

令和元年6月5日現在

機関番号：34413

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K16218

研究課題名（和文）病院排水中に残留する医薬品成分を対象にした新規水処理技術の開発と有効性評価

研究課題名（英文）Occurrence of pharmaceuticals in wastewater from medical institutions and development of advanced water treatment systems

研究代表者

東 剛志（Takashi, Azuma）

大阪薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：10634222

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、国内の病院から公共下水道に放流される排水中に存在する医薬品成分の存在実態についての調査を行うとともに、医療機関において水処理を行うことによる環境への負荷低減影響について評価を試みた。その結果、病院排水中に種々の医薬品成分が存在しており、これらは下水処理場の水処理工程で一部は除去されるが、十分に除去されずに河川へと放流される傾向にあり、病院排水に由来する負荷割合が高い成分も存在していることが明らかになった。しかしながら、オゾン処理等の高度処理を併用することで効率の高い除去を行うことが可能であり、水処理の高度化を行うことが有効な対策の1つとなりうることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、医療機関に由来する排水中に存在する医薬品の存在実態と環境への負荷影響を明らかにするとともに、環境中に流入する医薬品成分による環境リスクの削減又は軽減対策として、水処理の高度化の展望を明らかにしている。本研究により得られた成果は、医療先進国であることが知られている日本において意義深く、欧米等の先進国や、急速に発展を続けるアジア諸国においても同様の対策検討の発展への寄与が期待される。

研究成果の概要（英文）： Occurrence of pharmaceuticals in hospital effluents in Japan was investigated. The results indicate that multiple compounds were detectable in hospital effluents over a wide concentration range. Although these detected compounds were partly removed in the conventional water treatment processes done in the sewage treatment plants, the remaining amounts were discharged to the river environment, and higher contribution to the mass flux of pharmaceuticals in hospital effluents to river waters was observed in some compounds. Ozonation was effective in removing large amounts of these recalcitrant compounds, indicating the effectiveness of installing advanced water treatment systems not only in sewage treatment plants but also in hospitals before discharge of the wastewater.

研究分野：環境衛生学、衛生薬学、水環境工学

キーワード：医薬品類 病院排水 下水処理場 河川環境 除去効率 負荷量 高度処理 生物処理

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、河川や湖沼中をはじめとする水環境中から医薬品成分が検出される新たな環境汚染問題が、世界的規模で進行していることが報告されている。医薬品成分は、服後体内で生理活性を発現することを目的に設計されているため、水環境中に存在する医薬品成分の環境リスク評価と対策技術の開発研究を行うことは、社会的に重要な課題となっている。

ところで、医薬品成分は病院等の医療機関において恒常的に用いられている。そのため、医療機関からの排水を通じた水環境への負荷影響が懸念されている。しかしながら、医療排水を対象にして環境への影響評価を試みた研究は世界的にみても非常に限られており、未だ不明なことが多い状態にある。そのため、医薬品成分による環境汚染問題に由来する環境リスクについて詳細な評価を行うために、医療排水を対象とした医薬品成分の実態について研究を行うことが求められている。

### 2. 研究の目的

本研究では、医療機関に由来する排水として、病院から公共下水道に放流される排水を対象とした。そして、病院排水中に存在する医薬品成分の実態把握と水環境中への負荷影響の解析を行うとともに、各種水処理における除去の有効性についての評価を行うことを目的とした。このため、病院排水に加えて下水処理場の流入水及び放流水、河川水をあわせて対象として、季節毎に通年での調査を行った。また、これらの水試料中存在する医薬品成分の除去に有効である水処理技術の開発を行うため、ラボスケールでの生物処理実験と、UV やオゾン等を駆使した高度な水処理実験を行い、得られた結果を基にして医療機関において排水処理を行うことによる水環境への負荷削減・低減の有効性についての考察を行う。

### 3. 研究の方法

#### (1) 病院排水中に存在する医薬品成分の存在実態把握

医療機関として国内の病院を対象として、病院から公共下水道に放流される排水を季節毎に通年での調査を行った。本研究では、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、医療現場で主に使用されている医薬品成分をはじめ、これまでに下水及び河川水中からの検出例が国内外で多く報告されている代表的な医薬品成分類やその代謝物を含めた多種の薬効成分合計 64 成分について、医療排水中の存在実態の把握を行った。また、下水処理場の流入水及び放流水、河川水についてもあわせて検討を行った。採取した水試料中に存在する残留医薬品成分の検出と定量は、固相抽出と UPLC-MS/MS をベースに開発した、高感度な多成分同時分析法により行った。

#### (2) 各種水処理による残留医薬品成分の除去実験

河川水中から検出される医薬品成分について、河川へと放流する前段階での対策として有効であると考えられる、病院や下水処理場で適応可能な水処理技術の開発を行うため、各種水処理による除去実験を行った。本研究では、下水処理場における水処理で汚濁物質の主たる処理工程となっている生物処理に加えて、高度な水処理として UV やオゾンを用いた処理に着目して、ラボスケールでの検討を行った。

生物処理による除去実験では、下水処理場の生物反応槽より採取した実際の活性汚泥を用いた生物処理装置を用いて実験を行った。反応開始後、経時的に反応溶液を採取し、時間経過に伴う減衰の挙動を解析した。また、反応進行に伴う活性汚泥への吸着挙動についても解析を行った。UV やオゾンを駆使した高度処理実験では、実際に国内の一部の下水処理場で導入されている処理条件を基に行った。これらの除去実験では、生物処理の際と同様に反応開始後に経時的に反応溶液を採取し、反応速度論に基づいた減衰の解析を行った。また、除去効率の向上を目的とし、UV やオゾンを組み合わせた処理法である促進酸化法の効果についてもあわせて検討を試みた。

#### (3) 医療機関で排水処理を行うことによる負荷影響緩和措置対策の有効性の評価

病院から下水道に放流する前段階で排水処理を行うことによる汚濁負荷低減への効果について評価を行うため、負荷量に基づいた評価を行った。各種水試料中から検出された医薬品成分の濃度に、採水当日における水量を各々掛け合わせることで、採水地点毎に各医薬品成分の 1 日あたりの負荷量を算出した。次に、得られた負荷量を基にして、下水処理場に流入する医薬品成分のうち、病院排水に由来する寄与率の解析を行った。また、河川環境への負荷影響の効果についても評価を行うため、下水処理場から河川へと流入する医薬品成分の負荷割合についても解析を行った。これらの結果に、水処理実験で得られた除去効率をあわせて考慮することで、医薬品成分の除去に有効な水処理装置を下水処理場や病院側が導入することによる負荷低減影響や、河川環境への環境リスク緩和措置効果について評価を試みた。

#### 4. 研究成果

##### (1) 病院排水中に存在する医薬品成分の存在実態把握

調査を行った医療排水試料中に、対象とした医薬品成分 64 成分のうち 41 成分が数 ng/L ~ 最大値で 228 $\mu$ g/L と、非常に幅広い濃度で分布していた。医療排水中に存在する医薬品成分は、下水処理場の流入水中からも概ね同程度の濃度で検出されるが、一部の抗菌剤や抗がん剤、造影剤、解熱鎮痛剤については、医療排水の方が高濃度で検出される傾向がみられた。このことについては、病院で用いられている薬剤との関連性が考えられた。図 1 に、本研究で研究対象とした医療排水、下水処理場流入水及び放流水、河川水について、検出された代表的な医薬品成分の濃度分布をまとめたもの示す。

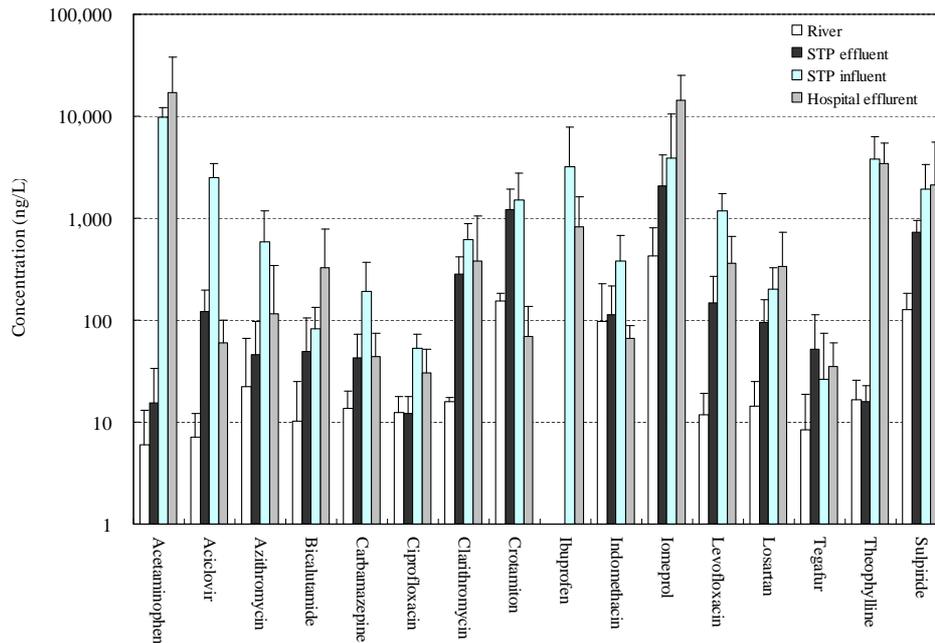


図 1. 各種水試料中に存在する医薬品成分の分布

下水処理場の流入水中からは、対象とした医薬品成分 64 成分のうち 55 成分が数 ng/L ~ 91 $\mu$ g/L で検出された。下水処理場の流入水中に存在する医薬品成分は、水処理工程で一部は除去されるが、多くの成分については十分に除去されにくい傾向がみられた。このことは、医薬品成分が従来型の下水処理工程では除去されにくい傾向にあることが関係していると考えられた。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、医薬品成分は検出されないか数 ng/L ~ 数十 ng/L と、下水処理場の放流水濃度の約 10 分の 1 から 100 分の 1 程度の濃度で検出される傾向がみられた。これらの結果は、高度処理を導入することで、従来型の水処理工程では除去が難しい残留医薬品成分を除去可能であることを示唆していると考えられた。

河川水中からは、37 成分が数 ng/L ~ 3 $\mu$ g/L で検出された。この濃度については、下水試料と比較すると低濃度であるものの、下水処理場放流水中に存在する医薬品成分の構成と概ね類似する傾向がみられた。このことは、水環境中の生態系への環境リスクを削減又は低減するために、水処理技術の高度化が有効であることを示唆していると考えられた。

##### (2) 各種水処理による残留医薬品成分の除去実験

各水処理工程での医薬品成分の除去の有効性についてまとめたものを表 1 に示す。生物処理では、対象とした成分のうち概ね 3 ~ 4 割の成分については 90% 以上の除去率が得られていたが、carbamazepine、cyclophosphamide、ethenzamide、iomeprol、iopamidol、indomethacin、olmesartan、tegafur については、除去率が 0 ~ 22% と低く、難分解性を示す成分であると考えられた。UV や過酸化水素単独での処理についても、多くの成分で難分解性を示す傾向がみられたが、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た。これらのことについては、UV と過酸化水素の組み合わせにより酸化力の強い活性酸素類が発生することに起因していると考えられた。

一方で、オゾンをベースとした処理では、対象とした医薬品成分の大部分が反応開始後数分 ~ 10 分以内で、ほぼ全量が速やかに除去される傾向がみられた。また、UV と過酸化水素の組み合わせの場合と同様に、オゾン処理に UV や過酸化水素を併用することで、水試料中に残留する医薬品成分に対して付加的な除去効果が得られることを明らかにした。これらの結果は、実態調査で明らかにしているように、オゾン処理による医薬品成分の除去への有効性を高めるものであると考えられた。なお、高度処理における医薬品成分の除去率と、各種物理化学的特性や

化学構造との関連性について評価を試みたところ、分子の電子密度分布と除去効果に関連性がみられ、除去メカニズムを解析する際の指標として有効となりうる可能性を示唆していると考えられた。

表 1. 各種水処理技術による水試料中に残留する医薬品成分の除去効果

Therapeutic class	Treatment system							
	Biological treatment	UV	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	UV/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	O <sub>3</sub>	O <sub>3</sub> /UV	O <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	O <sub>3</sub> /UV/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Anti-viral	~	x ~	x	~	~	~	~	~
Anti-bacterial	x ~	~	x ~	~	~			
Anti-cancer	~	~	x	~	~			~
Psychotropic	x ~	x ~	x	~	~	~	~	~
Analgesic-antipyretic	~	~	x		~	~	~	~
Anti-hypertensive	~	~	x ~	~				
Bronchodilator	x ~	x ~	x					
Contrast media	x ~		x ~		x ~	~	x ~	~
Anti-pruritic	x ~		x					
Herbal medicine			x ~					
Phytoestrogen			x	~				

### (3) 医療機関で排水処理を行うことによる負荷影響緩和措置対策の有効性の評価

負荷量を基にした評価により、下水処理場に流入する医薬品成分のうち、病院排水に由来する負荷量割合の推定を試みたところ、下水処理場に流入する病院排水由来の医薬品成分の負荷割合は医薬品の種類毎に寄与割合が異なり、平均値で 0.1% 以下 ~ 15% と幅広い分布をしていること、抗菌剤や抗がん剤、造影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た。

負荷量が高い傾向がみられた成分については、*N*-desmethyl tamoxifen(15%)、iopamidol(6%)、acetaminophen glucuronide(6%)、iomeprol(4%)、tegafur(2%)、bicalutamide(1%)であり、臨床現場における医薬品成分の使用に関係していると考えられた。なお、本研究で対象とした病院の排水を処理している下水処理場の処理区域内に位置する医療機関を考慮し、対象地域に位置する病院全体が占める寄与割合の推計を行ったところ、寄与割合は最大で数% ~ 100% 近くを占める成分が存在する可能性が示唆され、病院に由来する医薬品の環境への負荷影響は少ないことが考えられた。河川に対する下水処理場放流水に由来する医薬品成分の割合は 2% ~ 123% であることを考慮すると、水処理工程においてこれらの残留医薬品成分を効率良く除去可能な高度処理の導入を図ることは、医薬品成分の環境への負荷削減・低減による環境リスク緩和措置を図る上で有効な対策になりうると考えられた。これらの結果より、下水処理場における水処理や医療機関において、高度処理技術の導入に向けた検討を今後試みていくことが重要であると考えられた。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 13 件)

Azuma T., Otomo K., Kunitou M., Shimizu M., Hosomaru K., Mikata S., Ishida M., Hisamatsu K., Yunoki A., Mino Y., Hayashi T., Environmental fate of pharmaceutical compounds and antimicrobial-resistant bacteria in hospital effluents, and contributions to pollutant loads in the surface waters in Japan., *Science of the Total Environment*, 657, 476-484, 2019.

Azuma T., Otomo K., Kunitou M., Shimizu M., Hosomaru K., Mikata S., Mino Y., Hayashi T., Removal of pharmaceuticals in water by introduction of ozonated microbubbles., *Separation and Purification Technology*, 212, 483-489, 2019.

Azuma T., Distribution of anticancer drugs in river waters and sediments of the Yodo River basin, Japan., *Applied Sciences*, 8(11), 1-17(2043), 2018.

Azuma T., Otomo K., Kunitou M., Shimizu M., Hosomaru K., Mikata S., Mino Y., Hayashi T., Performance and efficiency of removal of pharmaceutical compounds from hospital wastewater by lab-scale biological treatment system., *Environmental Science and Pollution Research*, 25(15), 14647-14655, 2018.

東 剛志, 石打浩隆, 井ノ山智美, 寺西裕亮, 山岡美里, 有馬夏美, 塚田 愛, 平見悟, 松岡里枝, 森分亮伍, 石田真麻, 久松佳苗, 柚木彩実, 大友香奈, 國頭茉莉, 清水麻衣, 細丸 薫, 三方志織, 三野芳紀, 天満 敬, 林 哲也, 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, 循環制御, 2018, 29(1), 24-27.

東 剛志, 医療機関を対象にした新規水処理技術の開発, YAKUGAKU ZASSHI, 138(3), 269-270, 2018.

緒方文彦, 東 剛志, 医薬品による環境汚染問題 - 実態・生態影響・浄化技術 -, YAKUGAKU ZASSHI, 138(3), 289-296, 2018.

東 剛志, 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, 日本製薬工業協会 かんきょうニュース (JPMA Environment News), 127, 5-8, 2018.

東 剛志, 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, 日本製薬工業協会 製薬協ニュースレター, 184, 6, 2018.

Azuma T., Ishida M., Hisamatsu K., Yunoki A., Otomo K., Kunitou M., Shimizu M., Hosomaru K., Mikata S., Mino Y., A method for evaluating the pharmaceutical deconjugation potential in river water environments., Chemosphere, 180, 476-482, 2017.

Azuma T., Ishida M., Hisamatsu K., Yunoki A., Otomo K., Kunitou M., Shimizu M., Hosomaru K., Mikata S., Mino Y., Fate of new three anti-influenza drugs and one prodrug in the water environment, Chemosphere, 169, 550-557, 2017.

Azuma T., Arima N., Tsukada A., Hirami S., Matsuoka R., Moriwake R., Ishiuchi H., Inoyama T., Teranishi Y., Yamaoka M., Ishida M., Hisamatsu K., Yunoki A., Mino Y., Distribution of six anticancer drugs and a variety of other pharmaceuticals, and their sorption onto sediments, in an urban Japanese river., Environmental Science and Pollution Research, 24(23), 19021-19030, 2017.

東 剛志, 中村裕樹, 亀井美和子, 三野芳紀, 下水処理場に流入する医薬品を用いたインフルエンザの流行把握, 用水と廃水, 58(11), 821-829, 2016.

[学会発表](計 15 件)

東 剛志, 三野芳紀, 林 哲也, 河川環境中における薬剤耐性菌の存在実態とオゾン処理による有効性評価, 日本オゾン協会 第 28 回年次研究講演会(東京), 2019 年 6 月.

東 剛志, 医療機関と環境の関わり - 医療機関における新規水処理技術の開発 -, 文部科学省 国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) 未来社会創造事業 探索加速型「世界の安全・安心社会の実現」生活環境に潜む微量な危険物から解放された安全・安心・快適なまちの実現 重要管理点での高規格水処理によるバイオリスク低減 キックオフ会合(滋賀), 2019 年 4 月.

東 剛志, 三野芳紀, 林 哲也, 河川流域における薬剤耐性菌の存在実態, 第 53 回日本水環境学会年会(山梨), 2019 年 3 月.

東 剛志, 医薬品類による環境汚染問題の最新動向 - 水環境中での動態と除去技術の開発 -, 全国環境研協議会 有害化学物質部会東海近畿北陸支部(大阪), 2019 年 2 月.

東 剛志, 医薬品成分による水環境汚染問題の評価と環境リスク削減技術の開発, 日本オゾン協会 第 36 回オゾン技術に関する講習会・見学会(東京), 2018 年 12 月.

東 剛志, 石田真麻, 久松佳苗, 柚木彩実, 天満 敬, 藤本陽子, 三野芳紀, 林 哲也, 河川環境中における医薬品成分の脱抱合性評価法の開発, 第 52 回日本水環境学会年会(北海道), 2018 年 3 月.

Azuma T., Otomo K., Kunitou M., Shimizu M., Hosomaru K., Mikata S., Ishida M., Hisamatsu K., Yunoki A., Arima N., Tsukada A., Hirami S., Matsuoka R., Moriwake R., Ishiuchi H., Inoyama T., Teranishi Y., Yamaoka M., Mino Y., Temma T., Hayashi T., Distribution of Pharmaceuticals in Clinical Wastewater from Medical Institutions and Development of Advanced Water Treatment Systems, 15th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology 2017 (IATDMCT 2017), (Kyoto, Japan), 2017, September.

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), 2017 年 6 月.

東 剛志, 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, 日本製薬工業協会 環境安全部会 第 23 回環境と安全に関するセミナー(東京), 2017 年 11 月.

東 剛志, 医薬品成分による水環境汚染の実態及び挙動の解明と、環境リスク削減技術の開発, 武田薬品工業株式会社(大阪), 2017 年 4 月.

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「医薬品による環境汚染問題 - 実態・生態影響・浄化技術 - 」, 日本薬学会第 137 年会(宮城), 2017 年 3 月.

緒方文彦, 東 剛志, 医薬品による環境汚染問題 - 実態・生態影響・浄化技術 -, 日本薬学会第 137 年会 シンポジウム「医薬品による環境汚染問題 - 実態・生態影響・浄化技術 - 」, 日本薬学会第 137 年会(宮城), 2017 年 3 月.

Azuma T., Arima N., Tsukada A., Hiram 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 (Brisbane, Australia), 2016, October.

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), 2016 年 10 月.

石田真麻, 久松佳苗, 柚木彩実, 三野芳紀, 東 剛志, 抗インフルエンザによる水環境汚染の把握と挙動の解明, 第 66 回日本薬学会近畿支部総会・大会(大阪), 2016 年 10 月.

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名 :

ローマ字氏名 :

所属研究機関名 :

部局名 :

職名 :

研究者番号 ( 8 桁 ):

### (2)研究協力者

研究協力者氏名 :

ローマ字氏名 :

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。