

成人の鉛曝露による臨界濃度推定に関する論文

村田

1. Menke A, Muntner P, Batuman V, Silbergeld EK, Guallar E. Blood lead below 0.48 $\mu\text{mol/l}$ (10 $\mu\text{g/dl}$) and mortality among US adults. *Circulation* 2006; 114: 1388-1394

Abstract

成人において血中鉛濃度 10 $\mu\text{g/dl}$ 以上は心血管疾患死亡、癌死亡、総死亡のリスク上昇と関連している。本研究の目的は、血中鉛濃度 10 $\mu\text{g/dl}$ 未満と米国一般集団の死亡率との関連を検討することである。

血中鉛濃度は国を代表する標本である第 3 回米国健康栄養調査 (NHANES) の成人参加者 13,946 名で測定された。調査では、1988 年から 1994 年まで対象者を集め、最長 12 年間、総死亡と原因別死亡を追跡した。対象者の血中鉛濃度は幾何平均で 2.58 $\mu\text{g/dl}$ (範囲、0.05~10 $\mu\text{g/dl}$) であった。多変量調整後、集団を三分位し、血中鉛 3.62 $\mu\text{g/dl}$ 以上群 (平均年齢 50.7 歳) のリスク比 (hazard risks) は、血中鉛 1.94 $\mu\text{g/dl}$ 未満群 (平均年齢 36.7 歳) に比べ、全死因死亡で 1.25 倍 (95%信頼区間、1.04~1.51) であり、心血管疾患死亡で 1.55 倍 (同、1.08~2.24) であった。血中鉛は心筋梗塞と脳卒中の両方とも有意に関連しており、その関連は 2 $\mu\text{g/dl}$ 以上で認められた。この曝露レンジでは血中鉛と癌死亡との間に関連はなかった。

以上より、血中鉛と総死亡や心血管疾患死亡の増加との関連は、過去の報告よりかなり低い血中鉛で認められた。過去 30 年にわたる血中鉛の著しい減少にも関わらず、環境鉛曝露は一般集団の心血管疾患死亡の (主要な公衆衛生問題を構成する) 重要な決定因子であり続けている。

TABLE 1. Baseline Characteristics Overall and Standardized by Age, Race-Ethnicity, and Sex by Tertile of Blood Lead

	Overall Crude	Tertile 1 ($<0.09 \mu\text{mol/L}$ or $<1.93 \mu\text{g/dL}$)	Tertile 2 ($0.09\text{--}0.17 \mu\text{mol/L}$ or $1.94\text{--}3.62 \mu\text{g/dL}$)	Tertile 3 ($\geq 0.18 \mu\text{mol/L}$ or $\geq 3.63 \mu\text{g/dL}$)	P_{trend}
Age, y	44.4 (0.5)	36.7	45.4	50.7	<0.001
Male sex, %	47.0 (0.5)	22.9	49.1	68.7	<0.001
Non-Hispanic white, %	78.0 (1.2)	82.2	78.5	72.3	<0.001
Non-Hispanic black, %	9.8 (0.6)	7.4	9.3	13.5	<0.001
Mexican American, %	5.0 (0.4)	4.0	5.0	6.2	0.006
Postmenopause (among women), %	40.2 (1.4)	38.2	40.6	43.3	<0.001
High school education, %	76.3 (1.0)	81.5	77.7	70.7	<0.001
Household income $< \$20\,000$ per annum, %	32.2 (1.1)	28.2	31.0	37.3	<0.001
Urban residence, %	48.2 (4.7)	45.3	48.9	50.3	0.301
Current smoking, %	27.6 (0.8)	14.4	27.6	43.3	<0.001
Alcohol consumption, %	54.7 (1.5)	45.4	55.1	63.3	<0.001
Exercise, %	50.9 (1.3)	52.8	52.1	47.7	0.030
Body mass index, kg/m^2	26.6 (0.1)	26.8	26.7	26.1	0.002
Hypertension, %	23.3 (0.8)	22.1	23.2	24.0	0.091
Diabetes mellitus, %	5.5 (0.3)	6.7	6.0	4.5	<0.001
Total cholesterol, mg/dL	204.0 (0.8)	200.2	203.9	207.6	<0.001
Elevated CRP, %	7.6 (0.4)	8.8	7.1	6.8	0.007
Estimated GFR $< 60 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, %	4.5 (0.3)	3.4	4.4	5.1	0.004
History of cardiovascular disease, %	4.8 (0.3)	3.8	4.8	5.1	0.027
History of cancer, %	3.9 (0.2)	3.3	4.1	4.0	0.278

TABLE 2. Hazard Ratios (95% CIs) of All-Cause, Cardiovascular Disease, Myocardial Infarction, Stroke, and Cancer Mortality Associated With Tertile of Lead

	Tertile 1 ($<0.09 \mu\text{mol/L}$ or $<1.93 \mu\text{g/dL}$)	Tertile 2 ($0.09\text{--}0.17 \mu\text{mol/L}$ or $1.94\text{--}3.62 \mu\text{g/dL}$)	Tertile 3 ($\geq 0.18 \mu\text{mol/L}$ or $\geq 3.63 \mu\text{g/dL}$)	P_{trend}
All-cause mortality, n	252	470	939	
Age, race-ethnicity, and sex adjusted	1.00	0.97 (0.76–1.23)	1.37 (1.15–1.64)	<0.001
Multivariable 1 adjusted*	1.00	0.93 (0.73–1.19)	1.30 (1.08–1.56)	<0.001
Multivariable 2 adjusted†	1.00	0.91 (0.72–1.15)	1.25 (1.04–1.51)	0.002
Cardiovascular disease mortality, n	104	219	443	
Age, race-ethnicity, and sex adjusted	1.00	1.01 (0.68–1.51)	1.51 (1.07–2.14)	0.004
Multivariable 1 adjusted*	1.00	1.06 (0.70–1.60)	1.64 (1.14–2.35)	0.001
Multivariable 2 adjusted†	1.00	1.03 (0.69–1.55)	1.55 (1.08–2.24)	0.003
Myocardial infarction mortality, n	50	83	234	
Age, race-ethnicity, sex adjusted	1.00	0.99 (0.55–1.79)	1.70 (0.99–2.90)	0.011
Multivariable 1 adjusted*	1.00	1.05 (0.56–1.97)	2.01 (1.12–3.61)	0.003
Multivariable 2 adjusted†	1.00	1.02 (0.55–1.89)	1.89 (1.04–3.43)	0.007
Stroke mortality, n	22	56	63	
Age, race-ethnicity, sex adjusted	1.00	1.89 (0.80–4.48)	2.04 (1.13–3.67)	0.017
Multivariable 1 adjusted*	1.00	2.23 (0.89–5.60)	2.61 (1.24–5.49)	0.013
Multivariable 2 adjusted†	1.00	2.19 (0.87–5.53)	2.51 (1.20–5.26)	0.017
Cancer mortality, n	67	106	238	
Age, race-ethnicity, sex adjusted	1.00	0.78 (0.50–1.22)	1.28 (0.96–1.71)	0.010
Multivariable 1 adjusted*	1.00	0.72 (0.46–1.13)	1.08 (0.81–1.45)	0.130
Multivariable 2 adjusted†	1.00	0.72 (0.46–1.12)	1.10 (0.82–1.47)	0.101

*Adjustment included age, race-ethnicity, sex, diabetes mellitus, body mass index, current or former smoking, alcohol consumption, physical activity, low income, CRP, total cholesterol, high school education, urban residence, and postmenopausal status.

†Adjustment includes variables in model 1, hypertension, and level of kidney function.

Sample sizes (n) refer to the number of events.

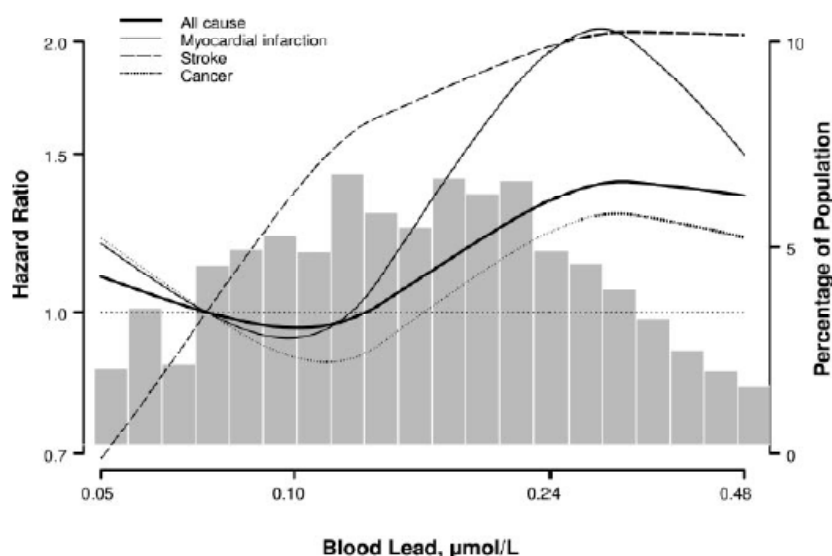


Figure 1. Multivariate adjusted relative hazard (left axis) of mortality associated with blood lead levels between $0.05 \mu\text{mol/L}$ ($1 \mu\text{g/dL}$) and $0.48 \mu\text{mol/L}$ ($10 \mu\text{g/dL}$). Histogram of blood lead levels is superimposed in the background and displayed on the right axis.

著者らの Discussion 中の Limitations :

- 1) 本研究で認められた鉛の健康に対するリスク比は、最近の曝露を反映したものなのか、あるいは累積曝露と関連したものかどうか明らかでない。
- 2) 米国における一般集団の血中鉛濃度の幾何平均値は、1988～1994 年で 2.72 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、1999～2002 年で 1.64 $\mu\text{g}/\text{dl}$ に減少しており、解析で用いられた血中鉛濃度は 1988～1992 年当時の 1 回測定値である。

村田が考えた Limitations :

- 1) 著者らの Abstract にある“成人において血中鉛濃度 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上は心血管疾患死亡、癌死亡、総死亡のリスク上昇と関連している”は、その根拠が必ずしも明確でない。現在までに考えられている血中鉛の臨界濃度は 10～40 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であり、著者らの対象集団には全く 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上の人は含まれていない。この場合、血中鉛 10～40 $\mu\text{g}/\text{dl}$ で死亡リスクが曝露量に依存してさらに高くなるのか不明である。

なお、標本の大きさ (sample size) を大きくすれば、既知の基準値 (臨界濃度) を含まない狭い曝露レンジを持つ集団でも統計的に有意な結果は得られうるが、それが本質的結論に直結するかどうかは疑わしい。

- 2) リスク比の算出に当たって Table 1 に示している交絡因子について調整したと著者は述べている。しかし、もっと重要な交絡因子の影響を否定する必要があるだろう。

例えば、睡眠が 5 時間以下の成人群の冠動脈性心疾患死亡リスクは、7 時間睡眠の対照群と比べ、1.57 倍 (95% 信頼区間、1.32～1.88) 高く、また 9 時間以上の睡眠群で 1.79 倍 (同、1.48～2.17) と記されている¹⁾。同様に、閉経後の米国女性を対象にした睡眠研究でも似通った数値が報告されている²⁾。鉛論文では平均年齢が 14 歳も違う集団の睡眠時間が交絡因子として調整されていない。

1) Shankar A, Koh WP, Yuan JM, Lee HP, Yu MC. Sleep duration and coronary heart disease mortality among Chinese adults in Singapore: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 2008; 158: 1367-1373.

2) Chen JC, Brunner RL, Ren H, Wassertheil-Smoller S, Larson JC, Levine DW, Allison M, Naughton MJ, Stefanick ML. Sleep duration and risk of ischemic stroke in postmenopausal women. *Stroke* 2008; 39: 3185-3192.

2. Navas-Acien A, Guallar E, Silbergeld EK, Rothenberg SJ. Lead exposure and cardiovascular disease – a systematic review. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 472-482

この系統的総説は、鉛曝露と人集団における心疾患系影響指標との関連についての証拠を評価する。鉛曝露と血圧との性の関連が条件の異なる多くの研究で認められており、中には比較的同質の社会経済的状況の集団における前向き研究も含まれていた。量-反応関係を認めた研究もあった。この関連の程度は中等度であったが、測定の誤りにより過小評価されている可能性もある。鉛の血圧上昇作用は実験的モデルでも示されている。血圧だけでなく、一般集団に対する研究により、鉛曝露と臨床上の心血管疾患、冠動脈疾患、あるいは脳卒中による死亡との関連は確かめられている。但し、極一部である。血中鉛 5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以下でこれらの関連が認められた研究もあった。鉛曝露と高血圧との因果関係を推定するための証拠は十分あるが、鉛曝露と臨床上の心血管疾患等との因果関係を推定するための証拠は示唆的であるが十分ではない。