

Table 3. The matrix of Pearson's correlation coefficients in the participants (the number is 38).

	Cd abs. rate	Age	BMI	RBC	Hb	Ht	S-Fe	log Ferritin	log Hb A _{1c}	log BG	U-Cd/Cr	B-Cd
Cd absorptional rate	1.000											
Age	-0.669**	1.000										
Body Mass Index	-0.218	0.275	1.000									
Red Blood Cell	0.140	-0.036	0.271	1.000								
Hemoglobin	-0.092	0.279	0.280	0.600**	1.000							
Hematocrit	-0.024	0.212	0.265	0.704**	0.973**	1.000						
Serum Iron	-0.345*	0.459**	0.371*	0.498**	0.827**	0.772**	1.000					
log Ferritin	-0.430**	0.594**	0.297	0.346*	0.721**	0.698**	0.709**	1.000				
log Hemoglobin A _{1c}	-0.208	0.242	0.274	0.380*	0.315	0.331*	0.315	0.456**	1.000			
log Blood Glucose	-0.170	0.148	0.344*	0.382*	0.242	0.264	0.300	0.329*	0.947**	1.000		
U-Cd/Cr	-0.466**	0.612**	-0.021	0.004	0.261	0.231	0.288	0.445**	0.177	0.080	1.000	
B-Cd	-0.395*	0.501**	0.020	-0.054	-0.035	-0.075	0.060	0.204	-0.294	-0.376*	0.547**	1.000

*: p<0.05

**: p<0.01

U-Cd/Cr; urinary cadmium level adjusted by creatinine, B-Cd; blood cadmium level.

43

Table 4. The effects of age, ferritin, serum iron, urinary Cd and blood Cd on Cd absorptional rate (as a dependent variable) analysed by multiple regression models (the number is 38).

Independent variables										R'
Age		log Ferritin		Serum Iron		U-Cd/Cr		B-Cd		
SPRC	P value	SPRC	P value	SPRC	P value	SPRC	P value	SPRC	P value	
-0.593	0.002	-0.040	0.805			-0.085	0.604			0.636
-0.587	0.003	-0.063	0.694					-0.088	0.555	0.637
-0.592	0.002			-0.048	0.740	-0.089	0.582			0.637
-0.589	0.001			-0.069	0.638			-0.096	0.527	0.638

SPRC; standard partial regression coefficient.

R'; multiple correlation coefficient adjusted for the degrees of freedom.

U-Cd/Cr; urinary cadmium level adjusted by creatinine, B-Cd; blood cadmium level.

Table 5. The rates of cadmium absorption (%) in groups of participants divided by generation and ferritin level.

	Generation			Ferritin level		
	20s-30s	40s-50s	60s-70s	<30 percentile	30-70 percentile	70 percentile<
Number	8	16	14	11	16	11
Mean	44.0	1.0	-5.9	22.0	8.4	-8.2
SD	14.8	24.0	22.4	30.1	31.3	13.3
Maximum	71.8	44.2	45.7	51.7	71.8	14.7
Minimum	22.8	-40.4	-38.0	-40.4	-38.0	-28.4
95% Confidence Interval	31.7 ~ 56.3	-11.9 ~ 13.8	-18.8 ~ 7.1	1.8 ~ 42.2	-8.3 ~ 25.0	-17.1 ~ 0.7

45

Figure 1

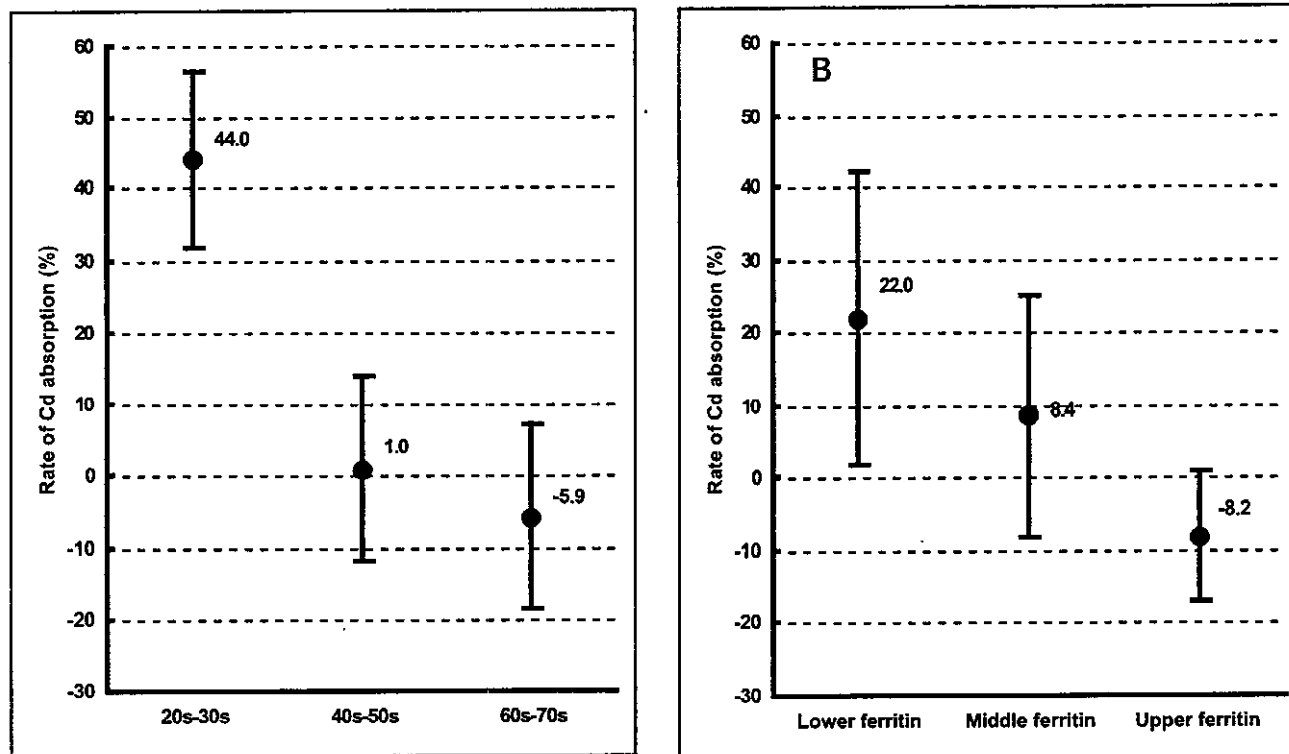


Figure 2

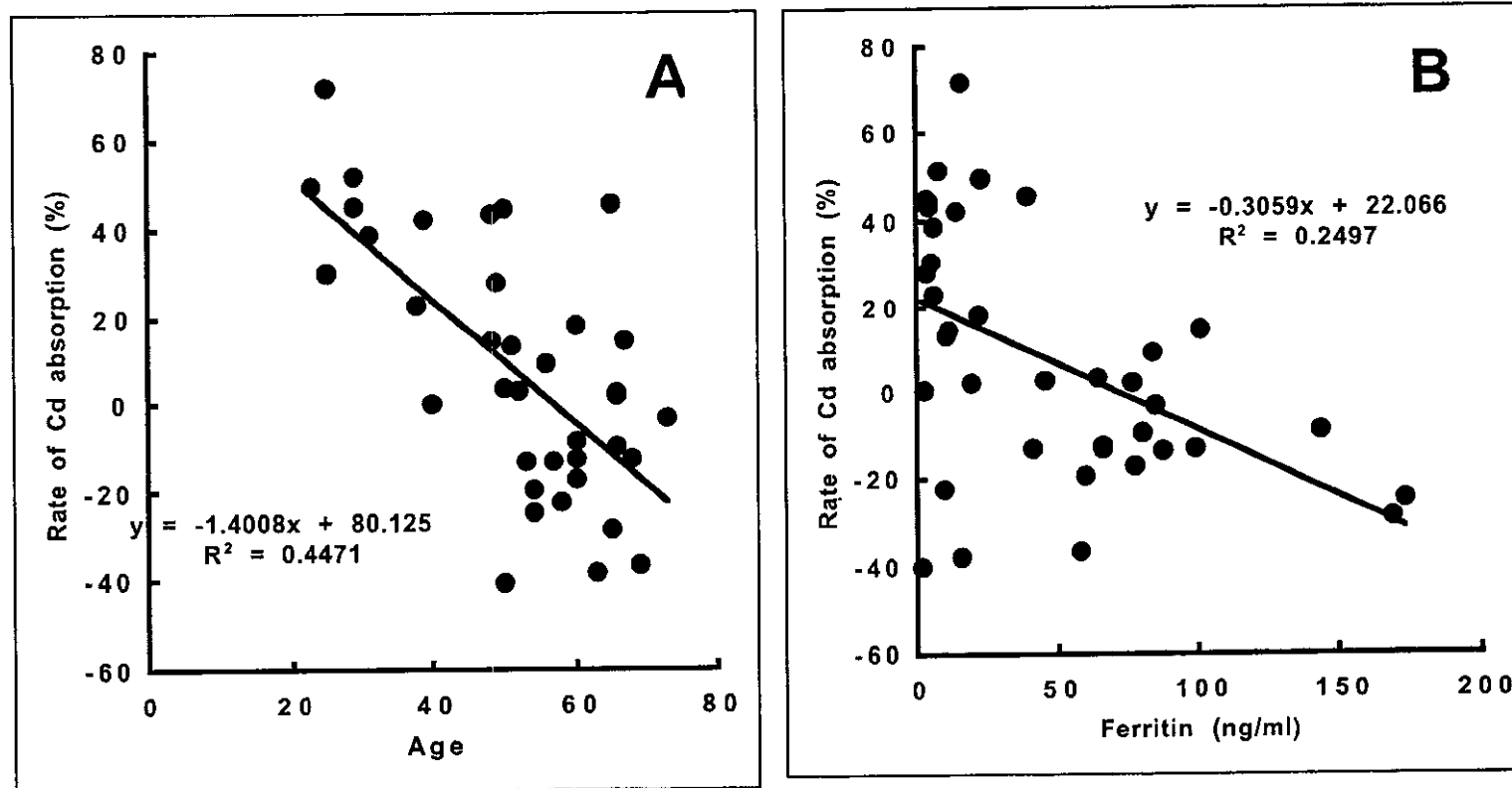
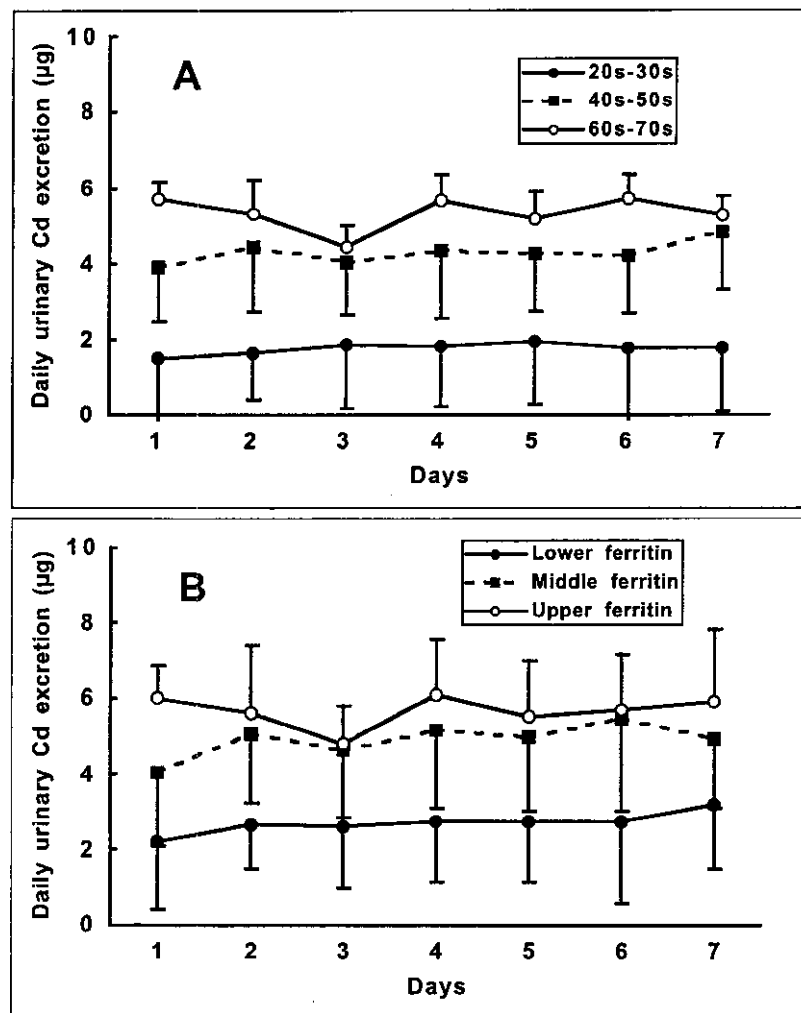


Figure 3



(調査研究 2 - 3)

「栄養及び環境汚染物質の骨粗鬆症への影響調査」

自治医科大学 香山不二雄

研究要旨

The 55th FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA)で食品中のカドミウム(Cd)の一日摂取量の国際基準を決定するために、さらなる調査研究が必要であると要請が出された。我々は全国5カ所(対照地域として非汚染地域1カ所を含む)で地域A 175名、地域B 191名、地域C 188名、地域D 186名、地域E 503名、合計1243名の農家女性を対象として調査を行った。その中には現行のCd摂取量の国際基準であるProvisional Tolerable Weekly Intake (PTWI)を越える曝露を受けている人が含まれていた。解析の結果、骨密度は加齢に伴って低下するが、地域Bと地域Eとで(特に閉経後早期に)骨密度が他地域に比べ低かったが、さらに高齢になると他の地域との差は明らかとならなかった。骨密度は、年齢、BMIと有意の正の相関を示し、カドミウム曝露指標である尿中Cdおよび血中Cdとは、相関を示さなかった。また、より微細な影響を調査するために、骨代謝マーカーについて検討を行ったが、カドミウム曝露が骨代謝に影響を与えている結果は得られなかった。骨組織の骨密度は、年齢や体格、栄養、運動、遺伝的素因などで決る。カドミウムなどの汚染物質が骨組織に影響を与える可能性はあるが、現在のこれら4地域のカドミウム曝露量では骨代謝に影響を与えているとする根拠は得られなかった。

1, 調査目的

日本人は最も長い平均余命を獲得したが、人口の高齢化と共に骨粗鬆症の予防が大きな課題となっている。骨粗鬆症とは、カルシウム、ビタミン類などのバランスの良い栄養素の摂取とともに、年齢、体内のホルモン状態、運動、遺伝的素因など多くの要因が拘わっている。さらに、食物には、骨組織の健康に悪影響を与えることが考えられるカドミウムなどの汚染物質なども含まれている。これらの多様な要因に関して総合的に研究する必要がある。高濃度のカドミウム曝露により、富山県神通川流域でイタイイタイ病を惹起した例があるが、

現在、低濃度のカドミウム曝露が骨代謝に影響を与えるかどうかは、ヒトでさらに確認する必要がある。この研究ではエンドポイントとして、骨密度および骨代謝マーカーを用いて骨粗鬆症への健康影響を調査することを目的とする。

2. 方法

調査地域

平成12, 13年度に九州、近畿、関東、東北の中の5地域のJA女性部の協力を得て、35歳から75歳の農家女性を調査した。地域の中で、米中カドミウム汚染がないと考えられる地域Aと、地域B、地域C、地域Dは軽度の汚染地域であり、地域Eは5地域中最もカドミウム汚染が高かった。

インフォームド・コンセント

インフォームド・コンセントを研究協力者から得るときは、この研究は環境汚染物質の健康影響調査のみならず、種々の栄養や生活習慣が与える健康影響に関する調査研究であることを明記して、種々の交絡因子を解析できるように了解を得た。ビタミンDレセプター、エストロジェン・レセプターなどの遺伝子多型などの遺伝子解析に関しては、研究協力の選択肢の自由をもたせて、協力を要請した。因みに、自治医科大学の生命倫理委員会に提出し、すでに承認されている。

調査事項

尿

尿一般検査、尿比重、尿中クレアチニン、尿中Cd

骨代謝指標：尿中デオキシピリジノリン, NTX、カルシウム

血液

曝露指標 血中Cd、

骨代謝指標 血中カルシウム、リン、オステオカルシン

骨代謝に影響を与える要因 イソフラボン等

性腺刺激ホルモン LH (閉経の現状確認のため)

食事調査

- 栄養調査 佐々木ら (Sasaki et al. 1998, Sasaki et al. 2000a, Sasaki et al. 2000b) により開発され検証された自記式質問票による栄養調査、過去1ヶ月の食事について代表的食品 110 種類の摂取量と摂取頻度に関する質問で構成されている。米に関しては、日頃使用するお茶碗の大きさを聞き、三食でそれを用いてご飯を何杯食べるかを聞いた。説明会で記入方法を説明の上、自宅で記入して貰った。記入に要する時間は一般的に 40~60 分間である。健診当日、栄養士が記載状況、内容を本人に確認の上、質問票を回収した。

- 保健婦、栄養士による聞き取り調査
 - ・ 調査対象者 全員
 - ・ 質問項目、生活習慣 (仕事、睡眠、運動)
食品、栄養に関する質問
月経 (閉経前、閉経後) 妊娠および出産回数、授乳期間

- 骨密度測定 Dual Energy X-ray Absorptmetry DXA 骨密度計

- 身体計測、身長、体重、握力 (骨密度測定を行う非利き手の握力)
骨密度計測 (DEXA 法, 非利き手の橈骨尺骨遠位側)

- 各自持参の米と味噌、味噌の塩分濃度測定、Pb、Cd 濃度測定

- 骨代謝に影響を与える要因 イソフラボン類 (ダイゼイン、ゲネスチン、イクイオール)

- カドミウムおよび鉛の測定法
血液及び米中のカドミウムは硝酸添加の後にマクロ波加熱装置 (MDS-200, CEM) で行い、HP4500 series ICP-MS (Yokokawa Analytical Systems) で定量した。尿は硝酸を加え 24 時間放置後に、フレームレス原子吸光分析計 SIMAA 6000 (Perkin Elmer) にてカドミウム、鉛の定量を行った。全てのサンプルには、インジウムおよびタリウムを内部標準として加えて、測定を行った。精度管理は、精度管理用サンプルを用いて変動をコントロールし、部分的に ICP-

MS と原子吸光分析の両方法を用いて確認を行った。

統計解析

尿中 Cd 濃度は、尿中クレアチニンで補正した。尿中、血中 Cd 濃度の代表値として、幾何平均値、中央値、レンジの3つを併記した。5地域間の Cd 濃度の比較は、one-way ANOVA を用い、さらに地域Aとの比較は、Bonferroni の多重比較を用いた。また、各地域間での骨密度の比率の差の比較には、カイ二乗検定を行った。また年齢、BMI、尿中 Cd、血中 Cd、カルシウム摂取量およびビタミンD摂取量はカロリー摂取量で調整するために 1kcal 当たりの摂取量を解析に用いた。骨密度と年齢、BMI、握力、尿中 Cd 濃度、血中 Cd 濃度、カルシウム摂取量、ビタミンD摂取量との関して、ピアソンの相関係数を求めた後に、骨密度に影響を及ぼす因子を決定するために重回帰分析を行った。

研究結果

調査地域における Cd 摂取量の評価

全国5地域で調査を行い、地域A 202名、地域B 202名、地域C 204名、地域D 204名、地域E 596名、合計1408名の健診参加者を得た。その中で、地域Eのみに含まれている20歳代被験者、喫煙、透析、膠原病などの疾患、女性生殖関連の疾病のために卵巣摘出、避妊薬、女性ホルモン製剤服用の既往のある被験者を合計164名を解析から除外した。その結果、地域A 175名、地域B 191名、地域C 188名、地域D 186名、地域E 503名、合計1243名の被験者について解析を行った (Table 1)。それぞれ年齢分布が異なっているため、年齢階層を、閉経期前 Pre-menopause (35-48 歳)、周閉経期 Peri-menopause (49-55 歳)、閉経後早期 Younger post-menopause (56-65 歳)、閉経後高齢 elder post-menopause (66-75 歳)と分割した。血清黄体ホルモン濃度(LH)の平均値は、周閉経期から上昇し、この年齢階層で分けることにより、骨代謝に大きな影響を与えることが知られている女性ホルモン状態を正しく評価できると考えられた。

各地域の農家女性のCd曝露量を評価するために、血中Cd濃度および尿中Cd濃度について検討した。血中Cd濃度は、地域Eでどの年齢階層でも他地域に比べ高値を示していたが、それ以外の地域では、地域によって血中Cd濃度の

幾何平均値に各地域の米の平均 Cd 濃度と相関する傾向は見られなかった。一方、尿中 Cd 値は、米からの Cd 曝露がほとんどないと考えられる A 地域と比べて、他の地域では尿中の Cd 濃度は明らかに高い値を示しており、 $A < B \approx C \approx D < E$ の順番に尿中 Cd 濃度の幾何平均値が高くなっていた (Table 2)。しかし、年齢階層別に検討してみると、年齢とともに尿中 Cd が上昇していくことが明らかとなった。

骨密度の評価

骨密度を年齢層で比較すると地域 A に比べ、地域 B と地域 E が有意に低かった。これを各年齢層で比較していくと、閉経期早期に地域 B と地域 E とで骨密度が低回していることが明らかとなった (Table 4)。地域 B はカドミウム汚染度としては汚染地域の中では最も低い地域であったが、低いことが明らかとなった。この 2 地域の閉経後高齢群では、他地域の同年代の骨密度と変化がなかった。

さらに、若年期の骨密度の平均値の 80% 以下になっている被験者の比率を、カイ二乗検定を行うと、閉経後早期の年齢層で有意の差が見られた (Table 4)。これは、Table 4 の結果と同様の結果を示していた。

次に、骨密度、尿中と血中 Cd 濃度と腎機能障害の指標、および年齢に関して単相関を検討しピアソンの相関係数を求めた (Table 5)。骨密度と年齢と握力は全ての地域で高い有意の相関関係をしめしたが、骨密度とクレアチニン補正して対数変換した尿中 Cd 濃度とは、地域 B、C、D、E で相関を示した。そこで、これらの骨密度とこれらの要因に関して重回帰分析を行うこととした。骨密度を従属変数とし、年齢、BMI、握力、血中 Cd (対数変換後) または尿中 Cd、カルシウム摂取量/kcal、ビタミン D 摂取量/kcal を独立変数として、重回帰分析を行った。偏相関係数は年齢および BMI に対して各地域で -0.2 を越えたが、血中 Cd および尿中 Cd は、低い偏相関係数を示した。それぞれの地域で年齢および BMI が最も骨密度と相関があり、Cd 曝露指標とは関連がないことが明らかとなった。地域 B および地域 E で骨密度が低かったのは特に Cd 曝露とは関連がないことが明らかとなった。

次に、骨代謝マーカーについて、骨形成マーカーとして骨型アルカリフォス

ファターゼ (A1-P) とオステオカルシン、骨吸収マーカーとして尿中 NTx と尿中デオキシピリジノリンとを解析した。Table 6 に示すように、地域Aに比較して、地域Bと地域Cで有意に高くなっていた。また、オステオカルシンでは明らかな傾向は見られなかった。尿中 NTx は年齢が高くなるにつれて、高値となっていくが、地域Eで周閉経期、閉経後早期、閉経後高齢で高値を示していた。また、尿中デオキシピリジノリンは地域B、C、Dで地域Aに比べ、有意な高値を示していた。以上をまとめると、地域Bで高形成、高吸収であり、骨の代謝回転が亢進している傾向を示していた。また、地域Eでは骨吸収が亢進している傾向を示していた。

以上に様な骨代謝のバランスのずれが、カドミウム曝露との関係があるかどうか、重回帰分析を行った (Table 7)。従属変数を4種類の骨代謝マーカーを用い、独立変数として、年齢、BMI、握力、クレアチニン補正し対数変換した尿中 Cd 濃度、カルシウム摂取量/kcal、ビタミンD摂取量/kcal を独立変数として重回帰分析を行った。全ての地域で骨型 A1-P およびオステオカルシンと相関があるのは年齢のみであった。オステオカルシンと尿中 Cd と地域Cでのみ正の相関が見られた。また、地域Cのみで NTx および尿中デオキシピリジノリンと尿中 Cd とが正の相関を示した。しかし、Table 3 の骨密度の地域差、Table 6 の骨代謝マーカーの変化において論理的に一貫した変化が見られないことから、この相関はあまり生物学的に意味があとは評価しなかった。

以上の結果を総合すると、骨密度は地域差があり、地域Bと地域Eとで閉経後早期に骨密度の有意に低下する傾向が見られたが、さらに高齢になると他の地域との差は明らかとならなかった。骨密度は、年齢、BMI と有意の正の相関を示し、カドミウム曝露指標である尿中 Cd および血中 Cd とは、相関を示さなかった。また、より微細な影響を調査するために、骨代謝マーカーについて検討を行ったが、カドミウム曝露が骨代謝に影響を与えている結果は得られなかった。骨組織の骨密度は、年齢や体格、栄養、運動、遺伝的素因などで決まってくる。カドミウムなどの汚染物質が骨組織に影響を与える可能性はあるが、現在のこれら4地域のカドミウム曝露量では骨代謝に影響を与えているとする根拠は得られなかった。

Table 1 . Grouping of population in the 5 districts by the age and the menstrual status.

District	A	B	C	D	E	Total
All						
Number	175	191	188	186	503	1243
Age	57.7±9.1	58.0±9.2	56.0±9.6	51.6±8.0	57.5±9.5	56.5±9.4
Maximal age	75	77	76	71	78	78
Mininal age	33	35	30	34	30	30
Serum LH	22.4±13.5	20.9±12.6	19.3±12.8	19.9±15.2	22.1±12.9	21.2±13.3
Pre-menopause (35-48 y.o.)						
Number	31	31	48	68	83	261
Age	44.8±3.4	44.3±3.3	44.3±2.8	43.8±2.9	43.7±3.7	44.0±3.3
Serum LH	10.5±14.1	8.3±11.3	7.4±8.6	10.0±13.4	8.5±10.3	8.9±11.5
Peri-menopause (49-55 y.o.)						
Number	49	55	46	57	112	319
Age	52.2±1.86	52.3±1.8	51.4±1.7	51.8±1.8	52.3±1.9	52.1±1.9
Serum LH	26.5±15.4	23.7±15.4	24.2±14.1	26.3±15.7	27.6±14.1	26.0±14.8
Younger post-menopause (56-65 y.o.)						
Number	51	53	55	48	190	397
Age	61.9±2.6	60.6±3.1	61.6±2.5	59.3±2.4	61.3±2.8	61.1±2.8
Serum LH	24.6±9.6	24.9±9.1	25.4±10.8	26.9±9.9	25.3±10.5	25.4±10.1
Elder post-menopause (66-75 y.o.)						
Number	43	51	37	11	106	248
Age	68.7±2.4	69.3±2.3	68.5±2.2	68.2±1.7	68.7±2.5	68.7±2.4
Serum LH	24.0±9.4	21.3±8.0	19.2±5.7	19.5±6.3	22.6±8.6	21.9±8.3

The values of age and serum LH (mIU/ml) are presented by arithmetic mean±standard deviation.

55

Table 2. Cd concentration in peripheral blood ($\mu\text{g/L}$) and urine ($\mu\text{g/g cr.}$) in the 5 districts.

District	A	B	C	D	E	Total
Peripheral blood Cd						
All	2.04, 2.05 (range 0.62-6.81)	1.90, 2.02 (ND-6.30)	2.57**, 2.60 (0.82-7.70)	1.61**, 2.00 (ND-8.69)	3.61**, 3.77 (0.55-13.07)	2.54, 2.62 (ND-13.07)
Pre-menopause (35-48 y.o.)	1.88, 1.74	1.99, 1.72	2.20, 2.10	1.60, 1.90	3.25**, 3.33	2.22, 2.30
Peri-menopause (49-55 y.o.)	2.05, 2.15	1.72, 1.96	2.61*, 2.70	1.78, 2.19	3.27**, 3.29	2.37, 2.43
Younger post-menopause (56-65 y.o.)	2.10, 2.11	1.91, 2.03	2.60*, 2.60	1.54**, 1.88	3.75**, 3.80	2.72, 2.83
Elder post-menopause (66-75 y.o.)	2.11, 2.13	2.05, 2.32	2.98**, 3.00	1.51, 2.50	4.32**, 4.56	2.96, 3.01
Urinary Cd						
All	2.66, 2.82 (range ND-7.93)	3.46**, 3.64 (0.70-10.82)	3.16**, 3.34 (ND-13.05)	3.14**, 3.32 (0.29-9.81)	4.07**, 4.14 (0.51-27.26)	3.46, 3.60 (ND-27.26)
Pre-menopause (35-48 y.o.)	2.11, 2.08	2.52, 2.43	2.05, 2.20	2.48, 2.64	3.35**, 3.23	2.59, 2.65
Peri-menopause (49-55 y.o.)	2.49, 2.50	3.02, 3.03	3.28**, 3.33	3.53**, 3.67	3.82**, 3.93	3.31, 3.44
Younger post-menopause (56-65 y.o.)	2.98, 3.17	3.81*, 4.02	3.65, 3.87	3.80*, 4.20	4.33**, 4.29	3.90, 4.10
Elder post-menopause (66-75 y.o.)	3.02, 3.29	4.36**, 4.62	4.34**, 4.46	4.30*, 4.12	4.86**, 4.93	4.28, 4.36

Data are presented by geometric mean, median.

ND; not detected

*; $p < 0.05$ (compared to the value in District A)

**; $p < 0.01$ (compared to the value in District A)

Table 3. Bone mineral density (g/cm²) in the 5 districts.

District	A	B	C	D	E	Total
All	0.437, 0.447 (range 0.215-0.624)	0.411**, 0.414 (0.226-0.581)	0.431, 0.439 (0.231-0.644)	0.443, 0.444 (0.210-0.623)	0.406**, 0.408 (0.185-0.680)	0.421, 0.424 (0.185-0.680)
Pre-menopause (35-48 y.o.)	0.501, 0.507	0.479, 0.486	0.492, 0.492	0.481, 0.477	0.483, 0.479	0.486, 0.483
Peri-menopause (49-55 y.o.)	0.472, 0.476	0.459, 0.465	0.477, 0.475	0.456, 0.458	0.457, 0.467	0.463, 0.469
Younger post-menopause (56-65 y.o.)	0.421, 0.427	0.387*, 0.383	0.395, 0.395	0.400, 0.406	0.379**, 0.375	0.390, 0.385
Elder post-menopause (66-75 y.o.)	0.370, 0.377	0.344, 0.349	0.354, 0.362	0.336, 0.348	0.335, 0.330	0.346, 0.344

Data are presented by arithmetic mean, median.

*; p<0.05 (compared to the value in District A)

**; p<0.01 (compared to the value in District A)

57

Table 4. Distribution of subjects with lower bone mineral density (<80%) in the 5 districts.

District	A		B		C		D		E		Total		p-value (χ^2 test)
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
All													0.03
Total	175	100.0	191	100.0	188	100.0	186	100.0	503	100.0	1243	100.0	
80% \leq	132	75.4	124	64.9	134	71.3	153	82.3	295	58.6	838	67.4	
<80%	43	24.6	67	35.1	54	28.7	33	17.7	208	41.4	405	32.6	0.873
Pre-menopause (35-48 y.o.)													
Total	31	100.0	31	100.0	48	100.0	68	100.0	83	100.0	261	100.0	
80% \leq	31	100.0	30	96.8	47	97.9	67	98.5	82	98.8	257	98.5	
<80%	0	0.0	1	3.2	1	2.1	1	1.5	1	1.2	4	1.5	0.530
Peri-menopause (49-55 y.o.)													
Total	49	100.0	55	100.0	46	100.0	57	100.0	112	100.0	319	100.0	
80% \leq	45	91.8	49	89.1	43	93.5	50	87.7	95	84.8	282	88.4	
<80%	4	8.2	6	10.9	3	6.5	7	12.3	17	15.2	37	11.6	0.009
Younger post-menopause (56-65 y.o.)													
Total	51	100.0	53	100.0	55	100.0	48	100.0	190	100.0	397	100.0	
80% \leq	35	68.6	28	52.8	30	54.5	31	64.6	84	44.2	208	52.4	
<80%	16	31.4	25	47.2	25	45.5	17	35.4	106	55.8	189	47.6	0.093
Elder post-menopause (66-75 y.o.)													
Total	43	100.0	51	100.0	37	100.0	11	100.0	106	100.0	248	100.0	
80% \leq	20	46.5	17	33.3	13	35.1	3	27.3	25	23.6	78	31.5	
<80%	23	53.5	34	66.7	24	64.9	8	72.7	81	76.4	170	68.5	

58

Table 5 . The effects of age, BMI, grip, blood and urinary Cd, Ca intake and vitamin D intake on bone mineral density analysed by single regression models (Pearson's correlation coefficient).

District	A	B	C	D	E	All
Age	-0.597*	-0.643*	-0.652*	-0.548*	-0.633*	-0.626*
BMI	0.214*	0.281*	0.306*	0.178	0.241*	0.228*
Grip	0.385*	0.381*	0.446*	0.440*	0.400*	0.419*
log B-Cd	0.015	-0.059	-0.146	-0.018	-0.231*	-0.167
log U-Cd/Cr	-0.090	-0.306*	-0.271*	-0.221*	-0.210*	-0.249*
Ca intake/E	-0.158	-0.306*	-0.241*	-0.054	-0.094	-0.130
Vit.D intake/E	-0.007	-0.229*	-0.068	-0.098	-0.015	-0.066

BMI; body mass index, B-Cd; blood Cd level, U-Cd/Cr; creatinine adjusted urinary Cd level; Ca intake/E; energy adjusted calcium intake, Vit.D intake/E; energy adjusted vitamin D intake.

*; >0.2

Table 6 . The effects of age, BMI, grip, blood and urinary Cd, Ca intake and vitamin D intake on bone mineral density (as a dependent variable) analysed by multiple regression models.

District Independent variables	A		B		C		D		E		All	
	SPRC	P value	SPRC	P value	SPRC	P value	SPRC	P value	SPRC	P value	SPRC	P value
Age	-0.651	0.000	-0.591	0.000	-0.633	0.000	-0.505	0.000	-0.601	0.000	-0.607	0.000
BMI	0.305	0.000	0.271	0.000	0.396	0.000	0.250	0.000	0.245	0.000	0.291	0.000
Grip	0.082	0.201	0.107	0.065	0.085	0.133	0.198	0.003	0.122	0.001	0.121	0.000
log B-Cd	0.009	0.877	-0.011	0.826	-0.056	0.253	-0.027	0.643	-0.015	0.657	-0.043	0.036
Ca intake/E	0.055	0.376	-0.017	0.774	-0.060	0.244	0.046	0.459	0.003	0.936	0.012	0.588
Vit.D intake/E	0.083	0.153	-0.080	0.158	-0.011	0.819	-0.035	0.569	0.046	0.164	0.021	0.313
	(R'=0.677)		(R'=0.711)		(R'=0.762)		(R'=0.624)		(R'=0.696)		(R'=0.706)	
Age	-0.658	0.000	-0.573	0.000	-0.631	0.000	-0.500	0.000	-0.608	0.000	-0.606	0.000
BMI	0.303	0.000	0.269	0.000	0.396	0.000	0.250	0.000	0.246	0.000	0.289	0.000
Grip	0.081	0.201	0.103	0.073	0.082	0.149	0.195	0.003	0.122	0.001	0.121	0.000
log U-Cd/Cr	0.029	0.616	-0.057	0.299	-0.033	0.548	-0.020	0.752	0.006	0.849	-0.031	0.153
Ca intake/E	0.058	0.351	-0.018	0.765	-0.059	0.253	0.048	0.443	0.002	0.953	0.014	0.512
Vit.D intake/E	0.084	0.148	-0.078	0.164	-0.010	0.840	-0.035	0.573	0.047	0.155	0.019	0.356
	(R'=0.676)		(R'=0.713)		(R'=0.761)		(R'=0.624)		(R'=0.696)		(R'=0.705)	

SPRC; standard partial regression coefficient, R'; multiple correlation coefficient, BMI; body mass index, B-Cd; blood Cd level, U-Cd/Cr; creatinine adjusted urinary Cd level; Ca intake/E; energy adjusted calcium intake, Vit.D intake/E; energy adjusted vitamin D intake.

69

Table 7. Markers of bone turnover in the 5 districts.

District	A	B	C	D	E	Total
Bone specific AP (U/L)						
All	27.2, 26.6 (Range 10.6-54.5)	32.8**, 31.4 (10.9-74.3)	32.0**, 31.5 (9.0-72.6)	27.5, 25.1 (9.2-145.0)	29.7*, 28.3 (9.1-81.1)	29.8, 28.5 (9.0-145)
Pre-menopause (35-48 y.o.)	18.8, 16.8	23.3**, 23.3	23.6**, 22.0	18.7, 17.2	19.5, 18.7	20.4, 19.3
Peri-menopause (49-55 y.o.)	26.0, 26.6	33.5**, 31.7	31.3**, 30.8	26.7, 25.9	29.4*, 28.4	29.4, 28.4
Younger post-menopause (56-65 y.o.)	29.1, 27.8	34.2*, 32.6	37.7**, 37.5	38.1**, 35.8	32.2, 30.7	33.6, 31.6
Elder post-menopause (66-75 y.o.)	32.3, 32.9	36.3, 35.2	34.6, 34.9	42.0, 39.0	34.2, 33.2	34.7, 33.8
Osteocalcin (ng/ml)						
All	8.5, 8.2 (Range 1.9-20.8)	8.8, 8.6 (3.1-22.6)	8.3, 8.2 (2.3-20.3)	8.3, 7.7 (3.1-23.6)	8.8, 8.3 (2.1-22.8)	8.6, 8.3 (1.9-23.6)
Pre-menopause (35-48 y.o.)	5.1, 5.1	6.3, 6.2	5.6, 5.6	5.9, 5.5	5.8, 5.6	5.8, 5.5
Peri-menopause (49-55 y.o.)	8.2, 6.6	8.9, 8.5	8.4, 8.2	8.7, 8.0	9.2, 8.6	8.8, 8.2
Younger post-menopause (56-65 y.o.)	9.4, 10.0	9.4, 9.7	10.1, 10.0	10.7, 9.9	9.6, 9.3	9.8, 9.7
Elder post-menopause (66-75 y.o.)	10.3, 10.3	9.6, 9.1	9.0, 9.1	10.2, 10.0	9.4, 9.1	9.6, 9.3
Urinary NTx (nmol/mmol Cr.)						
All	51.7, 46.3 (Range 16.3-152.0)	61.3**, 57.5 (8.8-157.0)	48.3, 43.2 (12.2-177.0)	52.5, 45.4 (13.6-552.0)	66.1**, 64.4 (13.3-220.0)	58.6, 53.8 (8.8-552.0)
Pre-menopause (35-48 y.o.)	35.1, 33.4 33.4	36.6, 31.5 31.5	28.9, 26.4 26.4	35.6, 33.1 33.1	35.3, 32.6 32.6	34.3, 31.7 31.7
Peri-menopause (49-55 y.o.)	52.4, 45.9	60.7, 59.5	51.6, 46.6	52.3, 51.6	71.7**, 71.1	60.5, 56.3
Younger post-menopause (56-65 y.o.)	51.0, 49.0	63.8, 61.1	62.3, 57.9	71.4**, 53.7	73.2**, 68.8	67.4, 63.1
Elder post-menopause (66-75 y.o.)	64.2, 57.4	74.4, 68.8	49.1*, 49.1	76.7, 75.9	74.2*, 71.7	68.8, 66.0
Urinary D-Pyr (nmol/mmol Cr.)						
All	6.1, 5.8 (Range 1.9-11.5)	8.5**, 8.0 (3.5-25.5)	8.1**, 7.8 (2.5-18.2)	7.1**, 6.7 (2.1-27.9)	6.9**, 6.7 (1.3-23.5)	7.2, 7.0 (1.3-27.9)
Pre-menopause (35-48 y.o.)	5.1, 5.1	7.0**, 6.8	6.4**, 6.6	6.4**, 5.9	5.8, 5.8	6.1, 5.9
Peri-menopause (49-55 y.o.)	6.3, 6.1	9.2**, 9.2	8.5**, 7.9	7.3*, 7.4	7.2*, 7.3	7.6, 7.5
Younger post-menopause (56-65 y.o.)	6.5, 6.1	8.0**, 7.6	9.0**, 8.5	7.7*, 6.8	7.0, 7.0	7.4, 7.2
Elder post-menopause (66-75 y.o.)	6.2, 6.2	9.1**, 8.8	8.7**, 8.7	8.3*, 8.2	7.0, 7.0	7.6, 7.4

Data are presented by arithmetic mean, median.
 *, p<0.05 (compared to the value in District A)
 **, p<0.01 (compared to the value in District A)

61

Table 8. The effects of age, BMI, grip, blood Cd, Ca intake and vitamin D intake on bone mineral density (as a dependent variable) analysed by multiple regression models.

District		A		B		C		D		E		All	
Dependent variable	Independent variables	SPRC	P value	SPRC	P value	SPRC	P value	SPRC	P value	SPRC	P value	SPRC	P value
Bone Al-P	Age	0.461	0.000	0.324	0.000	0.370	0.000	0.468	0.000	0.394	0.000	0.420	0.000
	BMI	0.002	0.978	-0.009	0.902	0.017	0.802	0.061	0.333	0.113	0.007	0.045	0.088
	Grip	-0.046	0.557	-0.060	0.435	-0.062	0.438	-0.149	0.036	-0.076	0.088	-0.051	0.082
	log B-Cd	0.036	0.613	-0.137	0.051	0.114	0.100	-0.017	0.784	0.061	0.149	-0.021	0.419
	Ca intake/E	-0.089	0.241	0.034	0.669	-0.074	0.306	-0.029	0.669	-0.036	0.394	-0.036	0.181
	Vit.D intake/E	0.044	0.535	-0.048	0.529	0.035	0.621	0.081	0.220	-0.028	0.497	-0.025	0.356
		(R ² =0.437)		(R ² =0.330)		(R ² =0.407)		(R ² =0.553)		(R ² =0.449)		(R ² =0.433)	
Osteocalcin	Age	0.517	0.000	0.324	0.000	0.499	0.000	0.427	0.000	0.293	0.000	0.383	0.000
	BMI	-0.163	0.021	-0.163	0.022	-0.147	0.019	-0.035	0.580	-0.075	0.085	-0.108	0.000
	Grip	0.007	0.925	-0.060	0.433	-0.019	0.794	-0.191	0.008	-0.055	0.240	-0.062	0.032
	log B-Cd	-0.041	0.552	-0.057	0.403	0.162	0.011	0.130	0.039	0.098	0.027	0.048	0.069
	Ca intake/E	0.002	0.982	0.053	0.494	-0.054	0.413	0.009	0.899	0.016	0.720	0.010	0.700
	Vit.D intake/E	0.069	0.306	-0.042	0.576	0.147	0.022	0.052	0.436	-0.035	0.418	0.007	0.787
		(R ² =0.501)		(R ² =0.365)		(R ² =0.558)		(R ² =0.538)		(R ² =0.355)		(R ² =0.428)	
NTx	Age	0.373	0.000	0.380	0.000	0.295	0.001	0.218	0.007	0.369	0.000	0.317	0.000
	BMI	-0.041	0.595	-0.124	0.064	-0.048	0.484	-0.010	0.891	-0.025	0.564	-0.042	0.114
	Grip	-0.095	0.240	-0.211	0.004	-0.085	0.287	-0.234	0.003	-0.036	0.430	-0.134	0.000
	log B-Cd	0.014	0.849	-0.035	0.585	0.162	0.020	-0.006	0.929	0.039	0.376	0.057	0.032
	Ca intake/E	-0.134	0.088	-0.038	0.610	-0.022	0.763	-0.101	0.176	0.025	0.567	-0.053	0.053
	Vit.D intake/E	0.019	0.798	-0.083	0.240	0.136	0.056	0.088	0.230	-0.048	0.259	0.005	0.868
		(R ² =0.353)		(R ² =0.473)		(R ² =0.400)		(R ² =0.365)		(R ² =0.387)		(R ² =0.396)	
D-Pyr	Age	0.137	0.137	0.127	0.116	0.238	0.006	0.162	0.054	-0.040	0.437	0.317	0.000
	BMI	0.104	0.200	0.121	0.100	0.031	0.661	0.061	0.410	0.136	0.003	-0.042	0.114
	Grip	-0.042	0.622	-0.166	0.038	-0.068	0.413	-0.099	0.228	-0.218	0.000	-0.134	0.000
	log B-Cd	0.090	0.251	-0.186	0.010	0.123	0.087	0.181	0.013	0.055	0.237	0.057	0.032
	Ca intake/E	-0.040	0.634	-0.062	0.443	0.024	0.750	-0.015	0.845	0.047	0.304	-0.053	0.053
	Vit.D intake/E	-0.023	0.769	-0.035	0.648	0.104	0.157	0.036	0.639	-0.066	0.147	0.005	0.868
		(R ² =0.124)		(R ² =0.252)		(R ² =0.322)		(R ² =0.241)		(R ² =0.211)		(R ² =0.396)	

SPRC; standard partial regression coefficient, R²; multiple correlation coefficient, BMI; body mass index, B-Cd; blood Cd level, Ca intake/E; energy adjusted calcium intake, Vit.D intake/E; energy adjusted vitamin D intake.

Table 9 . The effects of age, BMI, grip, urinary Cd, Ca intake and vitamin D intake on bone mineral density (as a dependent variable) analysed by multiple regression models.

District		A		B		C		D		E		All	
Dependent variable	Independent variables	SPRC	P value	SPRC	P value	SPRC	P value	SPRC	P value	SPRC	P value	SPRC	P value
Bone Al-P	Age	0.434	0.000	0.287	0.001	0.298	0.001	0.484	0.000	0.387	0.000	0.389	0.000
	BMI	-0.004	0.957	0.003	0.971	-0.002	0.980	0.060	0.346	0.118	0.004	0.046	0.078
	Grip	-0.047	0.546	-0.072	0.353	-0.051	0.516	-0.151	0.033	-0.069	0.122	-0.046	0.115
	log U-Cd/Cr	0.111	0.120	0.052	0.483	0.225	0.003	-0.048	0.466	0.106	0.012	0.086	0.001
	Ca intake/E	-0.078	0.295	0.028	0.722	-0.068	0.335	-0.024	0.715	-0.041	0.322	-0.034	0.211
	Vit.D intake/E	0.047	0.499	-0.029	0.703	0.045	0.521	0.082	0.214	-0.029	0.479	-0.024	0.371
		(R ² =0.449)		(R ² =0.305)		(R ² =0.439)		(R ² =0.554)		(R ² =0.456)		(R ² =0.440)	
Osteocalcin	Age	0.509	0.000	0.294	0.000	0.429	0.000	0.433	0.000	0.312	0.000	0.371	0.000
	BMI	-0.173	0.014	-0.157	0.027	-0.164	0.009	-0.039	0.543	-0.075	0.084	-0.105	0.000
	Grip	0.003	0.973	-0.063	0.407	-0.005	0.941	-0.174	0.016	-0.050	0.285	-0.061	0.037
	log U-Cd/Cr	0.015	0.822	0.062	0.392	0.242	0.000	0.009	0.892	0.051	0.253	0.066	0.015
	Ca intake/E	-0.002	0.983	0.051	0.511	-0.050	0.443	0.007	0.919	0.014	0.746	0.008	0.760
	Vit.D intake/E	0.069	0.307	-0.034	0.645	0.155	0.015	0.052	0.443	-0.039	0.366	0.010	0.715
		(R ² =0.500)		(R ² =0.365)		(R ² =0.576)		(R ² =0.522)		(R ² =0.346)		(R ² =0.430)	
NTx	Age	0.349	0.000	0.335	0.000	0.187	0.030	0.232	0.006	0.343	0.000	0.282	0.000
	BMI	-0.048	0.519	-0.117	0.080	-0.076	0.254	-0.011	0.873	-0.015	0.730	-0.037	0.163
	Grip	-0.097	0.226	-0.210	0.004	-0.069	0.369	-0.234	0.003	-0.027	0.556	-0.129	0.000
	log U-Cd/Cr	0.091	0.222	0.115	0.094	0.329	0.000	-0.039	0.594	0.148	0.001	0.146	0.000
	Ca intake/E	-0.128	0.103	-0.039	0.596	-0.014	0.846	-0.098	0.192	0.016	0.711	-0.055	0.044
	Vit.D intake/E	0.022	0.767	-0.079	0.258	0.151	0.028	0.089	0.226	-0.047	0.264	0.009	0.747
		(R ² =0.364)		(R ² =0.484)		(R ² =0.469)		(R ² =0.367)		(R ² =0.411)		(R ² =0.416)	
D-Pyr	Age	0.110	0.239	0.071	0.408	0.111	0.203	0.139	0.119	-0.044	0.378	0.063	0.062
	BMI	0.107	0.182	0.138	0.066	-0.003	0.966	0.059	0.427	0.141	0.002	0.074	0.010
	Grip	-0.038	0.653	-0.181	0.025	-0.053	0.501	-0.077	0.350	-0.212	0.000	-0.075	0.018
	log U-Cd/Cr	0.124	0.117	0.087	0.258	0.352	0.000	0.103	0.189	0.086	0.062	0.125	0.000
	Ca intake/E	-0.023	0.781	-0.070	0.397	0.035	0.623	-0.025	0.752	0.042	0.353	0.021	0.480
	Vit.D intake/E	-0.018	0.814	-0.010	0.899	0.123	0.079	0.034	0.661	-0.067	0.139	-0.074	0.011
		(R ² =0.149)		(R ² =0.189)		(R ² =0.433)		(R ² =0.185)		(R ² =0.221)		(R ² =0.203)	

SPRC; standard partial regression coefficient, R²; multiple correlation coefficient, BMI; body mass index, U-Cd/Cr; creatinine adjusted urinary Cd level; Ca intake/E; energy adjusted calcium intake, Vit.D intake/E; energy adjusted vitamin D intake.