

Point

新たな環境中微量汚染化学物質として注目されている医薬品について、近年、さまざまな環境媒体を対象とした分析法開発及び実態調査が行われていますが、それらの代謝物についてはほとんど調査例がありません。そこで、当社では、国立保健医療科学院と協力して、水質試料を対象とし、医薬品原体と代謝物の同時分析法を開発し、実際の環境水中の存在状況を調査しました。

環境水中の医薬品と代謝物の同時分析法の開発と適用

環境創造研究所 環境化学グループ 小野田 優

※本業務は、平成19～21年度環境省地球環境保全等試験研究費(公害防止に係るもの)「水道水源への人用医薬品等による微量化学物質の排出状況及び存在状況と制御方法に関する研究」において実施しました。

はじめに

近年、国内外の水環境からさまざまな医薬品類が ng/L～μg/Lレベルで検出されており、新たな微量汚染化学物質として関心を集めています。これまでに、医薬品原体を対象に下水処理場内での各処理過程における医薬品の除去性について多くの調査が実施され、各処理を施しても一部の医薬品は十分に除去できないとの問題点が指摘されています^{1,2)}。

一方で、多くの医薬品類は生体内で作用する際に代謝(生体外物質を分解・排泄するための反応)を受け、代謝物(主に抱合体や水酸化体等)として体外へ排泄されます。医薬品代謝物の中には、薬理活性を有するものも存在していますが、これらの水環境中での実態については、ほとんど明らかになっていないのが現状です。

そこで当社では、溶存態としての医薬品原体と代謝物計8物質(表1)を対象として、高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析計を用いた同時分析法の開発を行いました。また、確立した方法を用いて水質試料を分析し、対象物質の存在が確認できるか試みました。

表1 分析対象物質

対象物質名	略称	用途等
アセトアミノフェン	AAP	解熱鎮痛剤
アセトアミノフェン-グルクロン酸抱合体	AAP-GuL	AAPの尿中排泄物
アセトアミノフェン-硫酸抱合体	AAP-SuL	AAPの尿中排泄物
カルバマゼピン	CBM	抗てんかん剤
カルバマゼピン-10,11-エポキシ体	CBM-EPO	CBMの代謝産物、薬理活性を有する
ジクロフェナク	DCF	消炎・鎮痛剤
ジクロフェナク-4'水酸化体	4'OH-DCF	DCFの尿中排泄物
ジクロフェナク-5水酸化体	5OH-DCF	DCFの尿中排泄物

医薬品原体と代謝物の同時分析法の開発

水質試料の前処理(図1)では、ポリマー系逆相カートリッジと活性炭系カートリッジを連結したタンデム型固相抽出方法を適用しました。抽出方法の利点は、水溶性の高いAAP-GuL及びAAP-SuLを活性炭系カートリッジで捕集することができ、他の物質との同時分析が可能となったことです。さらに、溶出溶媒を複数用いたり、イオン交換カートリッジを用いることにより、抽出液のクリーンアップ効果が大きく向上しました。また、サロゲート(対象物質の重水素化ラベル体)を加えて同時に前処理することによって、水質試料中の対象物質濃度を正確に定量することが可能となります(同位体希釈法)。

出方法を適用しました。抽出方法の利点は、水溶性の高いAAP-GuL及びAAP-SuLを活性炭系カートリッジで捕集することができ、他の物質との同時分析が可能となったことです。さらに、溶出溶媒を複数用いたり、イオン交換カートリッジを用いることにより、抽出液のクリーンアップ効果が大きく向上しました。また、サロゲート(対象物質の重水素化ラベル体)を加えて同時に前処理することによって、水質試料中の対象物質濃度を正確に定量することが可能となります(同位体希釈法)。

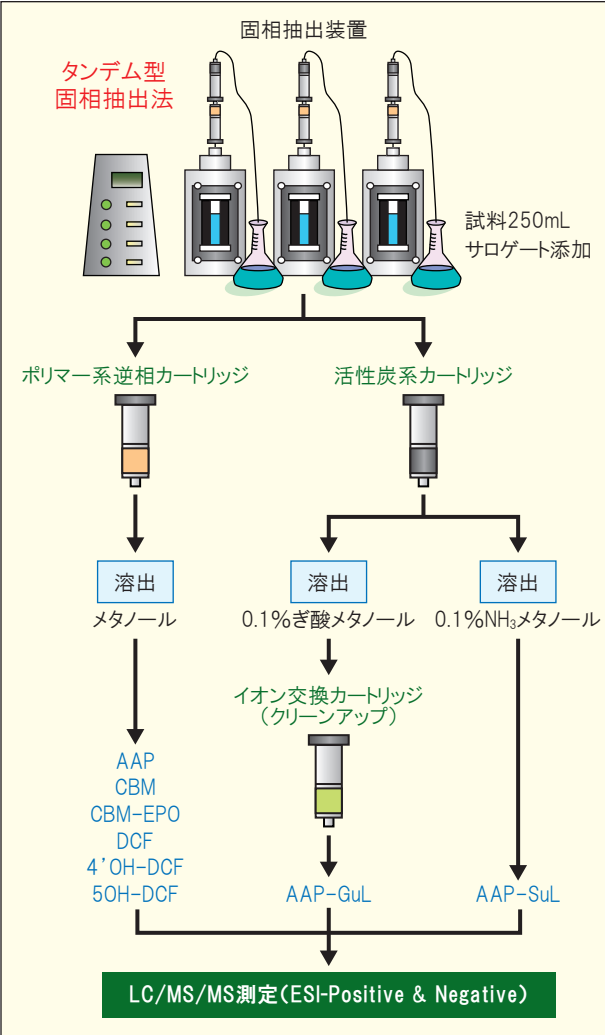


図1 医薬品とその代謝物の前処理フロー

表2に対象物質の装置検出下限値(IDL)、本分析法の検出下限値(MDL)、定量下限値(MQL)及び回収率を示しました。IDLは低濃度標準溶液の繰り返し測定によって、MDL及びMQLは河川水を用いた低濃度添加回収試験の繰り返し分析によって算出しました。

表2より、対象物質のMDLは0.24～4.2ng/L、MQLは0.62～11ng/Lという結果が得られました。また、添加回収試験より得られたサロゲートの絶対回収率は、59～79%と良好な結果が得られ、対象物質濃度をサロゲートで補正した場合の回収率は、全物質において89～105%であり、環境水中対象物質を精度良く定量することが可能となりました。

以上の検討の結果、環境水中の各対象物質をng/Lレベルで検出・定量することが可能となったことから、水質試料を対象とした当該医薬品原体及び代謝物の同時機器分析方法として、本分析法は適用可能であることが確認されました。

表2 本分析法の精度管理データ³⁾

	IDL *1 (ng/L)	MDL *2 (ng/L)	MQL *2 (ng/L)	回収率 (%)
AAP	0.64	0.96	2.5	102/74*3
AAP-GuL	2.4	4.2	11	104/59
AAP-SuL	0.64	1.7	4.2	96/63
CBM	0.031	0.24	0.62	89/70
CBM-EPO	0.20	0.43	1.1	96/73
DCF	0.44	0.92	2.4	96/79
4'OH-DCF	0.34	1.3	3.3	90/78
5OH-DCF	1.8	1.8	4.6	105/78

*1 低濃度標準溶液の繰り返し測定によって算出

*2 河川水による低濃度添加回収試験の繰り返し分析によって算出

*3 サロゲートで補正した対象物質の回収率/サロゲートの絶対回収率

水質試料の分析

本分析法を用いた水質試料の分析例として、浄水場において採取した工業用水系原水、上水系原水(地下水)及び上水系浄水中の対象物質濃度を表3に示します。本結果はスポット採水及び1試料採取でしたので各試料の代表性が乏しい点に留意する必要があります。そのうえで、工業用水系原水では8対象物質中AAP-GuL及びAAP-SuLを除く6物質が検出され、その検出濃度範囲は13～38ng/Lであり、CBM-EPOが38ng/Lと最も高濃度

で検出されました。

一方、上水系原水ではCBM及びCBM-EPOが検出され、工業用水系原水と比較すると、共に低濃度であるものの地下水におけるCBM及びCBM-EPOの存在が示されました。

表3 水質試料中の対象物質濃度³⁾(各試料1検体)

	工業用水系 原水 (ng/L)	上水系原水 (ng/L)	上水系浄水 (ng/L)
AAP	15	ND*	ND
AAP-GuL	ND	ND	ND
AAP-SuL	ND	ND	ND
CBM	30	21	13
CBM-EPO	38	14	27
DCF	32	ND	ND
4'OH-DCF	20	ND	ND
5OH-DCF	13	ND	ND

*ND: 定量下限値未満

今後の展開

今後も、水環境中医薬品類に関する問題は重要視され、下水・浄水処理による有効で適切な除去方法を明確にすることは大きな課題であると考えられます。水環境中の存在の全体像や挙動を把握することは重要であり、そのためにも水質試料の高感度分析法の開発は必要不可欠と考えております。

今回ご紹介した分析では、医薬品原体だけでなく代謝物も水環境中に同程度存在していることが明らかとなりました。本分析法は現時点で8物質が分析可能ですが、他の医薬品原体及び代謝物にも応用可能と考えられます。今後の水環境中医薬品の実態調査に活用してまいります。

〔参考文献〕

- 1) Ternes, T.A., (1998), Water. Res., 32, 3245-3260.
- 2) Nakada, N. et al, (2006), Water. Res., 40, 3297-3303
- 3) 小野田 優ら, (2010), 水環境学会誌, 33(7), 97-102