による分解促進効果が見られた。しかし、谷地川のKEPではアンモニア性窒素濃度5 mg/Lの試料の残存率が高く、必ずしもアンモニアの添加量が多いほど分解が促進されるわけではなかった。一方、IDMについてはアンモニアを添加する量が増えるほど一貫して残存率が増加する傾向があるが、IDMはすでに述べたように滅菌系で大きく濃度が低下しており、アンモニアの添加によって生物分解の抑制効果が本実験で観察されたとは考えにくい。

アンモニアの添加実験を行ったのは、硝化が活性汚泥系では、独立栄養細菌によって、かなりの部分が担われている可能性が示唆されているためであり⁹⁾、本研究では、すでに述べたように、IBP, FEP, NPX, KEPの医薬品に対しては、アンモニアの添加によって、生物分解を促進する効果が見られる場合があった。一方、難分解性のCA, GFZ, DCF, CBZ, PPZに対しては、アンモニアの添加によって医薬品の分解が向上することは示されなかった。これは、CBZ等の難分解性の物質に対しては、分解菌による分解、共代謝の双方が不可能で、アンモニア添加による共代謝の促進は効果がないためと考えられる。

4. 結論

本研究では環境排出後の医薬品の分解挙動を検討するために3つの異なる河川水を用いて、条件をさまざまに設定し対象医薬品の分解試験を行った。本研究より得られた知見は以下のとおりである。

- 1) 分解試験において医薬品の初期濃度を0.1, 1, 10, µg/Lに変化させた場合、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセンは初期濃度が10 µg/Lの条件で、低濃度の初期条件の場合よりも医薬品残存率が低下した。これは、それぞれの物質の分解菌が当該医薬品を摂取するためには、ある程度の濃度が必要で、0.1, 1 µg/Lの低濃度の条件では、共代謝による分解のみが生じるためと考えられる。このように、高濃度での分解試験では、低濃度での分解試験で得られるよりも高い分解率が得られる場合があり、10 µg/L程度の初期濃度での試験は、分解に関わる微生物の当該環境での存在の有無を確認する試験として一定の役割が期待できる。
- 2) 医薬品の分解実験では、濃度の減少が初期には見られないが、実験開始から数週間を経て、濃度の減少が見られる場合があった。医薬品を河川水に添加して実験を行う場合には、医薬品の分解活性が誘導されるのに時間を要する場合があるためと考えられる。

- 3) 汚水の生物処理では易分解とされるイブプロフェンは、汚濁の比較的進んだ河川水や清浄な河川水に活性汚泥を添加した河川水では濃度が大幅に減少したが、清浄な河川水では、28日を経過してもほとんど濃度の減少がなかった。フェノプロフェンは、逆に、清浄な環境でより分解が進んだ。このことから、貧栄養の河川での微量物質の分解可能な医薬品は、活性汚泥系や汚染した河川で得られている分解可能な医薬品とは異なることが考えられる。
- 4) アンモニアの添加により硝化を促進することによって、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェンに対して、分解を促進する場合が見られた。しかし、クロフィブリック酸、ゲムフィブロジル、ジクロフェナク、カルバマゼピン、プロピフェナゾンでは、いずれの河川水でも、アンモニアの添加の有無や初期濃度に関わらず、分解が認められなかった。

参考文献

- 1) Temes T. A., Joss A. : Human pharmaceuticals, hormones, and fragrances, The challenge of micropollutants in urban water management, IWA Publishing, ISBN 9781843390930, 2006.
- 2) 中田典秀 : 日本における医薬品類の水環境中存在実態, 排水処理, 水生生物への毒性研究の進捗, 水環境学会誌, vol. 33(A), pp.147-151, 2010.
- 3) Temes T. A., Hermann N., Bonerz M., Knacker T., Siegrist H., Joss A. : A rapid method to measure the solid-water distribution coefficient (K_d) for pharmaceuticals and musk fragrances in sewage sludge, *Water Research*, vol. 38, pp.4075-4084, 2004.
- 4) Joss A., Zabczynski S., Gobel A., Hoffmann B., Löffler D., McArdell C. S., Temes T. A., Thomsen A., Siegrist H. : Biological degradation of pharmaceuticals in municipal wastewater treatment: Proposing a classification scheme, *Water Research*, vol.40, pp.1686-1696, 2006.
- 5) Nakada N., Tanishima T., Shinohara H., Kiri K., Takada H. : Pharmaceutical chemicals and endocrine disruptors in municipal wastewater in Tokyo and their removal during activated sludge treatment, *Water Research*, vol. 40, (2006), pp.3297-3303, 2006.
- 6) 花本征也, 杉下寛樹, 山下尚之, 田中宏明, 宝輪勲, 小西千絵 : 淀川水系における医薬品類の挙動に関する研究, 環境工学論文集, Vol. 45, pp.29-37, 2008.
- 7) Okuda T., Kobayashi Y., Nagao R., Yamashita N., Tanaka H., Tanaka S., Fujii S., Konishi C. and Houwa I. : Removal efficiency of 66 pharmaceuticals during wastewater treatment process in Japan, *Water Science & Technology*, vol. 57, no.1, pp. 65-71, 2008.
- 8) Clara M., Kreuzinger N., Strenn, B., Gans O., Kroiss H. : The solids retention time - A suitable design parameter to evaluate the capacity of wastewater treatment plants to remove micropollutants, *Water Research*, vol. 39, pp.97-106, 2005.
- 9) Tran N. H., Uruse T., Kusakabe O. : The characteristics of enriched nitrifier culture in the degradation of selected pharmaceutically active compounds, *J. of Hazardous Materials*, vol. 171, pp. 1051-1057, 2009.
- 10) Nakada N., Kiri K., Shinohara H., Harada A., Kuroda K., Takizawa S., and Takada H. : Evaluation of pharmaceuticals and personal care products as water-soluble molecular markers of sewage, *Environ. Sci. Technol.*, vol. 42, pp. 6347-6353, 2008.
- 11) Yamamoto H., Nakamura Y., Moriguchi S., Nakamura Y., Honda Y., Tamura I., Hirata Y., Hayashi A., Sekizawa J. : Persistence and partitioning of eight selected pharmaceuticals in the aquatic environment: Laboratory photolysis, biodegradation, and sorption experiments, *Water Research*, Vol. 43, pp. 351-362, 2009.
- 12) U.S. National Library of Medicine, Hazardous Substances Data Bank, TOXNET, National Library of Medicine. <http://toxnet.nlm.nih.gov/>.
- 13) Hansch C., Leo A., Hoekman D. : Exploring QSAR -Volume 2, Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. American Chemical Society, Washington, DC. ISBN 0-8412-2991-0, 1995.
- 14) 若林明子 : 化学物質と生体毒性, 社) 産業環境管理協会(丸善), ISBN 4-914953-48, pp.361-368, 2000.
- 15) 浦瀬太郎, 田中俊至 : 異なる活性汚泥による女性ホルモン類・医薬品等の除去特性, 環境工学論文集, vol. 42, pp. 347-356, 2005.
- 16) Kunkel U., Radke M. : Biodegradation of acidic pharmaceuticals in bed sediments: Insight from a laboratory experiment, *Environ. Sci. Technol.*, vol. 42, pp. 7273-7279, 2008.
- 17) Breton H., Cociglio M., Bressolle F., Peyriere H., Blayac Hillaire-Buys D. : Liquid chromatography-electrospray mass spectrometry determination of carbamazepine, oxcarbazepine and eight of their metabolites in human plasma, *Journal of Chromatography B*, 828, 80-90, 2005.
- 18) 成宮正倫, 奥田隆, 中田典秀, 山下尚之, 田中宏明, 佐藤和志, 末岡峯数, 大岩俊雄 : 下水処理過程における医薬品類の存在実態と挙動, 環境工学論文集, Vol. 46, pp.175-185.
- 19) Quintana J. B., Weiss S., Reemtsma T. : Pathways and metabolites of microbial degradation of selected acidic pharmaceutical and their occurrence in municipal wastewater treated by a membrane bioreactor, *Water Research*, vol. 39, pp. 2654-2664, 2005.
- 20) Torang L., Nyholm N., Albrechtsen H.J., Shifts in biodegradation kinetics of the herbicides MCPP and 2,4-D at low concentrations in aerobic aquifer materials, *Environ. Sci. Technol.*, vol. 37, pp. 3095-3103, 2003.
- 21) 浦瀬太郎, 名本伸介 : ハロ酢酸の下水処理水放流域での分解速度, 土木学会年次学術講演会, vol. 58, VII-218, 2003.

(2010.5.21受付)

Factors affecting degradation of pharmaceuticals in river environment

Syoriki UNEZAKI¹, Taro URASE¹

¹Dept. of Bioscience and Biotechnology, Tokyo University of Technology

Biological degradation of 10 pharmaceuticals in water samples taken from 3 different rivers was studied with different initial pharmaceutical concentrations under different conditions. Ketoprofen and Naproxen showed increased reduction ratio of pharmaceutical concentration with initial concentration of 10 µg/L, which is the highest concentration among the conditions in this study, probably due to the induced degradation activity caused by the exposure to the pharmaceuticals, while slower degradation possibly by co-metabolism was found at the conditions of lower initial concentration. Ibuprofen was degraded only in the water samples taken from a polluted environment or at the condition of activated sludge seeding and no significant degradation was observed in water samples taken from unpolluted environments during 28 days experimental period, while the degradation of fenoprofen was promoted in the water samples from unpolluted environments. Higher degradation of some pharmaceuticals was found when nitrification was promoted. No significant degradation was found for clofibrate, diclofenac, propyphenazon, and carbamazepine at any conditions tested in this study.