Jpn. J. Toxicol. Environ. Health
〔 衛 生 化 学 〕
40 (4) 374-382 (1994)

イットリウムの生体影響に関する研究—ラットにおける連続強制 経口投与—

小川幸男,^a 鈴木幸子,^a 内藤克司,^a 斉藤 実,^a 鎌田栄一,^a 広瀬明彦,^a
金子豊蔵,^a 千葉百子,^b 稲葉 裕,^b 黒川雄二^a
国立衛生試験所安全性生物試験研究センター毒性部,^a 順天堂大学 医学部 衛生学^b

Studies on the Biological Effects of Yttrium —Effects of Repeated Oral Administration Tests in Rats—

YUKIO OGAWA,^a SACHIKO SUZUKI,^a KATSUSHI NAITO,^a MINORU SAITO,^a
EIICHI KAMATA,^a AKIHIKO HIROSE,^a TOYOZO KANEKO,^a MOMOKO CHIBA,^b
YUTAKA INABA^b and YUJI KUROKAWA^a

*Division of Toxicology, Biological Safety Research Center, National Institute of Health
Sciences,^a Kamiyoga 1-18-1, Setagaya-ku, Tokyo, 158, Japan and Department of
Hygiene, Juntendo University School of Medicine, Hongo 2-1-1, Bunkyo-ku, Tokyo,
113, Japan^b*

(Received February 17, 1994)

In order to elucidate the series of the biological effect of the rare earth elements, a 28-d repeated oral administration test was conducted in Slc: Wistar rats of each sex by gavage at doses of 0, 40, 200 or 1000 mg/kg/d of $\text{YCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ with the pair feeding group. Additionally two more groups (0 mg/kg, 1000 mg/kg) of both sexes were maintained for a 14-d recovery period after the 28-d administration. Body weight and food consumption were measured, and hematological, serum-biochemical and histopathological examination were performed. The concentrations of yttrium and essential elements in organs were determined by ICP-MS or ICP-AES. These overall data on yttrium were compared with our previous study on lanthanum performed by the same protocol.

The results were as follows. ① The number of eosinophilic leucocytes increased in rats of both sexes dose-dependently. ② At a dose of 1000 mg/kg, hyperkeratosis in the forestomach of both sexes, eosinophilic leucocyte infiltration in the submucosa of the stomach of both sexes, erosion and dilatation of gastric gland of the glandular stomach in males, and swelling of the glandular stomach epithelium in females were found. These results suggest that yttrium is irritant to the stomach mucosa. ③ At doses higher than 200 mg/kg, a significant decrease of the serum cholinesterase activity was observed in females. ④ At the 1000 mg/kg lanthanum-dosed rats of our previous study, the serum transaminase activity increased in both sexes. On the other hand, there were no changes between control and yttrium-dosed rats. ⑤ Yttrium was accumulated in the kidney, femur, liver and spleen, in a dose-dependent manner. ⑥ The highest accumulation of yttrium was found in the kidney. According to the previous lanthanum study, the highest accumulation of lanthanum was observed in the liver. ⑦ The total amount of yttrium accumulation in rats was about 50 times as much as that of lanthanum. ⑧ The sex-dependent differences were observed in terms of the irritating reaction of the stomach mucosa, the reduction of the serum cholinesterase activity and the accumulation of yttrium in the kidney. ⑨ These results show that yttrium could be absorbed through the digestive tract. ⑩ Iron concentrations in the liver, kidney and spleen, and barium and strontium concentrations in the femur were dose-dependently de-

creased in both sexes of yttrium - treated rats.

Both yttrium and lanthanum are classified as rare earth elements and the present study revealed that the biological effects of yttrium were very similar to those of lanthanum except the accumulating patterns and volumes. On the other hand, in contrast to the fact that lanthanum was hepatotoxic compound, yttrium had no effect on liver, which seems to be due to the difference of their accumulating patterns.

Keywords—rare earth element; yttrium chloride; biological effect; oral administration; accumulation; stomach irritation

緒 言

希土類元素は、原子番号 21 のスカンジウム (Sc) から 71 のルテチウム (Lu) までの 17 元素の総称である。¹⁾これらの元素は、近年陶磁器、蛍光体、レーザー材料、磁性材料、超伝導体の材料から原子力産業に至るまで広範囲で大量に使用されるようになった。^{1,2)}このような希土類元素の需要の増加に伴い、これらの原料、製品に由来する溶出あるいは産業廃棄物として環境中への希土類元素の拡散が予想されており、その環境汚染に伴いこれら元素への暴露による生体への影響が、今後の問題となるところである。

希土類元素の物性、利用法や分析法³⁾に関する報告に比べ、生体に対する影響に関する報告は少ない。ランタン、セリウム及びプラセオジムの一回の静脈内投与による肝臓障害が報告⁴⁾されているが、これらの実験的研究は単回投与に限られており、希土類元素の連続的な経口投与による生体への総合的な影響については、ほとんど知られていない。

著者は、ランタン ($\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) をラットに 28 日間連続強制経口投与し、生体への影響を調べ報告した。⁵⁾

今回はイットリウム ($\text{YCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) を用いて、ラットに 28 日間連続強制経口投与し、生体への総合的な影響を調べた。

また、希土類元素に分類され、化学的性質が酷似している⁶⁾ランタンとイットリウムの、生体影響の差異についても検討した。

方 法

1. 動物及び投与法 供試動物としては、5 週齢の Slc: Wistar ラット (日本エスエルシー)、雌雄各 70 匹 (体重、雄: 94–118 g, 雌: 95–108 g) を用いた。供試薬としては塩化イットリウム 6 水和物 ($\text{YCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 純度 99.9%, 和光純薬工業) を用いた。投与方法及び群構成は前報⁵⁾と同様である。すな

わち、塩化イットリウム 6 水和物を 5 % グルコース (試薬一級, 石津製薬) 溶液に溶解し、0 (対照), 40, 200 及び 1000 mg/kg の用量で、連続 28 日間胃ゾンデにより強制経口投与した雌雄の各 4 群とした。28 日間の 0 (対照) 及び 1000 mg/kg の投与終了後、さらに 14 日間の無投与期間を置く回復群 (Recovery groups) の各 2 群を設けた。またペアーフィーディング (PF) 群を設けた。この PF 群は、雌雄の 1000 mg/kg 群に摂餌量の減少が予想されたので、1000 mg/kg 群の平均摂餌量と等しい餌の量を与える制給餌群である。各群の動物数は雌雄各 10 匹からなり、温度 $24 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 5\%$ の SPF バリヤー飼育室内で 1 ケージに動物を 5 匹収容し、水道水及び固形飼料 (F2, 船橋農場) は自由に摂取させた。なお、PF 群の動物は、1 ケージに 1 匹を収容した。これら全動物の体重及び摂餌量は毎日測定した。

2. 検査項目及び検査法 投与あるいは回復期間終了後に、16 時間の絶食を行い、エーテル麻酔下で眼窩静脈叢より採血し血液学及び血清生化学的検査、採血後放血致死させ臓器の摘出を、前報⁵⁾と同様に行った。各群の動物の 10 匹を二つに分け、5 匹については血液学、血清生化学及び病理組織学的検査を行った。残りの 5 匹については、前報⁵⁾と同様に湿式分解の後、ICP-AES (ICAP 61 型, サーモ-ジアルアッシュ) あるいは ICP-MS (PMS 200 型, 横河電機) を用いて、臓器中のイットリウム (Y) 及び必須元素を測定した。

3. 統計学的処理 前報⁵⁾と同様に、各項目のデータについて検定を行った。すなわち、体重、回復試験終了時の血液学的検査、血清生化学的検査及び臓器重量、また PF 群に対する 1000 mg/kg 投与群の各データは *t* 検定、投与終了時の血液学的検査、血清生化学的検査及び臓器重量のデータについては多重比較検定を行った。病理組織学的検査についてはフィッシャーの確率検定を行った。

結 果

1. 体重及び摂餌量

体重及び摂餌量は Fig. 1 に示した。雄では一週間目より 1000 mg/kg 投与群で、摂餌量の減少とともに体重の有意な増加抑制を示した。雌では一週間目より 1000 mg/kg 投与群で、二週間目より 200 mg/kg 投与群で摂餌量の減少とともに体重の有意な増加抑制を示した。回復期間では雌雄とも 1000 mg/kg 投与群の摂餌量は対照群とほぼ等しくなり、1000 mg/kg 投与群の体重増加率は回復した。雌雄ともに 1000 mg/kg 投与群の体重増加抑制は、PF 群とほぼ同様であった。なお、雄の 200 mg/kg 投与群で 1 匹、雌の 1000 mg/kg 投与群で 2 匹の動物は、肺に誤投与したためと考えられる原因で投与期間中に死亡した。その他の群では、実験期間中に死亡したものは無かった。

2. 臓器重量

動物より摘出した臓器の重量を測定し、同時に各臓器重量の体重比を計算した。

1000 mg/kg 投与及び PF 群の雄では、心臓、肝臓、腎臓及び脾臓の実重量に有意の減少、体重比重量では脳及び精巣に有意の増加、雌では心臓の実重量に有意の減少、体重比重量では脳に有意の増加が認め

られた。これらはいずれも体重の増加抑制に伴う現象と考えられた。その他には、大きな変化は認められなかった。

3. 血液学的検査

雌雄とも、好酸球の比率はほぼイットリウムの投与量にともなって増加し、雌雄の 40 及び 1000 mg/kg 投与群、及び雌の 200 mg/kg 投与群では有意差が認められた (Fig. 2)。その他、雌雄の 1000 mg/kg 投与群のヘモグロビン濃度、平均赤血球容積及び平均赤血球色素量に減少、雄の 1000 mg/kg 投与群のヘマトクリット値に減少、雌雄の 200 mg/kg 投与群の平均赤血球容積に減少、1000 mg/kg 投与群の回復期間終了時に雌では平均赤血球色素濃度に減少が認められた。しかし、これらはバックグラウンドの対照群の変動域内の変化であった。赤血球数、白血球数等の他の項目において、大きな変化は認められなかった。

4. 血清生化学的検査

血清生化学的検査で変化の認められた項目について、Table I に示した。

1000 mg/kg 投与及び PF 群では、雌雄ともに総蛋白質量 (TP)、アルブミン量 (Alb)、アルカリフォスファターゼ活性値 (AIP)、ロイシンアミノペプチターゼ活性値 (LAP) 等検査した多くの項目で対照

Fig. 1. Body Weight and Food Consumption of Wistar Male (A) and Female (B) Rats Administered with Yttrium Chloride by Gavage for 28 Consecutive Days

Values represent means, $n=4-10$.

a) Recovery period.

—○— 0 mg/kg, —△— 40 mg/kg, —□— 200 mg/kg,
—●— 1000 mg/kg, - - - × - - - pair feeding group.

Fig. 2. Eosinophilic Leucocyte Ratio of Differential White Blood Cell Counts in Wistar Rats Administered with Yttrium Chloride by Gavage for 28 Consecutive Days

Values represent means $\pm$ S.D., $n=5$.

★ and ★★ significantly different from 0 mg/kg groups at the 5% and 1% levels respectively.

a) Pair feeding groups.

b) Recovery groups.

□ Male, ▨ Female.

群の値との間に有意な減少が観察された。これらは摂餌量の減少に伴う変化と考えられた。回復期間終了後の 1000 mg/kg 投与群において対照群との間に、雄の TP、雌のクレアチニン量 (CRN) 及びコリンエステラーゼ活性値 (ChE) で減少、雌雄の AIP 及び雌の尿素窒素量 (BUN)、尿酸量 (UA) で増加が有意に認められた。雌の 200 mg/kg 投与群の ChE は対照群との間に有意な減少が観察された。

PF 群に対して 1000 mg/kg 投与群は、雌雄の TP 及び雌の ChE に有意の減少、雌雄の BUN、雌の CRN 及び UA に有意の増加が観察された。

5. 病理学的検査

病理組織学的検査の結果を Table II に示した。イットリウム投与により肺及び胃に、組織学的な変化が観察されたが、肝臓、腎臓、脾臓、骨等の他の臓器に変化は認められなかった。

肺においては、雄では 200 及び 1000 mg/kg 投与群で巨細胞の出現を伴う肉芽、200 mg/kg 投与群で好酸球の浸潤、40 及び 200 mg/kg 投与群で肺胞壁の肥厚が観察された。雌では、200 mg/kg 投与群で巨細胞の出現を伴う肉芽、200 及び 1000 mg/kg 投与群で好酸球の浸潤、1000 mg/kg 投与群で肉芽、40 及び 1000 mg/kg 投与群で肺胞壁の肥厚が観察された。雌雄の 1000 mg/kg 投与群では、回復期間終了時に肺の巨細胞の出現を伴う肉芽が 2/5 に観察されたのみであった (Table II)。

胃においては、雄では 1000 mg/kg 投与群で腺胃粘膜の糜爛、粘膜下組織に好酸球の浸潤が観察された。雌では、200 及び 1000 mg/kg 投与群で前胃の過角化症、粘膜下組織の好酸球の浸潤、また 1000 mg/kg 投与群では腺胃上皮の膨化が観察された。しかしながら、1000 mg/kg 投与群の回復期間終了時の検査では、雄に異常は観察されず、また雌でも前胃の過角化症が 2/5 に認められただけであり、雌雄ともに回復あるいは回復傾向が認められた (Table II)。

6. 臓器中の Y 及び必須元素濃度

肝臓、腎臓、脾臓及び骨中の Y の濃度は、雌雄ともに投与量に依存して増加していた。特に腎臓及び骨中の Y 濃度は他の臓器に比べ明らかに高い値を示した (Fig. 3)。また腎臓では回復期間終了時の Y 濃度は投与終了時より雄で 35%、雌で 31% 減少していた。1000 mg/kg 投与群の腎臓及び肝臓中の Y 濃度は、雄より雌で高い値を示す傾向があった (Fig. 3)。各臓器から検出された Y の総量は、骨組織の量がその大半を占め、総投与量の約二万分の一であった。

鉄の濃度は、雄において 1000 mg/kg 投与群の肝臓及び脾臓で有意の低下を示した。また、1000 mg/kg 投与群の回復期間終了時の測定では腎臓で投与終了時に比べ、鉄の濃度は上昇し回復傾向にあったが、対照群に対してはなお有意の低値を示した (Fig. 4)。雌の 1000 mg/kg 投与群では、肝臓で鉄の濃度は有意に低下し、1000 mg/kg 投与群の回復期間終了時においても投与終了時に比べ、肝臓及び腎臓で値は上昇し回復傾向にあったが、対照群に対してはなお有意の低値を示した (Fig. 4)。

対照群において雌雄ともに、回復期間終了時 (11 週齢) の脾臓の鉄濃度は投与終了時 (9 週齢) の約 2 倍となり、週齢による差が観察された (Fig. 4C)。また、肝臓及び脾臓の鉄濃度は、雄に対して雌で約 2 倍となり、性差が認められた (Fig. 4A, C)。

骨中のバリウム (Ba) 及びストロンチウム (Sr) 濃度は雌雄ともにイットリウムの投与用量に依存して低下を示し (Fig. 5A, B), Ba は雄の 40 及び 1000 mg/kg 投与群、雌の 200 mg/kg 投与群、Sr は雌雄の 1000 mg/kg 投与群で有意の低下を示した。雌雄の 1000 mg/kg 投与群の回復期間終了時においても Sr 濃度は低値を示した (Fig. 5B)。

骨中の Zn 濃度は、雄の 200 及び 1000 mg/kg 投与群で有意に高値であった (Fig. 5C)。

脳、心臓、肺、精巣、卵巣、副腎、顎下腺及び胸腺において、その他の元素 (Ba, Ca, Cu, Fe, K,

TABLE I. Serum Biochemical Findings in Wistar Rats Administered with Yttrium Chloride by Gavage for 28 Consecutive Days

Tests	Doses					Recovery groups	
	0 mg/kg	40 mg/kg	200 mg/kg	1 000 mg/kg	Pair feeding group	0 mg/kg	1 000 mg/kg
Male							
TP g/dl	6.30±0.09	6.27±0.21	6.23±0.15	5.13±0.60 ^{a,c)}	5.98±0.12 ^{b)}	6.38±0.08	6.07±0.22 ^{a)}
Alb g/dl	4.11±0.05	4.12±0.13	4.02±0.15	3.24±0.48 ^{a)}	3.88±0.13 ^{b)}	4.06±0.18	3.95±0.23
BUNmg/dl	20.1±2.7	18.4±1.4	18.6±1.3	18.8±3.4 ^{a)}	12.6±0.7 ^{b)}	20.5±2.5	21.1±0.9
CRNmg/dl	0.42±0.02	0.43±0.03	0.42±0.05	0.37±0.07	0.43±0.03	0.47±0.04	0.45±0.02
UA mg/dl	0.95±0.18	0.99±0.18	0.83±0.17	1.00±0.31	0.70±0.12 ^{a)}	0.74±0.22	0.80±0.13
AIP mU/ml	320±15	336±24	317±24	269±33 ^{a)}	276±27 ^{a)}	227±14	278±13 ^{b)}
AIT mU/ml	48±2	57±10	50±5	45±9	41±7	52±7	51±9
AsT mU/ml	75±4	76±8	76±5	83±23	68±9	74±11	83±11
ChE mU/ml	172±26	159±12	154±31	150±54	195±33	147±14	169±33
LAP mU/ml	52±2	54±1	53±2	39±8 ^{a)}	48±2 ^{a)}	48±3	49±1
Female							
TP g/dl	5.95±0.11 ^{f)}	6.00±0.20	5.75±0.16	4.88±0.33 ^{b,c)}	5.62±0.05 ^{b)}	6.24±0.13	6.02±0.22
Alb g/dl	3.97±0.14	3.94±0.14	3.85±0.09	3.35±0.30 ^{b)}	3.64±0.08 ^{b)}	3.98±0.14	3.90±0.08
BUNmg/dl	18.8±2.4	17.7±1.3	16.6±0.5	16.4±2.6 ^{b)}	10.6±0.8 ^{d)}	16.0±0.9 ^{f)}	19.3±1.1 ^{b)}
CRNmg/dl	0.64±0.04 ^{f)}	0.58±0.10	0.63±0.03	0.59±0.01 ^{d)}	0.48±0.04 ^{b)}	0.51±0.04	0.46±0.03 ^{a)}
UA mg/dl	0.74±0.09 ^{e)}	0.70±0.14	0.77±0.08	0.83±0.11 ^{d)}	0.51±0.08 ^{b)}	0.49±0.11 ^{e)}	0.65±0.07 ^{a)}
AIP mU/ml	312±21	284±56	301±31	247±42 ^{a)}	245±26 ^{b)}	166±14 ^{f)}	219±14 ^{b)}
AIT mU/ml	47±10	49±9	46±5	48±13	35±5	43±9	45±12
AsT mU/ml	82±4 ^{e)}	83±14	79±6	78±8	76±9	69±8	81±9
ChE mU/ml	1 022±89 ^{f)}	1 257±279	800±125 ^{a)}	237±89 ^{b,d)}	651±94 ^{b)}	1 275±149 ^{f)}	901±162 ^{b)}
LAP mU/ml	62±2 ^{f)}	61±5	63±1	48±4 ^{b)}	59±2 ^{a)}	51±4	53±3

Values represent means±S. D., n=5.

a) Significantly different from controls (0 mg/kg) at the 5% levels.

b) Significantly different from controls (0 mg/kg) at the 1% levels.

c) Significantly different from pair feeding groups at the 5% levels.

d) Significantly different from pair feeding groups at the 1% levels.

e) Significantly different from male controls at the 5% levels.

f) Significantly different from male controls at the 1% levels.

Fig. 3. Yttrium Concentrations in Organs of Wistar Male (A) and Female (B) Rats Administered with Yttrium Chloride by Gavage for 28 Consecutive Days

Values represent means ± S.D., n=3–5.

a) Recovery group.

■ liver, □ kidney, ▨ spleen, ■ bone.

TABLE II. Histopathological Findings of Wistar Rats Administered with Yttrium Chloride by Gavage for 28 Consecutive Days

Organs Findings	Sexes Doses (mg/kg) Number of rats	Males						Females					
							Recovery ^{a)}						Recovery ^{a)}
		0	40	200	1000	0	1000	0	40	200	1000	0	1000
		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Lung													
Granulation		0	0	3	2	0	2	0	0	3	1	0	2
Giant cell appearance		0	0	1	1	0	2	0	0	3	0	0	2
Eosinocyte infiltration		0	0	2	0	0	0	0	0	2	2	0	0
(Alveolar wall)													
Thickening		0	3	1	0	0	0	0	3	0	3	0	0
Stomach													
(Forestomach)													
Hyperkeratosis		0	0	0	1	0	0	0	0	3	5 ^{c)}	0	2
(Glandular stomach)													
Erosion		0	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0
Dilatation of gastric gland		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Swelling of epithelium		0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 ^{b)}	0	0
(Submucosa)													
Eosinocyte infiltration		0	0	0	5 ^{c)}	0	0	0	0	2	5 ^{c)}	0	0

a) Recovery groups.

b) Significantly different from controls (0 mg/kg) at the 5% level by Fisher's exact test.

c) Significantly different from controls (0 mg/kg) at the 1% level by Fisher's exact test.

Fig. 4. Iron Concentrations in Liver (A), Kidney (B) and Spleen (C) of Wistar Rats Administered with Yttrium Chloride by Gavage for 28 Consecutive Days

Values represent means $\pm$ S.D., $n=3-5$.

★ and ★★ significantly different from 0 mg/kg groups at the 5% and 1% levels respectively.

a) Pair feeding groups.

b) Recovery groups.

□ male, ▨ female.

Mg, Na, P, S, Zn 及び Sr) に大きな変化はなかった。

考 察

希土類元素は一般に生体には吸収されにくい⁶⁾と言われてきた。イットリウム (Y) を 28 日間連続経口投与した結果、Y は肝臓、腎臓、脾臓及び大腿骨から検出され、ランタン (La) と同様に⁵⁾消化管か

ら吸収されることが明らかとなった。

ランタンを静脈内に一回投与することにより、La は肝臓、腎臓、脾臓及び大腿骨から検出され、血清の ALT, AsT 活性の増加、^{4a-c)} 肝細胞の脂肪変性及び壊死^{4d-f)} が報告され、28 日間の強制経口投与によってもランタンは血清の ALT, AsT 活性を増加させることが観察されている。⁵⁾ またイットリウムを静脈内に一回投与した報告では、^{4a-c)} Y は肝臓、腎

Fig. 5. Barium (A), Strontium (B) and Zinc (C) Concentrations in Bone of Wistar Rats Administered with Yttrium Chloride by Gavage for 28 Consecutive Days

Values represent means $\pm$ S.D., $n=3-5$.

★ and ★★ significantly different from 0 mg/kg groups at the 5% and 1% levels respectively.

a) Pair feeding groups.

b) Recovery groups.

□ male, ▨ female.

臓、脾臓及び大腿骨より検出されている。本実験において、経口的に投与した Y は腎臓、大腿骨、肝臓及び脾臓より検出され (Fig. 3), Tuchweber ら^{4a-c)}の報告と一致する結果が得られた。しかし、イットリウムの経口投与によっては血清の ALT, AsT 活性の増加は観察されず、病理組織学的検査においても肝臓、腎臓及び脾臓等に異常は観察されず、Tuchweber ら^{4a-c)}の報告とは異なった結果が得られた。ランタンを経口投与した場合に La 濃度は肝臓で高かった⁵⁾のに対して、イットリウムを経口投与した場合には Y 濃度は腎臓が最も高く、次いで大腿骨が高く、La と Y は異なった蓄積パターンを示した。各臓器中への蓄積量を Y と La で比較すると、Y は La に対し、肝臓では雄で 1/8、雌で 1/7 と少ないが、腎臓では雄で 6 倍、雌で 13 倍、大腿骨では雄で 14 倍、雌で 20 倍と多かった。また、検出された Y の総量は総投与量の約二万分の一であるのに対して、La は約百万分の一⁵⁾であり、Y の蓄積量は La に比べ約 50 倍多いことが判明した。Y は La より骨に親和性の高いことが、その差の要因と考えられた。腎臓における Y の濃度は雄より雌に高く、Y の蓄積性に性差が観察された。経口投与による肝障害発現に対する Y と La の差は、肝臓に対する蓄積量の差がその要因と考えられた。

すべての希土類元素は刺激性があり、眼に投与すると角膜混濁や結膜の潰瘍が起きることが知られ、⁷⁾またイットリウムは一回の強制経口投与で腺胃の糜爛、雌の前胃に過角化症の発現が認められている。⁸⁾イットリウムの連続投与ではランタン投与と同様⁵⁾に雌雄の胃の粘膜下織に好酸球の浸潤、雌の前胃に過角化症及び腺胃上皮の膨化、雄の腺胃に

糜爛が観察され、刺激性が認められた。雄に腺胃の糜爛、雌に過角化症等が多く観察され、Y の刺激による胃の反応に、性差のあることが判明した。体重増加抑制 (Fig. 1) は、Y の胃への刺激により摂餌量が減少し、その結果起こるものと考えられた。これはランタン投与においても同様に観察され、⁵⁾いずれも PF 群の体重の推移から明らかであった。希土類元素の混合物ダストの吸入で、肺に好酸球の浸潤が起こることが報告されている。⁹⁾本実験において、イットリウムの投与全群の肺に認められた肉芽、好酸球の浸潤等の変化 (Table II) は、経口投与時に微量の投与試料溶液の塩化イットリウムが吸気とともに肺へ吸引され、その刺激により発生した可能性が考えられた。白血球百分比の好酸球の増加 (Fig. 2) は、病理組織学的に観察された胃及び肺の好酸球浸潤がその一因として考えられた。

臓器中の元素分析の結果、鉄の濃度は、肝臓、腎臓及び脾臓で低下を示し、貯蔵鉄の多い肝臓及び脾臓において強く認められた (Fig. 4)。しかし、血液学的検査において、ヘモグロビン濃度に大きな影響はなかった。鉄濃度の低下の原因については、PF 群で低下が認められないことから、摂餌量の減少によるものではなく、Y の作用と推察され、ランタン投与においても同様の変化が観察された。⁵⁾同じ希土類元素であるユーロピウムあるいはガドリニウムの経口投与により、肝臓、腎臓及び脾臓中の鉄濃度は低下するが、血清鉄濃度は増加して¹⁰⁾おり、イットリウムやランタン投与によっても血清鉄濃度は増加していると考えられた。臓器中の鉄濃度の低下の原因として、これら希土類元素による鉄の血中より臓器への移行阻害、臓器からの鉄の放出、あるいはそ

の両者が考えられた。

本実験において、骨中等のカルシウム (Ca) 量の低下は観察されなかった。それに対して、骨中の Ba 及び Sr 濃度の低下 (Fig. 5) が観察され、Ca より Y の影響を強く受けることが、La と同様⁵⁾に明らかとなった。

イットリウム²¹の 28 日間強制経口投与により、胃への刺激が観察されたが、重篤な生体反応ではなかった。Y は消化管より吸収され、臓器中から投与総量の二万分の一が検出されたが、この僅かな量の Y が臓器中の鉄濃度の減少等メタルバランスを崩すことが、La と同様⁵⁾に明らかとなった。

希土類元素と一括して総称されている Y と La は多くの点で同様の生体影響を示したが、蓄積パターン、蓄積量及び肝障害という点については異なっていた。

結 論

イットリウムの塩化物を、ラットに 28 日間強制経口投与し、生体影響について調べた。また、ランタンとイットリウムの間の生体影響の差異についても検討した結果、以下のことが判明した。

1. Y は消化管から吸収され、腎臓、骨、肝臓及び

脾臓から検出された。

2. Y は腎臓及び骨中に多く蓄積したが、腎臓及び骨に障害は観察されなかった。
3. Y は胃への刺激性を有することが認められた。
4. Y による肝臓、腎臓及び脾臓中の鉄濃度と、骨中の Ba 及び Sr 濃度の低下作用が認められた。
5. Y の腎臓への蓄積性、胃の組織所見等、生体反応の一部に性差が認められた。
6. Y は腎臓及び骨中に、La は肝臓中に多く蓄積し、異なった蓄積パターンを示した。
7. ランタンの投与で観察された肝毒性は、イットリウムの投与で観察されなかった。
8. Y の生体全体の蓄積量は La より約 50 倍多かった。
9. Y と La は性質が酷似すると言われてきたが、一部の生体影響が異なることが判明した。

謝 辞 ICP-MS による測定に御協力をいただきました、横河メディカルサイエンス社の岸洋子氏に感謝いたします。

本研究の一部は、環境庁の国立機関公害防止等試験研究費によって行った。

引 用 文 献

- 1) a) N.E. Topp, “希土類元素の化学,” 塩川二郎, 足立吟也共訳, 化学同人, 東京, 1974, pp.1—207 ; b) 加納 剛, 柳田博明, “レア・アース—その物性と応用—,” 技報堂出版, 東京, 1980, pp.1—405. ; c) 足立吟也 監修, “希土類物語,” 産業図書, 東京, 1991, pp.2—166. ; d) 吉松史朗, 小川洋一, “驚異の希金属・レアメタル,” 講談社, 東京, 1988, pp.43—117.
- 2) S.W. French, N.C. Benson, P. Sun, *Hepatology*, **4**, 912 (1984) ; T. Tabira, M.J. Cullen, P.J. Reier, H. Webster, *J. Neurocytol.*, **7**, 489 (1978) ; P.J. Reier, T. Tabira, H. Webster, *J. Neurol. Sci.*, **35**, 257 (1978) ; T. Miike, I. Nonaka, Y. Ohtani, H. Tamari, T. Ishitsu, *ibid.* **65**, 193 (1984) ; S. Bursztajn, M.D. Gershon, *J. Physiol. (London)*, **269**, 17 (1977) ; K.M. Baldwin, *Cell Tissue Res.*, **221**, 279 (1981).
- 3) L. Gerhardsson, P.O. Wester, *Sci. Total Environ.*, **37**, 233 (1984) ; A. Shinohara, M. Chiba, M. Kikuchi, *J. Anal. Toxicol.*, **13**, 135 (1989) ; 中村優美子, 長谷川ゆかり, 外海泰秀, 金本正文, 坪井尚弘, 村上喜八郎, 伊藤誉志男, 衛生化学, **37**, 28 (1991) ; 小川幸男, 鈴木幸子, 千葉百子, *Biomed. Res. Trace Elements*, **2**, 167 (1991) ; 鈴木幸子, 小川幸男, 岸 洋子, 千葉百子, *ibid.*, **2**, 157 (1991) ; 岸 洋子, 鈴木幸子, *ibid.* **2**, 83 (1991).
- 4) a) B. Tuchweber, M. Salas, *Arch. Toxicol.*, **41**, 223 (1978) ; b) B. Tuchweber, R. Trost, M. Salas, W. Sieck, *Can. J. Pharmacol.*, **54**, 898 (1976) ; c) O. Strubelt, C.P. Siegers, M. Younes, *Arzneim.-Forsch. Drug Res.*, **30**, 1690 (1980) ; d) G. Magnusson, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **20** (Sup. 3), 1 (1963) ; e) T.J. Haley, *J. Pharm. Sci.*, **54**, 663 (1965) ; f) P. Arvela, O. Grajewski, B. Lehmann, E. Oberdisse, *Experientia*, **33**, 6 (1977).
- 5) 小川幸男, 衛生化学, **38**, 545 (1992).
- 6) 後藤 稔, 石原信夫監修, “産業中毒便覧,” 増補版, 医歯薬出版, 東京, 1990, pp.261—263.
- 7) T.J. Haley, N. Komesu, A.M. Flesher, L. Mavis, J. Cawthorne, H.C. Upham, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **5**, 427 (1963) ; A. Hamilton, H.L. Hardy, “Industrial Toxicology,” 3rd ed., Publish-

ing Sciences Group Inc., Acton, Massachusetts, 1974, pp.165—166.

- 8) 環境庁公害予算報告書 25, “先端技術産業で用いられる希土類等の生体影響の評価法に関する研究,” 1990, pp.10—16.
- 9) G.W. Schepers, *A.M.A. Arch. Ind. Health*, **12**, 306 (1955).
- 10) 環境庁公害予算報告書 17, “先端技術産業で用いられる希土類等の生体影響の評価法に関する研究,” 1992, pp.3—23.