

機関番号：12605

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007～2010

課題番号：19310039

研究課題名（和文）医薬品・抗生物質の沿岸海域における分布・動態と生物影響

研究課題名（英文）Distribution, behavior, and biological effects of pharmaceuticals and antibiotics in coastal marine environments

研究代表者

高田秀重（TAKADA HIDESHIGE）

東京農工大学・大学院農学研究院・教授

研究者番号：70187970

研究成果の概要（和文）：

沿岸水域における医薬品・抗生物質の動態に関して東京湾を主なフィールドとして研究を行い、以下の知見を得た。1）河口域においてサルファ剤およびマクロライド系抗生物質の一部は分解・除去を受けず沿岸域へと運ばれ、さらに沿岸水域を数十 km に渡り輸送され、外洋へ至っていることが示された。2）合流式下水処理区の沿岸域では雨天時越流下水により医薬品が負荷され、トリクロサンやトリクロカルバンのように疎水性の大きな成分は放流口周辺を中心に東京湾に堆積していた。東京湾のいくつかの地点で、堆積物からのトリクロサン、トリクロカルバンの溶出による水棲生物への影響が懸念された。医薬品・抗生物質による汚染は日本だけでなく熱帯アジア水域でも広がっていることが示された。

研究成果の概要（英文）：

Behaviors of pharmaceuticals and antibiotics were studied in Tokyo Bay. Sulfonamides and macrolides showed conservative behaviors in an estuary. They were transported toward mouth of Tokyo Bay for a long distance with half distance of ~ 40 km and some of them reached to the open ocean. Pharmaceuticals were supplied to coastal environments via combined sewer overflow. Hydrophobic pharmaceuticals such as triclosan and triclocarban were accumulated in bottom sediments of Tokyo Bay. Similar degree of contamination by the pharmaceuticals and antibiotics were demonstrated also in tropical Asian waters.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
19 年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
20 年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
21 年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
22 年度	3,200,000	960,000	4,160,000
年度			
総計	15,300,000	4,590,000	19,890,000

研究分野：環境化学

科研費の分科・細目：環境学・放射線・化学物質影響科学

キーワード：河口域、雨天時越流下水、トリクロサン、メチルトリクロサン、トリクロカルバン、堆積物、歴史変遷、サルファメトキサゾール

## 1. 研究開始当初の背景

1990年代後半以降、多種の医薬品・抗生物質が下水から検出され、その中のいくつかの化合物が下水処理場での処理で除去されずに河川に流入していることが明らかにされてきた。河川における医薬品・抗生物質の動態研究からいくつかの医薬品・抗生物質の水環境中での安定性が示唆され、沿岸海域への医薬品・抗生物質の広がりが懸念された。しかし、沿岸海域における医薬品・抗生物質の分布、さらに生態影響はほとんど明らかにされていない。

## 2. 研究の目的

本研究では東京湾を主なフィールドにして河口沿岸域における医薬品・抗生物質の分布・動態を明らかにすることを目的とした。また、これらの医薬品・抗生物質の分布に基づき、医薬品・抗生物質の生物影響を評価した。

## 3. 研究の方法

本研究は1) 河口域における医薬品・抗生物質の動態把握、2) 都市沿岸水域における雨天時越流水からの医薬品・抗生物質の負荷の把握、3) 沿岸域における医薬品・抗生物質の輸送拡散過程の把握、4) 医薬品・抗生物質の堆積物への蓄積、5) 堆積物中の医薬品・抗生物質の生物影響評価、の5つ部分から構成される。以下、それぞれの部分について方法を記す。

(1) 河口域における医薬品・抗生物質の動態把握：多摩川河口の淡水側から東京湾に向けて塩分勾配に沿って2-3パーミル刻みで12測点を設定し、表層水を採取し、水中の合成医薬品13種と抗生物質12種(サルファ剤8成分、マクロライド系抗生物質4成分)を分析した。観測は春、夏、冬の3回行った。Mixing diagramを描いて対象成分の河口域における保存性と除去について解析を行った。

(2) 雨天時越流水からの医薬品・抗生物質の負荷の把握：東京湾沿岸12地点において、雨天時(大雨翌日)3回、平水時(0mm/日が20日以上続いた日)1回表面海水の採水を行った。試料はろ過後、ろ液を固相抽出し、シリカゲルクロマトグラフィーにより分画・精製し、一部の成分については誘導体化を行った後、合成医薬品13成分をGC-MSで同定・定量した。同様にサルファ剤、マクロライド等の抗生物質も高速液体クロマトグラフータンデム質量分析計(LC-MS/MS)で測定した。

(3) 沿岸域における医薬品・抗生物質の輸送拡散過程の把握：東京湾全域9地点の表層水と底層水を冬季および夏季に採水した。

試水は固相抽出後、高速液体クロマトグラフータンデム質量分析計で分析した。

(4) 医薬品・抗生物質の堆積物への蓄積：比較的疎水性が高い殺菌剤の一種のTriclosan (TCS)に注目して、TCSと類縁物質の分析と解析を行った。まず、TCSと共に使用されることの多い殺菌剤成分であるTriclocarban (TCC)とTCSの代謝産物であるMethyl-triclosan (MTCS)の分析方法を確立し、東京湾堆積物中の平面および鉛直分布を解析した。

(5) 堆積物中の医薬品・抗生物質の生物影響評価：まず、堆積物から間隙水・直上水への医薬品の溶出濃度を推定するため、堆積物と溶存相の間での医薬品の分配係数を求めた。次に東京湾および熱帯アジア水域の堆積物中の医薬品濃度を実測し、分配係数から間隙水・直上水中濃度を予測し、それを予測影響濃度と比較した。

## 4. 研究成果

(1) 河口域における医薬品・抗生物質の動態把握

合成医薬品については、かゆみ止めの皮膚薬 crotamiton が3回の観測全てにおいて保存的に挙動した。この結果は crotamiton が河口域で保存的に挙動する(すなわち除去を受けない)ことを示しており、crotamiton の都市排水のマーカーとしての有用性が示された。一方で、ketoprofene, naproxene, triclosan, thymol, trimethoprym 等については河口域での除去が観測され、光分解、微生物分解、吸着・沈降・堆積などの除去過程によるものと解釈された。

抗生物質については、sulfamethoxazole, clarithromycin, roxithromycin 等の多くの成分は、保存的な挙動をとった。

(2) 都市沿岸水域における雨天時越流水からの医薬品・抗生物質の負荷の把握

海水や雨水による希釈に係わらず越流の寄与を評価するために、保存的に振舞う成分と除去率の高い合成医薬品成分の比を計算した。前者に crotamiton、後者に caffeine を用い、caffeine/crotamiton 比を計算した。caffeine /crotamiton 比は下水処理場放流水中で0.08-0.19、流入水中で37-61であり、流入水の値に近い比は、雨天時越流水の寄与が大きいことを意味する。平水時の caffeine/crotamiton 比は0.04 - 1.8 と下水処理水の値と同程度であった。一方、雨天時の比の範囲は0.24 - 207 であり、雨天時越流水により医薬品が沿岸域に負荷されていることが明らかになった。caffeine/crotamiton 比は地点間で異なり、

越流の寄与は地点により異なると考えられた。Cn. 17, Cn. 22 などポンプ所に近い地点ではこの比は平水時より3桁高く流入水の範囲にあったことから、雨天時越流水の寄与を強く受けていることが示唆された(図1)。一方、Cn. 14, Cn. 15 など分流式下水処理区の地点では雨天時と平水時で比がほぼ変わらず、越流の寄与はなかったことが示唆された(図1)。近傍の下水処理場が、分流式下水道を採用している為と考えられた。下水処理場流入水、放流水および各地点の

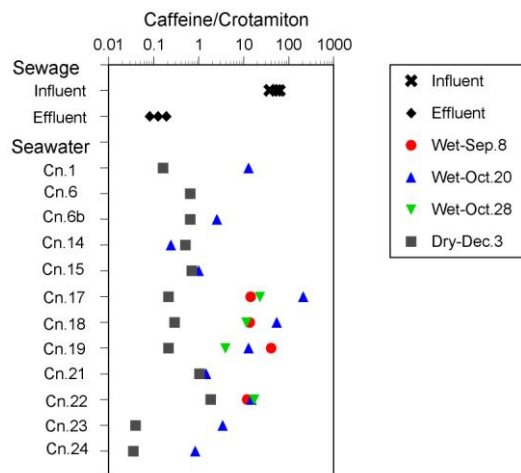


図1.雨天時および晴天時の東京湾岸海水中および下水流入水と二次処理水中のCaffeine/crotamiton比

caffeine/crotamiton比から医薬品の負荷源としての雨天時越流水の寄与率を求めた。この結果、ポンプ所の周辺では、雨天時越流水の寄与率が20-55%と計算された。

抗生物質についても同様の起源推定指標の使用を試みた。しかし、抗生物質の使用量の季節変化が大きいため、雨天時と平水時試料の季節を揃えないと、雨天時越流の寄与を正確に見積ることが難しいことがわかった。

### (3) 沿岸域における医薬品・抗生物質の輸送拡散過程の把握

抗生物質が広く東京湾海水中から検出され、検出された7種の抗生物質(sulfapyridine, sulfamethoxazole, trimethoprim, azithromycin, erythromycin-H2O, clarithromycin, roxithromycin)の表層水の合計濃度は成層期10-74ng/L、循環期16-49ng/Lであった。底層水中の濃度は成層期よりも循環期に高かった。表層水中の抗生物質濃度は湾奥から湾口に向けて減少した(図2)。半減距離は夏季に短く(4-16 km)、冬季に長く(10-65km)、光分解・微生物分解の季節変化によると考えられた。堆積物中からマクロライド系抗生物質が低濃度であるが有意に検出された。デー

タを総合して、物質収支計算を行った。いずれの抗生物質も陸域からの負荷(河川と下水

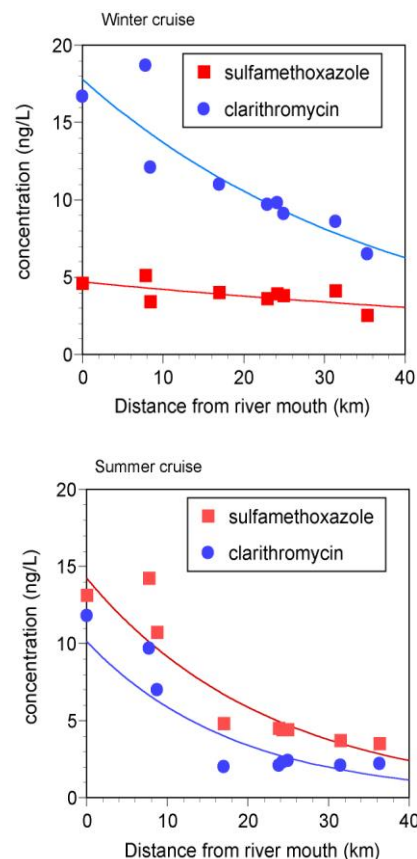


図2.東京湾流入河川河口から湾口へ向かう測線での抗生物質の分布

処理水の直接放流)に対して、底泥への堆積の寄与は1%以下であった。Clarithromycinは湾内で84%が分解され、湾外への流出は16%と推定されたのに対して、sulfamethoxazoleは湾内の分解はわずか(8%)で陸域から供給されたものの大部分(92%)が湾外へ流出していると推察された。外洋への医薬品・抗生物質汚染の広がりが示

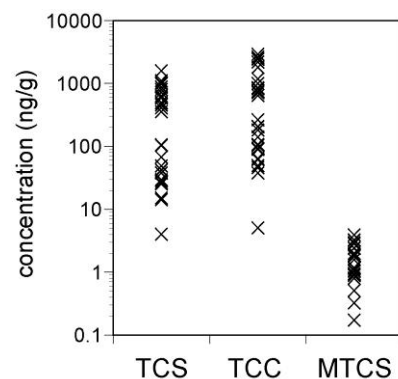


図3.東京湾岸堆積物中のトリクロサン(TCS)、トリクロカルバン(TCC)、メチルトリクロサン(MTCS)濃度

唆された。

(4) 医薬品・抗生物質の堆積物への蓄積：

TCS と共に使用されることの多い殺菌剤成分である TCC と TCS の代謝産物である Methyltriclosan (MTCS) の分析方法を確立した。東京湾周辺堆積物では、TCC は TCS と同程度で検出された。MTCS は低濃度(数

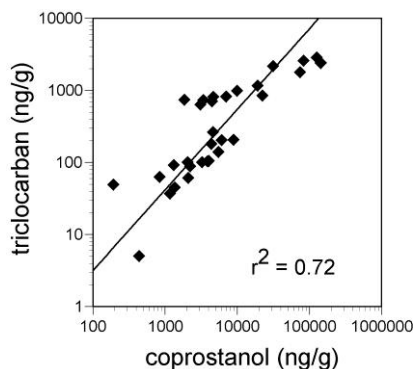


図 4.東京湾岸堆積物中のコプロスタノールとトリクロカルバンの相関

ng/g-dry)での検出となった(図3)。

TCS および TCC は下水処理放流口およびポンプ所放流口周辺で他地点より高濃度で検出された。TCS および TCC に関して、雨天時越流下水粒子の指標化合物(直鎖アルキルベンゼン：LABs、コプロスタノール)と有意な

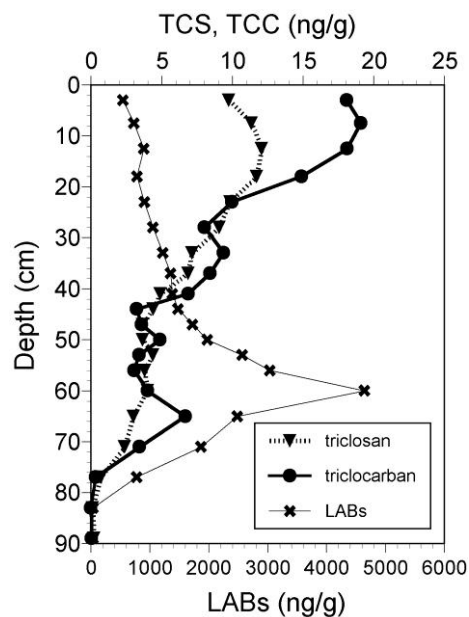


図 5.東京湾柱状堆積物中のトリクロサン類および直鎖アルキルベンゼンの鉛直分布

相関が認められ(図4)、TCS および TCC が雨天時越流下水により東京湾周辺水域に負荷されることが明らかになった。

東京湾柱状堆積物の分析を行い、殺菌剤の

汚染の歴史変遷について考察した。TCS と TCC は 1960 年代より検出され始め、1995 年ごろ

表1. 下水、都市排水、都市河川中のトリクロサン濃度と分配

City, Country	Sample name	Type	Triclosan濃度		有機炭素濃度 (mg/g SS)	Log K <sub>oc</sub>
			溶解態濃度 (ng/L)	懸濁態濃度 (ng/g-SS)		
Kolkata, India	KKSC4	Canal	489	3892	184	4.64
	KKNC3	Canal	395	1978	269	4.27
	KKNC5	Canal	375	1859	197	4.40
HCM, Vietnam	HCC6	Canal	129	293	48	4.68
	SGC4	Canal	102	182	48	4.57
	HCC10	Canal	137	270	72	4.44
Hanoi, Vietnam	HNC1 0701	Canal	57	255	224	4.34
	HNC2 0701	Canal	426	3606	291	4.46
	HNC3 0701	Canal	242	2079	338	4.40
Hanoi, Vietnam	HNC1 0707	Canal	82	736	269	4.52
	HNC2 0707	Canal	572	4451	276	4.45
	HNC3 0707	Canal	517	4987	276	4.54
KL, Malaysia	St C	River	170	230	36.4	4.57
	St B	River	209	424	76.3	4.42
	St A	River	210	274	61.1	4.33
CT, Vietnam	KL C1	Canal	269	617	68.7	4.52
	VMR12	Canal	222	354	69.1	4.36
	VMR13	Canal	30	16	34.4	4.19
Tokyo, Japan	VMR14	Canal	38	30	36.4	4.33
	CTPF-4	Pig farm	29	28	33.6	4.47
	STP-6	Influent	51	164	195	4.22
Average	STP-2	Influent	538	5715	442	4.38
	STP-2	Influent	334	8383	425	4.77
	STP-4	Influent	839	8045	404	4.38
Average						4.44
SD						0.14

まで単調増加の傾向、そして 1995 年以降は減少の傾向にあった(図5)。

(5) 堆積物中の医薬品・抗生物質の生物影響評価：

下水処理水と河川水を粒子と溶存相に分けて TCS の分析を行い、TCS の粒子-溶存相分配係数を算出した(表1)。

次に、東京湾堆積物中から検出された TCS 濃度から粒子と溶存相の分配平衡を仮定して、堆積物間隙水および直上水中 TCS 濃度を推定した。下水処理放流口およびポンプ所放流口周辺の三地点で TCS ではイカダモの最大無影響濃度(0.69 μg/L)を、TCC ではミシッドシュリンプの半数影響濃度(0.209 μg/L)を越えた。また、TCS と TCC は同様の作用機序で毒性を発現することから、これらの環境中濃度は相加的に生物へ作用し得ると考えられるため、相加濃度での毒性影響も推察した。殺菌剤の相加濃度では、上記の3地点に加え Cn, 21, 18 においてもミシッドシュリンプの半数影響濃度を越えていた。このことから、性質の類似した成分を複数測定することは、化学物質の潜在的な環境影響を考える上で

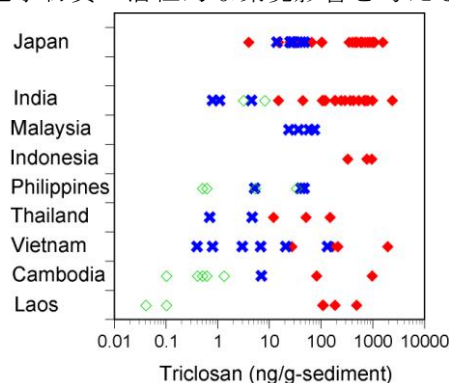


図 6.日本および熱帯アジア水域堆積物中のトリクロサン濃度(赤：都市排水；青：都市河川；緑：リモートサイト)

重要であると考えられた。

TCS は東京湾だけでなく熱帯アジア水域（インド、マレーシア、インドネシア、タイ、フィリピン、ベトナム、カンボジア、ラオス）の堆積物から広く検出された（図6）。TCS 濃度は都市排水路堆積物で高濃度であり、その濃度は東京湾岸堆積物と同程度であった。トリクロサンによる水棲生物へのリスクは先進工業化国だけでなく、経済的發展途上国においても問題となる可能性があることが明らかとなった。

#### 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計4件）

- ① Source analysis of perfluorocarboxylates in Tokyo Bay during dry weather and wet weather using sewage markers. M. Murakami, C. Morita, T. Morimoto, H. Takada, *Environmental Chemistry*, in press.
- ② 流入下水および下水処理水中の水溶性微量有機汚染物質および人為起源マーカーの濃度。森本拓也、村松佑紀、竹下綾子、清水亜希子、村上道夫、高田秀重, *用水と廃水*, 印刷中.
- ③ Evaluation of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) as water-soluble molecular markers of sewage. N. Nakada, H. Takada (7 番目)他5名, *Environmental Science & Technology*, **42**, p.6347-6353, 2008.
- ④ Distribution of macrolides, sulfonamides and trimethoprim in tropical waters: ubiquitous occurrence of veterinary antibiotics in the Mekong Delta. S. Managaki, H. Takada (3 番目)他3人, *Environmental Science & Technology*, **41**, p.8004-8010, 2007.

〔学会発表〕（計6件）

- ① 森本拓也、村松佑紀、福本由美、高田秀重「雨天時越流下水に由来する PPCPs の沿岸堆積物への蓄積」第19回環境化学討論会、2010年6月21日、中部大学
- ② 竹下綾子・高田秀重「沿岸域への抗生物質の汚染の広がり」第18回環境化学討論会、2009年6月10日、つくば国際会議場
- ③ 村松 佑紀・高田秀重「熱帯アジア水域における医薬品の汚染実態と毒性評価」第18回環境化学討論会、2009年6月10日、つくば国際会議場
- ④ 福本由美、竹下綾子、真名垣聡、高田秀重「雨天時越流に由来する医薬品の東京湾への負荷」第17回環境化学討論会、2008年6月11日、神戸国際会議場

⑤ 竹下綾子、福本由美、高田秀重、真名垣聡「雨天時越流に由来する抗生物質の東京湾への負荷」第17回環境化学討論会、2008年6月11日、神戸国際会議場

⑥ 中田典秀、村松佑紀、村田綾子、高田秀重「熱帯アジア諸国における抗生物質の汚染実態」第42回日本水環境学会年会、2008年3月20日、名古屋大学

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

高田 秀重 (TAKADA HIDESHIGE)  
東京農工大学・大学院農学研究院・教授  
研究者番号：70187970

##### (2) 連携研究者

大地 まどか (OHJI MADOKA)  
東京農工大学・大学院農学研究院・准教授  
研究者番号：40447511

