

(35) し尿中に排泄される抗生物質が糞便のコンポスト化反応に与える影響

Influence of Antibiotics on the Treatment of Feces in Composting Toilet

柿本貴志* 大澤輝真* 船水尚行*

Takashi KAKIMOTO*, Teruma OSAWA*, Naoyuki FUNAMIZU*

ABSTRACT ; In the onsite wastewater differentiable treatment system, human excrements are separated from other domestic wastewater and biologically converted into compost in the composting toilet. In human excrement, especially in urine, not only nutrients (N,P,K) but also pharmaceuticals are present. Some pharmaceuticals, for instance antibiotics, have an adverse effect on biological reactions and may retard bioconversion processes. In this study, the single exposure effect of antibiotics (Amoxicillin) on the biological treatment of human feces was evaluated in terms of oxygen consumption. The result of Oxygen Uptake Rate(OUR) profiles indicated that feces decomposition was delayed, maximum biodegradation rate was declined, and reaction time was lengthened. In comparison with the control, amoxicillin spiked system showed that the amount of remaining feces after one week reaction was proportional to the initial concentration of amoxicillin and no recovery of biological activity was observed within a week. Simulation results implied that the addition of antibiotics decreased not only the active microbial count but also the activity of bacteria in the matrix.

KEYWORDS; Amoxicillin; Antibiotics; Composting Reaction; Microbial Activity; Oxygen Uptake Rate

1. はじめに

著者らが提案している排水分離分散型処理システム^{1,2)}において、家庭からの排水はし尿、有機物負荷の高い排水、有機物負荷の低い排水の3種類に分けられ、排水の質に応じた処理が行なわれる。このうち、し尿はおがくずを担体とした乾式トイレであるコンポスト型トイレにより処理される。し尿中には有機物以外に窒素、リン、カリウムなどの栄養塩類が含まれることから、安定化したトイレの担体は良質なコンポストとして農地還元することができるとされている。しかしその一方で、し尿にはヒトのホルモン類や疾病時に投与する医薬品やその代謝産物が含まれ反応槽内に加わるものの、これらの物質のコンポスト化反応過程における挙動に関する報告はこれまでになく、分解されずコンポスト中に蓄積する可能性も考えられる。このような観点から、良質とされるコンポストの土壌還元で医薬品による二次的な環境汚染が生じる可能性を検討するためにも、まずし尿の処理を担う微生物の担体であるおがくずの中に加わるホルモン類や医薬品類のコンポスト化反応における挙動を明らかにすることは重要なことである。

医薬品は疾患の分類に応じて循環器系用薬、消化器系用薬などと分類することが可能であるが、その中で抗生物質は微生物へ対して抗菌作用を発揮するという特徴がある。一般に人体に投与された医薬品は人体の有する代謝・排泄機構により水溶性で薬理作用の弱いものとして排泄されるが、抗生物質は生体内に吸収されると一部は不活化されるものの、抗菌活性を有する形態のままし尿を経て排泄される割合が高い³⁾。また投与量が経口投与の場合で1人1日当たり0.1~3g程度と多いため⁴⁾、反応槽内の微生物の処理反応に影響を及ぼし、し尿のコンポスト化反応を遅延または停止させる可能性がある。

*北海道大学大学院工学研究科 環境創生工学専攻(Division of Built Environment, Graduate school of Engineering, Hokkaido University)

本研究では、し尿中に排泄される抗生物質がし尿のコンポスト化反応に与える影響を検討するために、抗生物質のうち頻繁に使用されていると考えられる^{5,6,7)}Amoxicillinについて、抗生物質の初期濃度とその濃度における糞の分解可能量の関係を実験的に検討した。また糞の分解モデルを用いて抗生物質のコンポスト化反応へ与える影響の定性的評価を試みた。

2. 研究方法

2. 1 反応装置とモニタリングシステム

図1に本研究で使用した生物反応装置とモニタリングシステムの概略を示す。実験は回分式反応装置(容積約1.9 L)を用いて行ない、生物反応槽は温度を一定に保つことができるように密閉後に恒温水槽内に浸漬した。供給空気中と排気中の酸素濃度、温度、圧力を測定し、データはデータロガーで10分おきに記録した。排気中に含まれる有機酸等を捕集するために、ガス洗浄ビンを経由して生物反応槽の後に置き排気を通気した。システムの空気流量は排気流量の調節を行ない定めた。

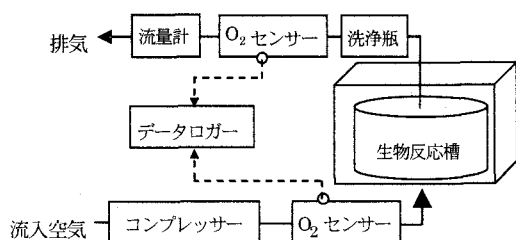


図1 使用した反応装置とモニタリングシステム

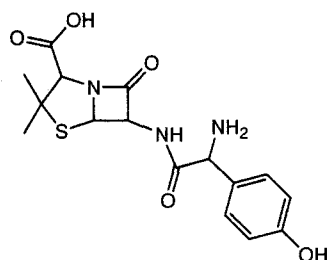


図2 Amoxicillinの構造式

2. 2 糞処理機能に対する影響評価

し尿の処理を担う微生物担体であるおがくずは現在稼動中のコンポスト型トイレから採取したものを使用した。後述の通り、使用前におがくず内の有機物が十分に安定化されていることと、本研究で使用するAmoxicillin(図2)の濃度が検出下限値以下であることを確認している。実験に使用する人糞と採取したおがくずの含水率を測定し、F/S比(糞便とおがくずの乾燥重量比)が15%(糞15g-dry, おがくず100g-dry)になるように人糞とおがくずを採取し十分に混合した後、必要な抗生物質量を溶解させた水を用いて糞・おがくず混合物の含水率が60%になるようにし、さらに十分に混合した。本研究では糞中の有機物処理に着目しているが、これはし尿のコンポスト化の際に重要なのは有機物の安定化であり、かつ有機物負荷源は尿よりむしろ糞であると考えているためである。この混合物を入れた反応槽を密閉後、水温60℃の恒温槽へ浸漬させ、ディフューザーで反応槽下部から空気(100ml/min)を供給しながら、反応槽前後での空気中の酸素濃度、温度、圧力を1週間測定し、測定値より酸素消費速度(Oxygen Uptake Rate 以下 OUR)を求めた。なおLopez Zavala⁸⁾によれば、本実験で設定した条件は糞の好氣的分解の最適運転条件範囲内にある。

抗生物質Amoxicillinの濃度はおがくずに対する抗生物質の濃度が10, 100, 500, 1000 μg/g-dryになるような量を水に溶解させてから加えた。Amoxicillinは通常1日にAmoxicillinとして1g(250mg×4回)が経口投与され⁴⁾、平均的には投与量の約60%が尿中へ排出されるとされている^{3,9)}。現在用いられている1人用のトイレの反応槽内おがくず重量が約4 kg-dryであることから1人用のトイレに1人1日分の抗生物質排泄量が入ったとき、その濃度は150 μg/g-dry(排泄率を60%と仮定した場合)となる。なお、Amoxicillinを投与された人の尿は抗菌活性を有するとされているが、これは未変化体のまま排泄されたAmoxicillinに起因し、Amoxicillin以外に抗菌活性を有する物質は存在していないと報告されている⁹⁾。

2. 3 コンポスト化反応前後での有機酸量の比較

一般にコンポスト化反応は好気的なプロセスであると考えられており、糞に含まれる有機物の分解はOURで評価することが可能であると考えられる。しかしながら、糞の分解に対する嫌気的な反応の寄与が無視できない場合にはOURでの評価は妥当といえない。したがって、対象とする糞の分解過程が十分に好気的であるか否かを確認する必要がある。そのために実験初期の糞・おがくず混合物中の有機酸量と、実験途中までにガス洗浄瓶を用いて捕集した排気中の有機酸と糞・おがくず混合物中に存在した有機酸量の総量を比較した。糞・おがくず混合物からの有機酸の抽出は混合物 10 g に対して 100 ml の水を混ぜ、超音波抽出 10 分、10000 rpm、5 分間の遠心分離を行なって抽出を行ない、これを計 5 回繰り返し抽出液とした。6 回目以降の抽出液中の有機酸の濃度は検出下限値以下であったため、本抽出法により水で抽出可能な有機酸はほぼ回収できていると判断した。

有機酸の定性・定量にはイオンクロマトグラフィー(ダイオネックス社製)を使用し、同定可能な有機酸の総和で反応前との比較を行なった。

2. 4 HPLC による糞・おがくず混合物中の抗生物質の定量

初期に投入した抗生物質の濃度の経時変化を調べるために、糞・おがくず混合物から抗生物質の抽出・測定を行なった。湿潤重量で 3~5g の糞・おがくず混合物を採取し、遠沈管内で 100mM pH2.1 リン酸バッファと混合し Vortex mixer で 3 分間攪拌した後 10 分間超音波抽出を行ない、遠心分離機で 13000rpm、10 分間遠心分離し上澄水を回収した。この抽出操作を 5 回繰り返し抽出水の量を最終的に 50ml にした。リン酸は Amoxicillin の分解を促進させる作用があると報告されているが¹⁰⁾、抽出に要する時間の範囲では濃度の減少は最大で約 3% であり、十分に安定であることを確認している。

抽出水の洗浄は OASIS-HLB(Waters 社製)を用いて行なった。まずメタノールと純水を順次添加しカートリッジのコンディショニングを行った後、抽出水を加えた。洗浄は 2 種類の洗浄用溶液を使って行ない、1 回目の洗浄は 100mM pH2.1 リン酸バッファ/MeOH=9/1 を 1ml とし、2 回目は 100mM pH8.1 リン酸バッファ/MeOH=95/5 を 1ml 加えて行なった。溶出は 100mM pH2.1 リン酸バッファ/MeOH=7/3 を 1ml 加えて行ない、窒素気流下で MeOH を蒸発させた後に HPLC を用いて測定を行なった。本法による Amoxicillin の回収率は 90% であった。HPLC の測定条件は表 1 に示す。

表 1 HPLC の測定条件

使用カラム	Atlantis® dC18 3 μ m 4.6 $\times$ 150mm
移動相組成	pH4.8 10mM リン酸バッファ/アセトニトリル=9/1 Isocratic elution
カラム温度	室温
流量	1.0ml/min
検出 UV 波長	229nm

2. 5 生菌数測定

糞・おがくず混合物内に生息する微生物に対する抗生物質添加の影響を評価するために、Live/Dead BacLight Bacterial Viability Kit (Molecular Probe 社)を用いて生菌数と死菌数を測定した。糞・おがくず混合物へ Amoxicillin を濃度が 0, 10, 100, 1000 μ g/g-dry となるように添加し、30 分間暴露した。その後の洗浄・測定法は付属マニュアルを参考にした。細菌数はひとつの抗生物質初期濃度ごとに 3 試料を採取し、各試料につき 5 視野分を直接計測し、その平均値とした。

表2 糞のコンポスト化反応モデル¹¹⁾

Processes (j)	Components(i)					Process Rate Equation
	So(O ₂)	Ss(COD)	X _H (COD)	X _S (COD)	X _I (COD)	
Hydrolysis		1.0		-1.0		$k_H \frac{X_S / X_H}{K_X + X_S / X_H} X_H$
Heterotrophic organisms						
Aerobic growth	$1 - \frac{1}{Y_H}$	$-\frac{1}{Y_H}$	1.0			$\mu_H \frac{S_S}{K_S + S_S} \frac{S_O}{K_O + S_O} X_H$
Aerobic endogenous respiration	$-(1-f_{XI})$		-1.0		f_{XI}	$b_H X_H$
Definition of terms						
Y_H : Yield coefficient for heterotrophic biomass, g COD (g COD ⁻¹). f_{XI} : Inert COD production in endogenous respiration, g COD (g COD ⁻¹). S_O : Oxygen concentration in the bioreactor, g O ₂ . S_S : Readily biodegradable organic matter, g COD (g COD ⁻¹). X_H : Heterotrophic organisms, g COD						
X_S : Slowly biodegradable organic matter, g COD X_I : Inert organic material, g COD. K_O : Saturation constant for S _O , g O ₂ μ_H : Heterotrophic maximum growth rate, d ⁻¹ . b_H : Coefficient for endogenous respiration, d ⁻¹ . k_H : Hydrolysis rate constant, g COD (g COD*d) ⁻¹ . K_X : Hydrolysis saturation constant, g COD (g COD ⁻¹). K_S : Saturation constant for substrate S _S , g COD						

2. 6 シミュレーション

抗生物質が加わることによって、コンポスト化反応の各反応プロセスにどのような影響が与えられたかを Lopez らの開発した糞のコンポスト化反応モデル¹¹⁾を用いて検討した。このモデルは表2に示した通り、5つの変数と8つの定数から成っている。これらのうち、まず抗生物質の添加により減少すると考えられる初期の生菌数 X_H を除いて定数の値を変更せず、 X_H はコントロール X_H の値に LIVE/DEAD を用いた生菌数の存在比率を乗じたものとした。このようにして設定した X_H では後述のように実測データの説明ができなかったため、続いて微生物の増殖や基質の消費などの活性に関係する最大増殖速度(μ_H)や加水分解速度(k_H)を試行錯誤的に変更し、微生物の活性に関するパラメータの変更がシミュレーション結果に及ぼす影響を調べ、抗生物質の添加がコンポスト化反応に与える影響を定性的に解釈した。

3. 結果と考察

3. 1 糞の分解反応へ及ぼす抗生物質の影響

抗生物質の初期濃度レベルが糞の好氣的分解量に及ぼす影響を検討するために、抗生物質の各々の初期濃度ごとに OUR の経時変化を測定した。実験に供したおがくずが有意に高い酸素消費を示さなかったことを図3に、抗生物質の各々の初期濃度ごとの OUR の経時変化を図4に示す。図4においてコントロールの OUR の経時変化と比較して初期抗生物質濃度が高くなるにつれて、酸素消費が現れ始める時刻の遅れ、ピーク高さの減少、ピーク幅の拡大が観察された。これらは抗生物質の濃度が高くなるにつれてバイオトイレ内微生物による糞の分解反応へ対してそれぞれ、人糞分解開始までにかかる時間の遅れ、人糞最大分解速度の減少、人糞の分解に要す時間の長期化が引き起こされていたことを意味する。

抗生物質の影響は本研究における抗生物質の検討範囲のうち一番低い濃度である 10 µg/g-dry の系列にも観察された。この濃度は現在使用されている 10 人用サイズのトイレに 1 人 1 日分の Amoxicillin 排泄量が入ったレベルに相当する。すなわち、おがくずを多く加えることによる希釈効果で活性の低下を避けようとする、通常のし尿処理に要する反応槽容量の 10 倍以上の規模が必要になることを意味することから、お

がくず量を増やして抗菌作用を低下させる方法は現実的には難しいと判断される。抗生物質は傷病時に数日間投与されるものであって日常的に摂取し続ける種類の薬ではないことから、安定した糞の処理のためには、抗生物質が加わることににより低下する糞の処理活性を迅速に回復させる方法を検討することが重要である。

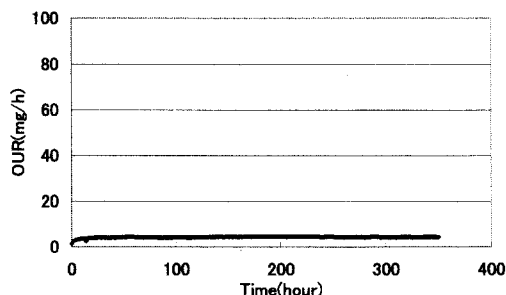


図3 安定化されている担体の酸素消費レベル

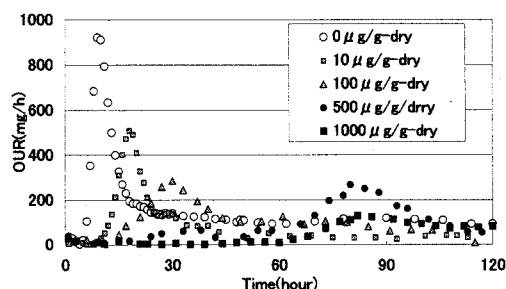


図4 酸素消費速度の経時変化

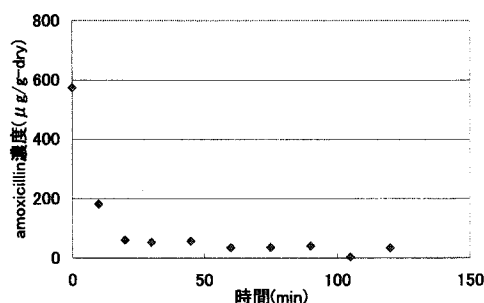


図5 抗生物質濃度の経時変化

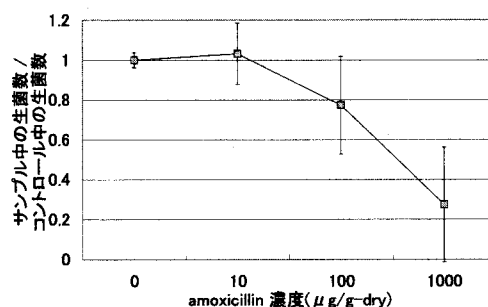


図6 生菌数の存在割合

反応槽内に添加した抗生物質の濃度は添加後に急激に減少していることが分かった。その一例として図5に初期濃度 $700 \mu\text{g/g-dry}$ のときの Amoxicillin 濃度の経時変化を示す。反応開始後30分程度で定量下限値($10 \mu\text{g/g-dry}$)以下まで減少していることが確認された。Amoxicillin の濃度の減少は糞・おがくず混合物中に存在するリン酸¹⁰⁾やヒドロキシレイオン¹²⁾、アンモニア¹³⁾による無機的な分解が主要な要因と考えられ、反応前後でこれらの存在量に大きな変化がみられなかったため、Amoxicillin は迅速に微生物に対して影響を及ぼさないレベルまで低減していたと推定される。よってコントロールと比べて抗生物質を添加した系列の OUR が低下しているのは、残留した Amoxicillin によって微生物の再増殖が阻害されているのではなく、初期生菌数の減少など、他の要因によると考えられた。

抗生物質がコンポスト化反応へ与える影響として糞・おがくず混合物内の細菌数の減少があげられたことから、抗生物質を投与した糞・おがくず混合物中の細菌数を LIVE/DEAD 法を用いて直接計測した。LIVE/DEAD 法は細胞壁が損傷を受けているか否かをもって生と死を判別する方法で、無傷である細菌を生菌とし、傷ついているものを死菌としている。一方、ペニシリン系抗生物質である Amoxicillin の抗菌作用は細胞壁の合成阻害といわれ、細胞壁を合成できなかった細菌は細胞内部の高い浸透圧により溶菌してしまう¹⁴⁾とされているため、本法は Amoxicillin の抗菌作用を受けている微生物の定量法として妥当なものであると判断した。図5の通り、Amoxicillin 添加後約30分で抗生物質濃度は定量下限値付近まで減少してい

ることから、抗生物質の曝露を本研究では 30 分とし、その後 Live/Dead 法による測定の前処理を開始した。Live/Dead 法による細菌数の測定結果を図 6 に示す。コントロールの生菌数に対する各サンプルの生菌数の割合は抗生物質の初期濃度が高まるにつれて減少していく傾向が確認できた。また明確な OUR のピークが観察されなかった 1000 $\mu\text{g/g-dry}$ の場合でも生菌の存在は確認されたが、生菌数のデータのみで図 4 の現象を説明することは困難であり、酸素消費に関わる微生物の活性の変化も引き起こされたと考えられた。

3. 2 人糞分解量へ及ぼす影響

抗生物質の添加が糞の分解量へ与えた影響を酸素消費量で評価するために、コンポスト化反応槽の内部は十分に好氣的であることを確かめる必要がある。そのために、コンポスト化反応の開始時と反応途中での有機酸の量の変化を調べた。結果を図 7 に示す。主要な成分はおがくず由来のシュウ酸と糞由来の吉草酸で、それに続いて酢酸、プロピオン酸、酪酸の順に高濃度で検出された。安定化されていたおがくず中のシュウ酸が 90 時間の反応で減少していることの原因はわからないものの、本研究の条件下では酢酸、プロピオン酸、酪酸の各成分も同定可能な有機酸の総量も減少していることが確認された。これまでの研究で嫌気的条件下では酢酸、プロピオン酸、酪酸の生成が確認されていた¹⁵⁾ことから、反応槽内部は十分に好氣的であったと考えられたため、続いて糞の分解評価を酸素消費量で行なった。

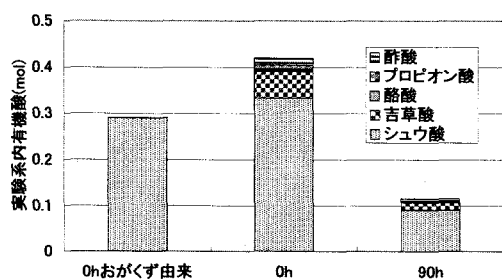


図 7 反応前と 90h 後の有機酸量比較

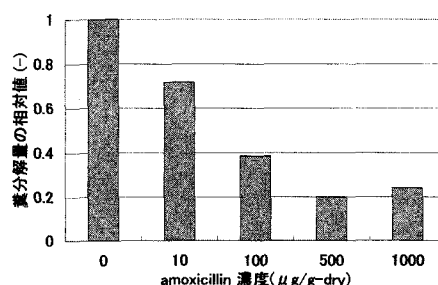


図 8 実験期間内に分解された糞の量の比較

図 8 に図 4 の面積値の相対値、すなわち糞の分解反応において消費された酸素量の相対値を示す。抗生物質を添加しない系と比べて、抗生物質を多く加えたものほど酸素消費量が減少し、本研究の検討範囲では最大で本来処理可能な糞¹⁶⁾の約 80% が分解せずに残留することが分かる。現在稼働中の 1 人用のトイレに 1 人の患者が 1 日に排泄する抗生物質排泄量に加わった場合の抗生物質濃度が 100 $\mu\text{g/g-dry}$ オーダーとなるが、この場合も本来分解可能な量の約 60% が分解されず残留した。

3. 3 シミュレーションによる検討

抗生物質の添加が糞のコンポスト化反応に対して与えた影響を Lopez らにより開発されたし尿の分解反応モデル¹¹⁾を用いて検討した。本モデルには抗生物質に関する反応が組み込まれていないが Amoxicillin の濃度を測定した結果、抗菌作用が長期間に渡って残留するとは考えにくいと判断されたため、抗生物質の抗菌作用は残留せず反応開始直後に消失し、抗生物質の影響は初期の生菌数(X_H)に現れるとして検討を始めた。 X_H の値はコントロールの X_H の値に図 6 の相対値を乗じて得られたものとした。計算に用いた X_H の値を表 3 に、計算の結果を図 9 に示す。 X_H を LIVE/DEAD の測定結果に応じて変更しても、酸素消費速度の最大値が現れる時刻がコントロールと比べて大きく遅れることはなく、OUR の経時変化を再現できなかった。つまり抗生物質を添加した影響は生菌数実測データのみでは説明ができないことが示されたことになる。

表3 計算に用いた X_H の値

抗生物質濃度 ($\mu\text{g/g-dry}$)	コントロールに対 する細菌の生存率	X_H (g-COD)
0	1.00	4
10	1.03	4.12
100	0.77	3.08
1000	0.27	1.08

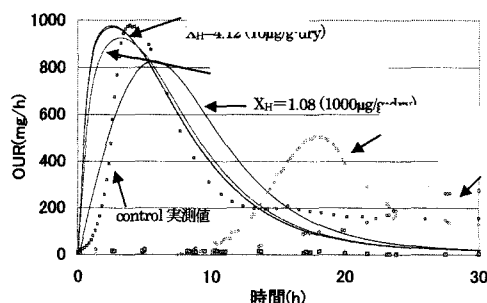


図9 LIVE/DEAD の結果に基づき初期生菌数を変更したときのシミュレーション結果

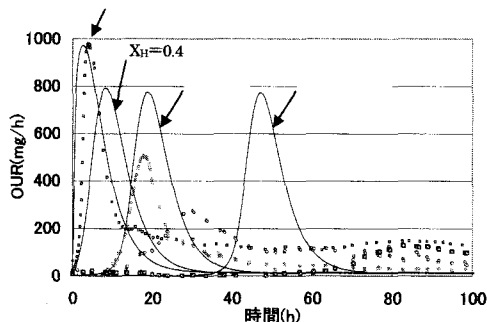


図10 X_H を変更することによる計算結果への影響

抗生物質の影響は生菌数の実測データからは説明がつかないと考えられたため、 X_H の値を更に小さく変更してみた。その結果、図 10 の通り、糞の分解開始時刻や最大分解速度が得られる時刻が遅れるという結果が得られた。また X_H を小さくすると糞の最大分解速度は少し低下するという結果が得られたが、更に X_H を小さく変更しても糞の最大分解速度の更なる低下や OUR 曲線の勾配の変化は起こらないという結果が得られた。よって X_H の値の変更をすることにより糞の分解開始時刻や最大分解速度が得られる時刻の遅れは初期生菌数の減少の影響を受けているという説明が可能であるが、OUR 曲線のピーク値や勾配の減少という現象を説明することはできず、生菌数の他に活性にも変化があったと考えられる。

続いて、微生物の基質の利用や増殖の速度の活性に関係する加水分解速度定数(k_H)、最大比増殖速度(μ_H)の値を変更し計算を行なった。その結果、糞分解量の総和の減少を説明できていないため実測値と完全に適

合することはないものの、表4に示したパラメータ(X_H は表3の値、 k_H と μ_H を変更)を用いて計算を行なうことにより、図11に示した通り OUR 曲線の概略を描くことが可能であった。つまり、モデルを用いた計算により抗生物質によって糞・おがくず混合物中の生菌数の減少に加え、生存している細菌も加水分解速度や増殖速度のような活性の低下が引き起こされていることが推定された。

表4 シミュレーションに用いた値

抗生物質濃度 ($\mu\text{g/g-dry}$)	X_H	k_H	μ_H
0	4	21.5	90
10	4.12	9.0	3.5
100	3.08	5.0	2.5
1000	1.08	2.5	1.5

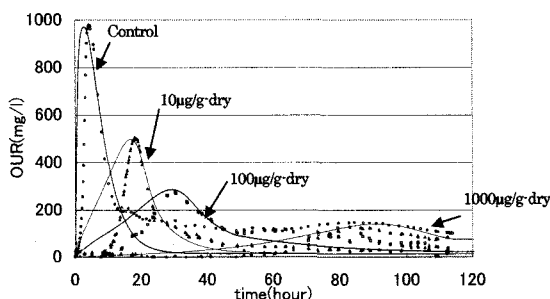


図11 シミュレーションの結果と実測値の比較

4. まとめ

本研究では、糞のコンポスト化反応に対して抗生物質が影響を検討するために、抗生物質の初期濃度を变化させた条件で糞の分解可能量の変化を調べた。また糞の分解モデルを用いて抗生物質のコンポスト化反応へ与える影響の定性的評価を試み、その結果以下の知見を得た。

- (1) 抗生物質を添加すると抗生物質を加えない場合と比べて、人糞分解開始までにかかる時間の遅れ、人糞最大分解速度の減少、人糞の分解に要する時間の長期化が観察された。
- (2) 現在使用されている1人用のトイレに1人1日分の抗生物質排泄量を加えたレベルに相当する100 $\mu\text{g/g-dry}$ の場合、実験期間内における糞の分解可能量は、本来分解可能な糞のうちの約40%であった。
- (3) 現在使用されている10人用サイズのトイレに1人1日分のAmoxicillin排泄量が入ったレベルに相当する10 $\mu\text{g/g-dry}$ の系列にも抗生物質の影響が観察されたことから、おがくず量を増やす希釈効果により抗菌作用を低下させる方法は現実的には難しいと判断された。
- (4) 抗生物質Amoxicillinのコンポスト化反応に与える影響として、LIVE/DEADによる測定結果より生菌数の減少が確認されたが、LIVE/DEAD法で計測された生菌数ではシミュレーションによりOURの実測値を説明することができなかった。生菌数の減少は糞の分解開始時刻や最大分解速度が得られる時刻の遅れの説明は可能であるものの、糞の分解にかかる時間の長期化は説明できなかった。シミ

ュレーションで加水分解速度定数や最大比増殖速度、初期の生菌数の値を低く設定し計算した結果、面積は一致しないものの、OUR の波形は実測値に近いものが得られたため、抗生物質の影響は単に生菌数の減少ばかりではなく、生菌の活性を低下させる影響も与えていたと推定された。

謝辞

本研究は戦略的創造研究推進事業 CREST(独)科学技術振興機構)の援助を受けて実施した。記して謝意を表する。

参考文献

- 1) Lopez Zavala Miguel Angel, Funamizu Naoyuki and Takakuwa Tetsuo: Onsite Wastewater Differentiable Treatment System: Modeling Approach, Water Science and Technology Vol.46, NO.6-7, pp.317-324 (2002)
- 2) 船水尚行: Sustainable Development for Human and Environment,第 18 回環境工学連合講演会講演論文集, pp.135-140 (2003)
- 3) Peter A. Todd and Paul Benfield: Amoxicillin/Clavulanic Acid An Update of its antibacterial Activity, Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use, Drugs, Vol.39, No.2m pp.264-307 (1990)
- 4) 田中照二, 大西明弘編: 実践治療薬ガイド 改訂第 2 版, p.203, 日本医事新報社, (2001)
- 5) Monthly ミクス 2003 年増刊号, pp.86-87, 東京, (2003)
- 6) O.A.H. Jones, N. Voulvoulis and J.N. Lester: Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals, Water Research Vol.36, pp.5013-5022 (2002)
- 7) Stuart J. Khan and Jerry E. Ongerth: Modelling of pharmaceutical residues in Australian sewage by quantities of use and fugacity calculations, Chemosphere, Vol.55, pp.355-367 (2004)
- 8) Miguel Angel Lopez Zavala: Onsite Wastewater Differentiable Treatment System, 北海道大学大学院工学研究科博士論文, p.140 (2004)
- 9) 中山一誠, 秋枝洋三, 田島華陽, 川口広, 川村弘志, 石山俊次: 外科領域における BRL25000(Clavulanic acid-Amoxicillin)の吸収, 排泄, 代謝, 臓器内濃度及び臨床応用, Chemotherapy, Vol.30, S-2, pp.358-378 (1982)
- 10) Hans Bundgaard and Jens Hansen: Nucleophilic phosphate-catalyzed degradation of penicillins: demonstration of a penicilloyl phosphate intermediate and transformation of ampicillin to a peperazinedione, International Journal of Pharmaceutics, Vol.9, pp.273-283 (1981)
- 11) Miguel Angel Lopez Zavala, Funamizu Naoyuki and Takakuwa Tetsuo: Modeling of aerobic biodegradation of feces using sawdust as a matrix, Water Research, Vol.38, pp.1327-1339 (2004)
- 12) H. ZIA, N. Shalchian, F.Borhanian: Kinetics of Amoxicillin Degradation in Aqueous Solutions, Canadian Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol.12, No.3, pp.80-83 (1977)
- 13) Hans Bundgaard: Polymerization of penicillins II. Kinetics and mechanism of dimerization and self-catalyzed hydrolysis of amoxicillin in aqueous solution, Acta Pharm. Suec., Vol.14, pp.47-66 (1977)
- 14) 大森俊雄ほか: 微生物生態工学 環境問題解決の原理と実例 昭晃堂
- 15) Miguel Angel Lopez Zavala and Naoyuki Funamizu: Effect of Moisture on the Composting Process in the Bio-Toilet System, Compost Science & Utilization (In press)
- 16) Lopez Zavala Miguel Angel, Funamizu Naoyuki and Takakuwa Tetsuo: Characterization of Feces for describing the aerobic biodegradation of feces, J. Environ. Syst. And Eng. JSCE, No.720/VII-25, pp.99-105 (2002)