

PB9) **의약품 및 생활관련 물질의 환경오염과 생태영향**

김준우^{1*}, 김종구², 조현서³, 유지다카오⁴, 코지아리조노¹

¹일본 구마모토 현립대학교 환경공생학부, ²군산대학교 토목환경공학부, ³전남대학교 해양기술학부, ⁴일본 나가사키 환경과학부

1. 서 론

산업폐수와 생활하수에 포함되어 있는 화학물질은 하천 및 해양으로 배출되어지기 때문에 수환경은 환경화학물질이 최종적으로 도달하는 곳이다. 그래서 수계에 살아있는 생물은 여러 가지 화학물질의 영향을 받게 된다¹⁾. 최근에는 환경 중에 극저농도로 존재하며 생태계에 영향을 야기할 가능성이 있는 새로운 환경오염물질로서 의약품 및 화장품 등 신체보호 제품 유래의 화학물질(Pharmaceuticals and Personal Care Products; PPCPs)에 관심이 높아지고 있다²⁾. 의약품 중에 호르몬제 등이 이전보다 환경에서 내분비교란작용으로 문제시 되었지만 현재에서는 호르몬제 이외의 항생물질 및 해열소염진통제 등의 의약품에서도 다량 검출되어 생태계의 영향을 야기할 우려가 있다. PPCPs는 매일 대량으로 소비되고 배출된다(Fig. 1). PPCPs의 특징 및 문제점은 연간 일정하게 환경에 방출되지만 환경에 미치는

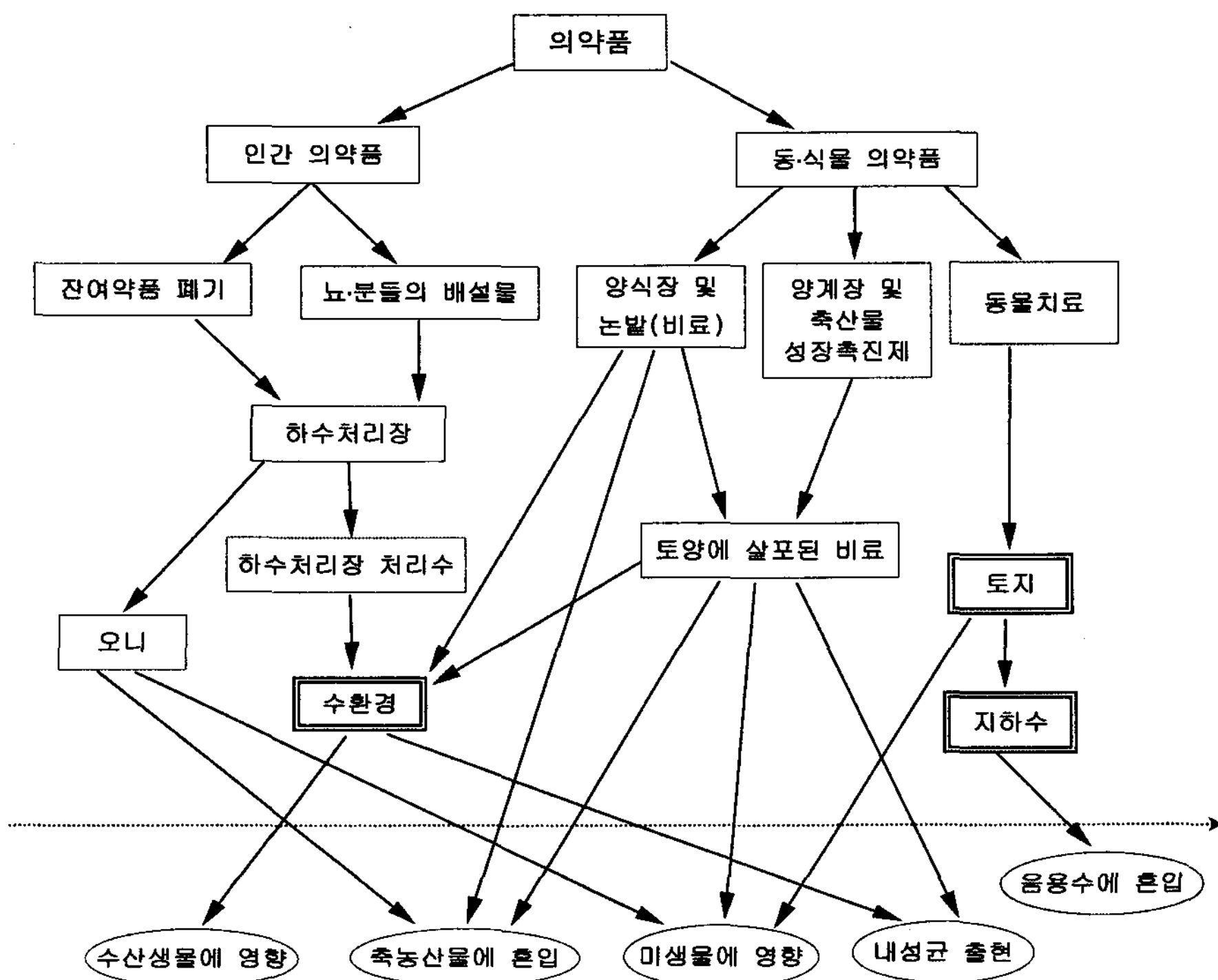


Fig. 1. Fate and effects of pharmaceutical substances in the environment³⁾.

영향에 관한 많은 연구가 이루어지지 않고 있다. 현재 의약품이 허가 될 때에는 환경영향평가를 하지 않아도 된다. 의약품의 경우 생체 내에서 생리활성 및 미량으로도 특이적인 작용을 일으키기 때문에 저농도의 만성적인 노출에 의해서 생태계에 위협적인 영향을 받고 있다. 그리고, 항생물질 등의 의약품에 있어서는 내성균의 출현 때문에 위험성이 높아지고 있다.

현재 해외에서 환경 중에 검출보고되고 있는 의약품은 인용·동물용을 합해서 70종류 이상으로서 인용의약품은 수도수에서 ng/l, 하천수와 호수에서 ng/l~ μ g/l, 하수처리장의 유입수에서 μ g/l~mg/l, 하수처리장 방류수에서 ng/l~ μ g/l의 농도로 보고되고 있다.

본 논문에서는 Triclosan(이하 TCS) 구조식을 Fig.2에 나타내었고, 송사리(*Oryzias latipes*)를 이용해 TCS이 각 성장단계에 미치는 영향과 송사리(F₀)의 산란수·수정을 및 차세대(F₁) 알의 부화율 등의 번식에 미치는 영향·차세대에서의 영향 등의 생태영향 시험결과에 대해서 연구하였다. 그리고 최근 병원하수를 중심으로 하수 및 하천에 대하여 실험한 결과와 생태영향, 환경동태 등에 관해서 연구하였다. PPCPs의 생태영향을 고려할 때에 중요시하는 의약품의 작용을 생태영향에 유용하게 이용하는 이점에 대해서 고찰하고 싶다.

2. TCS의 생태독성과 수환경의 오염현황

2.1. TCS에 의한 송사리 생태독성

TCS은 항균제로서 섬유제품, 비누, 샴푸, 액체치약 및 화장품 등에 사용되며, B형 간염바이러스 및 의료기관에서 소독약으로 사용되고 있다. 검출예로 미국의 하천에서 0.44~2.3 μ g/l, 일본에서는 0.15~0.30 μ g/l로 보고되고 있다^{4),5)}. 그리고, 가열에 의해 2,8-dichlorodioxin을 생성할 가능성이 보고되어지고, 일광조사에 의해 다이옥신 전구체를 바꾸게 되는 것도 보고되어지고 있다. 송사리는 뇌신경계, 내분비계, 순환기계, 면역계 등 고등포유동물과 비슷한 원형을 갖추고 있고, 크기가 작고 생육온도 범위가 넓어서 관리하기가 쉽다. 그리고 3~6개월이라는 생활사가 짧고, 외관적 이차성징에 의해 자웅판별이 가능하며 암컷은 통상 1회에 30개 전후의 알을 낳고, 난막과 난황이 투명하기 때문에 수정에 따른 변화 및 난할과 후기발생 과정도 저배율(10~50배)의 현미경으로도 관찰이 간단하다. 앞서 설명한 것과 같이 송사리는 배 발생시기부터 성숙하기 까지 수세대에 걸쳐 시험을 통한 환경화학물질의 작용기구와 해명을 위한 뛰어난 모델 생물이다.

2.1.1. 부화저해시험 및 96시간 급성독성시험

부화저해시험 및 96시간 급성독성시험을 했다(Table 1). 부화저해시험은 수정 후 12시간 이내의 알을 이용하여 TCS을 각 농도별로 14일간 노출 실험하여 부화율과 부하까지의 시간을 관찰하고 사망률에 따른 LC₅₀을 계산했다. 그 결과 TCS 노출에 의해 LC₅₀ 값은 399 μ g/l로 계산되었다. 96시간 급성독성시험에서는 부화 후 24시간 이내의 치어를 이용해서 각 농도별로 96시간 노출 시험하여 생존율로부터 LC₅₀ 값을 계산했다. 그 결과 TCS의 노출에 의한 LC₅₀ 값은 602 μ g/l로 계산되었다. TCS은 초기생활단계의 송사리에 강한 독성 영향을 미치는 것으로 알 수 있었다. 어류는 독성물질에 대한 감수성이 생물의 성장단계에 따라 다르다. 알과 치어는 작기 때문에 이물질에 대한 방어기능이 약해서 성숙한 고기보다 영향을 받기 쉽다고 생각할 수 있다. 시험에 사용했던 송사리의 부화저해시험은 감수성이 높은 알

과 치어를 이용해서 환경화학물질에 따른 성장단계와 생물종의 치사영향을 밝히기 위한 시험이다.

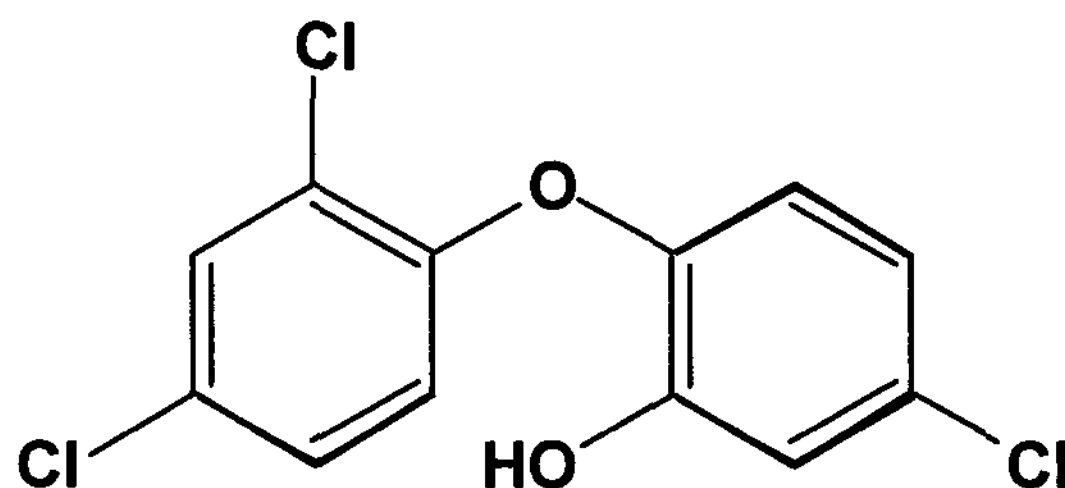


Fig. 2. Molecular structure of triclosan.

Table 1. Toxicity values of PPCPs to early life stage and reproduction of medaka (*Oryzias latipes*)

| Chemical | Embryo | | Larvae | |
|---------------|-------------|---------------|-----------------------------|-----------|
| | LOEC (mg/L) | | 14d-LC ₅₀ (mg/L) | |
| | Fertility | Time to hatch | Mortality | Mortality |
| Estradiol-17β | 1.25 | 1.25 | 1.14 | 2.97 |
| Bisphenol A | 12.5 | 25.0 | 14.8 | 15.0 |
| Nonylphenol | 0.63 | 2.5 | 0.65 | 0.45 |
| Triclosan | 0.31 | 0.31 | 0.40 | 0.60 |

2.1.2. 번식·차세대 시험과 약물대사효소유도

번식시험에서 TCS 농도를 20, 100, 200µg/l로 조제 후 21일간 노출 시험을 하여 총산란수 및 수정율에서 번식까지의 영향, 장기중량변화를 검토했다. TCS은 모든 노출 농도에 있어서 총산란수 및 수정율, 그리고 번식에 영향을 미치지 않았으나 간장/체중비(HSI) 및 생식 장기/체중비(GSI)의 유의한 증가를 보였다. 효모 시험에서는 에스트로젠 활성이 낮은 결과를 얻어 VTG 유도가 일어날 가능성이 낮다고 생각되었다. TCS은 쥐(rat)의 간장에서 약물 대사효소 Cytochrome P450인 Cytochrome P450 2B(CYP2B)가 유도된다고 보고가 있지만, 어류는 CYP2B가 없기 때문에 다른 약물대사효소로 유도되어 HSI가 증가하고 있다고 생각되어진다. Cytochrome P450 1A 유도를 검토하기 위해서 EROD, PROD 활성측정을 했다. 이 시험에서는 TCS 노출에 의한 EROD, PROD 활성은 나타나지 않았다. 환경 중에서의 TCS 검출농도는 약 몇백 ng/l 농도이기 때문에 안전계수 등을 고려했을 경우, 보다 장기적인 노출시험에 의한 평가가 필요하다고 생각되어진다.

또한, 차세대 영향으로서 송사리(F₀) 알을 이용하여 차세대(F₁) 알의 부화율을 관찰했다. TCS은 F₁ 알에 뚜렷한 영향은 나타나지 않았고, F₀ 세대의 노출 마지막 날에 채취한 F₁ 알을 부화시킨 후 4개월 뒤에 외관상 2차 성징이 관찰되었으나 자웅비는 모든 노출 농도에서 거의 1:1 이었고, 영향도 나타나지 않았다. 이번 시험에서는 자웅비에 영향은 나타나지 않았

지만 부화 후 2일부터 14일간 10 μ g/l 농도의 TCS에 노출을 시킬 경우, 자용비가 수컷으로 된다는 보고가 있어 안드로젠(androgen) 작용을 일으킬 수 있는 가능성이 있다. 그래서 TCS의 작용기서 해명에는 이런 것들을 고려한 평가가 필요하다고 생각된다. TCS은 초기 생활단계인 치어에 높은 치사독성을 가지지만 번식 시험에 있어서 산란수·수정을 및 성어의 번식 능력에는 대부분 영향을 주지 않는 것으로 시사되었다⁶⁾. 그러나 우리들은 TCS을 쥐에 경구투여하면 CYP2B 의존성 효소로 생각되어지는 테스토스테론(testosterone) 16 α -, 16 β -수산화 효소 활성이 현저하게 유도되는 것을 볼 수 있다⁷⁾.

2.1.3. 기타의 생물종의 생태독성영향

또한, TCS은 다른 수생생물에 강한 독성을 가지고 있고, *Selenastrum capricornutum*에 있어서 50% 증식저해 IC₅₀가 4.7 μ g/l, *Danio rerio*에 있어서의 50% 부화저해 IC₅₀가 0.22mg/l로서, 저농도에서 독성영향을 받는 것으로 보고되고 있다⁸⁾. 이처럼 저농도에서 부화저해의 영향을 야기하기 때문에 생태계에 있어서도 위험을 초래할 수 있다. 물벼룩 (*Water flea*)을 이용한 시험에서는 반수영향 농도가 0.22mg/l로서 다른 화학물질과 비교했을 경우 저농도에서 독성이 나타났다. 게다가 송사리의 초기생활단계, 번식 및 차세대에 미치는 영향, 알과 치어를 이용한 급성독성시험에서는 알에 대한 반수치사농도는 399 μ g/l, 치어에서는 602 μ g/l로서 알의 부화에 강한 독성이 나타났다. 번식 시험에서는 송사리(F0)의 산란수·수정을 및 차세대(F1) 알의 부화율에서는 영향이 나타나지 않았지만, 번식기의 숫컷 송사리의 간장 중에서 난황 단백질 물질인 비텔로제닌(vitellogenin)을 만들어 내는 것이 확인되어, TCS은 저농도에서도 송사리에 대한 에스트로젠(estrogen) 작용을 나타내는 것이 시사되었다⁶⁾. 또한, In vitro 시험으로서 효모 two-hybrid법을 이용한 대사활성 시험을 통해 그 전후의 에스트로젠류 활성을 조사했다(Fig. 3). 그 결과, 대사활성화 TCS은 상당히 낮은 농도에서도 에스트로젠 활성이 나타났다. 한편, 남아프리카 발톱 개구리(*Xenopus laevis*)를

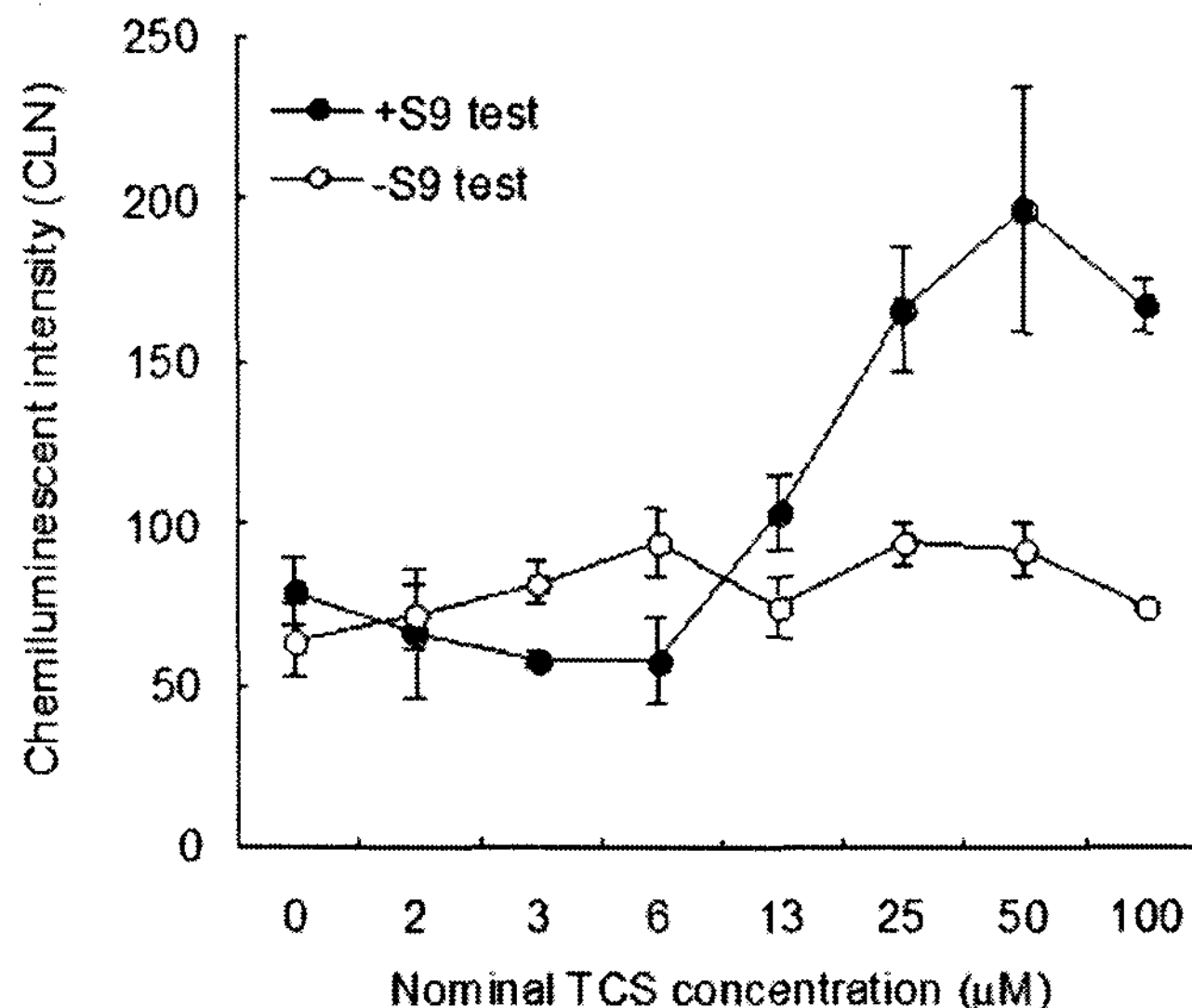


Fig. 3. Estrogenic effect of TCS in the yeast two-hybrid assay.

이용한 생태영향 평가에서는 TCS 투여 농도에서의 혈중 VTG 농도에 큰 변화가 나타나지 않았지만, 테스토스테론 농도는 투여량에 따른 대조군과 비교해서 감소하는 경향이 있었다. TCS은 남아프리카 발톱 개구리에 대하여 항안드로젠 작용을 가질 가능성도 시사되었다⁹⁾.

2.2 TCS 및 의약품의 수환경 동태

2.2.1. 각종 폐수에서의 검출현황

TCS은 의약부 외품의 물질이지만, 살균 작용이 강한 것부터 많게는 소독제나 세제류에 포함되어 있고, 병원에서 사용되고 있는 손세제에도 일반가정용과 비슷한 수준(0.3%)의 TCS가 포함되어 있다. 그래서 일본 대학병원의 하·폐수를 채수하여 TCS 실험했다¹⁰⁾. TCS은 acetaminophen과 같이 낮보다 야간에 높은 농도(최대 1000ng/l을 초과하는 고농도)로 검출되었고 (ibuprofen, carbamazepine, disopyramide는 낮에 많이 검출되어 야간에 걸쳐서 그 농도가 감소했다), 겨울에 비해서 여름에 고농도로 검출되었다. 이 결과로서 여름철에 자주 발생하는 식중독을 방지하기 위해서 손을 씻는 것 등에 TCS이 많이 사용되어졌다고 생각되어진다. 몇 백~몇 천 ng/l 농도로 검출된 TCS은 환경중에 생태계 영향이 걱정된다. 한편, 하수처리장의 유입수에서 해열소염진통제인 ibuprofen, mefenamic acid, indomethacin, acetaminophe, 항간질제인 carbamazepine, 항부정맥용제인 propranolol, atenolol, disopyramide, 항진균제인 fluconazole, 항생물질제인 erythromycin, clarithromycin, 합성항균제인 levofloxacin과 TCS이 검출되었으며, 폭기조나 최종침전지에서 채수했던 처리수에서도 의약품 및 TCS이 검출되었다. 그러나 하수처리장 방류수에서는 소량의 의약품이 검출되었지만 TCS은 검출되지 않았다.

하수처리장 부근에서 채수했던 샘플과 하수처리장 방류수에서는 모든 의약품과 TCS이

Table 2. Concentrations of PPCPs in the influent and effluent of STP (ng/l)

| Compound | Influent | Aeration tank | Final sedimentation tank | Effluent |
|----------------|----------|---------------|--------------------------|----------|
| Ibuprofen | 339 | 43.2 | 48.3 | 36.1 |
| Mefenamic acid | 157 | 109 | 113 | 75.3 |
| Indomethacin | 45.1 | 160 | 168 | 102 |
| Acetaminophen | 9.17 | Tr. | N.D. | Tr. |
| Carbamazepine | 339 | 170 | 203 | 185 |
| Propranolol | 1.93 | N.D. | N.D. | N.D. |
| Atenolol | 17.9 | 22.0 | 18.1 | 18.9 |
| Disopyramide | 78.5 | 283 | 296 | 298 |
| Ifenprodil | N.D. | N.D. | N.D. | N.D. |
| Famotidine | N.D. | N.D. | N.D. | N.D. |
| ciclosporin | Tr. | 109 | 135 | 155 |
| fluconazole | N.D. | N.D. | N.D. | N.D. |
| Erythromycin | Tr. | 42.8 | 55.3 | 47.5 |
| Clarithromycin | 206 | 161 | 211 | 232 |
| Levofloxacin | 186 | 65.1 | 181 | 62.4 |
| Triclosan | 254 | 91.1 | 73.3 | N.D. |

N.D.;Not detected, Tr.;Trace level found

검출되었고, 하수처리장에서 약 1.5km 상류 지점의 샘플에서도 저농도이지만 의약품이 검출되었으나 TCS은 검출되지 않았다. 하수처리장의 처리과정에 있어서의 의약품 잔존율을 Table 2에 나타냈다. 한편, 각각의 처리 과정에서 잔존율은 유입수의 농도를 100%로 해서 농도를 구했다.

3. 의약품의 생리작용 정보를 생태독성에 이용

일본 내에서 지금까지 검출이 보고되고 있는 의약품은 하수처리장 방류수와 하천수가 대부분이고 병원하수 및 일반 가정하수 등은 조사가 거의 이루어지지 않고 있다. 우리들은 병원하수를 측정한 결과, 배설 후에 의약품류가 고농도로 검출되었다. 그리고, 하수처리장의 처리수 및 하천수, 그리고 병원하수 등이 의약품 배출원으로 생각되어 수환경 중의 의약품 일련의 동태를 얻었다¹⁰⁾. 이후 의약품의 배출원을 포함한 수환경 중의 의약품을 종합적으로 분석하는 것이 필요하다고 생각된다. 하수처리장의 방류수로부터 의약품류가 매일 계속해서 배출될 경우, 가령 방류수 중에 있어서 농도가 낮아도 의약품류가 수환경 중에 상당량 존재 시 수권 생태계에 영향을 야기할 위험이 있다. 환경 잔류성이 높은 물질이나 내성균의 출현을 야기하는 항생물질이라면 더욱 위험이 될 수 있다. 실제로 수환경에 있어서 여러 가지 의약품이 결합되어 나타나는 영향 등은 아직 불분명한 점이 많다. 그래서 의약품의 작용정보를 수환경의 생태독성에 이용하여 생태환경 위험평가를 평가할 가능성에 대해서 아래와 같이 설명했다.

시중에서 사용되고 있는 의약품류는 급성독성(고등동물) 영향은 낮고 장기간에 걸쳐서 효과가 지속하도록 만들어 졌으나, 수생무척추동물 및 어류 등은 수환경의 생태계에서 급성독성의 영향을 받을 가능성이 예측된다. 이 경우, 수환경의 생태계에서 급성작용은 어류 및 조류에서의 LC₅₀ 및 EC₅₀ 값은 1mg/L보다 크고, 많은 경우는 수10-수100mg/L 범위이다. 그러나 시중에 사용되고 있는 의약품의 효능은 장기적으로 일정하게 작용하는 것이기 때문에 의약품의 생태독성은 급성치사독성(LC₅₀)이 아닌 장기 노출 후에 의약품 본래의 생리학적 기능 효과 등의 기능 장애로 검출되는 생태독성지표가 중요하다고 생각된다. 이 작용 효과(기능 장애)는 일반적으로 NOEL(최대무작용량)이나 LOEL(최소작용량)로 나타낼 수 있다. 실제로 이 표적작용 효과를 ACR(acute/chronic ratio:급성(LC₅₀)/만성(NOEL,LOEL)비)로서 생태독성을 추측할 수 있다²⁾. ER, AR agonist 작용을 표적이라고 했을 경우, 이 생리기능의 표적작용점이 불분명한 해초류나 무척추동물에서는 ACR가 10전후이지만 인간과 거의 같은 작용기서가 기능하고 있는 어류에는 생식 능력에 영향을 미치게 한다. 급성독성의 LC₅₀와 장기 노출 때의 영향 평가 지표인 NOEL를 만성영향이라고 하면 ACR는 1,000부터 300,000의 범위이며, 장기 노출 때의 영향 평가 지표인 NOEL이 보다 감수성이 높은 것으로 나타났다(Table 3). 비슷한 다른 예로 propranolol와 같은 β교감 수용체도 어류의 ACR이 50,000과 만성작용 지표(NOEL)의 높은 예도 있다.

치사효과보다 생리기능을 평가함으로써 많은 수생생물에의 실험 계획에 있어서 PPCPs에 대한 개체의 실질적인 노출 시험은 단기 혹은 유동적인 시험계가 아닌 장기 노출시험을 하는 것이 좋다고 생각된다. 이렇게 수환경에서는 치사독성이 지표가 되는 급성독성시험 결과

만으로 생태영향을 평가했을 경우, PPCPs의 생태영향을 실질적으로는 과소평가하고 있다.

수환경 영향을 평가하는 치사독성평가 시험이 전혀 불필요한 것은 아니지만, 의약품 본래의 생리학적 기능 효과 등을 기능 장애 평가 지표로서 이용한 장기 노출시험 결과가 보다 중요하다고 생각된다. 한편으로는 급성의 치사독성평가 시험은 장기 노출시험의 실험 용량을 정하기 위한 예비실험에서 정하는 것이 좋다. 예를 들면 요오드의 조영제와 마취제는 급성실험 결과뿐만 아니라 예상 활성 영향이 급성독성 만으로도 충분히 알 수 있다. 이 화합물의 동물 만성효과는 급성치사독성보다 그다지 강하지 않기 때문이다.

Table 3. ACR values to aquatic organisms ²⁾

| Compound | Animal | Acute LC ₅₀ ^a (µg/L) | Chronic NOEC ^a (µg/L) | Chronic LOEC ^a (µg/L) | ACR (LC ₅₀ /NOEC) | Reference |
|--------------------|----------|-----------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------|
| Diethylstilbestrol | Copepod | >100 ^(48h) | 10 ^(21d) | 100 ^(21d) | >10 | Hutchinson et al. ¹¹⁾ |
| | Copepod | 290 ^(96h) | 3 ^(18d) | 30 ^(18d) | 97 | Breitholz and Bengtsson ¹²⁾ |
| | Daphnid | 1200 ^(48h) | 500 ^(21d) | - | 2.4 | Baldwin et al. ¹³⁾ |
| | Fish | 1400 ^(96h) | 0.01 ^(42d) | 0.032 ^(42d) | 140000 | Hutchinson et al. ¹⁴⁾ |
| Estradiol | Copepod | 1600 ^(96h) | 160 ^(18d) | >160 ^(18d) | 10 | Breitholz and Bengtsson ¹²⁾ |
| | Fish | 3900 ^(69h) | 0.01 ^(42d) | 0.032 ^(42d) | 390000 | Hutchinson et al. ¹⁴⁾ |
| Ethinylestradiol | Copepod | 510 ^(96h) | 50 ^(18d) | >50 ^(18d) | 10.2 | Breitholz and Bengtsson ¹²⁾ |
| | Daphnid | 6400 ^(48h) | 387 ^(21d) | >387 ^(21d) | 16.5 | Schweinfurth et al. ¹⁵⁾ |
| | Fish | 1500 ^(96h) | 0.01 ^(42d) | 0.032 ^(42d) | 150000 | Hutchinson et al. ¹⁴⁾ |
| Ibuprofen | Molluse | 17100 ^(96h) | 1020 ^(21d) | 2430 ^(21d) | 16.8 | Pounds et al. ¹⁶⁾ |
| Propranolol | Amphipod | 29800 ^(48h) | 500 ^(27d) | >500 ^(27d) | 59.6 | Huggett et al. ¹⁷⁾ |
| | Daphnid | 800 ^(48h) | 1 ^(7d) | 100 ^(7d) | 800 | Huggett et al. ¹⁷⁾ |
| | Fish | 24300 ^(48h) | <0.5 ^(28d) | 0.5 ^(28d) | >48600 | Huggett et al. ¹⁷⁾ |

^aLC50=Lethal concentration 50

NOEC=No observed effect concentration

LOEC=Lowest observed effect concentration

^b() : Experiment period

4. 고찰

의약품이 환경 중에 배출되는 경로를 생각하면 인용 의약품의 배출경로와 동(식)물용 의약품의 배출경로를 분리해서 생각하지 않으면 안 된다. 동(식)물용 의약품의 배출경로는 주로 물고기의 양식장에서 먹이 첨가물과 비료에 혼합되어 직접 밭에 살포되는 것, 양계 및 가축에 사용하는 성장촉진제로서 사용되는 것, 동물 치료용으로서 사용되는 것 등 크게 3개로 구분 할 수 있다. 물고기의 양식장에서는 남은 먹이가 직접 수환경을 오염시킨다. 밭에 살포되는 의약품은 그대로 토양을 오염시켜 미생물에 영향을 준다. 성장촉진제로서 가축에 사용되는 항생물질 등의 일부는 대사되지 않고 뇨와 분과 함께 배설된다. 뇨는 환경 중에 직접 배출되는 한편, 분은 비료로서 사용됨으로써 토양 및 지하수를 오염시킨다. 한편, 인용 의약품의 배출경로는 복용 후에 뇨와 분 등으로 함께 배설되어(남은 의약품은 물로 씻어져

홀리감) 하수처리장으로 운반되고, 사용할 수 없는 의약품은 직접 폐기하는 배출 경로로 생각된다.

현재 도시하수에서 사용되고 있는 처리과정은 대부분이 활성오니법이지만 지용성의 의약품은 일부 가분해되어지지 않아 오니 중에 잔류한다. 또, 수용성의 의약품은 처리과정에서 완전히 분해되지 않고 처리수와 함께 하천과 해양에 배출되어진다. 이 처리과정에서 대량으로 발생하는 오니의 일부는 비료로서 토양에 살포되고, 이것이 토양과 지하수를 오염시킨다. 이와 같이 수생생물과 토양의 미생물은 장기간에 걸쳐서 미량의 의약품에 만성적으로 노출이 계속되어 있다고 예측된다. 따라서 유효한 대책이 빠른 시기에 나오길 기대한다.

참 고 문 헌

- Colborn, T., Dumanoshi, D. and Myser, J.P. 1996. *Our Stolen Future*, Dutton, NY, USA.
- Williams, R.T. 2005. Human Pharmaceuticals : Assessing the Impacts on Aquatic Ecosystems, SETAC, Pensacola, FL, USA.
- Halling-Sorensen, B., Nors Nielsen, S., Lanzky, P.F., Ingerslev, F., Holten H., Luizhoft, C. and Jorgensen, S.E. 1998. Occurrence, Fate and Effects of Pharmaceuticals Substances in the Environment - A Review, *Chemosphere*, 36, 357-393.
- 谷島利勝, 高田秀重. 2002. 下水處理場放流水の医薬品起源化學物質の分析、第11回環境化學會 pp.130-131.
- Kolpin, D.W., Furlong, E.T., Meyer, M.T., Thurman, E.M., Zaugg, S.D., Barber, L.B. and Buxton, H.T. 2002. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: a national reconnaissance. *Environ. Sci. Technol.*, 36, 1202-1211.
- Ishibashi, H., Matsumura, N., Hirano, M., Matsuoka, M., Shiratsuchi, H., Ishibashi, Y., Takao, Y. and Arizono, K. 2004. Effects of triclosan on the early life stages and reproduction of medaka *Oryzias latipes* and induction of hepatic vitellogenin. *Aquat. Toxicol.*, 67, 167-179.
- Hanioka, N., Nishimura, T., Jinno, H. and Ando, M. 1997. Effect of 2,4,4'-trichloro-2'-hydroxydiphenyl ether on cytochrome P450 enzyme in the rat liver, *Chemosphere*, 34 : 719-730
- Tatarazako, N., Ishibashi, H., Teshima, K., Kishi, K. and Arizono, K. 2004. Effects of triclosan on various aquatic organisms. *Environ. Sci.*, 11, 133-140.
- Matsumura, N., Ishibashi, H., Hirano, M., Nagao, Y., Watanabe, N., Kai, T., Nishimura, T., Kashiwagi, A. and Arizono, K. 2005. Effects of nonylphenol and triclosan on production of plasma vitellogenin and testosterone in male south african clawed frogs (*Xenopus laevis*). *Biol. Pharm. Bull.*, 28, 1748-1751.
- 鳴津未希. 2006. 高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析器による水環境中の医薬品類分析、長崎大學大学院博士前期課程修士論文.

- Hutchinson, TH., Pounds, NA., Hampel, M. and Williams, T.D. 1999. Life-cycle studies with marine copepods (*Tisbe battagliai*) exposed to 20-hydroxyecdysone and diethylstilbestrol. *Environ. Toxicol. Chem.*, 18, 2914-2920.
- Brietholz, M. and Bengtsson, B.E. 2001. Oestrogens have no hormonal effect on the development and reproduction of the harpacticoid copepod *Nitocra spinipes*. *Mar. Pollut. Bull.*, 42, 879-86.
- Baldwin, W.S., Milam, D.L. and LeBlanc, G.A. 1995. Physiological and biochemical perturbation in *Daphnia magna* following exposure to the model environmental oestrogen diethylstilbestrol. *Environ. Toxicol. Chem.*, 14, 945-952.
- Hutchinson, TH., Yokota, H., Hagino, S. and Ozato, K. 2003. Developmental of fish tests for endocrine disruptors. *Pure. Appl. Chem.*, 75, 2343-2353.
- Schweifurth, H., Lang, R. and Gunzel, P. 2006. Environmental fate and ecological effects of steroidal estrogens. In: Oestrogenic chemicals in environment. IBC Conference Proceedings; 1996 May 9-10; London. pp. 1-33.
- Pounds, N.A., Maclean, S., Webley, M., Pascoe, D. and Hutchinson, T.H. 2004. Growth and reproductive effects of ibuprofen in the freshwater ramshorn snail *Planorbis carinatus*. Society of Experimental Biology Annual Meeting; 2004 Mar 29-Apr 2. Edinburgh.
- Huggett, D.B., Brooks, B.W., Peterson, B., Foran, C.M. and Schlenk, D. 2002. Toxicity of select beta adrenergic receptor blocking pharmaceuticals (β -blockers) on aquatic organisms. *Archiv. Environ. Contam. Toxicol.*, 43, 229-235.