

「第23回 環境安全セミナー」を開催

環境安全委員会は、2017年11月24日、「第23回 環境安全セミナー」を日本橋ライフサイエンスビルディング(東京都中央区)において40名以上の参加者を得て開催しました。本セミナーは会員会社の環境安全担当役員も対象とし、環境安全への取り組みを支援するため、外部講師を招き、環境安全委員会で取り組んでいる課題をテーマに毎年開催しています。初めに、「今後の防災対策」として、NHK解説委員で自然災害や防災担当の松本浩司氏より、私たちの身近で起こる可能性のある東海・南海トラフ大地震に関して、続いて、「医薬品の環境影響」として、アカデミア(大学)から3題の講演がありました。参加者からは活発な質問・意見等が寄せられ、有意義なセミナーとなりました。以下に、当日の講演の概要を報告します。



会場風景

第1部：今後の防災対策

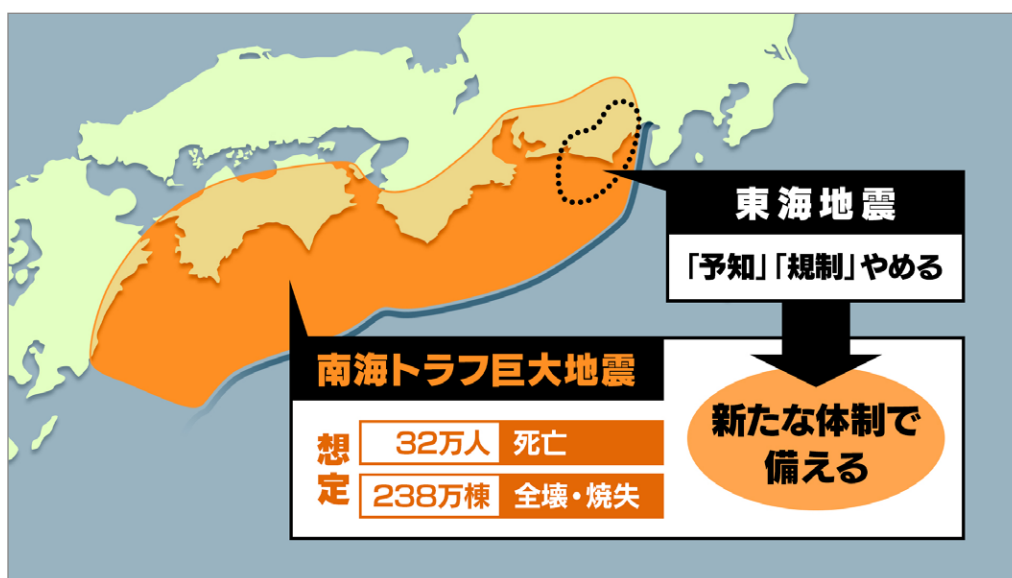
「見直される東海・南海トラフ地震対策～巨大地震にどう備えるのか」

NHK解説委員(自然災害・防災、交通担当) 松本 浩司 氏

長年、日本の地震防災のひとつの柱だった「予知」を前提にした対策が2017年11月から大きく見直されました。東海地震を予知し、住民避難や交通機関の停止等、社会的な規制によって被害を防ごうという取り組みをやめることになったのです(図1)。1978年(昭和53年)、当時の地震予知への大きな期待と楽観的な見通しのもと「大規模地震対策特別措置法」が作られ取り組みは始まりました。静岡県駿河湾周辺に張り巡らせた歪計等の観測機器で地震の前兆を捉え、「2～3日以内に大地震が起こる」として国が警戒宣言を出すというシナリオです。しかし、地震研究が進んだことでかえってその難しさが明らかになりました。阪神・淡路大震災で「予知」の看板を下ろしたあとも、国は「東海地震だけは予知の可能性はある」としてきたのですが、それも東日本大震災に加え、イタリアの地震で「予知」にからんで行政官と地震学者が刑事責任を問われたことをきっかけに地震学者等が抜本的な見直しを働きかけ、大きな政策転換に至ったのです。



図1 南海トラフ巨大地震の想定震源域



新しい枠組みでは東海地震だけでなく、これを含む南海トラフ地震(80年から150年間隔で繰り返されてきた)について、突然発生することを基本として備える一方、ひとまわり小さい地震が起こる等、なんらかの「異常」が起きたときには気象庁が新たな情報を出すことになりました。予知をやめるのは妥当ですが、問題は「地震が発生する可能性が相対的に高まっている」という新しい情報が出たとき、住民や市町村がどう対応するのか、なにも決められていないことです。国は静岡、高知、名古屋経済界のモデル地区で話し合ってもらい1年くらいの方針を固めるとしていますが、基本的に情報を受け取る側がどう対応するのか自己責任で判断を求められる点に留意が必要です。

一方、南海トラフ地震が起きた場合、最悪の場合32万人が死亡し、170兆円近い経済被害を受けると国は想定しています。ただ、対策を尽くせば死者は5分の1に減らすことができるともされていて、国の大きな方針転換を機会にあらためて基本的な地震対策に力を入れる必要があります。もうひとつ考えておかなければならないのは、そのとき復旧・復興を支えるだけの経済力が日本にあるのかどうかです。東日本大震災では被害額16.9兆円に対して復興予算32兆円が費やされ、25年間の増税という将来負担でまかないました。国が1100兆円という先進国の中でも最悪レベルの借金を抱える中、南海トラフ地震や首都直下地震が起きれば、国債の金利が暴騰する等、国の経済・財政が立ち行かなくなる恐れも指摘されています。この問題に内閣府がようやく向き合い始めていますが、「国土強靱化」を言うのであれば、財政状況を踏まえながら正面から議論する必要があります。また個人や企業としては、南海トラフ地震や首都直下地震が起きたとき、これまでのような生活再建支援金やグループ補助金等のさまざまな手厚い公的支援は望めないと覚悟しておく必要があります。そして耐震化等被害を最小限にするためのハード対策、事業を継続するための備えに加えて、保険や共済等で復旧・再建資金を確保する取り組みが求められています。

第2部：医薬品の環境影響

講演1「医療機関に由来する排水中に存在する医薬品類の存在実態の解明と高度処理技術の開発」

大阪薬科大学大学院 薬学研究科 環境分子生理学研究室 助教 東 剛志 氏

近年、医薬品をはじめ化粧品・日焼け止めといった日用品(以下、医薬品類)が、飲料水源をはじめ河川湖沼中に流出して残留することで、新たな環境汚染を引き起こす問題が世界的規模で進行していることが明らかになりつつあります(図2)。医薬品類は服薬後、体内で特異的な薬理効果を発揮するようにデザインされているため、河川環



境中に生息する生態系への毒性影響や、薬剤耐性菌発生の助長、飲料水を通じたヒトへの健康影響が懸念されており、この問題に対して詳細な評価と対策を講じることが課題となっています。

図2 医薬品による環境汚染問題



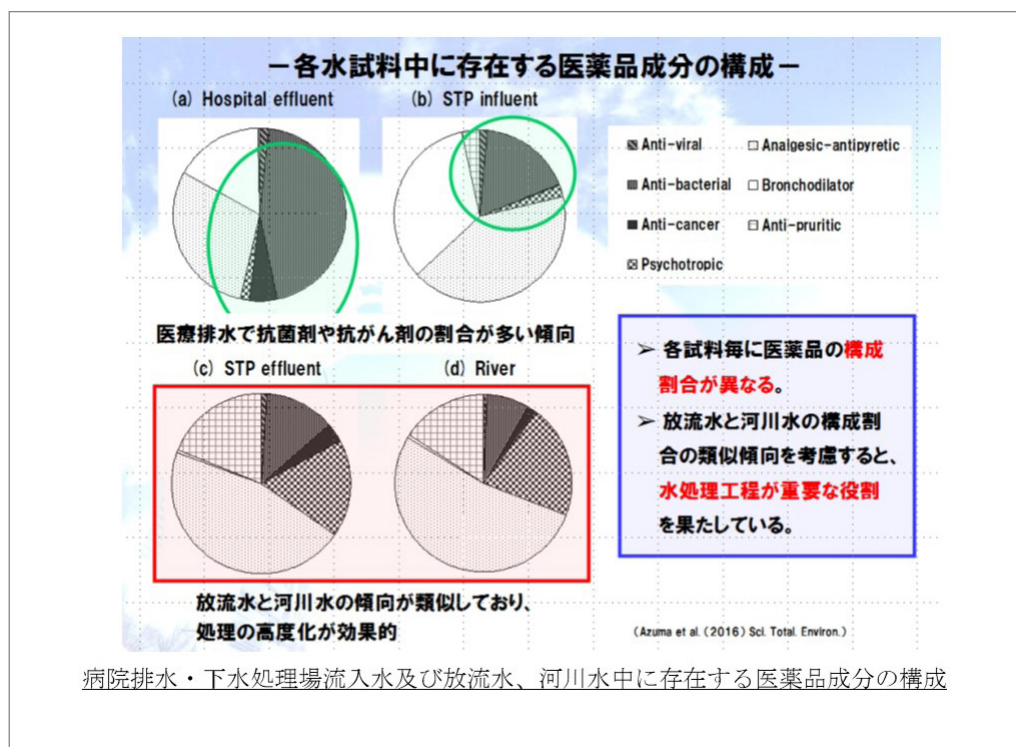
我が国は世界の中でも医療技術が高度に発達した医療先進国であると同時に、医薬品市場規模が世界第2位と医薬品の消費大国でもあることが知られています。ところで、医薬品類は病院等の医療機関で恒常的に用いられています。そのため、医療機関に由来する排水中に存在する医薬品類の実態を把握し、環境に対する影響についてのリスク評価を行うとともに、そのリスクを削減、または低減可能な技術開発の研究を行うことは、有効な解決方法の一つとなる可能性があります(図3)。そこで、私達は医療機関と協力体制のもと、医療現場で使用されている主要な医薬品類を対象として、病院、下水処理場、河川を合わせた流域規模での調査を行い、医薬品類による環境汚染の実態を明らかにしています。さらに、これらの汚染物質の除去に有効な新規処理技術の開発研究を試み、今後の環境リスク評価・リスク管理についての取り組みを行っています。

図3 医療排水を対象にした高度処理技術の開発



調査を行った病院排水中から、対象とした医薬品類41成分のうち38成分が数ng/L～最大値で92 μ g/Lと、非常に幅広い濃度で存在することを明らかにしました。本研究で対象とした下水処理場の処理区域内に位置するすべての病院が占める寄与割合は数%～最大約40%と推定され、抗菌剤や抗がん剤といった成分については病院排水に由来する負荷割合が高くなる傾向がみられました(図4)。

図4 病院排水・下水処理場流入水および放流水、河川水中に存在する医薬品成分の構成



下水処理場から検出される医薬品類については、生物処理を中心とした従来型の水処理工程で一部は除去されますが、多くの成分については除去がされにくい傾向がみられました。一方で、高度処理としてオゾンによる水処理を行っている下水処理場の放流水中からは、医薬品類は検出されないか数ng/L～数十ng/Lと、オゾン処理を行わない場合の約10分の1から100分の1程度の濃度となる傾向がみられました。これらの結果は、河川環境中に放流される医薬品類の汚濁負荷を削減または軽減するための対策として、高度な水処理技術の導入が有効である可能性を示唆していると考えられました。

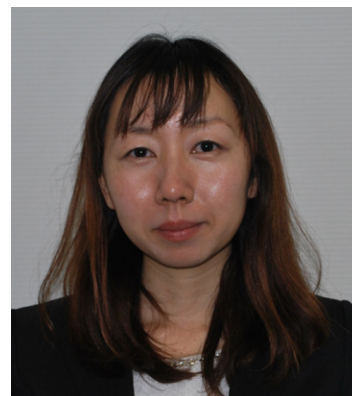
次に、病院排水に適用可能な水処理技術の開発を行う目的で、生物処理をはじめ、種々の高度処理技術による除去の有効性評価を行いました。生物処理やUVまたは過酸化水素単独による処理工程では、難分解性を示す成分が多く存在していました。UVと過酸化水素を組み合わせた系では、除去可能な成分が顕著に増加する傾向がみられました。オゾンベースとした処理では、対象とした医薬品類の大部分が反応開始後数分～10分以内の短時間でほぼ全量が除去されました。さらに、過酸化水素の場合と同様に、オゾンにUVや過酸化水素を併用することで、付加的な除去効率への影響が期待されることを明らかにしました。実際の導入を考えた実用面やコスト面についても考慮して、さらなる検討を行っていくことが重要であると考えられます。

医薬品は、疾病治療にとどまらず近代的で豊かな生活を送るためには不可欠なものです。医薬品類による環境汚染問題は、医薬品と環境とのつながりと、近代的で豊かな生活と持続可能な発展・人類の繁栄についての共存点とバランスについて考えることの重要性を示唆しています。今後、医薬品の適正使用の推進や、求められる削減レベルの整備を推進するとともに、医療従事者側で対応可能な環境面への配慮のあり方や、環境に優しいこれからの医薬品のあり方を探ることが重要であると考えています。

第2部：医薬品の環境影響

講演2「医薬品類を対象にした水生生物への体内移行残留性と組織分布に基づいたリスク評価」

愛媛大学 沿岸環境科学研究センター 化学汚染・毒性解析部門 研究員 田上 瑠美氏



ヒトの生活環境で使用される医薬品類の多くは、下水溝を通じて下水処理場に流入し浄化処理されます。しかしながら、一部の医薬品類は十分に除去されず下水処理水を介して水環境へ恒常的に排出されており、放流河川に棲息する水生生物はそれらに慢性的かつ複合的に曝露されている状況です。途上国では、未処理排水の河川流入や下水処理技術の未発達に起因する水環境汚染が深刻であり、医薬品類の河川水濃度は一般的な先進国に比べ10～102倍高値を示すことが報告されています。医薬品類の作用標的(受容体や酵素等)の多くは種を超えて広く保存されていることから、水生生物においても生理活性が予想されます。事実、一部の合成ホルモン剤、解熱鎮痛剤、向精神剤は、ヒトで認められる生理活性と同様の作用を水生生物に対して示し、摂食・繁殖・遊泳・危険回避等個体の生存にかかわる機能に障害をもたらすことが報告されています。現在、国内外で主流となっている化学物質の生態影響評価は、藻類、ミジンコ、魚類および底生生物を用いた毒性試験により推定される予測無影響濃度(PNEC)と、モニタリングデータや生産量に基づき予測される環境中化学物質濃度(PEC)の比較により実施されています。しかし、化学物質の生理活性は一般に生物体内濃度、特に血中濃度が閾値を超えることで発現することから、曝露リスクをより正しく評価するためには生物体内濃度が重要と考えられます。また、化学物質の感受性には生物種差のあることが知られていますが、その要因の一つに体内動態(取込・分布・代謝・排泄等)にかかわる因子の機能差があります。そこで、私達は野生魚類のモニタリング(曝露濃度把握)と試験魚を用いた曝露試験(体内動態解析と影響評価)を実施することにより、魚類における医薬品類の動態／動力学機構を調査・研究してきました。今回は、下水処理水に残留する医薬品類のコイ・フナへの移行と体内動態、および潜在的影響について解析した結果の一部を紹介したいと思います。

熊本県と愛媛県の下水処理水放流河川に棲息するコイとフナ(計24検体)を採集し残留する医薬品類20種を分析しました。生物移行と残留性の指標である血漿／環境水濃度比(血漿濃縮係数)を算出し、化学物質の脂溶性から予測した値と比較したところ、魚類への移行は主に化学物質の脂溶性に依存し、環境水濃度から魚血中濃度の予測は10倍程度の誤差を許容すればおおむね可能であることが推察されました(図5)。しかし、解熱鎮痛消炎剤のインドメタシン、ジクロフェナクにおいて

は、化学物質の脂溶性だけでは説明できない特異な血漿残留性が確認されました(図5)。また、各種臓器組織に対して血漿濃度との比を算出することにより組織移行性を解析したところ、ハロペリドールやセルトラリン等を含む向精神剤において特異な脳移行性が認められました(図6)。またそれらの脳/血漿濃度比は齧歯類で測定された既報値と近似しました。続いて、実験室内で下水処理水をコイ稚魚に曝露し、取込期間および排泄期間を設定することにより、定常状態における血漿濃縮係数および各種速度論パラメータ(取込速度、排泄速度、半減期等)を算出しました。興味深いことに、インドメタシンとジクロフェナクの血漿中消失半減期はそれぞれ44時間、24時間と算出され、これらはヒト血漿で測定された既報値に比べ10~20倍長いことから、コイ・ヒト間で代謝能または血漿タンパク結合率に違いのあることが推察されました。

図5 コイ・フナにおける生理活性化学物質の血漿濃縮係数：実測値と予測値の比較
(予測値は化学物質の脂溶性に基づく水-魚血漿間分配式から算出)

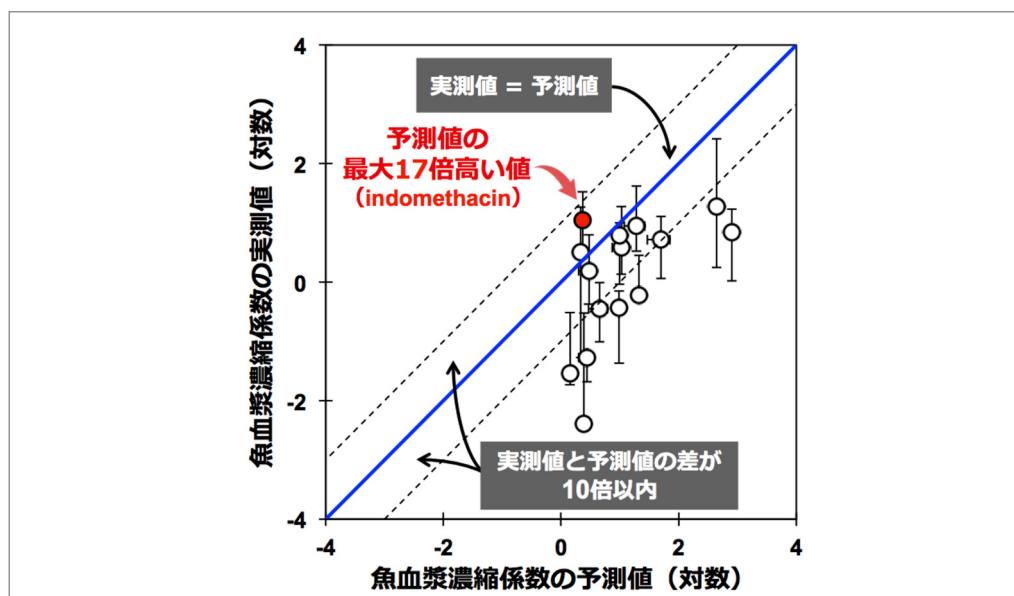
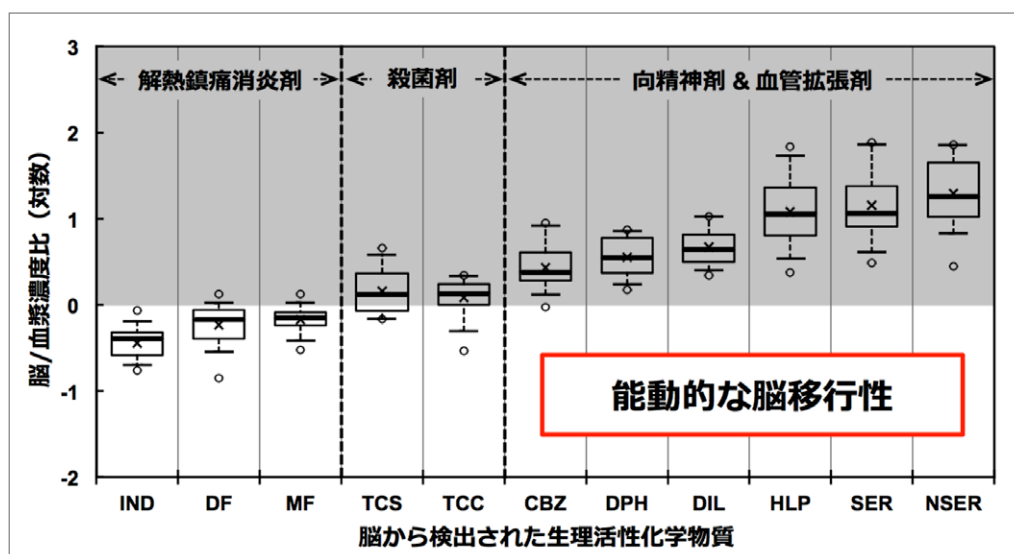


図6 コイ・フナにおける生理活性化学物質の脳/血漿濃度比
(向精神剤は魚類においても哺乳類と同様に能動的な脳移行性を示す)



水環境に残存する多様な医薬品類の中から魚類への潜在リスクが相対的に高い物質を選出する手法として、Fish Plasma Modelが提案されています。Fish Plasma Modelでは、化学物質の脂溶性に基づいて算出された環境水-魚血液間分配式

を用いて、環境水から魚血中医薬品濃度を予測し、その値をヒト有効血中濃度（薬効を示す血中濃度）と比較することにより潜在的なリスクを見積もります。本研究においても、実測した野生魚の血漿医薬品濃度をヒト有効血中濃度（殺菌剤トリクロサンについてはマウスで筋肉収縮機能の攪乱が観察された血中濃度）と比較することにより潜在リスクを評価しました。その結果、調査した医薬品類の多くはヒト有効血中濃度よりも低い濃度で魚血漿中に存在していました。トリクロサンのみ1検体のフナから影響値を超過する濃度で検出され、遊泳能力の低下や摂食率の低下等の悪影響が危惧されました。

【総括】

医薬品類の魚類への移行は主に各々の脂溶性に依存し、環境水濃度から魚血中濃度の予測は10倍程度の誤差を許容すればおおむね可能と思われます。しかし、種特異または物質特異な移行残留性が認められることもあり、その要因について今後、体系的な整理と数値化が進めば、種間の外挿／類推に付随する不確実性の低下および生態毒性試験と生物濃縮性試験の削減が期待できます。野生魚類の血中医薬品濃度を生理活性が予想される値と比較した場合に潜在リスクありと判断される物質は存在しましたが、作用機序に基づく特異な生理活性を生態影響として検証した研究はいまだ僅少であるため、生態影響評価手法の進展が望まれます。

第2部：医薬品の環境影響

講演3「環境中における耐性菌の分布とメタゲノム解析から見える微生物生態系への影響」

中央大学 商学部 教授 西川 可穂子 氏



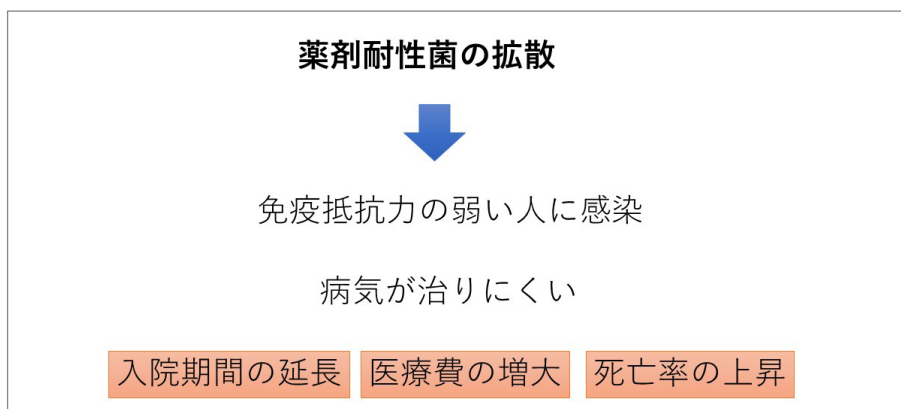
1. 薬剤耐性 (Antimicrobial Resistance、AMR) の広がり

薬剤耐性 (AMR) とは、微生物（細菌、ウイルス、寄生虫、真菌）が薬剤に適応し、増殖が可能な状態になることで、世界的には、薬剤耐性の結核菌、HIV、マラリア、カルバペネム耐性菌、ESBL産生菌の5つが現在、非常に問題になっています。AMRの問題は今や先進国だけにとどまらず、発展途上国を含む世界的な広がりを見せています。日本もその例外ではありません。AMRの拡散要因としては、「薬剤の誤用」、「濫用」、「感染予防の不徹底」、「感染制御がうまく実施されていないこと」に加え、人が高速で地球上を広範囲に移動していることも見逃せません。世界のどこかで発生したAMRは、すぐに世界を駆け巡り、われわれは常に対策を怠れない状況にあります。

2. AMRの社会への影響

AMRが社会的に深刻な問題と認知されるようになったのは、多剤耐性菌の出現による影響が大きいためです。複数の薬剤が同時に薬効を示さなくなることで、使用できる薬剤が限られる状況は、臨床においては、入院期間の延長、病状の悪化や死亡率の上昇等を引き起こすようになり、医療費の増大等、経済的損失にもつながります（図7）。

図7 薬剤耐性菌の社会的な影響



AMRの社会的影響と経済損失について分析した報告(2014年英国)では、2050年のAMRによる死者は年間1000万人と予想され、国内総生産(GDP)に対する影響(World impact)は100兆ドルの損失と試算されています。地域別の死者数では、日本を含むアジアが世界の中で最も死者数が多くなっています。

さらに、日本は急速に進む高齢化のため、社会の構成員に免疫抵抗力が弱い人が増加します。幼児・老人・病人では、日和見菌でも重症化を招く場合がありますが、感染した日和見菌がAMRであると大変厄介です。2020年のオリンピックイヤーには世界中から大勢の人が来日するので、AMRの日本への持ち込みも飛躍的に増大することが予想されます。AMR対策は十分にしておく必要があります。

3.環境中のAMR

環境中のAMRの報告例を紹介しましょう。子供へのカンピロバクター属のAMR感染経路として、家禽の肉・ペット・表層水等が考えられるという報告(2017年ポーランド)等は、生活で接点をもつ可能性があるものに、感染経路が潜んでいると指摘しています。また、人の経済活動の影響があまりないと考えられる北極、南極や高地(パミール高原、コンロン山脈、ネパールヒマラヤ、ほか)の表層雪からも耐性遺伝子が検出されました。薬剤耐性遺伝子が、人の活動拠点を中心に水の循環やエアロゾルという形で大気循環によって地球規模で拡散されていることが推察されています。一方、海洋でも地球の温暖化に伴い、亜熱帯地域の海水浴場の海水温が上昇し、AMRのブドウ球菌が高頻度で検出されるようになっており、海水浴客が感染するリスクが指摘されています。特に、皮膚に傷口のある人や免疫抵抗力が低下している人には脅威になると警告しています(マイアミ大学)。ピゲロー海洋研究所の発表では、海産物由来の食中毒をもたらすビブリオ菌で薬剤耐性をもつものが予想以上に検出されました。食中毒菌の薬剤耐性は公衆衛生上重要です。

4.日本の薬剤耐性菌の分布

日本では、生活環境空気中の浮遊物から分離されたAMRや環境水から β -ラクタム系薬を加水分解する酵素(AmpCおよびMBL)を産生する菌の分離等が報告されています。

われわれも一般市民がアクセス可能な都市河川や池を中心に表層水の薬剤耐性(Disk Diffusion Agar Methods)を調査しています。供試薬剤としては6種:amikacin, 30 μ g (AN30); tetracycline, 30 μ g (TE30); ampicillin with sulbactam, 10/10 μ g (SAM20); levofloxacin, 5 μ g (LVX5); imipenem, 10 μ g (IPM10); clarithromycin, 15 μ g (CLR15)を使用し、都内14カ所の河川および公園の池等を調査した結果、すべてのサンプリングポイントから薬剤耐性菌が検出されました。特に、SAM20、CLR15の2つの薬剤耐性が多いことがわかりました。東京都内13カ所で耐性菌の50%以上がこの2剤に耐性がありました(図8)。

図8 各サンプリングポイントにおける薬剤耐性分離菌の薬剤耐性の割合



CLR15とSAM20の2つの薬剤は、日本でも長期間使用されている代表的な抗菌剤であるとともに、世界的にもWHOの非常に重要な医薬品にリストアップされています。

都内の表層水試料からDNAを抽出し、薬剤耐性遺伝子の頻度を確認したところ、最も多いものが β -lactams、次にMulti-drug resistanceに關与する耐性遺伝子という結果になりました(表1)。この環境水中に含まれる薬剤耐性遺伝子をもつ、人への健康リスクは、質的および量的調査で今後詳細を明らかにしていく必要があります。

表1 都内表層水に含まれる薬剤耐性遺伝子の頻度が高い薬剤または機能

順位	薬剤耐性遺伝子 クラス
1	Beta-lactams
2	Multi-drug resistance
3	Fluoroquinolones
4	Aminoglycosides
5	MLS
6	Rifampin
7	Tetracyclines
8	Glycopeptides
9	Aminocoumarins
10	Phenicol

5.最後に

日本でも2016年から厚生労働省の指導のもとに、薬剤耐性グローバルアクションプランが実施されています。ワンヘルスという概念のもと、人、動物、環境の相互関係性を理解し、対策を行うことが急務です。今後、世界中に拡散しているAMRをどのようにコントロールしていくのかは、われわれが対応しなければならない大きな課題の一つです。

(環境安全委員会 小林 智)