

혈중 납과 혈압의 연관성에 관한 메타분석

고상백, 김춘배¹⁾, 남정모²⁾, 최홍열, 차봉석¹⁾, 박종구¹⁾, 지호성¹⁾

거제병원 산업의학연구소, 연세대학교 원주의과대학 예방의학교실 및 직업의학연구소¹⁾,
연세대학교 의과대학 예방의학교실²⁾

A Meta-analysis of the Association between Blood Lead and Blood Pressure

Sang BaeK Koh, Chun-Bae Kim¹⁾, Chung Mo Nam²⁾, Hong Ryul Choi,
Bong Suk Cha¹⁾, Jong Ku Park¹⁾, Ho Sung Jee¹⁾

Institute of Occupational Medicine, Koje Hospital; Department of Preventive Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine¹⁾;
Department of Preventive Medicine and Public Health, College of Medicine, Yonsei University²⁾

Objectives : To integrate the results of studies which assess an association between blood lead and blood pressure.

Methods : We surveyed the existing literature using a MEDLINE search with blood lead and blood pressure as key words, including reports published from January 1980 to December 2000. The criteria for quality evaluation were as follows: 1) the study subjects must have been workers exposed to lead, and 2) both blood pressure and blood lead must have been measured and presented with sufficient details so as to estimate or calculate the size of the association as a continuous variable. Among the 129 articles retrieved, 13 studies were selected for quantitative meta-analysis. Before the integration of each regression coefficient for the association between blood pressure and blood lead, a homogeneity test was conducted.

Results : As the homogeneity of studies was rejected in a fixed effect model, we used the results in a random effect model. Our quantitative meta-analysis yielded weighted regression coefficients of blood lead associated with systolic blood pressure and diastolic blood pressure results of 0.0047 (95% confidence interval [CI]: -0.0061, 0.0155) and 0.0004 (95% CI: -0.0031, 0.0039), respectively.

Conclusions : The published evidence suggested that there may be a weak positive association between blood lead and blood pressure, but the association is not significant.

Korean J Prev Med 2001;34(3):262-268

Key Words: Blood lead, Blood pressure, Meta-analysis, MetaKorea

서 론

납에 의한 건강장해는 크게 조혈기능 장애, 위장관 계통의 장애, 신경 근육 계통의 장애, 신장장애 등으로 나눌 수 있으며, 많은 연구들이 그 원인 규명과 대책 마련에 집중되어 왔다. 고혈압 역시 만성적으로 납에 노출될 경우 유발될 수 있으며, 다른 건강장해와 함께 반드시 고려해야 할 사항이다. 동물실험이나 생체의외(in vitro) 검사를 통하여 납 노출이 혈압을 상승시킨다는 인과적 연관성은 오래전부터 입증되어 왔다. 신기능 장애에 의한 이

차적 결과 [1], 레닌-안지오텐신-알도스테론과 신장의 kallikrein 체계의 균형 상실 [2-3], 혈관을 구성하는 평활근에 직접적인 작용 [4], 세포막을 통한 이온 수송의 변형 [5] 및 교감신경(α -adrenergic)의 항진 [6-7] 등이 혈압을 상승시키는 기전으로 제시되고 있다.

그러나 역학연구를 통하여 사람에게 납 노출이 혈압과 어떠한 연관성이 있는지를 보고한 연구결과들은 아직까지 일치하지 않고 있다. 즉, 혈중 납과 혈압간의 강한 연관성이 있다고 보고한 연구 [8]가 있는 반면, 양의 상관관계를 가지나 통

계적 유의성이 없다고 보고하거나 [9-10], 오히려 음의 상관성을 보고하는 등 [11-12] 각 연구마다 그 결과가 상반되어 그 방향의 일관성이 결여된 상태이다. 이는 기존 연구들이 근로자를 대상으로 납 노출 지표에 대한 정의, 대조군 선정의 차이, 혈압에 영향을 줄 수 있는 혼란요인들의 부적절한 통제 등 인과성을 밝히는데 여러 한계를 노정하고 있기 때문이며, 그 결과 의미있는 연구결과의 통합에 이르지 못하고 있다.

따라서 근로자 집단에 노출되는 위해 인자를 종합적으로 관리하고 건강증진을 도모할 수 있는 계기를 마련하기 위해 고혈압의 관련성이 높고 혈압에 영향을 줄 수 있는 납 노출군을 대상으로 한 혈중

접수 : 2001년 4월 19일, 채택 : 2001년 7월 19일

이 연구는 보건복지부 1998년 보건의료기술연구개발사업 지원(과제번호 : HMP-98-1-4-0014)에 의한 연구결과의 일부임.

책임저자 : 김춘배 (연세대학교 원주의과대학 예방의학교실 및 직업의학연구소, 전화번호 : 033-741-0344, 팩스번호 : 033-747-0409, e-mail : kimcb@wonju.yonsei.ac.kr)

납-혈압 연구의 결과에 대한 계량적 통합은 현 시점에서 중요하다고 볼 수 있다. 이 연구는 사업장 근로자의 혈중 납과 혈압의 연관성을 알아보기 위해 기존의 연구결과들을 토대로 메타분석을 시행하고자 하였다. 구체적인 목적은 다음과 같다.

첫째, MEDLINE 검색 등 국제 학술지에 발표된 혈중 납과 혈압의 연관성에 대한 기존 연구논문을 수집하여 질적 평가를 시행하였다.

둘째, 논문의 질 평가를 통해 선정된 논문을 대상으로 계량적 메타분석 기법을 적용하여 혈중 납과 혈압의 연관성을 구명하고자 하였다.

연구방법

1. 연구대상 및 자료 수집 방법

이 연구에서는 혈중 납과 혈압의 연관성을 보고한 논문을 대상으로 메타분석을 시행하고자 하였으며, 이를 위해 MEDLINE의 주제별 색인(핵심 주제어: Blood Lead, Blood Pressure)을 이용하여 1980년 1월부터 2000년 12월까지 각종 국제학술지에 영문으로 게재된 연구논문을 검색하였다. 또한 메타분석에서 게재될 수 있는 출판편의(publication bias)를 최소화하기 위해 선정된 논문의 본문에 인용된 참고문헌을 추가로 검색하였다.

2. 계량적 메타분석의 대상논문 선정과정

검색된 총 129개의 논문을 다음과 같은 기준으로 질적 메타분석을 시행하였다. 이 기준에 해당되지 않는 논문은 최종 계량적 메타분석에서 제외하였다.

적용된 질 평가의 기준은 첫째, 사업장 근로자를 대상으로 한 경우를 분석 대상으로 삼았다. 근로자가 아닌 일반인이나 연령이 소아인 경우는 제외하였다. 동물 실험의 경우도 제외하였다. 둘째, 혈중 납을 연속변수로 평가한 논문을 대상으로 하였다. 증례로 보고하거나 유효크기를

계산할 수 있는 충분한 정보가 제공되지 않은 논문(예컨대 고혈압자와 정상인 또는 대조군간의 혈중 납을 단순 비교한 연구 등)은 제외하였다. 그 결과 최종적으로 선정된 13편의 논문을 대상으로 저자, 출판년도, 연구설계 방법, 표본수, 연구 대상자의 사업장 특성, 주요변수 평가방법 등을 조사하였다(Table 1, Table 2).

3. 계량적 메타분석방법

납 노출 수준과 혈압의 관계를 계량적 메타분석하기 위하여 개별 논문에서 회귀계수, 표준오차, 유의확률이나 95% 신뢰구간 등의 정보를 추출하였다. 이어 MetaKorea [21]를 이용하여 가중평균치와 표준오차를 산정하였다. 이 때 일부 논문에서 혈중 납의 단위가 'ug/dl' 과 'umol/l' 로 혼용되고 있어 그 유효크기 산정시 "1 umol/l = 20.7 ug/dl"의 기준에 의해 단위변환을 먼저 시행하였다. 또한 개별 논문에서 회귀계수 산정시 혈중 납을 그냥 투여한 경우와 로그치환한 경우가 혼재되어 있어, 상용로그의 경우 0.3을 곱하였고, 자연로그의 경우 0.69를 곱하여 통합유효크기를 산정하였다 [22]. 이어 유효크기의 통합 전에 동질성 검정을 시행하여 각 연구논문의 자료가 동질적인 경우 모수효과모형(fixed effect model)을, 그렇지 않은 경우 랜덤효과모형(random effect model)을 선택하여 적용하였다. 동질성 검정은 아래와 같은 방법에 의해 시행하였다.

$$Q = \sum_i w_i (\beta_i - \beta)^2 \sim \chi^2 (df=k-1),$$

df (자유도)=인용논문수-1

모수효과모형 및 랜덤효과모형에 의한 각 논문의 회귀계수에 대한 가중평균치(β)와 표준오차(SE(β))는 다음과 같은 방법에 의해 구축된 MetaKorea[®]의 메타분석 전산시스템 [21]을 활용하여 평가하였다.

모수효과모형에서의 가중평균치(β)와 표준오차(SE(β))는

$$1) \text{가중치 } (W_i) = \frac{1}{SE(\beta_i)^2}$$

i는 각각의 인용 연구논문(i=1,2,3,...,k)

$$2) \text{가중평균치 } (\beta) = \frac{\sum W_i \cdot \beta_i}{\sum W_i}$$

i는 각각의 인용 연구논문(i=1,2,3,...,k)

$$3) \text{표준오차}(SE(\beta)) = \frac{1}{\sqrt{\sum W_i}}$$

i는 각각의 인용 연구논문(i=1,2,3,...,k)

4) 95% 신뢰구간: $\beta \pm 1.96 \times SE(\beta)$ 이며, 랜덤효과모형에서의 가중평균치(β*)와 표준오차(SE(β*))는

$$1) \tau^2 = \frac{Q - (k-1)}{\sum w_i - \sum w_i^2 / \sum w_i} \quad Q = \sum w_i (\beta_i - \beta)^2$$

$$2) \text{가중치}(W_i^*) = (W_i + \tau^2)^{-1}$$

i는 각각의 인용 연구논문(i=1,2,3,...,k)

$$3) \text{가중평균치}(\beta^*) = \frac{\sum W_i^* \cdot \beta_i}{\sum W_i^*}$$

i는 각각의 인용 연구논문(i=1,2,3,...,k)

$$4) \text{가중평균치의 표준오차}(SE(\beta^*)) = \frac{1}{\sqrt{\sum W_i^*}}$$

i는 각각의 인용 연구논문(i=1,2,3,...,k)

5) 가중평균치의 95% 신뢰구간: $\beta^* \pm 1.96 \times SE(\beta^*)$ 이다.

연구결과

1. 혈중 납과 혈압의 연관성에 관한 질적 메타분석 결과

계량적 메타분석의 최종 분석 대상인 13편의 논문에 대한 일반적 특성을 보면 다음과 같다(Table 1). 이 논문들의 설계 방법은 10개의 논문이 단면연구였으며, 3개의 논문은 전향적 연구였다. 연구대상자들의 직업적 특성은 납 축전지 제조업 근로자가 3개, 납 제련 및 납 취급자가 4

1) MetaKorea는 보건복지부 '98 보건의료기술연구개발사업의 지원(HMP-98-I-4-0014)에 의해 개발 운영되고 있는 인터넷 웹상에서의 메타분석 자동화시스템으로 <http://www.metakorea.or.kr>로 접속하면 이용할 수 있다.

Table 1. Characteristics of 13 occupation-based studies of the relationship between blood lead and blood pressure

| Author [No.] | Year | Sample size | Design | Occupation | Reference group | Men (%) |
|-----------------|------|-------------|-----------------|-------------------------------|--|---------|
| Kirkby [13] | 1985 | 191 | Cross-sectional | Lead smelters | Population-based | 96.3 |
| Orssaud [14] | 1985 | 431 | Cross-sectional | Civil servants | Internal comparison | 100 |
| Weiss [15] | 1986 | 89 | Longitudinal | Police | Longitudinal comparison (each worker to himself) | 100 |
| Parkinson [11] | 1987 | 428 | Cross-sectional | Battery Plants | Manufacturing workers not exposed to lead | 100 |
| de Kort [8] | 1987 | 105 | Cross-sectional | Plastic industry | Manufacturing workers not exposed to lead | 100 |
| Neri [9] | 1988 | 288 | Longitudinal | Lead foundry | Longitudinal comparison | 100 |
| Sharp [10] | 1988 | 288 | Cross-sectional | Bus drivers | Internal comparison | 91 |
| Staessen [16] | 1990 | 531 | Cross-sectional | Civil servants | Internal comparison | 75 |
| Maheswaran [17] | 1993 | 809 | Cross-sectional | Lead acid accumulator factory | Internal comparison | 100 |
| Wolf [18] | 1995 | 507 | Cross-sectional | Officers | Internal comparison | 100 |
| Navah [19] | 1996 | 67 | Longitudinal | Battery plants | Internal comparison | nr |
| Wu [20] | 1996 | 222 | Cross-sectional | Battery plants | Internal comparison | 50.5 |
| Sokas [12] | 1997 | 264 | Cross-sectional | Construction | Internal comparison | 99.2 |

nr, not reported + : number of reference

Table 2. Analysis method and results of 13 occupation-based studies of the relationship between blood lead and blood pressure

| Author (Year) | Blood pressure measurement | | | | Blood lead measurement | | | Result | | Other |
|-------------------|------------------------------|--------------------------------|----------------|----------------|------------------------|-------------|------------------------|----------|----------|-------|
| | Average of 2 or more reading | Excluded treated hypertensives | Average of SBP | Average of DBP | AAS | Scale lead | Blood | SBP | DBP | |
| Kirkby (1985) | No | nr | nr | nr | Yes | linear | 51(11) ^a | N.S. | positive | nr |
| Orssaud (1985) | nr | nr | 131 | 75 | Yes | linear | 0.88 ^b | positive | nr | C |
| Weiss (1986) | Yes | nr | 122 | 83 | Yes | linear | 1.18 ^b | N.S. | N.S. | R |
| Parkinson (1987) | Yes | Yes | 127 | 80 | Yes | linear | 39.9(7.4) ^a | N.S. | N.S. | R |
| de Kort (1987) | Yes | No | 136 | 83 | Yes | linear | 47.4(8.1) ^a | positive | positive | C |
| Neri (1988) | nr | nr | nr | nr | nr | linear | nr | N.S. | positive | C |
| Sharp (1988) | Yes | No | 126 | 81 | Yes | natural log | 0.31 ^b | N.S. | positive | R |
| Staessen (1990) | nr | Yes | 126 | 78 | nr | common log | 0.55 ^b | N.S. | N.S. | C |
| Maheswaran (1993) | Yes | Yes | 129 | 84 | Yes | linear | 33.7 ^a | N.S. | N.S. | R |
| Wolf (1995) | nr | nr | 137 | 88 | Yes | common log | 8.0 ^a | positive | N.S. | R |
| Navah (1996) | No | Yes | 114 | 77 | nr | linear | 38.2 ^a | N.S. | N.S. | R |
| Wu (1996) | Yes | Yes# | 124 | 79 | Yes | natural log | 52.4 ^a | N.S. | N.S. | R |
| Sokas (1997) | Yes | No | nr | nr | Yes | inear | 8.0 ^a | N.S. | N.S. | R |

AAS, Atomic absorption spectrophotometry; SBP, Systolic blood pressure; DBP, Diastolic blood pressure; nr, not reported; N.S., Not significant at p=0.05 cutoff

Scale: current blood lead

blood lead unit: a - ug/dl, b - umol/l

Yes#, medication for various illness

Other: C, single (unadjusted) correlation; R, Multiple regression equations

개였으며, 그 외에도 경찰, 버스운전사 및 공무원에 이르기까지 다양하였다. 주요 변수의 측정에 관한 정보를 요약하면 표 2와 같다. 먼저, 혈중 납은 대부분의 논문에서는 원자흡광도법을 이용하여 연속 측정하였고, 4개의 논문에서 대수전환 하였다. 혈압은 대부분 안정상태에서 측정되었고, 2편의 논문을 제외하고는 2번 이상 측정된 평균값을 이용하였다. 연구대상자 중 고혈압자가 있는 경우 5개의 논문에서 제외되었고, 3개의 논문에서는 연구대상자에 포함시켰다. 그 외의 논문에서

는 이에 대한 자세한 언급을 하지 않았다.

2. 혈중 납과 혈압의 연관성에 관한 계량적 메타분석 결과

각 논문별 연구결과에 대한 유효크기의 통합을 위해 선정된 개별 논문에서 회귀계수와 표준오차를 추출하였다. 그러나 표준오차의 제시가 누락되어 있는 논문이 많았다. 따라서 추가로 개별 논문에서 얻어진 정보인 유의확률로는 표준정규분포에서 Z_p 값(p-value에 상응하는 Z통계량)을 산정한 후 $se(b) = b/Z_p$ 의 공식으

로, 95% 신뢰구간으로는 $se(b) = (upper\ CI - lower\ CI) / 3.92$ 의 공식을 각각 이용하여 표준오차를 산출한 후 MetaKorea[21]를 이용하여 연구결과 통합을 시도하였다 (Table 3).

먼저 각 논문의 혈중 납과 혈압의 상관성에 관한 연구결과 동질성 검정을 시행한 결과, 수축기 혈압과 이완기 혈압의 Q값이 각각 37.436($p < 0.001$), 41.400($p < 0.001$)로 이질적이었다 (Table 4). 따라서 각 논문별 연구결과 통합에는 모수 효과모형보다 랜덤효과모형이 적합한 것

Table 3. Estimate of regression coefficient and se(b) found from 13 epidemiologic studies

| Author | Year | Sample size | Systolic blood pressure | | | | | Diastolic blood pressure | | | | | | |
|-------------------|------|-------------|-------------------------|---------------|------|---------|--------|--------------------------|-------------|---------------|---------|-------|-------|------------|
| | | | B | SeB | t | p-value | 95%CI | B | SeB | t | p-value | 95%CI | | |
| Kirkby | 1985 | 191 | 2 | 1.06 | | | >0.05 | | 4 | 1.95 | | | 0.04 | |
| Orssaud | 1985 | 431 | 0.386 | 0.14 | | | <0.01 | | nr | | | | | |
| Weiss (low)# | 1986 | 33 | -1.415 | 2.233 | | | 0.527 | | 0.088 | 1.421 | | | 0.951 | |
| Weiss (high)# | 1986 | 26 | 4.467 | 2.672 | | | 0.097 | | 0.879 | 1.754 | | | 0.617 | |
| Parkinson | 1987 | 428 | -0.05 | 0.03 | | | >0.05 | | -0.03 | 0.02 | | | >0.05 | |
| de Kort | 1987 | 105 | 0.28 | 0.10 | | | 0.004 | | 0.26 | 0.10 | | | 0.007 | |
| Neri | 1988 | 288 | 0.21 | 0.11 | 1.52 | | >0.05 | | 0.298 | 0.15 | 2.67 | | <0.05 | |
| Sharp | 1988 | 288 | 0.06 | 0.06 | | | | -1.6~5.3 | 0.08 | 0.04 | | | | 0.1~4.9 |
| Staessen (male) | 1990 | 398 | 0.0007 | 0.0004 | | | >0.05 | | 0.001 | 0.0006 | | | >0.05 | |
| Staessen (female) | 1990 | 133 | 0.006 | 0.003 | | | >0.05 | | -0.0005 | 0.0003 | | | >0.05 | |
| Maheswaran | 1993 | 809 | 0.07 | 0.05 | | | | -0.03~0.17 | -0.04 | 0.04 | | | | -0.11~0.03 |
| Wolf | 1995 | 507 | 0.003 | 0.006 | | | 0.642 | | 0.07 | 0.027 | | | 0.036 | |
| Navah | 1996 | 67 | 0.042 | 0.15 | 0.28 | | 0.7775 | | -0.145 | 0.08 | -1.87 | | 0.069 | |
| Wu | 1996 | 222 | -0.359 | 0.642 | | | 0.58 | | -0.856 | 0.483 | | | 0.08 | |
| Sokas | 1997 | 264 | -0.49 | 0.32 | | | 0.13 | | -0.18 | 0.20 | | | 0.38 | |

#. Low=20-29 ug/100ml, high= ≥ 30 ug/100ml

bold number : value estimated by formula

shadow : value transformed by blood lead unit (1 umol/l= 20.7 ug/dl) & log (lin = B x 0.3 in common log, B x 0.69 in natural log)

Table 4. Weighted regression coefficient and standard error on the association of blood lead and blood pressure (Fixed Effect Model)

| Blood Pressure | Weighted Regression Coefficient | Weighted Standard Error | 95% Confidence Interval | Test for Homogeneity | |
|----------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|---------|
| | | | | Q | P* |
| Systolic | 0.0008 | 0.0004 | (0.0000, 0.0016) | 37.4359 | p<0.001 |
| Diastolic | -0.0002 | 0.0003 | (-0.0008, 0.0004) | 41.3998 | p<0.001 |

* find out the estimated range of p-value in χ^2 table (degree of freedom=14 & 13)

으로 판단되었다. 이에 랜덤효과모형에 따라 가중평균치와 가중평균치의 95% 신뢰구간을 구한 결과, 수축기 혈압의 경우 가중평균치 0.0047(95% 신뢰구간: -0.0061, 0.0155)로 유의하지 않았고, 이완기 혈압의 경우도 가중평균치 0.0004(95% 신뢰구간: -0.0031, 0.0039)로 유의하지 않았다 (Table 5).

고 찰

납은 여러 경로를 통하여 인체에 노출되기 때문에 그 노출평가를 위해 다양한 생물학적 지표가 이용된다. 이중 미국의 한 연구보고 [23]에 따르면 성인남자 중 혈중 납 농도가 30ug/dl 이상인 경우 92%가 납 노출과 관련된 직업에 종사하는 근로자였음이 밝혀졌다. 이렇듯 납 노출의 생물학적 지표로 혈중 납이 흔히 사용되고 있다. 그러나, 골중 납에 대한 연구도 최근 활발해지고 있지만 특별히 혈압과의 연관성을 보고한 연구가 많지 않아 이 논문에서는 어느 정도 연구결과가 축적되어 있는 혈중 납에 초점을 두었다. 또한 이 연구에서는 납 노출과 혈압간의 연관성의 강도를 알아보기 위해 일반인보다는 직업적 노출의 위험이 있는 경우로 한정해 살펴보고, 질 평가를 통해 납 노출 가능성이 있다고 보고된 모든 직업군을 포괄하였다. 이는 특정 직업군이 일반인보다 상대적으로 연관성의 크기를 증명하기에 용이하기 때문으로 일단 직업적 노출군만을 대상으로 메타분석을 시행한 후 의미있는 결과가 있다면 일반인까지 확대 시행할 수 있겠다. 이 연구에서의 대상자들의 직업적 특성은 납 축전지 제조업 근로자가 3개, 납 제련 및 납 취급자가 4개였으며, 그 외에도 경찰, 버스운전사 및 공무원에 이르기까지 다양하였다.

이 연구결과는 혈중 납이 1 ug/dl 증가할 때 수축기 혈압은 13개의 논문 중 10개의 논문에서 증가함을 보였고, 이완기 혈압은 7개의 논문에서 양의 상관관계를 보였다. 수축기 혈압의 증가 범위는 0.0007에서 4.467 mmHg였고, 두 연구에

Table 5. Weighted regression coefficient and standard error on the association of blood lead and blood pressure (Random Effect Model)

| Blood Pressure | Weighted Regression Coefficient | Weighted Standard Error | 95% Confidence Interval |
|----------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Systolic | 0.0047 | 0.0055 | (-0.0061, 0.0155) |
| Diastolic | 0.0004 | 0.0018 | (-0.0031, 0.0039) |

서 강한 연관성을 보였다. 그러나 나머지 연구는 낮은 연관성을 보고하고 있고, 통계적 유의성이 없었다. 반면, Parkinson 등 [11]은 납 노출에 대한 측정을 근무력, 현재 혈중 납 농도, 현재 ZPP 농도, 누적 노출지표(cumulative blood level) 4가지 방법으로 시행하였으며, 이런 노출에 대한 측정에도 불구하고 혈압과의 상관성은 없었고, 오히려 상관계수는 음의 값이었다. Wu 등 [20]과 Sokas 등 [12]도 음의 상관관계를 보였다. 이완기 혈압의 증가범위는 혈중 납이 1 ug/dl 증가할 때 0.001에서 4mmHg 증가하였고, de Kort 등 [8], Neri 등 [9] 및 Sharp 등 [10]에서 강한 연관성을 보였다. 그러나 Parkinson 등 [11]의 연구를 포함해 6개의 논문에서 이완기 혈압과 상관성이 없었다. 따라서 메타분석을 적용하여 이렇게 상반되게 보고하는 연구결과들을 계량적으로 통합할 필요성을 갖게 되었다.

따라서 이 연구에서는 랜덤효과모형에 따라 가중평균치와 가중평균치의 95% 신뢰구간을 구한 결과, 수축기 혈압의 경우 가중평균치 0.0047(95% 신뢰구간: -0.0061, 0.0155)로 양의 상관관계를 보였으나 통계적으로 유의하지 않았고, 이완기 혈압의 경우도 가중평균치 0.0004(95% 신뢰구간: -0.0031, 0.0039)로 양의 상관관계를 보이나 통계적으로 유의하지 않았다. 그러나 혈중 납 노출기준에 대해서 이 연구의 경우 혈중 납 1ug/dl 변할 때 혈압 변화에 유의성을 발견하지 못하였는데, Schwartz [24]는 혈중 납이 5 mg/dl 감소할 때 혈압이 1.25 mmHg로 유의하게 감소한다고 보고하고 있고, Staessen 등 [22]은 혈중 납이 2배 증가할 때 수축기 혈압이 1mmHg, 이완기 혈압이 0.6 mmHg로 유의하게 증가한다고 보

고하고 있어 결과 해석에 유의할 필요가 있다.

또한 납 노출(노출강도와 노출형태 고려)에 대한 정의 및 측정척도, 대조군 선정, 혈압의 측정방법 및 시기, 고혈압에 대한 다른 환경적 요인 및 위험인자에 대한 통제 등이 일치하지 않아 각 논문마다 방법론적인 문제가 내포되어 있기 때문에 메타분석을 적용하여 연구결과의 통합에 앞서 해석하는데 재고할 필요가 있다.

먼저, 혈중 납과 혈압의 관련성을 보기 위해 가장 중요한 점은 개인별 혈중 납 수준의 파악과 혈압 측정의 정확성이다. 특히 양-반응 관계를 보기 위해서는 연속된 측정값을 파악하여야만 가능하다. 그러나 일부 연구에서는 근무부서의 납 노출 정도에 따라 고노출군과 저노출군으로 나누어 분석하거나, 노출기간으로 나누어 사용하기도 하였는데, 이 경우 노출 지표로서의 타당성의 문제가 제기될 뿐만 아니라 부서별 노출지표의 평균의 이용에 따라 오분류 오류의 발생여지가 높다. 따라서 납 노출지표로서 상대적으로 정확하고 타당한 노출 평가를 위해 객관적인 노출평가가 전제되어야 한다. 이 연구에서는 원자흡광광도법을 이용하여 연속 측정된 논문을 대상으로 하였다. 그러나 보고된 논문의 경우 혈중 납의 단위가 'ug/dl' 과 'umol/l' 로 혼용되고 있어 제시된 유효크기를 단순 통합시 오차가 발생할 우려가 있다. 이에 저자들은 유효크기 산정시 1 umol/l를 20.7 ug/dl로 단위 변환을 시행하여 통일하였다. 또한 보고된 회귀계수 역시 혈중 납을 원대 수치로 회귀식에 투여한 경우와 로그치환한 경우가 혼재되어 있어 유효크기를 단순 통합시 오차가 발생할 수 있기 때문에 이 연구에서는 Staessen 등 [22]이 제시한 바

에 따라 상용로그로 치환하여 회귀계수를 보고한 경우 [16, 18] 0.3을 곱하여 보정하였고, 자연로그로 치환하여 보고[10, 20]한 회귀계수의 경우 0.69를 곱하여 통합유�효크기를 산정하였다.

대조군 선정 방식도 각 연구마다 각각 다르다. Kirkby 등 [13]은 납제련 근로자를 노출군으로 하여 연령, 성, 직업상태와 근무기간을 대응시켜 인구집단에 근거한 대상으로부터 표본을 추출하여 대조군을 구성하였다. Parkinson 등 [11]은 노출군을 축전지 공장의 납 노출 근로자로 한정하고, 대조군을 납, 비소, 용제에 노출된 바 없는 제조공장의 근로자들로 구성하였다. Weiss 등 [15]과 Neri 등 [9]은 대조군을 코호트 안에서 내부 비교를 시행하였고, 나머지 다른 연구들은 내부집단에서 대조군을 선정하였다. 이는 유�효크기 산정 시 큰 영향을 주는 요인으로 판단된다.

혈압에 미치는 많은 혼란 요인은 혈중 납과도 상관성이 있다. 이런 변수는 연령, 비만지수, 흡연, 음주, 인종, 사회경제적 수준 및 영양상태 등이 있다 [23, 25-26]. 대체로 연령과 성 등 일반적 특성은 연구 계획 혹은 분석시 통제되는 추세이다. 그러나 다른 요인은 연구마다 다양하고 그 요인이 혼란 변수로서도 명확하지 않다. 따라서 서로 다른 연구에서 각기 다른 요인들을 통제하기 때문에 보고된 자료로부터 서로 다른 결과를 통합하기란 쉽지 않다. 예컨대 일부 논문의 경우 혈압과 관련된 변수를 통제하면 상관성의 강도가 약화되었고 [18], 이 연구에는 포함되지는 않았지만 일반 인구집단을 대상으로 한 경우 [27-28] 혈중 납과 혈압의 상관성이 혼란변수 통제 후 상관성의 강도가 더 높아진 경우도 있다. de Kort 등 [8]의 논문에서는 혼란변수를 통제한 결과에 대한 보고가 없었다.

특히 대부분의 연구자가 혼란요인으로 공감하는 연령과 성의 경우도 구체적으로 살펴보면, 직장인을 대상으로 할 경우에 한계점이 있을 수 있다. 연령은 인구집단을 대상으로 한 경우 젊은 층에서 더 강한 영향이 있음을 보고하고 있다 [23, 29-30]. 그러나 납 폭로 근로자들을 대상

으로 한 경우 연령 범위의 제한성 때문에 이런 가능성에 대해 검토하기가 어렵다. 단지 회귀분석시 혼란 변수로 보정하고 있을 뿐이다. 성의 경우 Beaver 등 [31]은 혈중 납과 고혈압간의 연관성이 여자와 남자에서 차이가 있음을 보고하였다. 여성을 포함한 대부분의 연구에서 남자와 같이 여자도 똑같은 방향의 연관성을 보이지만 때때로 그 크기의 정도는 다르게 보고하고 있다. 이 연구에서는 5개의 논문에서 여성근로자가 포함되어 있고, 6개의 논문은 남자 근로자만을 대상으로 하고 있다.

앞서 제시된 모든 방법론적인 문제는 두 변수 사이의 관련성을 약화시키는 쪽으로 작용하고 있다. 물론 메타분석의 기법을 관찰연구에 적용하는데 따르는 문제점이 이 연구에서도 제기될 수 있다 [32]. 그러나 관찰연구가 가지는 장점과 가능성이 폐기되지 않는다면 집적되는 관찰연구의 종합과 정리가 필요하게 된다. 이를 위해 엄밀한 적용기준을 마련하여 메타분석을 도입한다면 종설에 의한 기존 연구의 종합방법과 함께 중요한 방법론으로 인정받을 수 있기 때문에 이 연구에서처럼 상기의 고찰을 반영한 계량적 메타분석의 시도와 결과 해석에는 충분한 의의가 있다고 본다 [33-35].

요약 및 결론

이 연구는 납 노출 근로자를 대상으로 혈중 납이 혈압과 어떠한 연관성이 있는가를 알아보기 위해 기존의 연구결과들을 토대로 메타분석을 시행하고자 하였다. 이를 위해 MEDLINE의 주제별 색인(핵심 주제어: Blood Pressure, Blood lead)을 이용하여 1980년 1월부터 2000년 12월까지 영문으로 발표된 연구논문을 검색하여 129편의 논문을 수집하였다. 계량적 메타분석을 시행하기 앞서 질적 메타분석을 시행하여 최종적으로 13편을 선정하였다. 혈중 납 노출 수준과 혈압의 관계를 계량적 메타분석하기 위하여 개별 논문에서 회귀계수, 표준오차, 유의확률이나 95% 신뢰구간 등의 정보를 추출

하였다. MetaKorea를 이용하여 유�효크기의 통합 전에 동질성 검정을 시행한 후 가중평균치와 표준오차를 산정하였다.

각 논문의 연구결과에 대한 동질성 검정을 시행한 결과, 수축기 혈압과 이완기 혈압의 Q값이 각각 37.436(p<0.001), 41.400(p<0.001)으로 이질적이었다. 따라서 랜덤효과모형에 따라 가중평균치와 가중평균치의 95% 신뢰구간을 구한 결과, 수축기 혈압의 경우 가중평균치 0.0047(95% 신뢰구간: -0.0061, 0.0155)로 유의하지 않았고, 이완기 혈압의 경우도 가중평균치 0.0004(95% 신뢰구간: -0.0031, 0.0039)으로 유의하지 않았다.

결론적으로 만성적으로 납에 노출되는 근로자의 혈중 납과 혈압은 통계적으로 유의하지 않았다. 하지만, 이 연구의 대상 논문이 혈중 납에 대한 유�효크기를 산정할 수 있는 논문으로 한정하였기 때문에 편의가 발생할 수 있고, 혈중 납 노출기준에 대한 정의와 혈압에 영향을 줄 수 있는 요인의 부적절한 통제 등으로 인과성을 밝히는데 여러 한계를 노정하고 있다.

참고문헌

1. Staessen JA, Lauwerys RR, Buchets JP, Bulpitt CJ, Rondia D, et al. Renal function is inversely correlated with lead exposure. *N Engl J Med* 1992; 327: 151-156
2. Sandstead HH, Michelakis AM, Temple TE. Lead intoxication. Its effects on the renin-aldosterone response to sodium deprivation. *Arch Environ Health* 1970; 20: 356-363
3. Roels HA, Lauwerys RR, Buchets JP, Bernard AM, Lijen P, et al. Urinary kallikrein activity in workers exposed to cadmium, lead, or mercury vapour. *Br J Ind Med* 1990; 47: 331-337
4. Goldstein GW, Ar D. Lead activates calmodulin sensitive processes. *Life Sci* 1983; 33: 1001-1006
5. Moreau T, Hannaert P, Orssaud G, Huel G, Garay RP, et al. Influence of membrane sodium transport upon the relation between blood lead and blood pressure in general male population. *Environ Health Perspect* 1988; 78: 47-51
6. Iannaccone A, Carnignani M, Boscolo P. Neurogenic and humoral mechanisms in

- arterial hypertension of chronically lead exposure rats. *Med Lav* 1981; 1: 13-21
7. Boscolo P, Carmignani M. Neurohumoral blood pressure regulation in lead exposure. *Environ Health Perspect* 1988; 78: 101-106
 8. de Kort WLAM, Verschoor MA, Wibowo AAE, Hemmen JJV. Occupational exposure to lead and blood pressure: A study in 105 workers. *Am J Ind Med* 1987; 11: 145-156
 9. Neri LC, Hewitt D, Orser B. Blood lead and blood pressure: Analysis of cross-sectional and longitudinal data from Canada. *Environ Health Perspect* 1988; 78: 123-126
 10. Sharp DS, Osterloh J, Becker CE, Bernard B, Smith AH, et al. Blood pressure and blood lead concentration in bus drivers. *Environ Health Perspect* 1988; 78: 131-137
 11. Parkinson DK, Hodgson MJ, Bromet E, Connell MM. Occupational lead exposure and blood pressure. *Br J Ind Med* 1987; 44: 744-748
 12. Sokas RK, Simmens S, Sophar K, Welch LS, Liziewski T. Lead levels in Maryland construction workers. *Am J Ind Med* 1997; 31: 188-194
 13. Kirkby H, Gyntelberg F. Blood pressure and other cardiovascular risk factors of long term exposure to lead. *Scand J Work Environ Health* 1985; 11:15-19
 14. Orssaud G, Claude JR, Morreau T, Lellouch J, Juguet B, Festy B. Blood lead concentration and blood pressure. *Br Med J* 1985; 290: 244
 15. Weiss ST, Munoz A, Stein A, Sparrow D, Speizer FE. The relationship of blood lead to blood pressure in a longitudinal study of working men. *Am J Epidemiol* 1986; 123(5) 800-808
 16. Staessen J, Yeoman WB, Fletcher AE, Markowe HLJ, Marmot MG, et al. Blood lead concentration, renal function, and blood pressure in London civil servants. *Br J Ind Med* 1990; 47: 442-447
 17. Maheswaran R, Gill JS, Beevers G. Blood pressure and industrial lead exposure. *Am J Epidemiol* 1993; 137(6): 645-653
 18. Wolf C, Wallnofer A, Waldhor T, Vutuc C, Meisinger V, et al. Effects of lead on blood pressure in occupationally nonexposed men. *Am J Ind Med* 1995; 27: 897-903
 19. Navah U, Froom P, Kristal-Boneh E, Moschovitch B, Ribak J. Relationship of blood lead levels to blood pressure in battery workers. *Arch Environ Health* 1996; 51(4): 324-328
 20. Wu TN, Shen CY, Ko KN, Guu CF, Gau HJ, et al. Occupational lead exposure and blood pressure. *Int J Epidemiol* 1996;25(4): 791-796
 21. Kim CB, Han KJ. Development of a meta-analytic automation system in internet web:MetaKorea (<http://www.metakorea.or.kr/>). 2nd Research Proposal of '98 Good Health R & D Project. 2000 (Korean)
 22. Staessen JA, Bulpitt CJ, Fagard R, Lauwerys RR, Roels H, et al. Hypertension caused by low-level lead exposure: myth or fact? *J Cardiovascular Risk* 1994; 1: 87-97
 23. Hertz-Picciotto I, Croft J. Review of the relation between blood lead and blood pressure. *Epidemiol Review* 1993; 15(2): 352-373
 24. Schwartz J. Lead, blood pressure, and cardiovascular disease in men. *Arch Environ Health* 1995; 50(1): 31-37
 25. Halan WR. The relationship of blood lead levels of blood pressure in the US population. *Environ Health Perspect* 1988; 78: 9-13
 26. Sharp DS, Benowitz NL, Osterloh JD, Becker CE, Smith AH, et al. Influence of race tobacco use and caffeine use on the relation between blood pressure and blood lead concentration. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 845-854
 27. Pirkle JL, Schwartz J, Landis JR. The relationship between blood lead levels and blood pressure and its cardiovascular risk implications. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 246-258
 28. Pocock SJ, Shaper AG, Ashby D. The relationship between blood lead, blood pressure, stroke, and heart attacks in middle aged British men. *Environ Health Perspect* 1988; 78: 23-30
 29. Halan WR, Landis JR, Schmouder RL. blood lead and blood pressure: relationship in the adolescent and adult US population. *JAMA* 1985; 253: 530-534
 30. Schwartz J. The relationship between blood lead and blood pressure in the NHANES II surveys. *Environ Health Perspect* 1988; 78: 15-22
 31. Beevers DG, Erskine E, Robertson M. Blood lead and hypertension. *Lancet* 1976; 2: 1-3
 32. Shapiro S. Meta-analysis/Shmeta-analysis. *Am J Epidemiol* 1994; 9(1): 771-8.
 33. Greenland S. Can meta-analysis be salvaged? *Am J Epidemiol* 1994; 140(9): 783-787.
 34. Petitti DB. Of babies and bathwater. *Am J Epidemiol* 1994; 140(9): 779-782.
 35. Kim CB, Koh SB, Kim JY, Cha BS, Choi HR, et al. A meta-analysis on the association between chronic noise exposure and blood pressure. *Korean J Prev Med* 2000; 33(3): 343-348 (Korean)