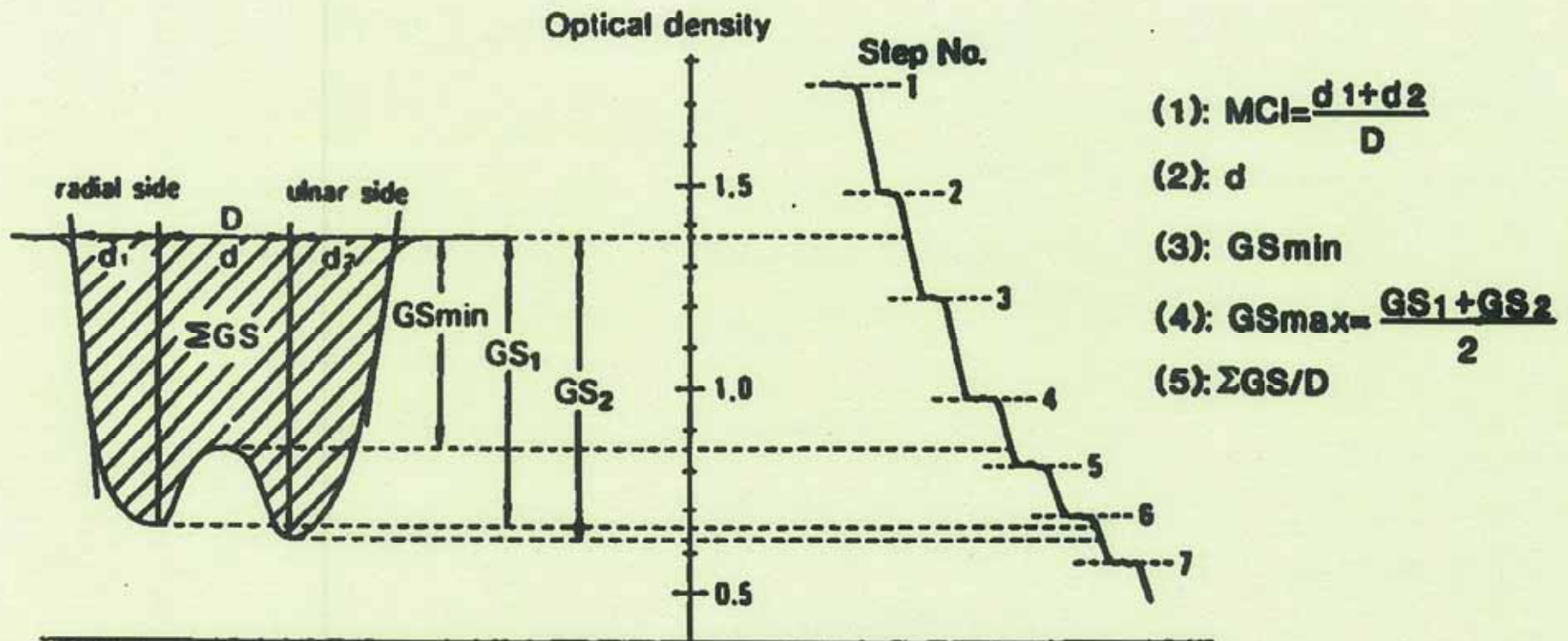


III. Cadmium induced bone effects

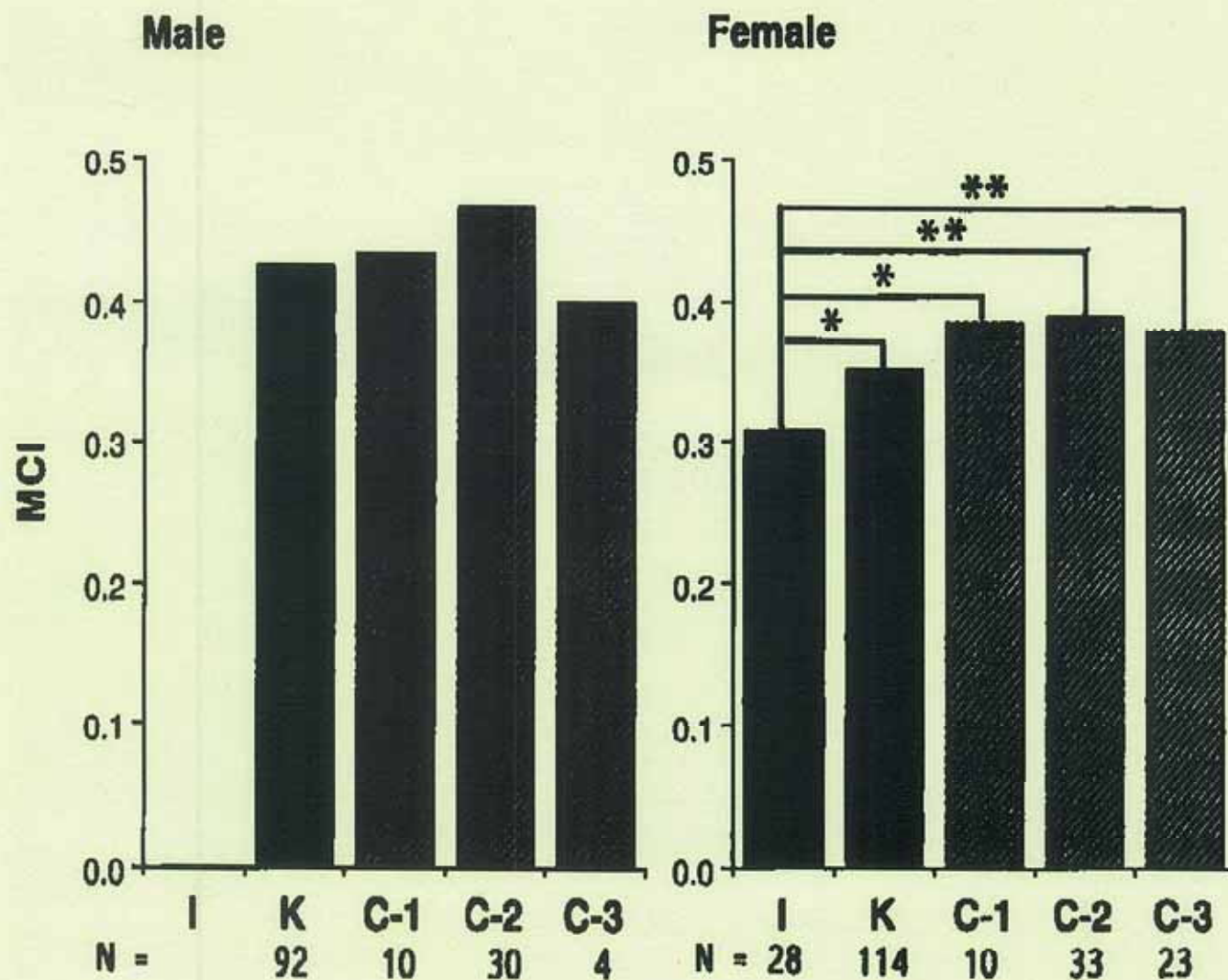
Densitometer chart



Number of subjects examined

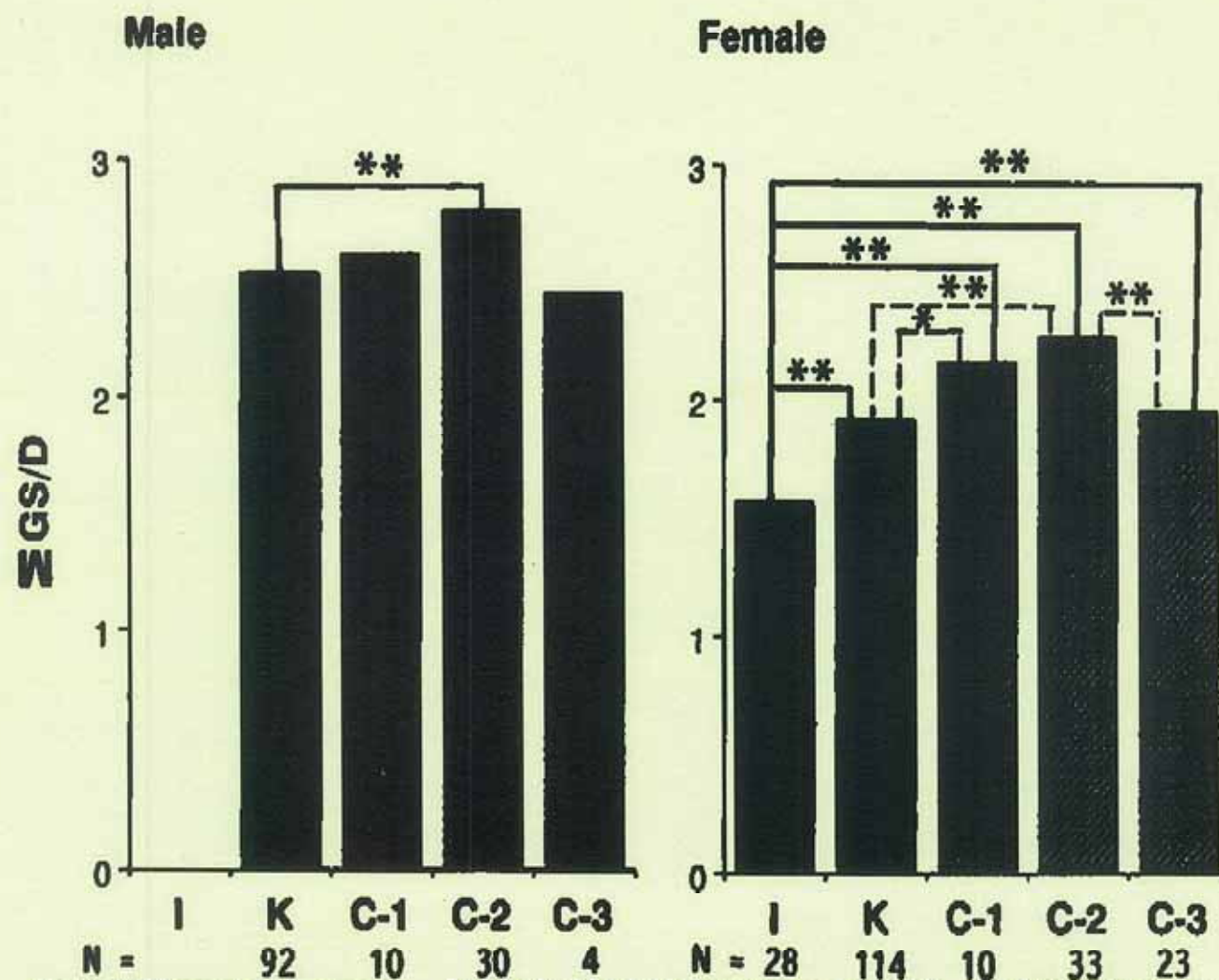
		Male	Female
Cd-exposed	I	-	28
	K	92	114
Nonexposed	C-1	10	10
	C-2	30	33
	C-3	4	23

Microdensitometry indicators in itai-itai disease patients, Cd-exposed and nonexposed subjects



Notes: Geometric mean. I; Itai-itai disease patients, K; inhabitants in the Cd-polluted Kakehashi River basin, C; nonexposed subjects in three different non-polluted areas. *; $P < 0.05$ **; $P < 0.01$

Microdensitometry indicators in itai-itai disease patients, Cd-exposed and nonexposed subjects



Biological parameters selected by the stepwise backward regression analysis and significance of their standard partial regression coefficients to microdensitometrical indices (Male)

<u>Cd-exposed subjects (N=91)</u>						
	MC1	d	GSmax	GSmin	Σ GS/D	Sum of given scores
Age	*			**	*	
log(U-Cd/Cr)						
log(U- β_2 -mg/Cr)	**	**	*	**	**	**
log(S-Cr)	**	**	**	**	**	**
S-Ca		*				*
S-P						
log(B-Cd)						
R	0.51	0.51	0.43	0.50	0.43	0.47
	**	**	**	**	**	**

<u>Nonexposed subjects (N=25)</u>						
Age						
log(U-Cd/Cr)			*			
log(U- β_2 -mg/Cr)						
log(S-Cr)						
S-Ca		*				
S-P						
log(B-Cd)						
R	0.45	0.60	0.43	0.48		0.41

R:Multiple correlation coefficient.

*:Significant ($P < 0.05$). **:Significant ($P < 0.01$).

Biological parameters selected by the stepwise backward regression analysis and significance of their standard partial regression coefficients to microdensitometrical indices (Female)

<u>Cd-exposed subjects (N=112)</u>						Sum of
	MC1	d	GSmax	GSmin	zGS/D	given scores
Age	**	**		**	**	
log(U-Cd/Cr)						
log(U- β_2 -mg/Cr)	*	*	**	**	**	**
log(S-Cr)						
S-Ca						
S-P						
log(B-Cd)						
R	0.53	0.42	0.35	0.49	0.44	0.25
	**	**	**	**	**	**

<u>Nonexposed subjects (N=55)</u>						
Age	**			**	*	
log(U-Cd/Cr)						
log(U- β_2 -mg/Cr)						
log(S-Cr)			*			
S-Ca						
S-P						
log(B-Cd)		*	*			
R	0.41	0.37	0.37	0.54	0.46	0.38
	**	*		**	**	*

R: Multiple correlation coefficient.

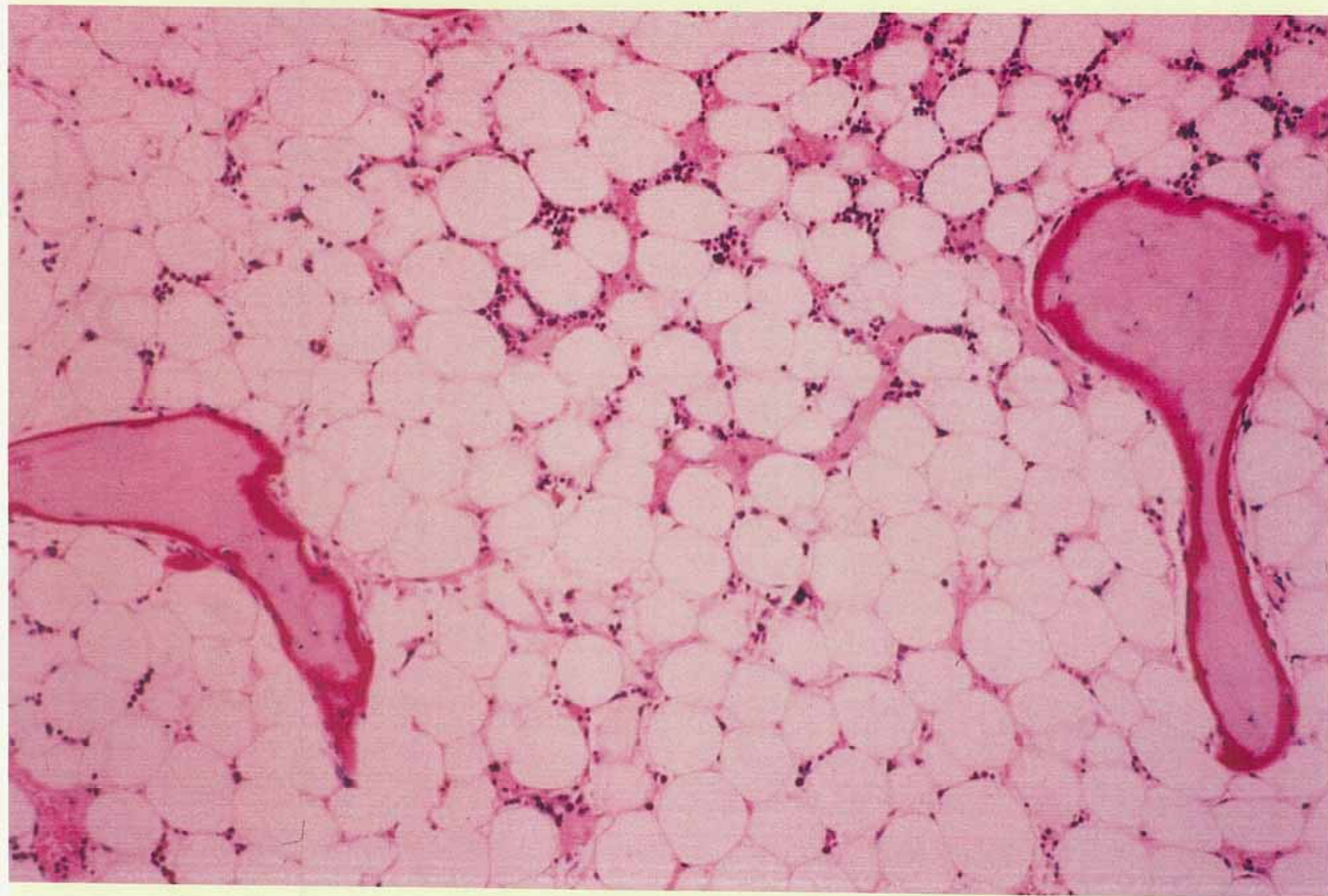
*: Significant ($P < 0.05$). **: Significant ($P < 0.01$).

Table 4.—Biological Parameters of the Case Showing Renal Failure

Date of examination	1998
Sex	Female
Age(y)	80
Serum creatinine (mg/dl)	4.38
Blood urea nitrogen (mg/dl)	44.8
Red blood cell ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	191
Hemoglobin (g/dl)	6.4
Hematocrit (%)	20
Urinalysis	
Glucose (mg/g cr)*	9016
Protein (mg/g cr)	1934
β_2 -microglobulin ($\mu\text{g/g cr}$)	137892
Retinol binding protein (mg/g cr)	167.9
Lysozyme (mg/g cr)	475.7
Cadmium ($\mu\text{g/g cr}$)	7.9
Creatinine clearance (ml/min)	10.9
Tubular reabsorptive phosphorus (%)	29.9

*g creatinine





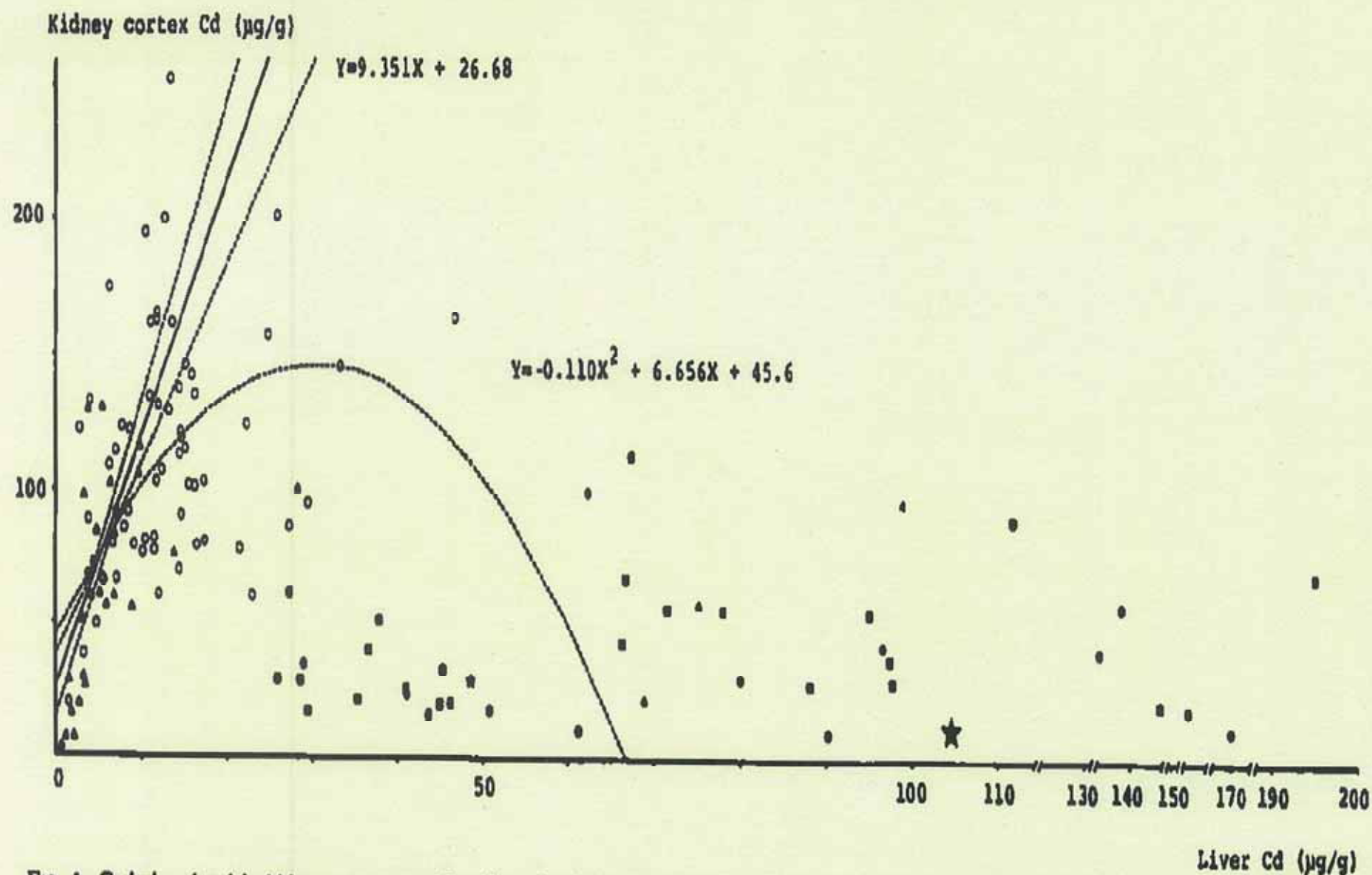


FIG. 1. Cadmium level in kidney cortex as a function of cadmium level in liver for the polluted persons (●, Itai-Itai disease patients; ■, suspected patients; ▲, inhabitants in the Cd-polluted Ichi River basin; ★, inhabitants in the Cd-polluted Jinzu River basin) and the control persons (○, subjects ages over 50; △, subjects ages less than 50).

カドミウム暴露中止後18年経過した
住民の尿中 Type 1 collagen
cross-linked N-teleopeptides

表志津子、城戸照彦、西条旨子、中川秀昭、
諏訪園靖、小林悦子、能川浩二、
金沢大学、金沢医科大学、千葉大学

研究の背景

- Cadmiumの慢性暴露による健康影響

石川県梯川流域に発生したカドミウム汚染（1968年）

土壌改善後

➤腎尿細管障害を有する住民への骨障害の存在

- Cadmiumと骨障害の関連

➤骨密度と尿中 β 2-MGに相関

➤非汚染地域に比して骨代謝機能の亢進

(Bone Gla-protein, ALP)

- 骨障害の測定

➤破骨細胞による骨吸収を反映

(Type 1 collagen cross-linked N-telopeptides (NTx))

研究目的

土壤改善後18年経過したCadmium汚染地域に暮らす住民の、慢性Cadmium中毒による骨への影響を、尿中NTxを用いて、汚染地域、非汚染地域の比較により検討

NTx(1992 Hanson):

- 算出されたNTx量は骨吸収面積の増加と相関する
- 骨粗鬆症の診断に有用

対 象

- 汚染地域 (Cd暴露群) 石川県梯川流域

50歳以上の住民106名

男性 49名 平均年齢65.2歳

女性 57名 平均年齢67.1歳

- 非汚染地域 (Cd非暴露群) 石川県内

50歳以上の住民60名

男性 22名 平均年齢76.5歳

女性 38名 平均年齢73.7歳

- 二次的骨粗鬆症に関連する疾患・治療なし
- 本人の同意を得て調査を実施
- 1999年12月に調査実施

方 法

- 検診時の早朝尿あるいは午前中の尿を採取
- 健康影響は尿中物質を指標
- 採取尿を-20℃で凍結保存後分析

統計学的処理

- 65歳以上, 65歳未満を分析……年齢影響の排除
 - 汚染地域と非汚染地域 : 65歳以上を比較
 - 汚染地域 :
 - ・指標ごとの相関
 - ・NTxと指標との関連
- NTxを従属変数として重回帰分析
- SPSS12.0を使用

結 果

暴露群、非暴露群間の比較 -65歳以上-

男性

	Cd-暴露群			非暴露群			
	N	Mean	S.D.	N	Mean	S.D.	
Age (year) §	27	73.5	7.57	22	76.5	5.67	
β_2 -MG (μ g/g cr.)	27	239	17.0	22	53.4	3.58	*
Cd (μ g/g cr.)	27	4.01	1.65	22	1.84	1.56	**
Mg (mg/g cr.)	27	69.4	2.01	22	42.6	6.17	
Ca (mg/g cr.)	27	111	1.69	22	68.2	1.81	**
P (mg/g cr.)	27	579	1.35	22	438	1.66	*
NTx (nM BCE/nM cr.) §	26	33.2	17.8	20	26.0	18.9	

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

§ : 算術平均, それ以外は幾何平均

暴露群、非暴露群間の比較 -65歳以上-

女性

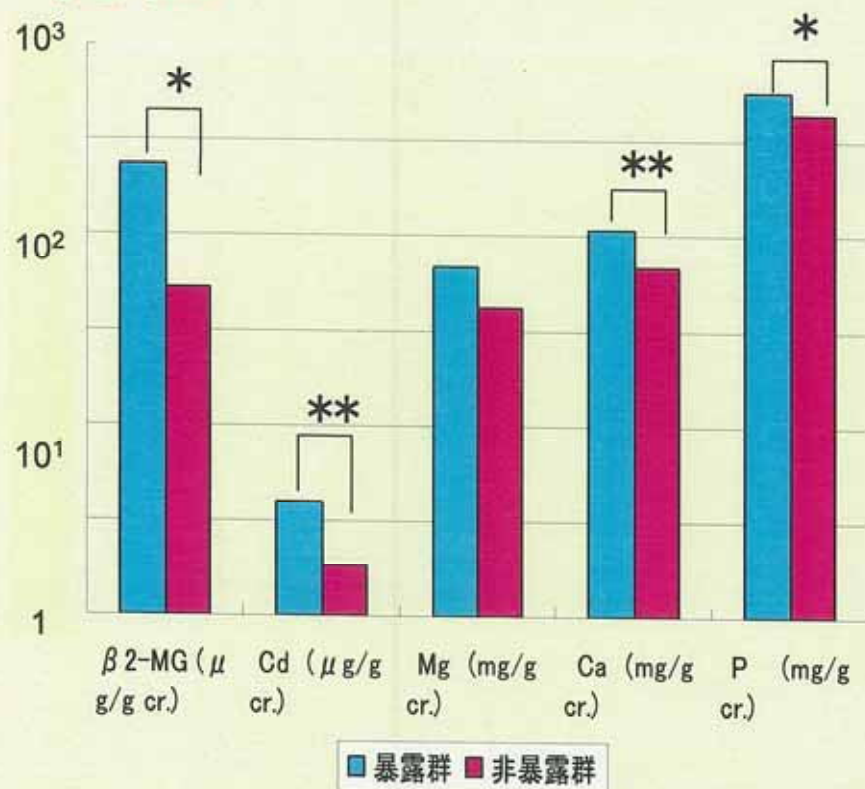
	Cd-暴露群			非暴露群			
	N	Mean	S.D.	N	Mean	S.D.	
Age (years) §	34	73.4	6.19	38	73.7	8.62	
β_2 -MG (μ g/g cr.)	34	336	11.1	32	229	2.81	
Cd (μ g/g cr.)	34	6.03	2.37	35	2.86	1.82	**
Mg (mg/g cr.)	34	94.7	1.76	37	52.6	4.92	*
Ca (mg/g cr.)	34	157	1.66	37	109	1.79	**
P (mg/g cr.)	34	638	1.31	37	552	1.56	
NTx (nM BCE/nM cr.) §	34	73.1	39.9	35	37.3	17.2	**

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

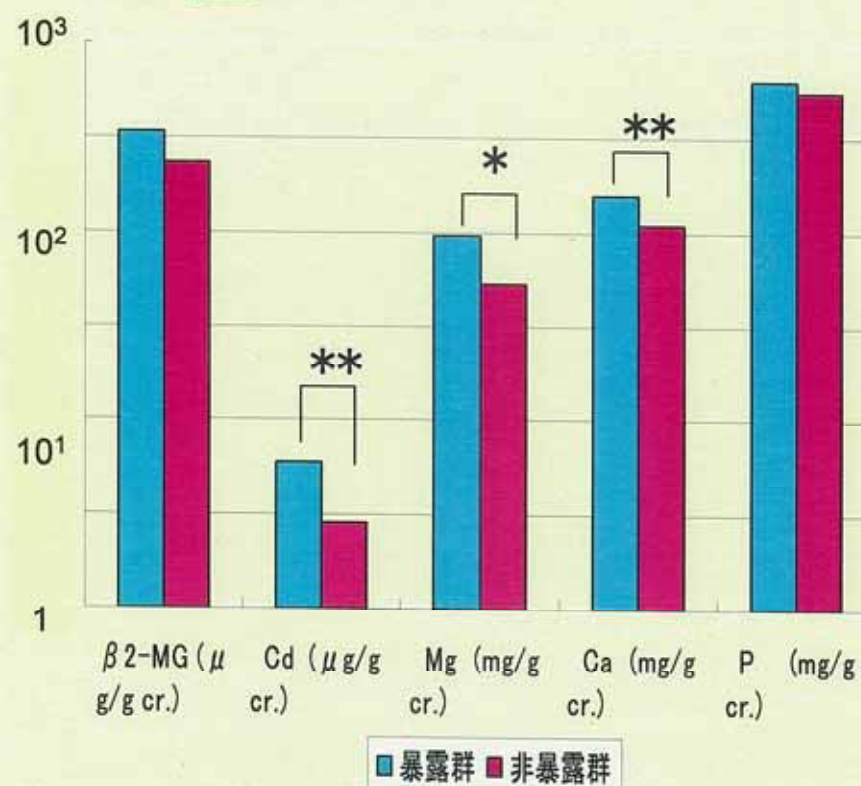
§ : 算術平均, それ以外は幾何平均

暴露群、非暴露群間の比較 -65歳以上-

男性



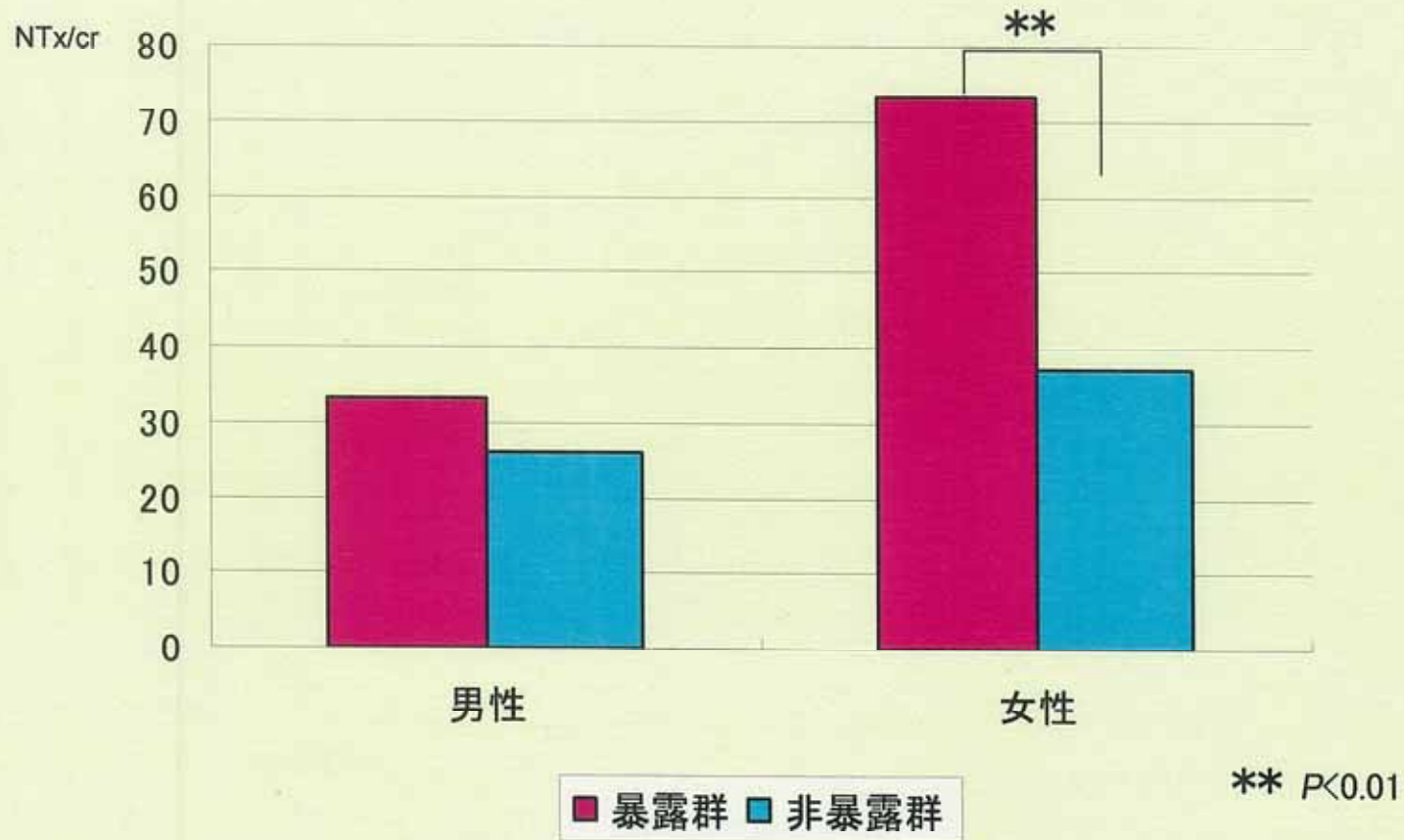
女性



* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ 幾何平均

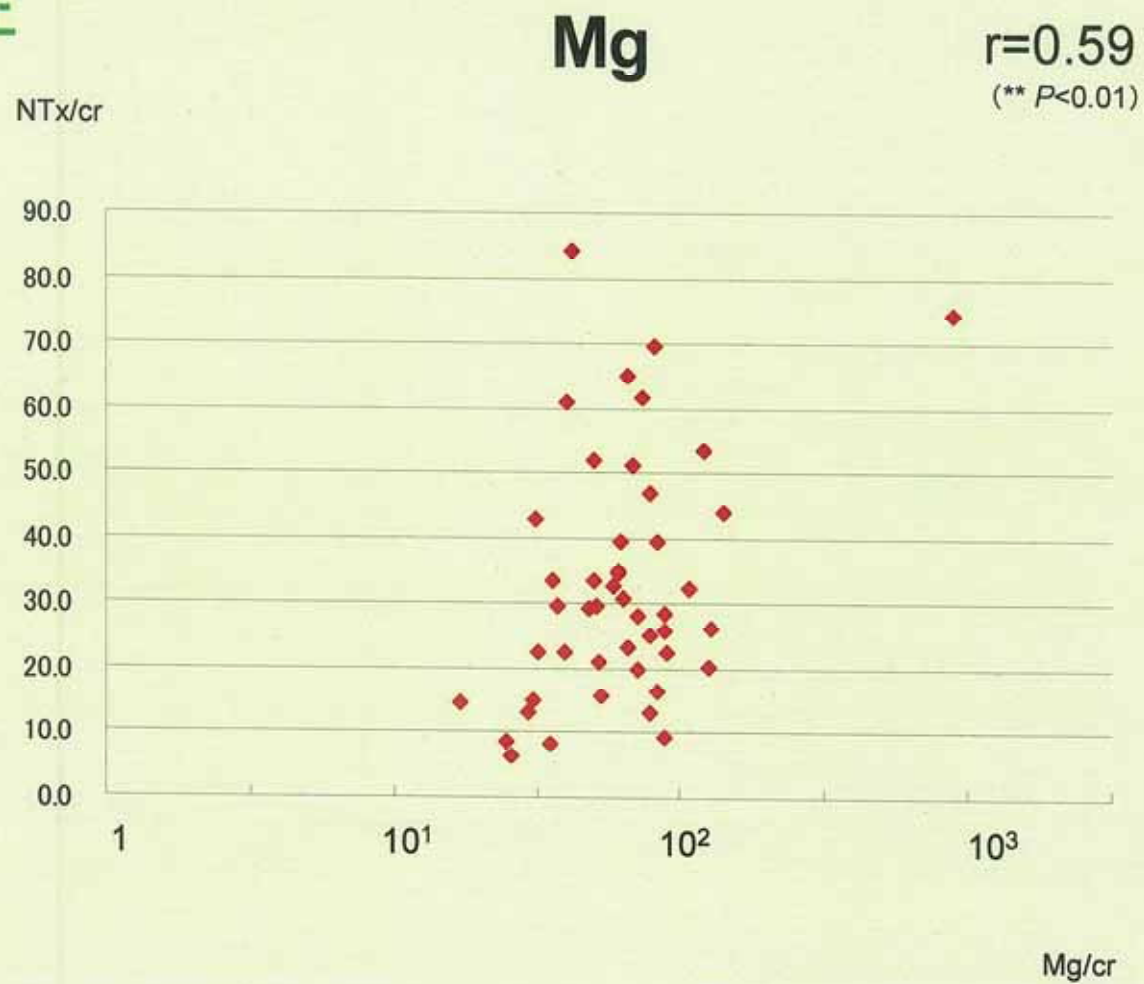
暴露群、非暴露群間の比較 -65歳以上-

NTx男女比較



NTxとの相関 -Cd汚染地域-

男性



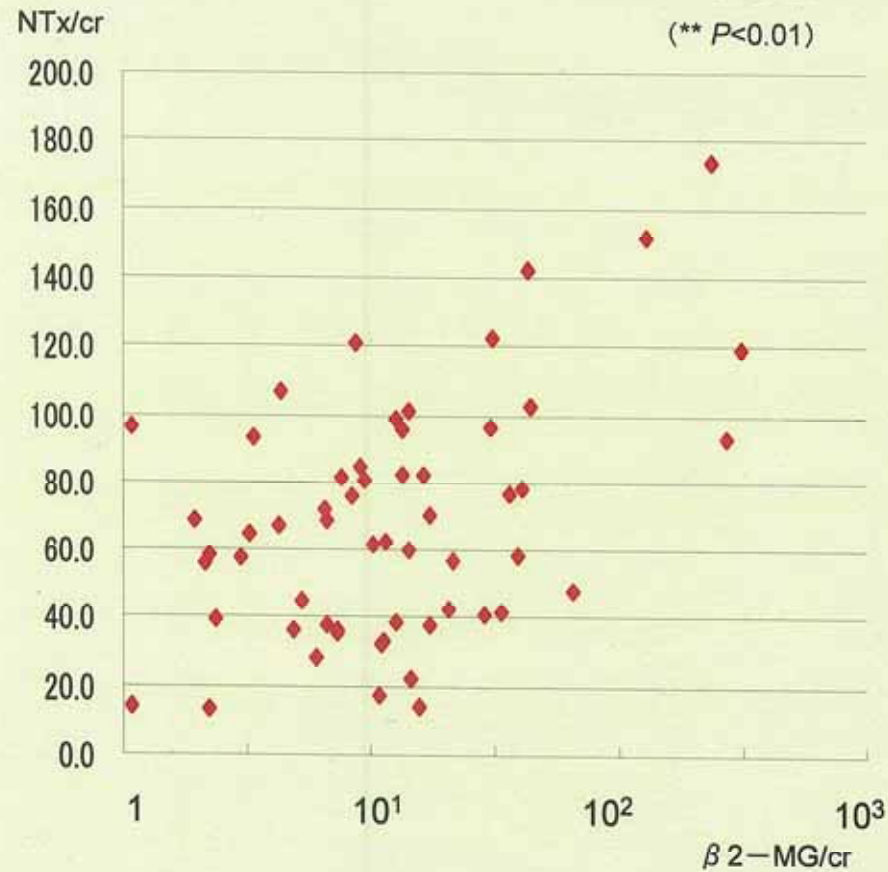
NTxとの相関 -Cd汚染地域-

女性

$\beta 2-MG$

$r=0.52$

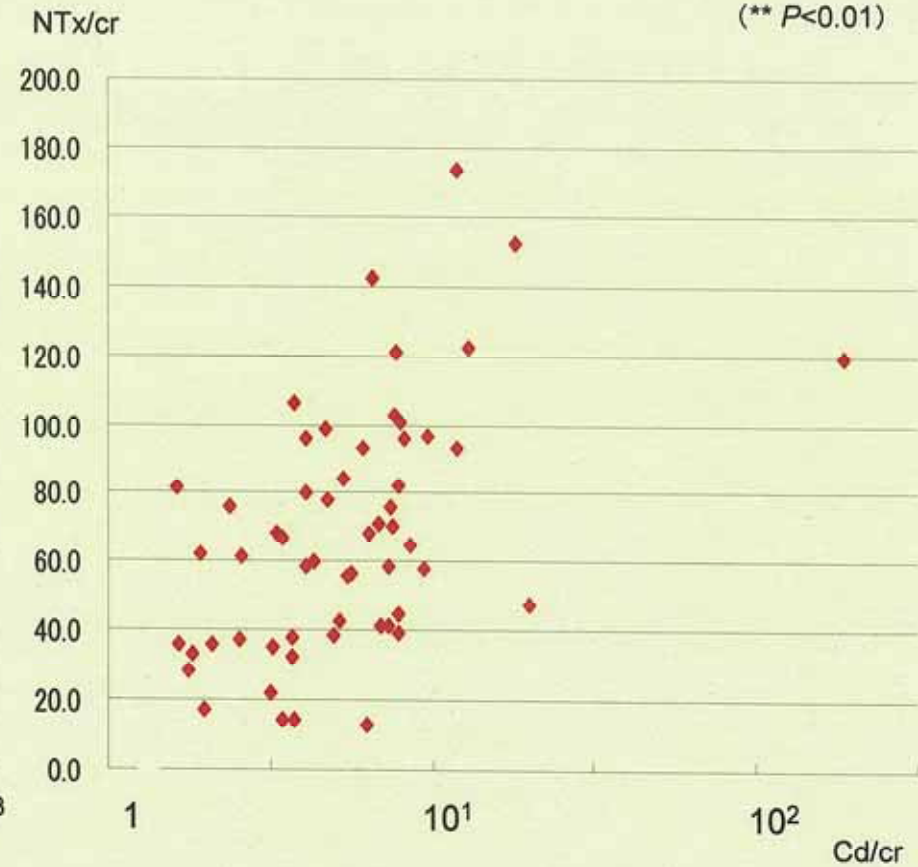
(** $P<0.01$)



Cd

$r=0.58$

(** $P<0.01$)



尿中NTxと生化学指標の関連 -Cd汚染地域-

	男 性			女 性	
	N	β		N	β
Age	47	-0.045	Age	57	-0.047
log aminoN	47	-0.157	log aminoN	57	0.327 **
log NAG	47	0.043	log NAG	57	0.072
log Total Protein	47	0.071	log Total Protein	57	0.119
log β_2 -MG	47	-0.034	log β_2 -MG	57	0.195
log Cu	47	0.099	log Cu	57	-0.049
log Cd	47	0.085	log Cd	57	0.339 **
log Mg	47	0.378 **	log Mg	57	-0.022
log Ca	47	-0.338	log Ca	57	0.144
log P	47	-0.131	log P	57	0.106
R		0.378 **	R		0.564 **

β : 標準化回帰係数

R : 重相関係数

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

結 論

⊕ NTxを指標とした骨障害は、Cadmium汚染地

の女性のみ観察

- 汚染地の女性は加齢に伴う骨の再吸収に加えて Cadmiumによる骨障害が進行する可能性が示唆
- 男性の骨への影響は明らかにならなかった

⊕

Cadmium汚染地では土壌改善後も、長期にわたり健康影響があり、経過観察が必要