

(論文内容の要旨)

本論文は、新型インフルエンザパンデミック時に大量使用が予想される抗生物質および抗ウイルス剤が環境影響を論じたものであり、9章からなっている。

第1章は序論であり、研究背景、本研究の目的と論文の構成を述べている。

第2章では、残留医薬品類の汚染実態と下水処理場での挙動、除去技術について文献レビューを行うとともに、インフルエンザによるパンデミックについての基礎情報を環境の視点から要約している。

第3章では、下水と河川水に含まれる抗生物質と抗ウイルス剤の分析方法を固相抽出と LC-MS/MS を用いて開発している。この結果、抗生物質については、相対誤差で 15%未満の繰り返し性、70~120%の回収率、2~18ng/L の検出下限値の分析方法を開発している。また抗ウイルス剤 Tamiflu の代謝産物である oseltamivir carboxylate (OC)と抗ウイルス剤 amantadine (AMN)については、繰り返し性で 9.5%と 4.2%、回収率で 100~130%と 65~95%、検出下限値で 6ng/L と 4ng/L となる分析方法を開発している。

第4章では、中国と日本の下水処理場で抗生物質の存在実態と挙動を調査している。この結果、調査した 20 種類のうち、13 種類が調査した全ての下水処理場の流入下水から検出され、levofloxacin, norfloxacin, trimethoprim (TMP), sulfamethoxazole (SMX), clarithromycin (CAM) は、それぞれが最高で 6800ng/L, 2775 ng/L, 1578 ng/L, 1280 ng/L, 1134 ng/L であることを明らかにしている。調査した下水処理場では、日本よりも中国の方が流入下水、処理水ともに高い傾向にあるとしている。下水処理での除去率は、処理方法で異なり、A2O 法および AOA 法の方が、標準活性汚泥法よりも高く、オキシデーションディッチ法の方が低い傾向にあったが、オゾン処理を行うと過半数の抗生物質は、80%以上除去されることを明らかにしている。

第5章では、CAM, enrofloxacin, sulfamerazine (SMZ), SMX, TMP の硝化活性汚泥 (NAS) での分解特性を実験で検討している。この結果、NAS は対象とした抗生物質を 2.74~9.95L/gSS/日で分解し、SMX, SMZ は TMP, CAM, enrofloxacin よりも分解速度が大きいことを示している。NAS での硝化阻害を起こすと、抗生物質の分解

速度が小さくなることから、NAS による抗生物質の分解には硝化過程に係わる酵素の共代謝が大きく寄与していることを明らかにしている。

第 6 章では、下水処理場放流水と河川水での OC と AMN の存在濃度をインフルエンザ流行期に実態調査し、OC が下水処理場放流水から最高 293ng/L で検出されたが、オゾン処理を行っている処理場の放流水は 39ng/L と大きく下回ることを初めて明らかにしている。下水処理場放流水が流入する河川からも OC が 9~130ng/L で検出されているが、インフルエンザ流行期以外では OC は検出されないことを明らかにしている。一方、AMN はインフルエンザ流行期には濃度上昇がみられるが、これ以外の時期にも下水、下水処理水、河川水からも検出されることを明らかにしている。

第 7 章は下水処理場での実態調査によって OC と AMN の挙動を調査している。一次処理では OC は 5%程度、AMN は 10%程度しか除去されず、反応槽では AAO 法の場合 OC は 21~23%、AMN は 30~33%、標準活性汚泥法の場合には、OC は 15%、AMN は 20%、A2O では OC は 36%、AMN は他の方法と同じ程度除去されることを初めて明らかにしている。一方、生物処理の後、オゾン処理を行う下水処理場では、全体の除去率が OC で 90%、AMN が 96%除去されることを明らかにしている。

第 8 章は、インフルエンザによるパンデミックが発生し、CDC が想定する新型インフルエンザの患者数が人口の 15~35%となる場合の下水、下水処理水、河川で予測される OC と抗生物質の濃度予測を行っている。この結果、OC について、下水では 60~140 μ g/L、生物処理後で 48~112 μ g/L、放流先の桂川宮前橋で 10 μ g/L にまで濃度が上昇することが予想されるが、生物処理の後オゾン処理を行うことで宮前橋地点の OC を 0.8 μ g/L 程度にまで低減できることを示している。予想される OC 濃度では、水生生物、下水処理微生物には大きな影響を与えないが、放流先河川に生息する水鳥のトリインフルエンザウイルスの増殖には影響を与える濃度と考えられ、耐性の発生が懸念されることを明らかにしている。一方、抗生物質については最高 25 μ g/L で下水処理場に流入し、生物処理で 15 μ g/L に低下するが、放流先河川で 2.5 μ g/L となることが想定されるとしている。この結果、下水処理影響と放流先河川の水質悪化、放流先河川での生態影響が懸念されるが、このような影響は、オゾン処理の導入で軽減すると提言している。また OC の分解性を半回分実験で明らかにしている。

第 9 章は、まとめと結論である。

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、新型インフルエンザ対策として、抗ウイルス剤や抗生物質の大量使用が予想されるパンデミック発生時に、抗ウイルス剤や抗生物質による環境影響を論じた一連の研究であり、得られた主な成果は次のとおりである。

1. 固相抽出法と LC/MS/MS を組み合わせ、下水や河川水に含まれる 20 種類の抗生物質の一斉分析手法を開発するとともに、抗ウイルス剤 Tamiflu の代謝産物である oseltamivir carboxylate (OC) と抗ウイルス剤 amantadine (AMN) の分析手法を開発した。
2. 開発された分析方法を用いて下水処理場の流入水と処理水および淀川水系河川水での抗生物質の存在濃度を明らかにするとともに、下水処理場での除去率に生物処理の運転条件が係わることを明らかにした。
3. 中国と日本の下水処理場で実態調査を行い、両国の抗生物質の存在濃度の相違と処理方法による抗生物質の除去率の相違を明らかにした。
4. 下水処理での抗生物質の除去機構として硝化過程での共代謝が係わること、および抗生物質の硝化阻害濃度を連続培養反応槽を用いて明らかにした。
5. 季節性インフルエンザ流行期における下水処理場での流入水と処理水および放流先の河川水での OC と AMN の存在濃度、下水処理過程での除去率を明らかにするとともに、オゾン処理でのこれらの除去率が高いことを明らかにした。
6. 半回分式オゾン反応装置で、OC と AMN のオゾン分解特性を明らかにした。
7. 新型インフルエンザ発生によって大量使用される OC および抗生物質の下水処理場流入水、同処理水、放流先河川水の濃度を推定し、他の研究および本研究から推定される生態リスク、下水処理影響、耐性の発生を検討した。この結果、OC により水鳥のトリインフルエンザウイルスの増殖抑制が生じる可能性があり、環境での耐性発生が懸念されるレベルであること、抗生物質による下水処理での処理機能低下が起り、放流水域での水質悪化が懸念されるとともに、水生生物に影響が起りうるレベルであること、しかし生物処理後にオゾン処理を適用することにより OC と抗生物質の流出は大きく低減できることを明らかにした。

以上要するに、本論文は抗ウイルス剤や抗生物質の分析方法を開発し、それを用いて汚染実態と下水処理機能を解明し、実験によって除去効果を確認し、その環境影響を評価したものであって、その成果は、学術上、實際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士（工学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成 21 年 8 月 6 日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認められた。