

## 医療機関の排水を対象にした新規水処理技術の開発に関する研究

### Development of a new wastewater treatment technique for clinical institutions

大阪薬科大学大学院薬学研究科 助教 東 剛志

#### (研究計画ないし研究手法の概略)

##### 1. 研究の背景

近年、医薬品成分による環境汚染問題が世界的規模で広がっていることが明らかになりつつある<sup>1)</sup>。ところで、医薬品は病院等の医療施設において疾病治療を目的に恒常的に用いられており、医療機関に由来する医薬品成分の環境への負荷影響が考えられる。しかしながら、医療機関に由来する排水を対象にした研究事例は世界的にみても非常に限られた状態にあり、未だ不明なことが多く残されている。日本においては、医療機関から公共下水道に放流される排水については、水質汚濁防止法や下水道法に基づいた排水基準が適応されているが、これらの規制は水温やpH等の基本的な水質の他、重金属やダイオキシン等の排水基準を定めたものであり、生物処理や塩素消毒等による水処理を行った後に下水道に放流するケースは少ないのが現状である。

これらのことを踏まえると、河川環境へと流入する医薬品成分の負荷影響の削減、もしくは低減を行うための対策として、下水処理場に加えて医療機関においても水処理を行う事が有効な解決方法の一つとなりうる可能性が期待される。そこで、本研究では医療機関に由来する排水に対する生物処理実験を行い、医薬品成分の除去への有効性評価を行った。また、汚泥中に吸着する成分についてもあわせて検討を行い、除去メカニズムについての包括的な評価を試みた。

##### 2. 研究方法

###### 2.1 対象医薬品成分

本研究で対象とした医薬品成分については、これまでに河川、下水処理場、病院排水中から検出されることが国内外で報告されている医薬品成分<sup>2)</sup>の他、国内での生産量や販売高及び未変化体での体外排泄割合を基に、医療現場で使用されている主要な医薬品成分を合わせた合計43成分（表1）を対象として研究を行った。

表1 研究対象成分

ID	成分名	薬効・用途	ID	成分名	薬効・用途
1	Acetaminophen	解熱・鎮痛剤	23	Glycitein	フィトエストロゲン
2	Aciclovir	抗ウイルス剤	24	Ibuprofen	解熱・鎮痛剤
3	Acridine	Carbamazepineの分解生成物	25	Indomethacin	解熱・鎮痛剤
4	Acridone	Carbamazepineの分解生成物	26	Iohexol	造影剤
5	Azithromycin	抗菌剤	27	Iomeprol	造影剤
6	Berberine	漢方剤	28	Iopamidol	造影剤
7	Bicalutamide	抗がん剤	29	Iopromide	造影剤
8	Bortezomib	抗がん剤	30	Ioversol	造影剤
9	Bortezomib acid	抗がん剤	31	Levofloxacin	抗菌剤
10	Capecitabine	抗がん剤	32	Losartan	抗圧剤
11	Carbamazepine	中枢神経作用剤	33	Losartan carboxylic acid	抗圧剤
12	2-Hydroxy carbamazepine	中枢神経作用剤	34	Loxoprofen	解熱・鎮痛剤
13	3-Hydroxy carbamazepine	中枢神経作用剤	35	Olmesartan	抗圧剤
14	Cefdinir	抗菌剤	36	Olmesartan medoxomil	抗圧剤
15	Ciprofloxacin	抗菌剤	37	Penciclovir	抗ウイルス剤
16	Clarithromycin	抗菌剤	38	Puerarin	漢方剤
17	Cyclophosphamide	抗がん剤	39	Sulpiride	中枢神経作用剤
18	Doxifluridine	抗がん剤	40	Tamoxifen	抗がん剤
19	Ethenzamide	解熱・鎮痛剤	41	4-Hydroxy tamoxifen	抗がん剤
20	Etoposide	抗がん剤	42	Tegafur	抗がん剤
21	Famciclovir	抗ウイルス剤	43	Valaciclovir	抗ウイルス剤
22	Genistein	フィトエストロゲン			

## 2.2 生物処理による水処理実験

生物処理による医療排水中に存在する医薬品成分の除去実験は、ラボスケールにおける生物反応処理装置を用いて行った。水試料は、病院から共下水道に放流される排水を採取した。また、生物処理を行うために、標準活性汚泥法による生物処理を行っている下水処理場の生物反応槽試料についてもあわせて採取した。

本研究では、生物反応による水処理工程における病院排水の除去効率について調査する目的で、病院排水試料0.5 Lに生物反応槽の水試料1.5 Lを混合させたサンプルと、病院排水を含まない対照試料として生物反応槽の水試料2.0 Lをコントロールに分けた。そして、多種医薬品に対する除去の有効性を評価する目的で、対象医薬品の濃度が各々500 ng/Lになるように医薬品の標準溶液を添加した試料を各々調整した。

これらの溶液を2 Lのガラス製の反応装置に入れ、攪拌と曝気を行うことで溶液中の溶存酸素濃度(DO)が8 mg/L付近となるように維持した。なお、除去実験は20°Cの恒温室・暗条件で実験を行った。反応時間は、国内における滞留時間の平均値(27±34時間)<sup>3)</sup>を基に、0, 1, 3, 5, 8, 24, 48時間反応させ、各々の時間経過後に試料を採取し測定を行った。また、DOの他に、SS、MLSSについてもモニターを行った。採水した水試料には、アスコルビン酸を1 g/Lになるように添加して4°Cの暗条件で保管し、24時間以内に測定を行った。

## 2.3 試料の分析

水試料及び汚泥中の医薬品成分の分析は、これまでに当該研究者らが開発を行ってきた高感度な多成分同時分析法<sup>2)</sup>に基にして行った。簡潔には、採取した水試料をガラス繊維ろ紙(GF/B)でろ過して溶存態と懸濁態に分けた。その後、溶存態についてはpHを3付近の酸性条件に調整後、Oasis HLB (Waters)を用いて固相抽出を行い、種々の溶出液で目的成分を溶出させた後各溶出液をあわせて窒素ガスで濃縮乾固後、0.1%ギ酸：メタノール(9：1(v/v))溶液に再溶解させ、UPLC-MS/MSで測定を行った。懸濁態については、ろ過後のろ紙をキャップ付きネジロ試験管に入れ種々の溶出液を用いた超音波抽出を行い、各抽出液をあわせて後に窒素ガスで濃縮乾固後、0.1%ギ酸：メタノール(9：1(v/v))溶液に再溶解させ、UPLC-MS/MSで測定を行った。

### (実験調査によって得られた新しい知見)

## 3. 結果と考察

### 3.1 溶存態

反応開始から8時間後における各医薬品成分の除去率を図1に示す。得られた結果より、対象とした43成分のうちサンプル試料では17成分、コントロール試料では18成分について90%以上の除去率が得られていた。除去率の分布は、サンプル試料で59±40%コントロール試料では58±42%であり、類似した除去率になる傾向がみられた。なお、実験を行った期間を通じたMLSSとSSの値は各々1,030~1,150 mg/L, 1.0~1.3 g/L, 1,250~1,270 mg/L, 1.3~1.5 g/Lと、大きな汚泥の性状の変化はみられなかった。一方で、生物処理で十分な除去が見込めない成分も多く存在しており、carbamazepine, 2-hydroxy carbamazepine, 3-hydroxy carbamazepine, cyclophosphamide, ethenzamide, iomeprol, iopamidol, indomethacin, olmesartan, tegafurについては、生物処理による除去率は0~22%と低く、生物処理に対して難分解性を示す成分であると考えられた。

これらの結果については、これまでの報告により生物処理を中心とする下水処理場の水処理工程

では医薬品成分が十分に除去されにくい傾向にあることが報告されている<sup>4)</sup>ことを踏まえると、概ね妥当な結果であると考えられた。しかしながら、医療排水を対象にした生物処理工程で下水処理場の生物処理工程と同程度の除去率が得られたことは、医療機関に由来する排液についても生物処理反応による水処理技術の有効性を示唆する、興味深い結果が得られたと考えられた。

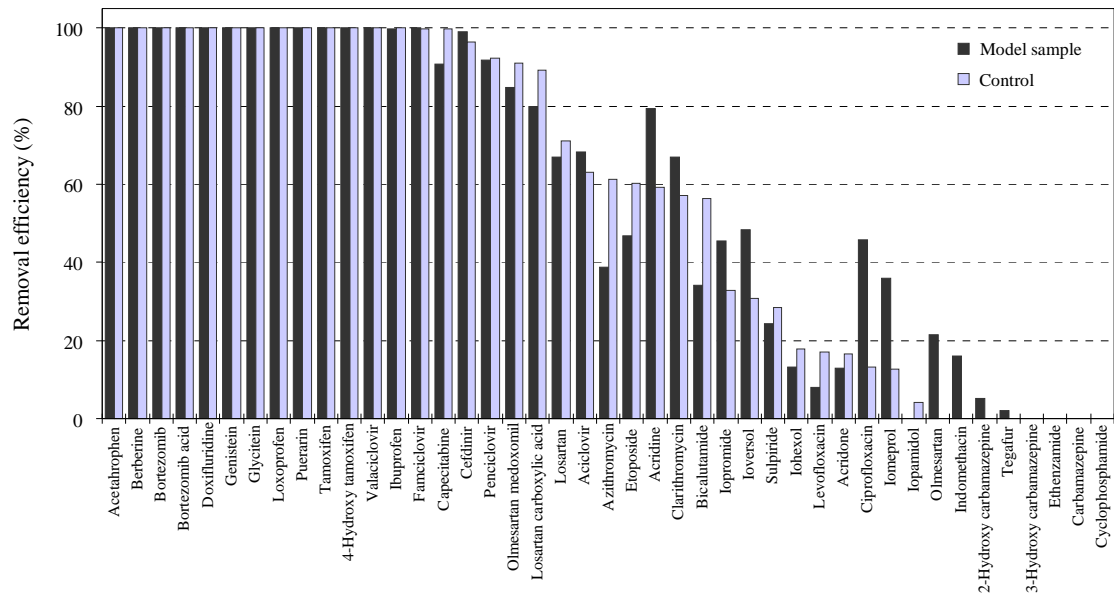


図1 生物処理工程における医薬品成分の除去率

### 3.2 反応速度の解析

サンプル試料とコントロール試料における経時的な濃度の推移について、生物処理工程において速やかな除去がみられる成分としてacetahrophen及びcefdinir、徐々に除去される成分としてclarithromycin及びetoposide、難分解性を示した成分の代表としてiopamidolについてまとめたものを図2に各々示す。得られた結果より、生物処理による医薬品成分の除去反応は概ね疑1次反応型の反応に従って進行する傾向がみられた。これらの結果を基にして、各医薬品成分毎に両者の反応速度定数を算出したところ、反応速度定数はサンプル試料で $0.7 \pm 1.2 \text{ min}^{-1}$ 、コントロール試料では $0.7 \pm 1.2 \text{ min}^{-1}$ と良く類似した分布となっており、両者の間に統計的に有意な差は認められない ( $p > 0.05$ ) ことが明らかになった。

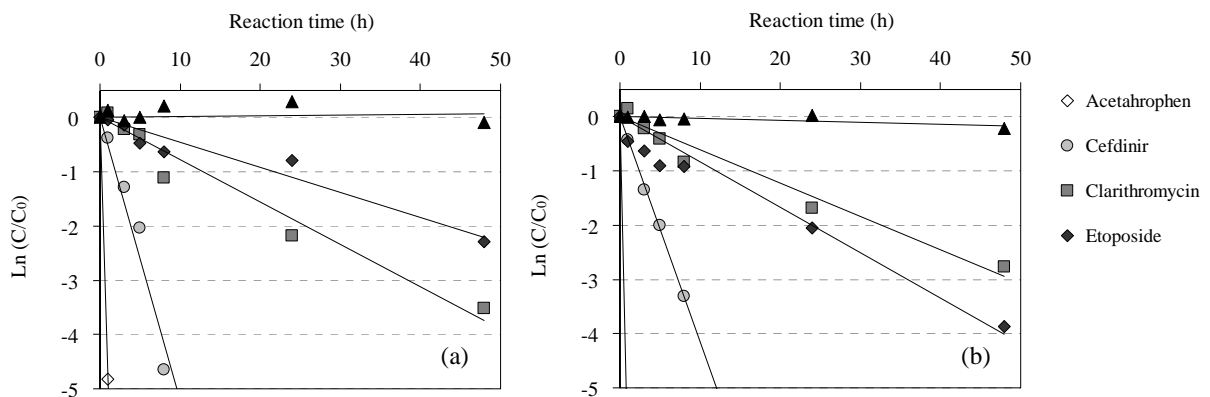


図2 生物処理工程における経時的な濃度の推移 ((a) サンプル (b) コントロール)

なお、薬効毎に反応速度定数の分布を比較した際には、抗ウイルス剤、漢方方剤、フィトエストロゲンについてはいずれの成分についても速やかに除去される傾向にあるが、その他の薬効成分については成分毎に反応速度定数は大きく異なる傾向がみられた。このことは、同じ薬効に分類される医薬品でも、生物処理に対する分解性が大きく異なることを示唆していると考えられた、生物処理工程で十分な除去がされない医薬品成分については、下水処理所場の放流水等を通じて最終的に河川に流入するため、河川環境中に生息する生態系への毒性影響が懸念されている<sup>5,6)</sup>。そのため、より多くの種類の医薬品成分に対して十分な除去効率を得るためには、オゾン処理<sup>7)</sup>や膜処理<sup>8)</sup>、電気化学的処理<sup>9)</sup>等の高度水処理技術についても、今後検討を試みていくことが重要であると考えられる。

### 3.3 懸濁態

対象とした43成分のうち、サンプル及びコントロール試料の両方について21成分が汚泥中に吸着する傾向がみられた。得られた結果より、汚泥への吸着が認められた成分のうち、多くの成分については汚泥に以降後実験が終了する48時後までの濃度変動幅は概ね10~20%であり、顕著な濃度の増減はみられなかった。しかしながら、clarithromycin, acridine, glyciteinについては時間の経過に伴い濃度が徐々に減少する傾向がみられた。このことは、汚泥中に移行する医薬品成分のうち、1部の医薬品成分については分解されることを示唆していると考えられる。

### 3.4 固液分配係数の推定

最後に、溶存態試料と懸濁態試料の両方から医薬品成分が検出された成分について、固液分配係数 ( $\text{Log}K_d$ ) の算出を行った結果を表1に示す。得られた結果より、21成分について水試料と汚泥試料中における $\text{Log}K_d$ の値を算出することが可能であり、 $\text{Log}K_d$ は1.3~4.8の間で分布していた。なお、サンプル試料とコントロール試料の $\text{Log}K_d$ の値は $2.9 \pm 0.8$ 及び $2.7 \pm 1.0$ であり、溶存態と同様に両者の間に統計的に有意な差は認められなかった ( $p > 0.05$ )。

これらの結果について、汚泥への医薬品成分の移行を促進する因子として、疎水性の指標であるオクタノール/水分配係数 ( $\text{Log}P$ ) が考えられた。そこで、本研究で得られた $\text{Log}K_d$ と $\text{Log}P$ を比較したところ、汚泥への吸着がみられた医薬品成分と $\text{Log}P$ の値の大小は概ね一致する傾向がみられたが、penciclovir, ciprofloxacin, levofloxacin, 2-hydroxy carbamazepine, 3-hydroxy carbamazepine, sulphirideについては $\text{Log}P$ 値は-1.4, 1.3, 1.6, 0.5, 1.8, 0.5と低く、 $\text{Log}P$ 値のみでは汚泥への移行を説明出来ない成分も存在していた。このことは、汚泥への吸着に関係する因子として、 $\text{Log}P$ の他に化学物質が有する電荷の影響により複雑な吸着系を構成している<sup>10)</sup>と推測された。

## 4. まとめ

本研究では、医療機関に由来する排水を対象にラボスケールでの生物処理実験を行い、医療排水中に存在する医薬品成分の除去の有効性評価と除去挙動の解明を試みた。

その結果、病院排水に対する生物処理の除去効率と、病院排水を含まない下水試料に対する生物処理の除去効率は良く類似することを明らかにした。また、汚泥を対象にした検討により、吸着影響がみられた21成分について汚泥と水相との固液分配係数を推定した。さらに、病院排水に対する生物処理の除去効率と、病院排水を含まない下水試料の間に統計的に有意な除去率の差は認められない ( $p > 0.05$ ) ことを確認した。本研究で得られた成果は、医療機関に由来する排水に対して水

処理技術を導入することの有効性について理解を深め、河川環境の保全と安全性の確保に向けた今後の対策検討を行う上で有用な知見となることが期待される。

#### 謝辞

本研究を行うにあたり、採水にご協力賜りました病院関係者及び下水処理場の関係者の方々に厚く御礼申し上げます。また、大阪薬科大学の学術交流委員会に、創薬と環境に関するプロジェクトに関する共同研究のご支援を頂きました。ここに記して厚く御礼申し上げます。

#### 参考文献

- 1) Evgenidou, E.N. et.al., (2015) Occurrence and removal of transformation products of PPCPs and illicit drugs in wastewaters: A review. *Sci. Total Environ.*, 505, 905-926.
- 2) Azuma, T. et.al., M. (2016) Detection of pharmaceuticals and phytochemicals together with their metabolites in hospital effluents in Japan, and their contribution to sewage treatment plant influents. *Sci. Total Environ.*, 548-549, 189-197.
- 3) 日本下水道協会 (2016) 下水道統計. 日本下水道協会.
- 4) Prasse, C. et.al., (2015) Spoilt for choice: A critical review on the chemical and biological assessment of current wastewater treatment technologies. *Water Res.*, 87, 237-270.
- 5) Negreira, N. et.al., (2014) Study of the stability of 26 cytostatic drugs and metabolites in wastewater under different conditions. *Sci. Total Environ.*, 482-483, 389-398.
- 6) Huijbers, P.M.C. et.al., (2015) Role of the environment in the transmission of antimicrobial resistance to humans: A review. *Environ. Sci. Technol.*, 49(20), 11993-12004.
- 7) Kovalova, L. et.al., (2013) Elimination of micropollutants during post-treatment of hospital wastewater with powdered activated carbon, ozone, and UV. *Environ. Sci. Technol.*, 47(14), 7899-7908.
- 8) Taheran, M. et.al., (2016) Membrane processes for removal of pharmaceutically active compounds (PhACs) from water and wastewaters. *Sci. Total Environ.*, 547, 60-77.
- 9) Cavalcanti, E.B. et.al., (2013) Electrochemical incineration of omeprazole in neutral aqueous medium using a platinum or boron-doped diamond anode: Degradation kinetics and oxidation products. *Water Res.*, 47(5), 1803-1815.
- 10) De Oliveira, T. et.al., (2017) Adsorption of diclofenac onto organoclays: Effects of surfactant and environmental (pH and temperature) conditions. *J. Hazard. Mater.*, 323, Part A, 558-566.

( 発表論文 )

1. Azuma T., Arima N., Tsukada A., Hiramami S., Matsuoka R., Moriwake R., Ishiuchi H., Inoyama T., Teranishi Y., Yamaoka M., Mino Y., Hayashi T., Fujita Y, Masada M.: Distribution of pharmaceutically active compounds in clinical wastewater from hospital effluent in Japan, IWA World Water Congress & Exhibition, Brisbane 2016 (Brisbane, Australia), October 9th to 14th.
2. 東 剛志, 大友香奈, 國頭茉莉, 清水麻衣, 細丸 薫, 三方志織, 石田真麻, 久松佳苗, 柚木彩実, 三野芳紀, 林 哲也, 藤田芳一, 政田幹夫: 医療機関に由来する排水を対象にした水処理技術の開発, 第66回日本薬学会近畿支部総会・大会 (大阪薬科大学), 2016年10月15日.
3. 東 剛志: 一般向け教養番組『知の回廊』「都市河川・湖沼の抗生物質汚染の拡大と耐性菌の出現」2016年12月5日. (マスコミ)
4. 東 剛志: 薬事日報新聞「医薬品による環境汚染問題—実態・生態影響・浄化技術—」2017年3月17日. (マスコミ)
5. 東 剛志: 医療機関を対象にした新規水処理技術の開発, 日本薬学会第137年会 シンポジウム「日本薬学会医薬品による環境汚染問題—実態・生態影響・浄化技術— (オーガナイザー)」, (仙台国際センター・東北大学) 2017年3月24~27日. (招待講演)
6. Azuma T., Otomo K., Kunitou M., Shimizu M., Hosomaru K., Mikata S., Mino Y., Hayashi T., Masada M.: Performance and efficiency of removal of pharmaceutical compounds from hospital wastewater by biological treatment system, *Chemosphere*, submitted.
7. Azuma T., Otomo K., Kunitou M., Shimizu M., Hosomaru K., Mikata S., Mino Y., Hayashi T., Masada M.: Performance and efficiency of microbubble ozonation for enhancing removal of pharmaceuticals, *Water Res.*, submitted.
8. 東 剛志: 医療機関に由来する排水中に存在する医薬品成分と高度処理技術の開発, 第38回日本循環制御医学会総会・学術集会 パネルディスカッション「病院廃液に関する重要課題と今後の展望」 (大阪国際会議場) 2017年6月16~17日. (招待講演)