

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：10106

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H03842

研究課題名(和文) 界面分離型薬物捕捉場の創成と医療排水処理への適用

研究課題名(英文) Design of Surface Separation Media for Selective Collection of Drugs and Application to Hospital Wastewater Treatment

研究代表者

齋藤 徹 (Saitoh, Tohru)

北見工業大学・工学部・教授

研究者番号：40186945

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：医療排水中薬物の高効率除去のための気液および固液界面分離場を設計した。微量のアニオン界面活性剤、高分子電解質、Al(III)を使用する凝集フレーション法により、テトラサイクリン系・フルオロキノロン系抗生物質が除去された。抗生物質のAl(III)錯体とドデシル硫酸イオンの疎水性イオン対の気液界面への吸着による。本法により、酸性・塩基性薬物も除去された。一方、 $\beta$ -ラクタム系抗生物質は二本鎖カチオン界面活性剤修飾オルガノクレーに捕集された。ペニシリンG ( $m/z = 335$ )は抗菌性のないペニシロ酸 ( $m/z = 353$ )に室温で2時間以内に分解した。合成医療排水を用いて実用性を検証した。

研究成果の概要(英文)：Air/water and solid/water interfaces were designed for highly efficient removal of pharmaceuticals from hospital wastewaters. A coagulation-flotation method using sodium dodecyl sulfate, poly(allylamine hydrochloride), and Al(III) ions was useful for eliminating tetracycline and fluoroquinolone antibiotics. The antibiotics were sorbed on surfactant-modified air/water interfaces as the hydrophobic ion-pair of their Al(III) chelates with dodecyl sulfate ions. The method was also applicable to the removal of different acidic and basic drugs. On the other hand,  $\beta$ -lactam antibiotics in water were rapidly removed and degraded by using dialkylated cationic surfactant-modified organoclay. At 25 °C and pH 7, penicillin G ( $m/z = 335$ ) nearly completely (>98%) degraded into penicilloic acid ( $m/z = 353$ ) missing  $\beta$ -lactam ring within 2 h. The applicability to wastewater treatment was successfully demonstrated by using secondary effluents and synthesized hospital wastewaters.

研究分野：分析化学

キーワード：医療排水処理 薬物 迅速除去 オルガノクレー フロートーション 界面活性剤 環境負荷低減

1. 研究開始当初の背景

医療行為や健康維持に使用される様々な医薬品や関連物質(以下、薬物)による世界的な水環境汚染が進行しており、生態系への影響や施設下流域での多剤耐性菌の発生が報告されている。水環境における薬物は主に排水処理の放流水に起因しており、現在の処理技術では、薬物を十分に除去できない。

活性汚泥法における薬物の除去は主に微生物への吸着によるが、除去率は低く、長時間の滞留のための施設の大規模化が避けられない。活性炭吸着法でも高極性薬物の除去は不完全である。薬物は生体に対する親和性と体外への排出性を兼ね備えた設計が施され、'中途半端な疎水性'を持つ。オゾン分解は有害物質の分解に有効であるが、予期しない化合物の発生リスクが懸念される。また、ナノ濾過では、高濃度薬物を含む濃縮水の発生や継続的な運転コストが課題である。構造や性質の異なる薬物を分単位で9割以上を一斉かつ選択的に除去する新たな発想が求められる。( \* 疎水性 + 極性 + 荷電性 )

申請者は、界面活性剤や高分子電解質を用いる水中環境汚染物質の凝集分離法を創案し、従来の処理技術では除去困難とされていた薬物に対する有効性を見出した。界面活性剤や高分子により、疎水性 + 極性 + 荷電性を併せ持つ分離場が形成され、薬物の捕捉に働いたと推測される。この考えをさらに発展させ、薬物を選択的に捕捉する仕組みとして、起泡分離の際に発生する気液界面や層状粘土鉱物の固液界面を分離場とする着想を得、予備検討により、高い極性を有するテトラサイクリン系抗生物質やβ-ラクタム系抗生物質をほぼ完全(>99%)に捕捉し、水中から10分以内に除去できることを見出した。

2. 研究の目的

本研究は、既存の処理技術では除去困難とされる排水中薬物の高効率・低環境負荷除去技術の開発を目的とする。生態系への影響が懸念される様々な薬物を選択的に捕捉する界面分離場を形成させ、9割以上の薬物を排水中から一斉かつ完全(>99%)に除去する方法を開発し、医療排水処理への適用をはかる。さらに、連続処理システムの設計を検討する。

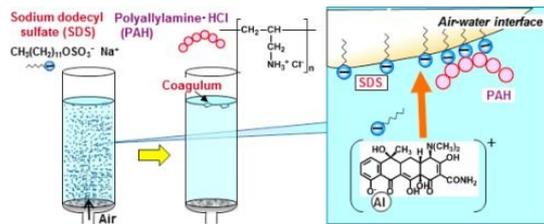
- (1) 薬物の選択的捕捉のための界面分離場の形成と特性評価
- (2) 気液および固液界面分離場への薬物の迅速捕捉と医療排水処理への適用
- (3) 捕捉後の高濃度薬物の低環境負荷分解技術の確立
- (4) スポット型及び公共型連続排水処理システムの設計と実用化の検討

3. 研究の方法

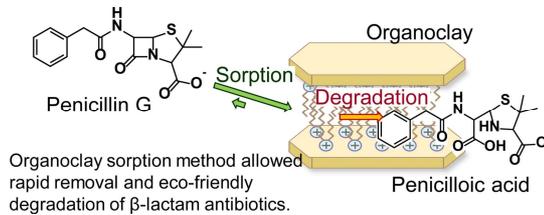
気液および固液界面における界面活性剤や分子電解質の自発的な会合により複数の相互作用が発現する分離場を形成させ、排水中薬物の選択的捕捉に適用する。捕捉の要因

を明らかにし、分離場の設計指針を得る。さらに、実用処理システムの設計を試み、課題を明らかにする。

(1) 凝集フローテーションによる高極性薬物の迅速捕集



(2) ベシクル型オルガノクレーを用いる抗生物質の捕集と低環境負荷分解



- (3) 分子プローブ法による界面分離場特性評価と排水処理モニタリング技術の開発
- (4) 凝集フローテーション装置の試作と実用化への課題の解明
- (5) オルガノクレー充填カラムの作製と抗生物質の連続捕集・分解

4. 研究成果

(1) 凝集フローテーションによる高極性薬物の迅速捕集

界面活性剤および反対電荷の高分子電解質を添加してフローテーションを行う凝集フローテーション法を設計し、様々な薬物の除去に適用した。界面活性剤として、ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)、高分子電解質として、ポリアリルアミン塩酸塩(PAH)を用いた。

テトラサイクリン系抗生物質は疎水性が低く(水-オクタノール間分配係数  $\log K_{ow} = -1.5 \sim 0.05$ )、最も除去困難な薬物とされる。テトラサイクリンがアルミニウム(III)イオンと正電荷の錯体を形成することに着目し、SDS とのイオン対を気液界面に捕捉し、凝集物に封じ込めることにより、水からの除去が可能となった。SDS 20 mg/L, PAH 6.5 mg/L, Al(III) 1.0 mg/L の添加により、5分間のフローテーション操作により、除去率はほぼ完全(>99.8%)となった。さらに、近年処方薬としての使用量が急増しているフルオロキノロン系抗生物質もほぼ完全(>99.6%)に除去された(Fig. 1)。

PAH の添加は SDS を凝集物として水から排除するためにも有効であり、上記条件における残留 SDS 濃度は  $0.012 \pm 0.05$  mg/L であり、アニオン界面活性剤の水質基準 0.02 mg/L を下回った(Fig. 2)。

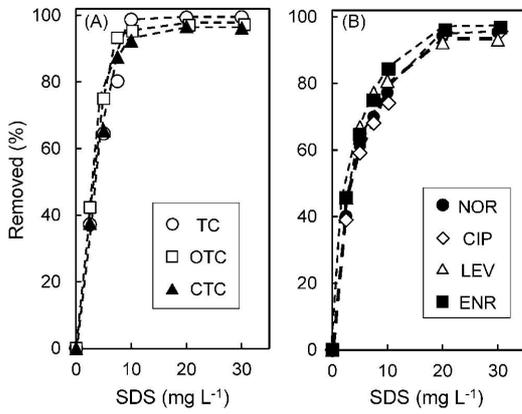


Fig. 1 Removal of tetracyclines and fluoroquinolones.  
TC, OTC, CTC, NOR, CIP, LEV, ENR: see Fig. 3.

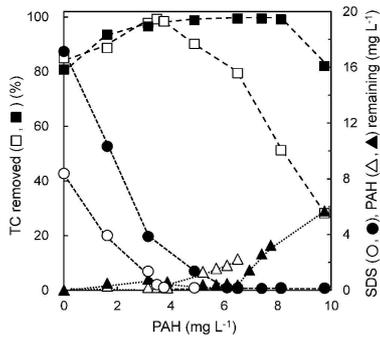


Fig. 2 Effect of PAH on TC removal and the amount of remaining SDS.

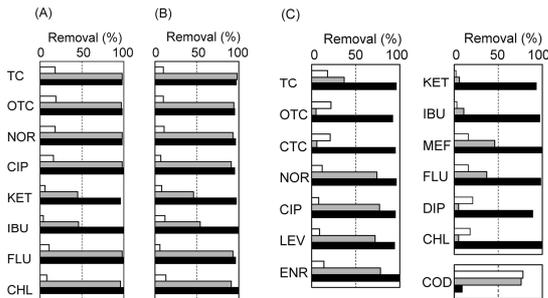


Fig. 3 Removal of different pharmaceuticals.  
: Coagulation-sedimentation (Al(III): 100 mg/L)  
: SDS-assisted coagulation-sedimentation  
: The present method.

(Tetracyclines) TC: tetracycline, OTC: oxytetracycline, CTC: chlortetracycline, (Fluoroquinolones) NOR: norfloxacin, CIP: ciprofloxacin, LEV: levofloxacin, ENR: enrofloxacin, (Acidic drugs) KET: ketoprofen, IBU: ibuprofen, MEF: mefenamic acid, (Basic drugs) FLU: fluoxetine, DIP: diphenhydramine, CHL: chlorpheniramine.  
COD: chemical oxygen demand (570 mg/L)

本法は塩基性薬物および酸性薬物の除去についても有効性が示された。前者は SDS とのイオン対形成、後者は正電荷の Al(III)塩と SDS とのイオン対が、気液界面の疎水場に捕捉されたためと考えられる。

以上のように、凝集フローテーション法は、活性炭吸着等従来の水処理技術が苦手とし

ていた高極性薬物を著しく簡便かつ迅速に除去できた。排水中薬物の除去結果を、従来の水酸化アルミニウム凝集沈殿法（ただし、Al(III)添加量は通常の 20 倍）以前報告した SDS 支援凝集沈殿法と対比して示す(Fig.3)。

ここで、排水(A)は活性汚泥処理後の二次排水、排水(B)は(A)に有機溶媒を添加したものの、排水(C)は医療排水組成の報告例を参考に調製した COD 570 mg/L の合成排水である。

従来の凝集沈殿法では薬物の除去は限定的であるのに対し、SDS 支援凝集沈殿法では多くの薬物が効果的に除去された。SDS が凝集沈殿中に取り込まれ、薬物の捕捉に適した疎水場が形成されたためである。しかし、排水(C)では全ての薬物の除去率が大幅に低下した。高濃度の溶存有機物により、凝集や疎水場形成が阻害されたためである。

これに対し、本法では排水(C)においても薬物の除去率 80%以上が得られた。一方、COD は低下せず、本法は薬物に選択的であった。

## (2) ベシクル型オルガノクレーを用いる抗生物質の捕集と低環境負荷分解

β-ラクタム系抗生物質の使用量は全抗生物質の 6 割超を占め、薬剤耐性菌発生のリスクが最も高いことから、早急な対策が必要である。β-ラクタム系抗生物質の除去に対するカチオン界面活性剤吸着粘土鉱物（オルガノクレー）の有効性を明らかにした。

二本鎖型界面活性剤（ジドデシルジメチルアンモニウムブロミド, DDAB）は水中でベシクルを形成するが、速やかにクレー層間に吸着するだけでなく、一本鎖型界面活性剤（セチルトリメチルアンモニウムクロリド, CTAC）よりも安定に吸着した。さらに、洗浄に対しても、極めて安定であった。

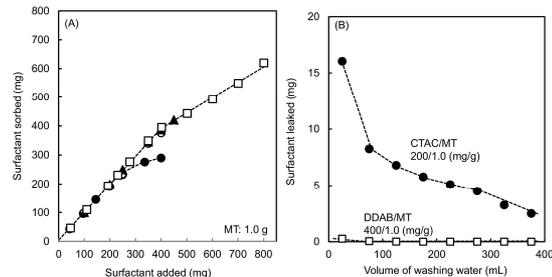


Fig. 4 Sorption and desorption of CTAC or DDAB.

水中ペニシリン G の DDAB 吸着モンモリロナイト（DDAB-MT）への吸着は良好であり、1 分以内に平衡に達した。β-ラクタム系抗生物質の捕集率はオルガノクレー（DDAB-MT）添加量およびクレー中の DDAB 吸着量の増加とともに増大した。また、DDAB への結合定数（ $\log K_B$ ）と疎水性の尺度である水-オクタノール間分配係数（ $\log K_{ow}$ ）とはよく相関した（Figs. 5 and 6）。したがって、抗生物質のオルガノクレーへの捕捉は疎水性相互作用によると考えられる。

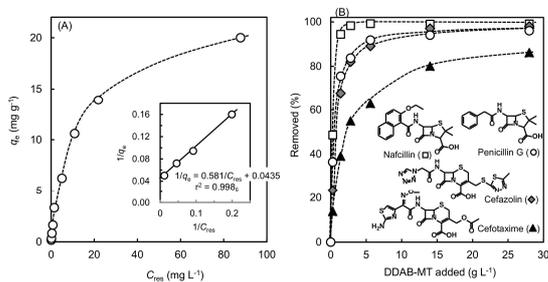


Fig. 5 Freundlich curve of penicillin G and removal of  $\beta$ -lactam antibiotics.

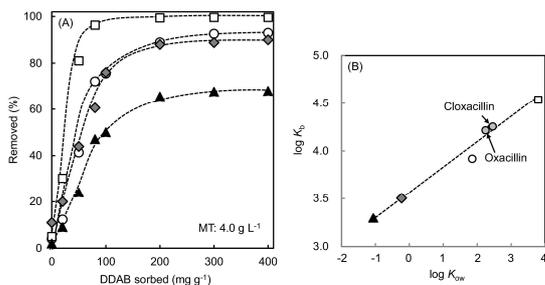


Fig. 6 Effect of the amount of DDAB on the removal of  $\beta$ -lactam antibiotics and correlation between  $\log K_B$  and  $\log K_{OW}$ .

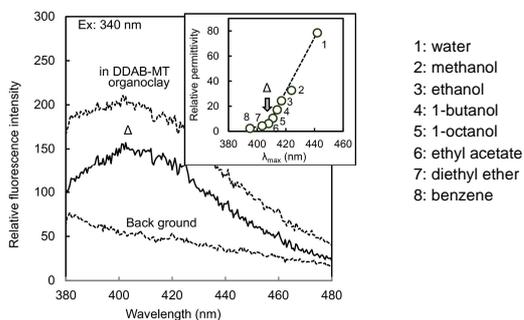


Fig. 7 Spectra of PN and correlation of  $\epsilon$  and  $\lambda_{max}$ .

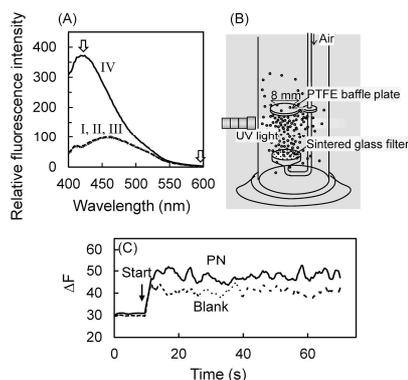


Fig. 8 Emission spectra (A) of PN in water (I), 20 mg/L SDS (II), 6.5 mg/L PAH, and the combination (IV) as well as instrument (B) and effect of air bubbles on difference of emission intensity ( $\Delta F$ ) (C).

### (3) 分子プローブ法による界面分離場特性評価と排水処理モニタリング技術の開発

微視的環境プローブによるナノ環境評価  
微視的環境プローブ *N*-フェニル-1-ナフチルアミン(PN)を用いる界面分離場の生成評価

を行った。クレーへの DDAB 収着により、PN の蛍光強度の増大と最大発光波長の短波長シフトが観察された。溶媒の比誘電率と PN の最大発光波長( $\lambda_{max}$ )の関係から、オクタノールや酢酸エチル相当の疎水場の形成が確認された (Fig. 7)。

気液界面の疎水場形成は、気泡発生時の PN の蛍光強度を光ファイバー装着蛍光分光光度系による測定により確認した (Fig. 8)。気泡発生とともに蛍光強度が増大した。PN が存在しないときの強度の増加は散乱光による。これを差し引いたものが PN の蛍光強度の増加分である。以上より、薬物の除去は疎水性気液界面への捕捉により説明できる。

### ナノ粒子調製と物質/状態モニタリング

金をはじめ様々なナノ粒子を調製し、共存物質や水質に対する応答ならびに凝集や相間移動を観察し、本法の性能や状態を観察するセンサーとしての可能性を検討した。その結果、薬物含有排水に含まれる特定の有機汚染物質または水質全般をリアルタイムでモニターできる可能性が見出された。凝集フローテーションおよびオルガノクレー吸着法の実操作時の制御に必要なモニタリングシステムの基礎となる。

### (4) 凝集フローテーション装置の試作と実用化への課題の解明

#### 空気流量の最適化

径の異なる円筒槽において、最適化条件におけるテトラサイクリンの除去に及ぼす空気流量の影響を調べた。空気流量の増加につれて、除去率が増加した。溶液中の自然拡散と気泡送り込みにより、円筒槽中の溶液は速やかに攪拌される。気液界面への捕捉、気泡の上昇および凝集による封じ込めが攪拌の効果を上回ることが必要であり、一定以上の空気流量で完全な除去が可能となった。しかし、さらに空気流量を増やすと攪拌の影響が大きくなり、除去率が低下した。

#### スケールアップおよび連続処理の課題

円筒槽径 50 mm を越えると除去率が低下した。上下方向の混合が盛んになり、気液界面への捕捉と気泡の上昇による効果を上回ったためと考えられる。

連続処理においては横方向の流れにより液の上下の入れ替えが促進され、バッチ実験の性能を下回った。縦方向の仕切りに加え、上下方向の混合を抑制するために網を設置したところ、改善が見られた。

#### 紫外線 (254 nm) 照射による光分解

本法と紫外線分解を組み合わせ、薬物の濃縮と分解を同時に行った。処理前に同量の紫外線を照射した場合と比較したところ、薬物の分解速度が 100 倍以上になった。

### (5) オルガノクレー充填カラムの作製と抗

### 生物質の連続捕集・分解

$\beta$ -ラクタム系生物質のひとつであり、メシチリン黄色ブドウ球菌の診断薬であるオキサシリンを用いて生物質含有排水の連続処理を検討した。25 に調節されたカラムにオルガノクレーを充填し、一定流速で 10 mg/L オキサシリン溶液を通液したところ、高流速では吸着飽和に達したオキサシリンが溶出されるが、一定の流速以下では、溶出液中には抗菌活性を持たないペニシロ酸のみが検出された。溶存有機物を添加した合成排水においても、薬剤耐性菌発生の原因となるオキサシリンは溶出されなかった。本系は医療排水の浸透型処理槽や配管漏出対策への利用が見込まれる。

以上、従来の処理技術が不得手としていた広範な薬物を選択的に捕捉する界面分離場を創成し、迅速かつ一斉除去を可能にする新規排水処理技術の基礎を確立し、医療排水処理への適用性を評価した。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 15 件)

T. Saitoh, K. Sakurai, M. Hiraide, Thermo-responsive polymer-mediated extraction for graphite furnace atomic absorption spectrometric determination of trace metals in high purity iron, *Microchemical Journal* 139 (2018) 410-415.

doi.org/10.1016/j.microc.2018.03.029 査読有

N. Uehara, N. Sonoda, Specific turn-on infra-red fluorescence from non-fluorescent gold nanoclusters by reaction with sulfhydryl-oligopeptides, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 538 (2018) 14-22.

doi.org/10.1016/j.colsurfa.2017.10.057 査読有

N. Uehara, Y. Numanami, Fabrication of thermoresponsive near-infrared fluorescent gold nanocomposites for cell imaging, *Sensors and Actuators B* 247 (2017) 188-196.

doi.org/10.1016/j.snb.2017.03.004 査読有

大谷裕介, 吉岡奏子, 岡田亮平, 齋藤 徹, 凝集フローテーションによる水中塩基性薬物の迅速捕集, *分析化学* 66 (2017) 557-562.

doi.org/10.2116/bunsekikagaku.66.557 査読有

T. Saitoh, K. Shibata, K. Fujimori, Y. Ohtani, Rapid removal of tetracycline antibiotics from water by coagulation-flotation of sodium dodecyl sulfate and poly(allylamine hydrochloride) in the presence of Al(III) ions. *Separation and Purification Technology* 187 (2017) 76-83.

doi.org/10.1016/j.seppur.2017.06.036 査読有

Y. Takagai, R. Miura, A. Endo, W. L. Hinze, One-pot synthesis with *in situ* preconcentration of spherical monodispersed gold nanoparticles

using thermoresponsive 3-(alkyldimethylammonio)propyl sulfate zwitterionic surfactants, *Chemical Communication* 52 (2016) 10000-10003.

doi.10.1039/C6CC04584G 査読有

N. Uehara, Colorimetric assay of homocysteine using gold nanoparticles conjugated with thermoresponsive copolymer, *Analytical Methods* 8 (2016) 7185-7192.

doi.org/10.2116/analsci.25.267 査読有

T. Saitoh, T. Shibayama, Removal and degradation of  $\beta$ -lactam antibiotics in water using didodecyldimethylammonium bromide-modified montmorillonite organoclay, *Journal of Hazardous Materials* 317 (2016) 677-685.

doi.org/10.1016/j.jhazmat.2016.06.003 査読有  
他 7 件

[学会発表](計 58 件)

齋藤 徹, 洗剤で水を洗う? 界面分離場設計による薬物含有排水浄化(招待講演), 科学技術振興機構新技術説明会, 2017.11/16, JST 東京本部別館.

大岩真子, 針ヶ谷風花, 齋藤 徹, オルガノクレーを用いる水中フェニトロチオンの除去, 日本分析化学会第 66 年会, 2017.9/9-12, 東京理科大学.

Y. Masubuchi, N. Uehara, Fabrication and application of organic-inorganic hybrid composed of stimulation-responsive polymers and fluorescent gold polymers, RSC Tokyo International Conference2017, 2017.9/7-8, 幕張.

T. Nakagawa W.L. Hinze, Y. Takagai, One-pot preparation of size-controllable condensed gypsum nanorods in the surfactant mediated extraction, RSC Tokyo International Conference2017, 2017.9/7-8, 幕張.

T. Saitoh, M. Oiwa, A. Saito, H. Fujioka, T. Shibayama, Continuous removal and degradation of  $\beta$ -lactam antibiotics using organoclay-packed column, 15th International Conference on Environmental Science and Technology, 2017.8/31-9/2, Rhodes, Greece.

W.L. Hinze, Y. Takagai, R. Miura, A. Endo, H.T. Thi, Surfactant mediated one-pot synthesis with *in situ* preconcentration of metal nanomaterials using thermoresponsive zwitterionic type surfactants (Invited), 254th ACS National Meeting & Exposition, 2017.8/20-24, Washington DC, USA.

K. Fujimori, T. Saitoh, Rapid removal of pharmaceuticals from water by surfactin-enhanced coagulation-flotation method using sodium dodecyl sulfate, Pure and Applied Chemistry International Conference 2017, 2017.2/2-3, Bangkok, Thailand.

齋藤 徹, 分析化学反応を用いる高効率医療排水処理技術(招待講演), 日本分析化学会第 65 年会, 2016.9/14-16, 北海道大学.

大谷裕介, 齋藤徹, 排水中環境汚染物質迅速除去のための凝集フローテーション法の設計, 日本分析化学会第 65 年会, 2016.9/14-16, 北海道大学.

藤森鴻平, 齋藤 徹, バイオサーファクタントを用いる薬物含有排水の高効率・低環境負荷処理, 日本分析化学会第 65 年会, 2016.9/14-16, 北海道大学.

N. Uehara, M. Takita, K. Sato, Fluorometric determination of ionic surfactants with thermoresponsive polymers having fluorescent groups, RSC Tokyo International Conference 2016, 2016.9/8-9, 幕張, 千葉.

齋藤 徹, 大谷裕介, 藤森鴻平, 薬物選択捕捉気液界面分離場の創成と排水処理への応用, 化学工学会第 48 回秋季大会, 2016.9/6-8, 徳島大学.

T. Saitoh, Surfactant-mediated separation for efficient wastewater treatment (Invited), 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2015.12/15-20, Honolulu, Hawaii, USA.

N. Uehara, Interaction thermoresponsive polymers and surfactants and its application to chemical analysis (Invited), 015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2015.12/15-20, Honolulu, Hawaii, USA.

Y. Takagai, T.T. Hue, W. L. Hinze, One-pot preparation of nanoparticle chains via self-assembly of in situ synthesized gold nanoparticles in a zwitterionic surfactant-rich medium (Invited), 015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2015.12/15-20, Honolulu, Hawaii, USA.

T. Saitoh, Removal of polar organic pollutants from wastewaters by surfactant-assisted coagulation (Invited), 2nd Asian Symposium on Analytical Sciences, 2015.9/9-11, 九州大学.

N. Sonoda, N. Uehara, Synthesis of NIR luminescent gold nanoclusters by etching with thiol compounds, RSC Tokyo International Conference 2015, 2015.9/3-4, 幕張.

他 4 1 件

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 3 件)

名称: 試料導入部品及び試料導入方法  
発明者: 古川真, 高貝慶隆, 尾形洋昭  
権利者: 株式会社パーキンエルマージャパン,  
国立大学法人福島大学

種類: 特許

番号: 特願 2017-129673

出願年月日: 2017 年 6 月 30 日

国内外の別: 国内

名称: 対象物質の分析方法及び分析装置

発明者: 古川真, 高貝慶隆

権利者: 国立大学法人福島大学, 株式会社パーキンエルマージャパン

種類: 特許

番号: 特願 2016-75872

出願年月日: 2016 年 4 月 5 日

国内外の別: 国内

名称: 薬物を含有する排水の処理方法および排水の処理装置

発明者: 齋藤 徹, 加藤 薫, 田村 英輔

権利者: 国立大学法人北見工業大学, 三機工業株式会社

種類: 特許

番号: 特願 2015-143417

出願年月日: 2015 年 7 月 17 日

国内外の別: 国内

取得状況 (計 1 件)

名称: 捕集材の製造方法及び被処理物質の処理方法

発明者: 山口東洋司, 永野英樹, 藤本京子,  
上原伸夫

権利者: JFE スチール株式会社, 国立大学法人宇都宮大学

種類: 特許

番号: 特許第 6111223 号

取得年月日: 2017 年 3 月 17 日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

齋藤 徹 (SAITOH, Tohru)

北見工業大学・工学部・教授

研究者番号: 40186945

(2) 研究分担者

上原 伸夫 (UEHARA, Nobuo)

宇都宮大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号: 50203469

高貝 慶隆 (TAKAGAI, Yoshitaka)

福島大学・共生システム理工学類・准教授

研究者番号: 70399773

前田 貴史 (MAEDA, Takafumi)

北見工業大学・工学部・特任助教

研究者番号: 80758227

(平成 27 年度 ~ 28 年度)

(3) 連携研究者 なし

(4) 研究協力者 なし