

学位論文題名

Treatment of pharmaceuticals at source using composting process of human excrement

(し尿のコンポスト化反応を利用した医薬品の発生源処理に関する研究)

学位論文内容の要旨

近年の分析機器の目覚ましい発展により、水中に存在する極性物質の高感度検出が可能になり、その結果、水環境中や水道水中に医薬品やその代謝産物が $\mu\text{g/L}$ ~ ng/L で存在することが明らかにされている。環境中に存在するレベルの医薬品が水棲生物に慢性的な影響を及ぼすとの報告もなされているため、環境中への医薬品の排出量を削減することは、生態学的に安全な水環境の創出には重要であると考ええる。

排水処理に一般的に用いられている標準活性汚泥法による医薬品の除去率は低いため、MBR や AOP などの様々な先端的な方法を排水処理に適用し、処理性を改善させる試みが数多くみられるが、著者は医薬品の主要な排出媒体であるし尿を発生源で水系から分離し処理することにより、医薬品の排出量管理は容易になるものと考ええる。し尿中には極めて高濃度の有機物が存在するために、その処理には生物処理が必須と考え、本研究では発生源処理の装置としてドライトイレであるコンポスト型トイレに着目し、し尿中に排泄される高濃度の医薬品によるコンポスト化反応の阻害効果と、し尿のコンポスト化過程における医薬品の処理性能について評価を行なうことを本研究の目的とした。

第一章は緒言であり、医薬品の使用量や人体による代謝・排泄経路、都市水代謝システム内における医薬品の挙動と処理性能、環境水中の検出濃度と生態毒性について、既往の研究の Review をおこない、医薬品の環境中への排出量を削減するためには発生源における処理を行なうことが効果的であることを述べている。また、発生源処理装置としてコンポスト型トイレを提案し、処理装置として明らかにすべき研究課題を示している。

第二章では使用量が多い抗生物質 (Amoxicillin) が糞便のコンポスト化反応に与える影響について検討を行なった。抗生物質濃度を段階的に設定してコンポスト化反応が進行する条件に設定した結果、抗生物質は素早く分解されたが、現実的に考えられる抗生物質の濃度でコンポスト化反応を阻害することが分かった。糞便のコンポスト化反応のモデルを用いて抗生物質の影響を検討したところ、抗生物質は抗生物質添加後の生菌数を減少させ、更に生菌の増殖速度や基質の加水分解速度を低下させることが示唆された。また、低下したコンポスト化細菌の活性を高めることを目的として糞便の間欠投与試験を行なった結果、糞便中の細菌とコンポスト化細菌とは異なるものであり、糞便によりコンポスト化細菌を植種することはできず、コンポスト化反応の活性を早く回復させるには、抗生物質投与後の生菌数を高く保つことが重要であることが明らかになった。

第三章、第四章では、日本国内で主に使われているとされる系統の抗生物質 4 種類 (ペニシリン

系 (Amoxicillin)、テトラサイクリン系 (Tetracycline)、マクロライド系 (Azithromycin)、フルオロキノロン系 (Levofloxacin) のコンポスト化過程における安定性と、安定性に及ぼす影響因子について検討を行なった。滅菌したコンポストと滅菌処理しないコンポスト中での抗生物質濃度の変化を調べた結果、Levofloxacin はコンポスト化反応においては非常に安定であったが、その他の抗生物質は分解され、それは無機化学的な反応により引き起こされていることが分かった。文献調査により、ペニシリン系とテトラサイクリン系の抗生物質についてはリン酸、アンモニア、pH により分解が促進される可能性が明らかになったため、次にコンポスト化反応槽で標準的な pH である pH7~9 のリン酸、アンモニア各溶液中における抗生物質 3 種類の分解速度を調べた。アンモニアとリン酸、ヒドロキシリオンそれぞれの分解速度定数を線形結合し包括的な反応速度定数を求め、コンポスト中のリン酸、アンモニア、pH のレベルから予想される抗生物質の分解パターンと実測データを比較した結果、予測値と実験値がほぼ一致したため、検討対象とした抗生物質のうち、Amoxicillin、Tetracycline、Azithromycin は無機化学的に分解すると考えられた。分解生成物質の抗菌活性を評価するために、リン酸アンモニウム水溶液中で抗生物質を分解させた後、最小発育阻止濃度試験を行なった結果、分解生成物質は抗菌活性を失っていることが示された。これにより、コンポスト化反応槽内で生成された抗生物質の分解生成物質は抗菌作用を失っていることが示された。

第五章では、し尿のコンポスト化過程における抗生物質を除く医薬品の挙動と分解に及ぼす影響因子について検討をした。微生物担体であるコンポストに対する糞便の負荷を乾燥重量で 5%、15%、20% としたときの医薬品の分解を調べた結果、5% の場合は検討対象の酸性・塩基性両医薬品がほぼ同じ速度で分解されていたが、15%、20% と負荷が高くなるに連れて、塩基性医薬品の分解速度のみが高くなった。担体の pH を測定した結果、分解速度が高まる条件においては医薬品が一部非解離状態で存在しており、医薬品の分解性と解離状態には関係があることが示唆された。次に弱アルカリ性条件下で医薬品の分解試験をし、途中で pH を中性に変化させたところ、生物活性が維持されているにも関わらず、医薬品の分解速度は低下した。これにより解離状態と医薬品の分解性には関係があり、解離状態の医薬品は非解離状態のものと比較して分解性が低いことが明らかになった。コンポスト化反応槽の担体の pH はし尿から生成するアンモニアにより約 7~9 の幅にある。この条件下において酸性医薬品の多くは解離状態で存在するため、処理が困難であるが、塩基性医薬品はその一部が非解離状態で存在するために比較的速い速度で処理が可能であると考えられた。

第六章では、コンポスト型トイレの操作可能因子である糞の負荷と反応槽温度の医薬品分解速度に与える影響について検討を行なった。その結果、反応槽内で医薬品と共存する糞由来の有機物は検討範囲内 (5%~20%) において医薬品の分解を阻害しないことがわかった。また 20℃~50℃ の範囲で医薬品の分解速度の温度効果について調べた結果、この温度範囲において医薬品の分解速度はアレニウスの式により評価可能であることがわかった。また、解離状態・非解離状態の医薬品の分解速度を各々算出して温度効果を調べた結果、非解離状態の医薬品の分解速度に影響していることが明らかになった。これらの結果からコンポスト化反応槽の温度を低くしても pH を高くすることにより、医薬品の分解速度を制御可能である可能性が示された。また構造の類似性と解離定数の値より、コンポスト化反応槽内で処理可能と思われる医薬品の推定を行なった。

第七章は本研究の、各章のまとめと今後の課題・展望について述べた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 船 水 尚 行
副 査 教 授 渡 辺 義 公
副 査 教 授 高 橋 正 宏
副 査 教 授 寺 沢 実 (農学研究院)

学位論文題名

Treatment of pharmaceuticals at source using composting process of human excrement

(し尿のコンポスト化反応を利用した医薬品の発生源処理に関する研究)

近年の分析機器の目覚ましい発展により、水中に存在する極性物質の高感度検出が可能になり、その結果、水環境中や水道水中に医薬品やその代謝産物が $\mu\text{g/L}$ ~ ng/L で存在することが明らかにされている。環境中に存在するレベルの医薬品が水棲生物に慢性的な影響を及ぼすとの報告もなされているため、環境中への医薬品の排出量を削減することは、生態学的に安全な水環境の創出には重要であると考えられる。

排水処理に一般的に用いられている標準活性汚泥法による医薬品の除去率は低いいため、MBR や AOP などの様々な先端的な方法を排水処理に適用し、処理性を改善させる試みが数多くみられるが、著者は医薬品の主要な排出媒体であるし尿を発生源で水系から分離し処理することにより、医薬品の排出量管理は容易になるものと考えられる。し尿中には極めて高濃度の有機物が存在するために、その処理には生物処理が必須と考え、本研究では発生源処理の装置としてドライトイレであるコンポスト型トイレに着目し、し尿中に排泄される高濃度の医薬品によるコンポスト化反応の阻害効果と、し尿のコンポスト化過程における医薬品の処理性能について評価を行なうことを本研究の目的とした。

第一章は緒言であり、医薬品の使用量や人体による代謝・排泄経路、都市水代謝システム内における医薬品の挙動と処理性能、環境水中の検出濃度と生態毒性について、既往の研究の Review をおこない、医薬品の環境中への排出量を削減するためには発生源における処理を行なうことが効果的であることを述べている。また、発生源処理装置としてコンポスト型トイレを提案し、処理装置として明らかにすべき研究課題を示している。

第二章では使用量が多い抗生物質 (Amoxicillin) が糞便のコンポスト化反応に与える影響について検討を行なった。抗生物質濃度を段階的に設定してコンポスト化反応が進行する条件に設定した結果、抗生物質は素早く分解されたが、現実的に考えられる抗生物質の濃度でコンポスト化反応を阻害することが分かった。糞便のコンポスト化反応のモデルを用いて抗生物質の影響を検討したところ、抗生物質は抗生物質添加後の生菌数を減少させ、更に生菌の増殖速度や基質の加水分解速度を低下させることが示唆された。また、低下したコンポスト化細菌の活性を高めることを目的として糞便の間欠投与試験を行なった結果、糞便中の細菌とコンポスト化細菌とは異なるものであり、糞便によりコンポスト化細菌を植種することはできず、コンポスト化反応の活性を早く回復させる

には、抗生物質投与後の生菌数を高く保つことが重要であることが明らかになった。

第三章、第四章では、日本国内で主に使われているとされる系統の抗生物質 4 種類 (ペニシリン系 (Amoxicillin)、テトラサイクリン系 (Tetracycline)、マクロライド系 (Azithromycin)、フルオロキノロン系 (Levofloxacin)) のコンポスト化過程における安定性と、安定性に及ぼす影響因子について検討を行なった。滅菌したコンポストと滅菌処理しないコンポスト中での抗生物質濃度の変化を調べた結果、Levofloxacin はコンポスト化反応においては非常に安定であったが、その他の抗生物質は分解され、それは無機化学的な反応により引き起こされていることが分かった。文献調査により、ペニシリン系とテトラサイクリン系の抗生物質についてはリン酸、アンモニア、pH により分解が促進される可能性が明らかになったため、次にコンポスト化反応槽で標準的な pH である pH7~9 のリン酸、アンモニア各溶液中における抗生物質 3 種類の分解速度を調べた。アンモニアとリン酸、ヒドロキシリオンそれぞれの分解速度定数を線形結合し包括的な反応速度定数を求め、コンポスト中のリン酸、アンモニア、pH のレベルから予想される抗生物質の分解パターンと実測データを比較した結果、予測値と実験値がほぼ一致したため、検討対象とした抗生物質のうち、Amoxicillin、Tetracycline、Azithromycin は無機化学的に分解すると考えられた。分解生成物質の抗菌活性を評価するために、リン酸アンモニウム水溶液中で抗生物質を分解させた後、最小発育阻止濃度試験を行なった結果、分解生成物質は抗菌活性を失っていることが示された。これにより、コンポスト化反応槽内で生成された抗生物質の分解生成物質は抗菌作用を失っていることが示された。

第五章では、し尿のコンポスト化過程における抗生物質を除く医薬品の挙動と分解に及ぼす影響因子について検討をした。微生物担体であるコンポストに対する糞便の負荷を乾燥重量で 5%、15%、20% としたときの医薬品の分解を調べた結果、5% の場合は検討対象の酸性・塩基性両医薬品がほぼ同じ速度で分解されていたが、15%、20% と負荷が高くなるに連れて、塩基性医薬品の分解速度のみが高くなった。担体の pH を測定した結果、分解速度が高まる条件においては医薬品が一部非解離状態で存在しており、医薬品の分解性と解離状態には関係があることが示唆された。次に弱アルカリ性条件下で医薬品の分解試験をし、途中で pH を中性に変化させたところ、生物活性が維持されているにもかかわらず、医薬品の分解速度は低下した。これにより解離状態と医薬品の分解性には関係があり、解離状態の医薬品は非解離状態のものと比較して分解性が低いことが明らかになった。コンポスト化反応槽の担体の pH はし尿から生成するアンモニアにより約 7~9 の幅にある。この条件下において酸性医薬品の多くは解離状態で存在するため、処理が困難であるが、塩基性医薬品はその一部が非解離状態で存在するために比較的速い速度で処理が可能であると考えられた。

第六章では、コンポスト型トイレの操作可能因子である糞の負荷と反応槽温度の医薬品分解速度に与える影響について検討を行なった。その結果、反応槽内で医薬品と共存する糞由来の有機物は検討範囲内 (5%~20%) において医薬品の分解を阻害しないことがわかった。また 20 °C~50 °C の範囲で医薬品の分解速度の温度効果について調べた結果、この温度範囲において医薬品の分解速度はアレニウスの式により評価可能であることがわかった。また、解離状態・非解離状態の医薬品の分解速度を各々算出して温度効果を調べた結果、非解離状態の医薬品の分解速度に影響していることが明らかになった。これらの結果からコンポスト化反応槽の温度を低くしても pH を高くすることにより、医薬品の分解速度を制御可能である可能性が示された。また構造の類似性と解離定数の値より、コンポスト化反応槽内で処理可能と思われる医薬品の推定を行なった。

第七章は本研究の、各章のまとめと今後の課題・展望について述べている。

これを要するに、著者はコンポスト型トイレに尿やふん便とともに投入される医薬品についてその分解反応やコンポスト反応に与える影響について有用な知見を与え、コンポスト型トイレが環境における医薬品の管理に有効であることを示している。これらの成果は衛生工学に発展に寄与すること大であると認められる。よって、著者は北海道大学博士 (工学) の学位を授与される資格あるものと認める。