

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 4月 3日現在

機関番号：35413

研究種目：基盤研究（B）海外学術調査

研究期間：2009年～2011年

課題番号：21406005

研究課題名（和文）

東アジアにおける医薬品による環境汚染実態調査と環境汚染分析研究者育成協力

研究課題名（英文） Study of PPCPs in Eastern Asian countries

研究代表者

杉原 数美 (SUGIHARA KAZUMI)

広島国際大学・薬学部・准教授

研究者番号：20271067

研究成果の概要（和文）：

医薬品類による河川など水環境汚染調査を東アジアのインドネシアおよび大韓民国において現地の大学との共同で実施した。現地河川より医薬品類を検出測定した結果、インドネシアでは解熱鎮痛剤、大韓民国では日本で検出されている医薬品類が検出された。現在、検体の前処理は現地大学研究者に実施してもらい分析測定を日本にて行っている。今後現地で全ての測定が可能となるように、現地大学薬学部での環境汚染調査研究者育成協力として相互の研究者交流など基盤作成を実施した。

研究成果の概要（英文）：

The aquatic environmental pollution by the pharmaceuticals has been investigated in Eastern Asian countries. The studies were carried out as joint research with local universities in Indonesia, Airlangga University and South Korea, Pusan University. Some pharmaceuticals were detected in the local rivers and effluent of sewage treatment plants. The reseach cooperation was developed.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	5,400,000	1,620,000	7,020,000
2010年度	3,900,000	1,170,000	5,070,000
2011年度	3,900,000	1,170,000	5,070,000
年度			
年度			
総計	13,200,000	3,960,000	17,160,000

研究分野：医歯薬

科研費の分科・細目：環境系薬学

キーワード：環境汚染、医薬品、東アジア、生態毒性

1. 研究開始当初の背景

近年、欧米では医薬品、化粧品、洗剤、抗菌剤、香料、漂白剤など人間活動で日常使用されている化学物質による河川、湖沼、地下水、海域など環境水の汚染が問題となっており、調査が進められている^{1,2)}。医薬品は生理作用を目的とする化学物質であるため、低濃度でも環境中に流出することにより生

態系やヒト、動物へなんらかの影響及ぼすのではないかと懸念されている。医薬品環境汚染に関しては欧米での調査が先行しており、東アジアでの調査はまだほとんど行われておらず、経済的発展と人口が膨大であることより、今後も大量の医薬品消費増が予測されている。この地域から流出される医薬品汚染は海流や偏西風、ジェット気流によって、我が国そして地球全体

に拡散すると考えられる。このような汚染を抑制するためにも、実態調査と現地で環境汚染分析研究者の育成が必要と考えられる。

我々はこれまで日本における環境中の医薬品汚染状況について調査を行っている。これまでに下水、河川水などから検出定量されている医薬品を Fig. 1 に示した。これまでに、都市部病院排出下水およびその流域下水処理場の流入流出水を測定し、医薬品濃度と下水処理による除去率を調べている。また、流域の下水道普及率の低い中小河川での汚染も調査し、医薬品を検出している。医薬品濃度としては、病院排出時には N. D. ~ 数百 μ g/L、下水処理場流入水で ng/L ~ μ g/L レベル、中小河川では、N. D. ~ 100 ng/L レベルで医薬品を検出している。この実績を生かし、本研究では東アジア各国での河川環境の医薬品汚染調査を現地大学関係者と共に実施することにした。

Table 1. 環境水より検出された医薬品

医薬品名	環境中濃度	調査水	報告	Ref.
Clofibrac acid	0.8-2.0 ug/L	下水	Temers, T.A	1
Clofibrac acid	1-9 ng/L	湖沼水	Buser, HR	2
Clofibrac acid	270 ng/L	上水	Heberer, T.	3
Acetylsalicylic acid	1 ug/L	下水	Richardson, M	4
Acetylsalicylic acid	0.34 ug/L	河川水	Richardson, M	4
Ibuprofen	0.53 ug/L	河川水	Stumpf M	5
Ibuprofen	3.3 ug/L	下水	Temers, T.A	1
Propranolol	0.1-0.6 ug/L	河川水	Temers, T.A	1
Carbamazepine	0.2-1.1 ug/L	河川水	Temers, T.A	1
Indomethacin	0.95 ug/L	下水	Stumpf M	5
Diazepam	10-40 ug/L	下水	Genicola FA	6
Triclosan	0.05-0.15 ug/L	河川水	Okamura, T.	7

1) Wat. Res., 32, 3245(1998), 2) Environ. Sci. Technol., 32, 188(1998), 3) Acta Hydrochim. Hydrobiol., 26, 273(1998), 4) J. Pharm. Pharmacol., 37, 1(1985), 5) Sci. Total Environ., 225, 135(1999), 6) New Jersey Dept. (1999), 7) Anal. Chim. Acta., 325, 175(1996)

【参考文献】1) Kummerer, K. *et al.*, (2004) *Pharmaceuticals in the Environment*, Springer N.Y., 2) <http://www.epa.gov/esd/chemistry/pharma/>, 3) 杉原数美 *et al.*, (2008) 生活排水流入河川水および下水処理場流入・流出水中の医薬品探査, 日本薬学会 128 年会.

2. 研究の目的

発展の著しい東アジア諸国は、数億の人口を有し、生活レベルの向上と、伝染病が多いという亜熱帯的気候条件もあり、多種の医薬品の使用量が上昇している。また、畜産や水産養殖に使用される動物用医薬品も量、種類ともに急増している。東アジア各国では、下水処理施設もあまり普及しておらず、使用された医薬品類は除去されることなく環境中に放出され、水域や食品などを媒体として世界に拡散していると予想される。しかし、医薬品環境汚染は東アジア諸国ではまだほとんど調査されておらず、実態調査および汚染防止は急務であるといえる。

本研究では、東アジア各国での医薬品による環境汚染状況を調べ、環境汚染防止を目的

とした適正な使用・処理システムの構築を図ることを目的とする。また、各地の汚染を短期間測定するだけでは、現地の将来的汚染防止には繋がらない。そこで、現地の大学研究者および大学院生と協力して環境調査・分析を行い、また農薬検出、生物毒性試験などの環境試験の実習を行うことを通じて、医薬品、農薬等による環境汚染、環境被害への認識を深め、環境保全リーダーとなる環境科学研究者育成も目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、インドネシア スラバヤ市にあるエアランガ大学薬学部と共同で、スラバヤ市街地を流域とするスラバヤ川の上流、中流、下流地点で河川水を採水した。また、大韓民国釜山市では、釜山大学薬学部と共同で釜山市街を流域とする中規模河川温泉川の上、中、下流および下水処理場で採水をおこなった。

採水後、地元大学研究室で前処理を行った。**検体前処理方法**：ガラスフィルターで浮遊物(SS)を除去後、固相抽出を行い500倍に濃縮した。固相抽出はOasis HLBカートリッジを用いた。この抽出カートリッジに汚染物質を吸着させた状態で日本に持ち帰った。

医薬品測定：固相より前処理後の濃縮試料を日本で分析を行った。

LC/MS/MS (Applied biosystems; API2000, および QSTAR) で行う。QSTAR は LC/TOF-MS で、検出医薬品の網羅的検索に使用した API2000 では医薬品類の定量を行った。検出医薬品は以下の9種を主に測定した。

Table 2. 検出医薬品類

NAME	USE . SORT	M.W.
Clofibrac acid (CA)	metabolite of clofibrate	214.05
Carbamazepine (CM)	antiepilepsy drug	236.27
Diclofenac (DF)	NSAIDs	318.13
Indomethacin (IM)	NSAIDs	357.79
Oxolinic acid (OA)	quinolone antibiotic	261.23
Phenytoin (PH)	antiepilepsy drug	252.27
Propranolol (PF)	beta blocker	259.34
Salicylamide (SA)	NSAIDs	137.14
Tolubutamide (TB)	antihyperglycemic drug	270.35

4. 研究成果

(1) インドネシア スラバヤ市 スラバヤ川の医薬品汚染

①スラバヤおよびスラバヤ川

ジャワ島の東北部に位置するスラバヤ市は、人口約300万人のインドネシア第二の都市である。市の中心部を流れるスラバヤ川は、急激な工業化、都市化による水質汚濁や河岸の不法居住などが問題となっている。本河川は、山城を上流とするブランタス川の派川で、農地および多業種の工場が建ち並ぶ中流域から、人口が密集した市街中心部を通過し、

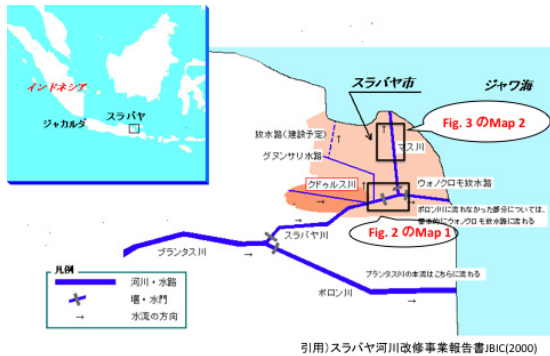


Fig. 1. インドネシア スラバヤ市とスラバヤ川流域図

タンジュン・ペラ港からジャワ海に流出している (Fig. 1)。流域では、工場排水や家庭排水がゴミとともに多数の小河川から流入している。そのため、河川の汚染は著しいが、河川水が市民の水道原水として使用されており、また河川に生息する魚介類は食用として捕獲されている。そこで今回、スラバヤ川の中、下流河川水の化学的酸素要求量 (COD) および医薬品汚染を調査した。

②採水地および測定

スラバヤ川の中、下流の4地点 (Fig. 2, 3の1~4)で、2009年10月3日に採水した。天気晴れ、気温30℃。

採水した河川水は測定までドライアイスで凍結保存し、溶解濾過後 pH および COD (アルカリ性過マンガン酸法) を測定した。

③スラバヤ川調査結果

1. スラバヤ川は、工場の多い中流域から市街地の下流域へと流れに従い水の濁度、臭気が増加し、工場、生活排水などによる汚染が激しいことが感じられた。
2. 4地点での pH はほぼ中性付近で、COD は 3-6 mg/L であった (Table 3)。
3. 解熱鎮痛剤を中心に医薬品濃度を測定したところ、アセトアミノフェンのみが検出され、採水した4地点の上流から下流にかけて濃度が増加していた (Fig. 2)。
4. スラバヤ市のアイルランガ大学薬学部でも環境汚染への関心が高く、現地での水質汚染調査を協力して実施している。

Table 3. 各地点の pH および COD

sampling point	pH	COD [Omg/L]
1	6.69	5.32
2	6.71	2.36
3	6.64	3.00
4	6.57	2.24

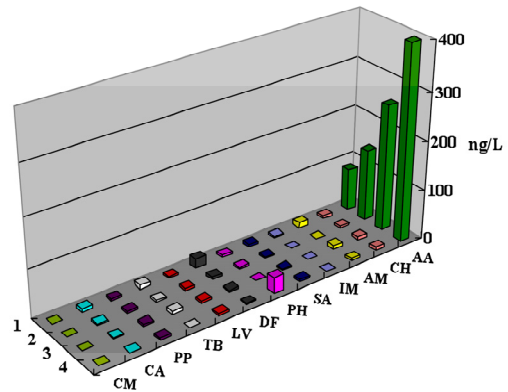


Fig. 2. 各地点での医薬品検出

(2) 大韓民国 釜山市の温泉川での調査

①釜山市 温泉川について

釜山市の市街部を流域とする温泉川は、釜山で一番高い金井山から、ポモサを経由しトンネ区とヨンジェ区を経て海に流れ込んでいる全長約15kmの小規模河川である。以前は河川のほとんどが暗渠となっていたが、都市開発により河岸整備が行われ、遊歩道、バスケットボール場、インラインスケート、バドミントン場、テニスコート、運動場、健康器具などが整備された。また、下流付近には釜山市最大の水営下水処理場がある。釜山市街地は公共下水道が整備されているが、温泉川にはまだ生活排水などが流入している。

②採水地および測定

温泉川中、下流の3地点および下水処理場の流入水、流出水を2010年5月17日 (天気晴れ、気温26℃) に採水して検体とした。

③温泉川調査結果

1. 温泉川の河川水中から医薬品成分9種を検出した。その検出濃度は検出限界~100 ng/L程度であった。
2. 日本で測定している中規模河川 広島県東広島市 黒瀬川の結果と比較すると、検出された医薬品成分の検出濃度はほぼ同じ程度だった。
3. 検出された医薬品のうち carbamazepine (CM)・propranolol (PP)・phenytoin (PH) については下水処理場への流入水よりも下水処理場からの流出水において高濃度で検出された。これらの医薬品は、一般的な下水処理法では除去されにくいことがすでに報告されており、下水処理場により濃縮されてしまったことが予想される。

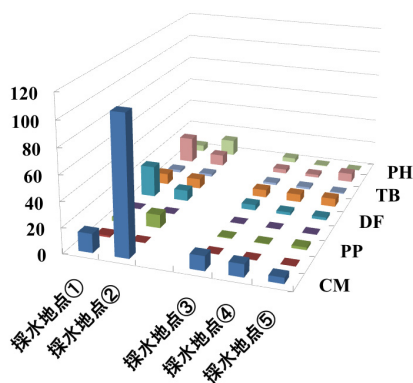


Fig. 3 温泉川での医薬品類測定結果

(3) 東アジア大学研究者との研究協力

①エアランガ大学との研究協力

インドネシア スラバヤ市のエアランガ大学薬学部の学部長 Dr. H. Achmad Syahrani, 副学部長 Dr. Mochammad Yuwano および Dr. Seno Pradopo らが 2010 年 10 月に広島大学に 来訪し、大学施設の視察および広島市衛生研 究所などの見学、研究打ち合わせ等を実施し た。

②環境汚染調査研究者育成協力

さらに今後、エアランガ大学薬学部からは 大学院生の研修および留学を計画している。 設備受け入れ体制より、研究代表者の所属す る広島国際大学薬学部では困難な点が多い ので、研究分担者の所属する広島大学大学院 医歯薬学総合研究科（薬学部）での研修実施 を予定している。

以上、これまで共同で汚染調査を行った現 地大学との協力体制を整え、現地で医薬品や その他重金属、農薬類などの環境汚染を専門 に調査研究する研究者の育成を今後も継続 する予定である。

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)、全て査読有り。

[雑誌論文] (計 11 件)

- ①. Sanoh, Seigo; Horiguchi, Aya; Sugihara, Kazumi; Kotake, Yaichiro; Tayama, Yoshitaka; Ohshita, Hiroki; Tateno, Chise; Horie, Toru; Kitamura, Shigeyuki; Ohta, Shigeru; Prediction of in vivo hepatic clearance and half-life of drug candidates in human using chimeric mice with humanized liver, *Drug Metabolism & Disposition* (2012), 40(2), 322-328.
- ②. Hashimoto, Shoko; Yoshimura, Hiromi; Okada, Kazushi; Uramaru, Naoto; Sugihara,

Kazumi; Kitamura, Shigeyuki; Imaoka, Susumu; Effects of Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) and Their Derivatives on Protein Disulfide Isomerase Activity and Growth Hormone Release of GH3 Cells, *Chemical Research in Toxicology* (2012), 25(3), 656-663.

- ③. Matsubara, Kana; Sanoh, Seigo; Ohta, Shigeru; Kitamura, Shigeyuki; Sugihara, Kazumi; Fujimoto, Nariaki, An improved thyroid hormone reporter assay to determine the thyroid hormone-like activity of amiodarone, bithionol, closantel and rafoxanide, *Toxicology Letters* (2012), 208(1), 30-35.
- ④. Tayama, Yoshitaka; Sugihara, Kazumi; Sanoh, Seigo; Miyake, Katsushi; Morita, Shushi; Kitamura, Shigeyuki; Ohta, Shigeru; Effect of tea beverages on aldehyde oxidase activity, *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* (2011), 26(1), 94-101.
- ⑤. Nurrochmad, Arief; Ishii, Yuji; Nakanoh, Hitomi; Inoue, Tae; Horie, Toru; Sugihara, Kazumi; Ohta, Shigeru; Taketomi, Akinobu; Maehara, Yoshihiko; Yamada, Hideyuki; Activation of morphine glucuronidation by fatty acyl-CoAs and its plasticity: a comparative study in humans and rodents including chimeric mice carrying human liver, *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* (2010), 25(3), 262-273.
- ⑥. Kojima, Hiroyuki; Takeuchi, Shinji; Uramaru, Naoto; Sugihara, Kazumi; Yoshida, Takahiko; Kitamura, Shigeyuki; Nuclear hormone receptor activity of polybrominated diphenyl ethers and their hydroxylated and methoxylated metabolites in transactivation assays using Chinese hamster ovary cells, *Environmental Health Perspectives* (2009), 117(8), 1210-1218.
- ⑦. Tayama, Yoshitaka; Miyake, Katsushi; Kanazawa, Eri; Kaneko, Tetuo; Sugihara, Kazumi; Toyomi, Atsushi; Morita, Shushi; Kobayashi, Masao; Ohta, Shigeru; Current situation of drug information in the kindergarten and nursery teacher: a pilot study, *Yakugaku Zasshi* (2009), 129(5), 617-622. Language: Japanese,
- ⑧. Inoue, Tae; Sugihara, Kazumi; Ohshita, Hiroki; Horie, Toru; Kitamura, Shigeyuki;

Ohta, Shigeru; Prediction of human disposition toward S-3H-warfarin using chimeric mice with humanized liver, *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* (2009), 24(2), 153-160.

- ⑨. Sugihara, Kazumi; Study on the pharmaceuticals in hospital sewage and their toxicities in the aquatic environment, *Yakugaku Kenkyu no Shinpo*, (2009), Volume Date 2008, 25, 99-105.
- ⑩. Kawasaki, A.; Hayashi, T.; Nakachi, K.; Trosko, J. E.; Sugihara, K.; Kotake, Y.; Ohta, S.; Modulation of connexin 43 in rotenone-induced model of Parkinson's disease, *Neuroscience* (2009), 160(1), 61-68.
- ⑪. Kashiwagi, Keiko; Furuno, Nobuaki; Kitamura, Shigeyuki; Ohta, Shigeru; Sugihara, Kazumi; Utsumi, Kozo; Hanada, Hideki; Taniguchi, Kikuyo; Suzuki, Ken-ichi; Kashiwagi, Akihiko; Disruption of thyroid hormone function by environmental pollutants, *Journal of Health Science* (2009), 55(2), 147-160.

[学会発表] (計 19 件)

- ①. 川畑公平、尾川雄一、杉原数美、佐能正剛、北村繁幸、太田 茂
水環境中医薬品類の太陽光および紫外線による分解と毒性変動調査 日本薬学会第132年会 2012年3月29日-31日 札幌市
- ②. 杉原数美、川畑公平、Moon Jeon-Ok, 佐能正剛、北村繁幸、太田 茂
釜山市(大韓民国)の市街地を流域とする温泉川での医薬品汚染調査 第46回日本水環境学会年会 2012年3月14-16日 東京都
- ③. 杉原数美、川畑公平、Moon Jeon-Ok, 佐能正剛、北村繁幸、太田 茂
釜山市街を流域とする中規模河川の医薬品汚染調査 フォーラム2011: 衛生薬学・環境トキシコロジーシンポジウム 2011年10月27-28日 金沢市
- ④. 内田 博久, 川畑 公平, 尾川 雄一, 佐能 正剛, 北村 繁幸, 太田 茂, 杉原 数美

医薬品等の特定汚染源物質による河川汚染濃度予測マップツールの作成 フォーラム2011: 衛生薬学・環境トキシコロジーシンポジウム 2011年10月27-28日 金沢市

- ⑤. 杉原数美、川畑公平、Moon Jeon-Ok、尾川雄一、佐能正剛、北村繁幸、太田 茂、大韓民国釜山市 温泉川の医薬品汚染調査, 日本薬学会第131年会 2011年3月29-31日 静岡市
- ⑥. 川畑公平、杉原数美、尾川雄一、佐能正剛、北村繁幸、太田 茂、紫外線照射による水環境中医薬品類の分解および水生生物への毒性変動調査, 日本薬学会第131年会 2011年3月29-31日 静岡市
- ⑦. 杉原数美、尾川雄一、川畑公平、佐能正剛、北村繁幸、西嶋 渉、太田 茂、ポテンシャルマップを用いた生活排水流入河川の医薬品汚染濃度予測, 第45回日本水環境学会年会 2011年3月18-20日 札幌市
- ⑧. 秋吉 里絵、古道 律子、宗重 美恵子、尾川 雄一、川畑 公平、佐能 正剛、太田 茂、杉原 数美、生活排水流入河川の生活関連物質汚染と流域住民への環境保全意識調査, 第49回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会, 2010年11月6日(土)・7日(日) 米子市
- ⑨. 杉原 数美、尾川 雄一、佐光 華佳, M. Yuwano, A.H. Syahrani, 佐能 正剛, 北村 繁幸, 太田 茂, インドネシア・スラバヤ市スラバヤ川の医薬品汚染調査～アイルランガ大学との共同調査～, フォーラム2010衛生環境トキシコロジー 2010年9月9日(木)・9月10日(金) 東京
- ⑩. 秋吉 里絵、古道 律子、宗重 美恵子、杉原 数美、尾川 雄一、川畑 公平、佐能 正剛、北村 繁幸、太田 茂、下水道未整備地域河川での医薬品汚染ポテンシャルマップを用いた汚染予測と流域住民の環境保全意識調査, フォーラム2010衛生環境トキシコロジー 2010年9月9日(木)・9月10日(金) 東京
- ⑪. 松原 加奈, 佐能 正剛, 岩瀬 恵理, 藤本 成明, 浦丸 直人, 杉原 数美, 加藤 善久, 北村 繁幸, 太田 茂, 環境化学物

質による甲状腺ホルモン応答の高感度評価, フォーラム2010衛生環境トキシコロジー 2010年9月9日(木)・9月10日(金) 東京

- ⑫. 尾川雄一、杉原数美、川畑公平、佐光華佳、佐能正剛、北村繁幸、太田 茂, 生活排水流入モデル河川における医薬品環境負荷予測, 日本薬学会 第130年会 2010年3月28-30日 岡山市
- ⑬. 杉原数美、尾川雄一、佐能正剛、北村繁幸、太田 茂, 広島県内保険薬局を対象とした医薬品廃棄に関するパイロット調査, 日本薬学会 第130年会 2010年3月28-30日 岡山市
- ⑭. 尾川 雄一, 杉原 数美, 川畑 公平, 佐光 華佳, 佐能 正剛, 北村 繁幸, 太田 茂, 水環境中医薬品の紫外線による分解物生成と水棲生物毒性変動, 日本トキシコロジー学会 2010年6月16日(水)~18日(金) 宜野湾市
- ⑮. 杉原数美, 黒瀬川の水質汚染調査報告, 平成22年度 東広島市公衆衛生協議会総会 2010年4月22日 東広島市
- ⑯. Sugihara K^{1,3}, Kitamura S^{1,2}, Shinohara S¹, Iwase E¹, Uramaru N^{1,2}, Shigematsu H², Fujimoto N¹ and Ohta S¹, HYDROXYLATED POLYBROMINATED DIPHENYL ETHERS INTERACT WITH THYROID HORMONE AND ESTROGEN RECEPTORS, DIOXIN2009 2009年8月23-28日 北京市、中華人民共和国
- ⑰. 尾川雄一、杉原数美、佐能正剛、北村繁幸、久保光志、太田茂, 水環境中医薬品類の紫外線による分解と非意図的生成物の分析, フォーラム衛生薬学・環境トキシコロジー 2009年11月5,6日 宜野湾市
- ⑱. 杉原数美、尾川雄一、佐光華佳、佐能正剛、清水良、北村繁幸、太田茂, 生活排水流入河川流域の医薬品汚染ポテンシャルマップ-モデル河川 黒瀬川での調査-, フォーラム衛生薬学・環境トキシコロジー 2009年11月5,6日 宜野湾市
- ⑲. 尾川雄一、杉原数美、佐能正剛、北村繁幸、久保光志、太田茂, 水環境中医薬品類の紫外線による分解と毒性変動, 日本薬学会第129年会 2009年3月26-28日 京都

[図書] (計2件)

- ①. Kitamura,S., Sugihara,K., Fujimoto,N., Yamazaki,T., Organophosphates as Endocrine Disruptor, in Anticholinesterase pesticides. 14 2010, Wiley and Sons Ltd,
- ②. Kitamura, Shigeyuki; Sugihara, Kazumi; Nakamura, Kazuo; Yaichiro Kotake; Kashiwagi, Akihiko; Fujimoto, Nariaki;, Endocrine Disruption in Toxic Responses. In Ballantyne Bryan (ed), *the 3rd Edition of General and Applied Toxicology*., Wiley and Sons Ltd 2009

[産業財産権]

- 出願状況 (計0件)
○取得状況 (計0件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉原 数美 (SUGIHARA KAZUMI)
広島国際大学・薬学部・准教授
研究者番号: 20271067

(2) 研究分担者

太田 茂 (OHTA SHIGERU)
広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号: 60160503

(3) 連携研究者

北村 繁幸 (KITAMURA SHIGEYUKI)
日本薬科大学・薬学部・教授
研究者番号: 40136057

西嶋 渉 (NISHIJIMA WATARU)

広島大学・環境安全センター・教授
研究者番号: 20243602