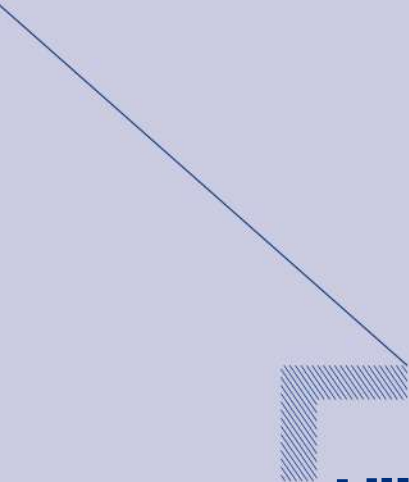




내분비교란물질 관리를 위한 정책개발 기획연구

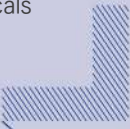


Policy study for the management of endocrine disrupting chemicals



내분비교란물질 관리를 위한 정책개발 기획연구

Policy study for the management of endocrine disrupting chemicals



연구위원장

박경수 한국과학기술한림원 정회원, 서울대학교 교수

연구위원

김민주 분당서울대학교병원 교수

문민경 서울대학교 교수

문신제 한림대학교 교수

박영주 서울대학교 교수

송민호 한국과학기술한림원 정회원, 한국과학기술원 교수

최경호 서울대학교 교수

요약문 Summary

1. 연구의 배경 및 필요성

- 현대 사회에서 사용하는 화학물질의 종류와 양이 늘어나면서 생체 내 호르몬 작용을 방해할 수 있는 내분비교란물질의 사용도 증가하고 있음.
- 바이오모니터링 연구에 따르면 소변과 혈청 등의 생체시료에서 내분비교란물질을 측정하였을 때 우리나라 국민 대부분이 내분비교란물질에 노출되어 있고 다른 나라와 비교 시 노출 수준이 낮지 않음.
- 지금까지 여러 역학 연구를 통해 다수의 화학물질이 내분비대사질환의 발생과 관련이 있음이 보고된바, 최근 비만, 당뇨병과 같은 내분비대사질환의 발생 증가가 이와 관련되어 있을 수 있음.
- 내분비교란물질에 의해 증가하는 건강피해와 사회적 비용을 줄이기 위해 내분비교란물질 전반에 대한 체계적 관리가 필요함.

2. 내분비교란물질 관련 정책과 연구 현황

- 우리나라의 경우 「화학물질의 등록 및 평가 등에 관한 법률」에서 암, 돌연변이, 생식능력 이상뿐만 아니라 내분비계 장애를 일으키거나 일으킬 우려가 있는 물질을 중점관리물질에 포함할 수 있음을 명시하고 있음. 2022년 환경부는 중점관리물질에 내분비교란물질을 추가하여 현재 17종의 내분비교란물질이 중점관리물질에 포함되어 있음.
- 유럽의 경우 신화학물질관리제도(Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemical, REACH)에서 내분비계 장애가 있는 물질을 고위험성 우려물질(Substance of Very High Concern, SVHC)로 지정할 수 있음을 명시하고 있음. 2023년 현재 고위험성 우려물질 중 112종이 내분비교란물질임. 또한, 미국과 일본도 내분비교란물질에 대한 스크리닝 프로그램에 대한 법적 제도를 갖추고 있음.
- 우리나라의 경우 환경부에서 「화학물질의 등록 및 평가 등에 관한 법률」에 따라 지정한 화학물질에 대한 시험방법이 있고, 이 중 10종은 내분비계 교란 영향을 평가할 수 있는 시험방법임. OECD에서 제정한 화학물질에 대한 시험방법 중에서도 12종이 내분비계 교란 영향을 평가할 수 있는 시험방법임. 하지만 이러한 시험방법은 대부분 성호르몬, 일부 갑상선호르몬 영향을 평가하는 데에만 국한되어 있음.

내분비교란물질 관리를 위한 정책개발 기획연구

Policy study for the management of endocrine disrupting chemicals

- 화학물질의 노출 수준과 건강 영향을 살펴보기 위한 국가 수준의 대규모 바이오모니터링 연구들이 있으며 국민환경보건기초조사 연구가 대표적임. 그러나 미국 National Health and Nutrition Examination Survey(NHANES), 캐나다 Canadian Health Measures Survey(CHMS) 등 다른 나라의 바이오모니터링 연구에 비해 측정하는 화학물질의 수가 적고, 내분비대사질환을 확인할 수 있는 임상검사가 적으며 보건 의료 데이터베이스와의 연계가 되는 않는 문제점이 있음.

3. 내분비교란물질 관리에 대한 정책 제언

- 화학물질의 내분비 교란 영향을 확인하기 위해서는 국가 바이오모니터링 연구를 개선하여 측정하는 화학물질의 수와 종류를 늘리고 다변화하는 것이 필요함. 화학물질의 내분비대사질환에 대한 영향을 확인하기 위하여 임상검사 항목을 확대하고, 가능하다면 건강보험공단이나 건강보험심사평가원의 보건 정보와 연계할 수 있는 방안을 제안함. 현재 대부분의 바이오모니터링 조사 사업은 매년 대상자가 변경됨. 동일한 일부 대상자를 추적하는 전향적 코호트 조사가 필요함.
- 내분비교란물질을 관리하고 규제하기 위해서는 우선 화학물질의 내분비 교란 영향을 평가할 수 있는 시험법을 마련해야 함. 또한 기존의 역학 연구를 체계적으로 고찰하여 내분비교란물질의 건강 영향 근거를 확립하려는 노력이 필요함.
- 내분비교란물질을 효과적으로 관리하고 규제하기 위해서는 법적 수단이 필요함. 최근 환경부에서 중점관리물질에 내분비교란물질을 포함하였으나 다른 화학물질을 관리하는 법과 부서에서도 내분비교란물질에 대한 규제를 만들어야 함. 나아가 내분비교란물질을 통합적으로 관리할 수 있는 정부 부처가 필요함.
- 국민들의 환경보건 문해력(environmental health literacy)을 향상시켜야 함. 내분비교란물질의 건강 영향에 대한 사회적 인식 수준을 향상시키기 위한 교육이나 홍보가 필요함. 또한 내분비교란물질 노출을 줄이는 방안을 마련하고 전달할 필요가 있음. 이를 통해 국민의 건강 행동을 개선할 수 있음.

목차

Ⅰ 서론	12
Ⅱ 화학물질과 내분비교란물질	
1. 화학물질 사용 현황	16
2. 내분비교란물질의 역사	18
3. 내분비교란물질의 정의 및 종류	21
Ⅲ 인체 노출 현황	
1. 내분비교란물질의 노출 평가	30
2. 내분비교란물질의 노출 수준	31
Ⅳ 화학물질에 의한 내분비 교란 기전	
1. 내분비교란물질의 작용 기전	38
2. 내분비교란물질 작용 기전에 따른 핵심 특성 구분과 이의 적용	43
Ⅴ 내분비교란물질의 건강 영향	
1. 내분비대사질환의 증가	48
2. 내분비교란물질과 건강 영향	50
3. 화학물질에 의한 내분비교란의 역학적 근거	51
4. 내분비교란물질 관련 사회적 비용	57
Ⅵ 법률과 규제 현황	
1. 내분비교란물질 관련 법률과 규제	70
2. 내분비교란물질 관련 규제에 대한 동향과 전망	75

내분비교란물질 관리를 위한 정책개발 기획연구

Policy study for the management of endocrine disrupting chemicals

VII 독성과 안전성 평가기술

- | | |
|-------------------------|----|
| 1. 내분비계 교란 영향 평가체계 | 80 |
| 2. 내분비계 교란 영향 평가체계의 제한점 | 82 |

VIII 내분비교란물질 관련 연구 및 관리사업의 현황

- | | |
|-----------------------------|----|
| 1. 내분비교란물질 관련 바이오모니터링 연구 현황 | 86 |
| 2. 국가 바이오모니터링 연구 활용 현황 | 94 |
| 3. 내분비교란물질 관련 국가 과제 현황 | 96 |
| 4. 국내 바이오모니터링 연구의 제한점 | 96 |

IX 내분비교란물질에 대한 정책 제언

- | | |
|---|-----|
| 1. 대규모 바이오모니터링 코호트 연구 | 100 |
| 2. 내분비교란물질의 관리와 규제의 과학적 근거 확립 | 101 |
| 3. 내분비교란물질의 관리 및 규제 | 102 |
| 4. 국민의 환경보건 문해력(environmental health literacy) 향상 | 103 |

- | | |
|-----------------------------------|-----|
| 부 록 화학물질에 의한 내분비교란의 역학적 근거 | 106 |
| 보고서 요약 자료 | 179 |

목차

표목차

〈표 2.1〉 대표적인 내분비교란물질	22
〈표 2.2〉 노출원에 따른 내분비교란물질	26
〈표 3.1〉 생체시료별 분석 가능한 내분비교란물질	30
〈표 3.2〉 내분비교란물질 기하 평균 농도	32
〈표 3.3〉 국내와 해외 내분비교란물질의 노출 수준 비교	34
〈표 3.4〉 우리나라와 대만의 프탈레이트 노출 수준 비교	35
〈표 4.1〉 시상하부-뇌하수체-표적장기 축에 의해 조절되는 호르몬	39
〈표 4.2〉 내분비교란물질의 10가지 핵심 특성(key characteristics)	43
〈표 5.1〉 내분비교란물질의 사회적 비용을 추정한 연구 목록	58
〈표 6.1〉 국내 화학물질 관련 법률	70
〈표 7.1〉 OECD 화학물질 시험을 위한 지침 중 내분비교란 관련 시험법 요약	80
〈표 7.2〉 한국 화학물질의 시험방법에 관한 규정 중 내분비교란 관련 시험법 요약	81
〈표 8.1〉 국내 바이오모니터링 연구	86
〈표 8.2〉 국민환경보건기초조사연구	87
〈표 8.3〉 국민건강영양조사	88
〈표 8.4〉 영유아 및 어린이 대상 국내 바이오모니터링 연구	89
〈표 8.5〉 해외 바이오모니터링 연구	90
〈표 8.6〉 국내외 바이오모니터링 연구 비교	94

그림목차

〈그림 2.1〉 화학물질 유통량과 배출량	17
〈그림 2.2〉 주요 내분비계 장애 추정물질 유통량	17
〈그림 2.3〉 세계 화학물질 매출액	18
〈그림 2.4〉 내분비교란물질 관련 사건들	19
〈그림 2.5〉 내분비교란물질의 노출 경로	25
〈그림 3.1〉 국민환경보건기초조사에서 비스페놀류 노출 수준 변화	33

내분비교란물질 관리를 위한 정책개발 기획연구

Policy study for the management of endocrine disrupting chemicals

〈그림 3.2〉 국민환경보건기초조사에서 프탈레이트류 노출 수준 변화	33
〈그림 3.3〉 세계 프탈레이트 노출 수준과 대사체 종류	35
〈그림 4.1〉 내분비교란물질이 갑상선호르몬 항상성에 미치는 기전	39
〈그림 4.2〉 내분비교란물질의 작용 기전	39
〈그림 4.3〉 다양한 내분비교란물질의 세포 내 상호 작용	40
〈그림 4.4〉 다양한 내분비교란물질이 당뇨병의 발생에 미치는 다양한 상호 작용	41
〈그림 4.5〉 내분비교란물질이 비만, 당뇨병, 심혈관질환의 발생에 미치는 상호 작용	42
〈그림 5.1〉 대표적인 내분비대사질환의 국내 유병률 변화 추이	49
〈그림 5.2〉 우리나라 합계출산율과 난임자 수 변화 추이	49
〈그림 5.3〉 우리나라 자궁내막증과 성조숙증 유병률 변화 추이	50
〈그림 5.4〉 내분비교란물질이 인체에 미치는 영향	51
〈그림 6.1〉 현행 유독물질 관리의 개선을 위한 분류 및 관리체계 개선안	75
〈그림 7.1〉 다중 화학물질 복합 노출 평가	83
〈그림 8.1〉 국민환경보건기초조사를 이용한 논문 현황	95
〈그림 8.2〉 화학물질 노출 정보와 건강 정보와의 연계	97

내분비교란물질 관리를 위한 정책개발 기획연구

Policy study for the management of endocrine disrupting chemicals



I

서론

I 서론

박경수, 최경호

현대 사회에서 화학물질은 없어서는 안 될 중요한 요소 중 하나이다. 사람들은 더 편리한 생활을 위해 보다 많은 화학물질을 개발하고, 사용하고 있다. 그러나 화학물질은 물, 공기, 토양과 같은 환경을 오염시키고 사람들의 건강을 위협하고 있다. 이에 따라 화학물질이 건강에 위해를 가하는 독성이 있는지에 대해 평가하게 되었다. 주로 화학물질이 암이나 돌연변이를 일으키는지, 생식독성이 있는지를 확인하고 규제하였다. 최근에는 이와 같은 독성뿐만 아니라 비만, 당뇨병, 갑상선호르몬 이상, 성호르몬 이상과 같은 내분비계 장애를 일으키는지에 관한 관심이 고조되고 있다. 이에 따라 내분비계 장애를 유발하는 화학물질을 내분비교란물질로 분류하고 관리하고자 하는 노력이 꾸준히 이어지고 있다.

내분비교란물질(Endocrine Disrupting Chemicals, EDCs)은 내분비계의 항상성을 교란하고 기능을 변화시켜 개인과 후손 및 집단에 부정적인 건강 영향을 초래할 수 있는 외인성 물질(또는 혼합물)이다. 국내에서는 ‘환경호르몬’으로 많이 알려져 있다. 내분비교란물질은 생식, 발달, 지능뿐 아니라 다양한 대사성 질환에도 영향을 주기 때문에 인류의 건강에 심각한 위협으로 대두되고 있다. 우리나라에서도 일부 학계 및 언론의 문제 제기 등으로 인해 내분비교란물질에 대한 사회적·학문적·정책적 관심이 꾸준히 증가해왔다.

내분비교란물질의 건강 피해와 사회적 비용에 관한 연구가 광범위하게 수행됨에 따라, 선진국을 중심으로 일부 내분비교란물질에 대해 보다 엄격한 기준이 적용되고 있다. 예를 들면 최근 유럽 식품안전청은 축적된 근거를 바탕으로 비스페놀 A(bisphenol A, BPA)의 일일허용량 권고 수준을 비약적으로 낮춘 바 있다. 또한 주요 내분비교란물질에 대한 취급 제한 권고 및 규제 조치가 시행되고 있다. 하지만 내분비교란물질 전반에 대한 체계적인 관리는 미흡한 실정이다. 이는 적절한 안전성 평가 기법의 부재, 역학적 연구의 제한점 등 과학적 한계와 국내외 이해당사자의 소통 부족 등에 기인한다.

내분비교란물질로 인해 점증하는 건강 피해와 사회적 비용을 줄이기 위해서는 역학, 독성학적 연구 및 실태조사는 물론 다부처 정책 공조와 국제적인 협업 등이 필요하다. 내분비교란물질에 대한 안전성 평가 및 건강 영향 감시 등을 위해 현재의 기반 및 예상되는 국내외 환경변화와 방향성을 점검하고, 향후 적절한 관리를 위해 필요한 정책적 접근 방향을 모색해야 한다.

이러한 점에서 본 연구는 현재까지 알려진 내분비교란물질의 노출 현황과 건강 영향을 살펴보고, 내분비교란물질에 대한 규제가 어떻게 이루어지고 있는지를 살펴보고자 한다. 이후 화학물질의 내분비 교란 영향을 확인하기 위한 시험법과 바이오모니터링 연구의 현재 상황을 살펴보았으며, 향후 우리나라의 내분비교란물질에 대한 관리와 규제가 나아가야 할 방향을 도출하고자 노력하였다.

내분비교란물질 관리를 위한 정책개발 기획연구

Policy study for the management of endocrine disrupting chemicals



II

화학물질과 내분비교란물질

- 01. 화학물질 사용 현황
- 02. 내분비교란물질의 역사
- 03. 내분비교란물질의 정의 및 종류

II

화학물질과 내분비교란물질

김민주, 문민경

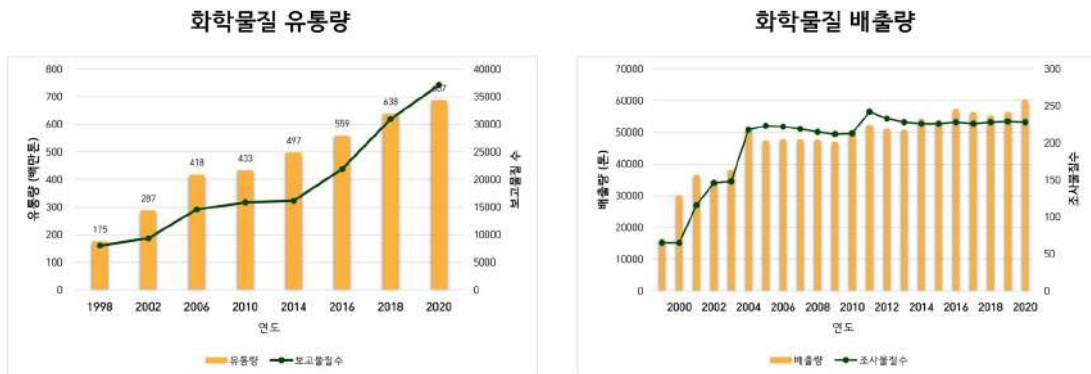
01 | 화학물질 사용 현황

화학물질의 사용량이 점차 늘어나면서 이로 인한 건강 영향 및 유해성에 대한 우려가 증가하고 있다. 2020년 약 10만 개 정도의 화학물질이 유통되고 있는데, 이 중 2만 개 이상은 연 1톤 이상이 유통되며, 5천 개 이상은 연 100톤 이상 유통되는 것으로 보고되고 있다(European Environmental Agency, 2019). 다수의 화학물질이 건강 영향이나 유해성이 제대로 밝혀지지 않은 채 유통되고 있고, 이 중에는 생체 내에서 호르몬 작용을 방해하는 내분비교란물질이 포함되어 있다. 대표적인 내분비교란물질로는 페놀(phenol), 프탈레이트(phthalate), 파라벤(paraben), 잔류성유기오염물질(persistent organic pollutants, POPs) 등이 있다. 이러한 내분비교란 물질은 살충제, 아동용 제품, 산업용 용매 또는 윤활유 및 관련 제품, 전자제품, 건축자재, 개인 관리 제품, 의료용 튜브, 항균제, 섬유, 의류 등 다양한 생활제품에 포함되어 있어 광범위하게 사람들에게 노출된다.

가. 국내 화학물질 사용량

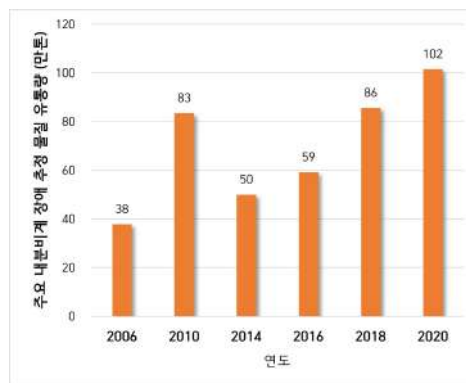
우리나라에서 사용되는 화학물질의 양은 지속적으로 증가하고 있다. 환경부에서 「화학물질관리법」에 따라 2년마다 화학물질 유통량에 대한 조사 결과를 발표하고 있는데 지속적으로 유통되는 화학물질의 종류와 양이 증가하고 있다(그림 2.1). 2020년 조사 결과에 따르면 3.7만 개 화학물질이 연간 6백만 톤 유통되고 있고 이는 2010년과 비교하여 59% 증가한 양이다. 즉 우리나라 국민에게 노출되는 화학물질의 종류가 점점 더 다양해지고, 양이 늘어나고 있음을 의미한다. 화학물질 유통량이 늘어나면서 화학물질 배출량도 늘어나고 있다(그림 2.1).

<그림 2.1> 주요화학물질 유통량과 배출량



환경부에서는 “사람의 내분비계 장애를 일으키거나 일으킬 우려가 있는 화학물질”을 내분비계 장애 추정 중점관리물질로 정하고, 주요 내분비계 장애 추정물질 유통량 자료를 별도로 보고하고 있는데, 화학물질 유통량과 마찬가지로 점차 증가하고 있다(그림 2.2).

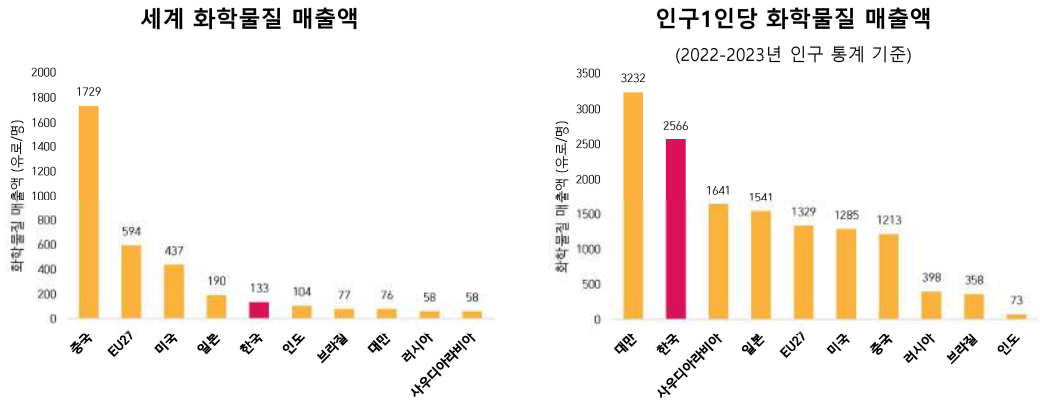
<그림 2.2> 주요 내분비계 장애 추정물질 유통량(환경부, 2020b)



나. 해외 화학물질 사용량

전 세계적으로도 화학물질의 유통과 거래는 증가하고 있다. 유럽화학산업협회(Cefic)의 2023년도 보고에 따르면 2021년 세계 화학물질 매출액은 4조 260억 유로(5,714조 원)로 2011년과 비교하면 48%가 증가한 규모이다(그림 2.3). 가장 많은 매출을 차지하는 나라는 중국이고, 다음으로 유럽, 미국, 일본에 이어 한국이 5번째 나라이다. 인구 1인당 화학물질 매출액을 비교하면 한국의 순위가 대만 다음으로 높고, 이는 미국이나 유럽에 비해 두 배 높은 수준이다(그림 2.3). 화학물질 사용량은 우리나라뿐만 아니라 세계적으로도 증가하고 있고, 내분비계관물질 사용량도 함께 늘어나고 있을 것으로 추정된다.

<그림 2.3> 세계 화학물질 매출액



02 내분비교란물질의 역사

1962년 레이첼 카슨(Rachel Carson)은 그녀의 저서 ‘침묵의 봄’에서 살충제 DDT가 생태계의 먹이사슬을 통해 생명체에 축적되면서 환경에 피해를 끼칠 수 있음을 경고하였다(Rachel, 1962). 이는 미국에서 환경보호청(Environmental Protection Agency, EPA)이 설립되는 계기를 만들었다.

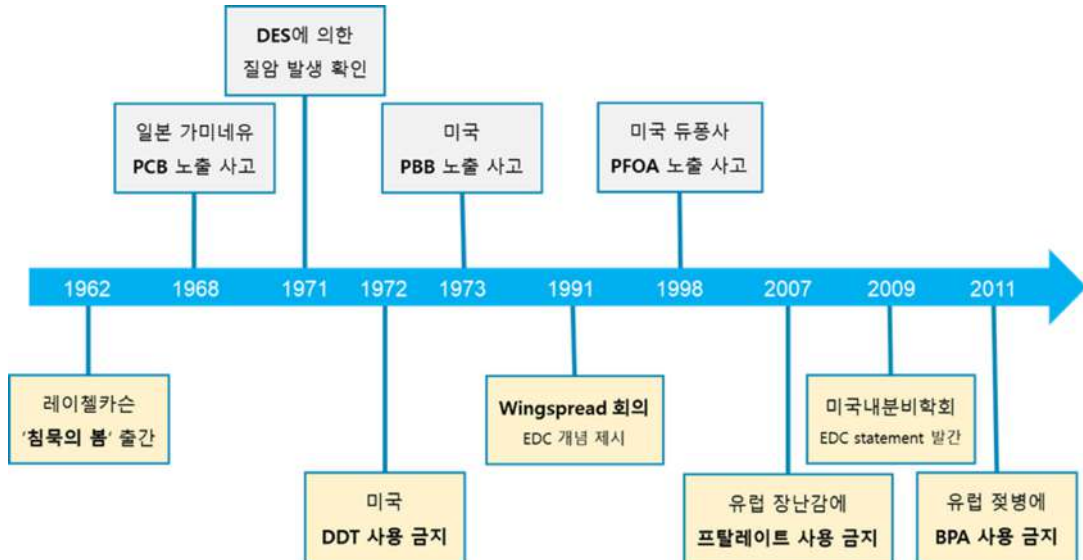
임신험병증을 예방하기 위하여 1970년대에 사용되었던 합성 여성호르몬(estrogen, 에스트로젠)인 diethylstilbestrol(DES)에 태아기에 노출된 여성에게 질암 발생이 증가할 뿐 아니라 불임, 자연유산, 조산, 사산, 자궁외임신, 전자간증 등 임신 관련 부작용, 조기폐경, 자궁경부신생물 및 유방암의 발생 위험이 알려졌고, 에스트로젠 활성을 갖는 환경오염물질의 위험성에 대한 연구가 이어졌다. 비슷한 시기 일본의 가네미(カネミ) 지방에서는 polychlorinated biphenyls(PCBs) 노출 사고가 발생하였고, 미국에서는 polybrominated biphenyls(PBBs) 노출 사고가 발생하여 화학물질에 대한 연구가 더욱 활발해지게 되었다.

내분비교란물질 연구의 가장 중요한 시점은 1991년 ‘Wingspread 회의’라고 평가된다. Wingspread 회의에서 내분비교란물질은 낮은 농도의 노출이 중요하고, 특히 노출에 취약한 시기로 태아가 중요하며 내분비교란물질로 인한 돌연변이나 암 발생뿐만 아니라 기형이나 기능적 결함도 중요하다는 개념을 분명히 하였다. 또한 내분비교란물질을 규제하기 위해 평가 방법 개발과 모니터링이 필요하다고 결론지었다.

그렇지만 실제로 내분비교란물질에 의한 건강상의 위해에 대한 연구가 본격적으로 시작된 것은 20세기 중반부터이다. 비스페놀 A(bisphenol A, BPA)와 프탈레이트(phthalate)의 위해에 대한 연구들은 유럽에서 장난감에 프탈레이트 사용 금지, 유럽과 캐나다에서 어린이 젖병에 BPA 사용 금지와 같은 규제를 이끌어냈다. 또한, 수십 년 동안의 연구결과들을 기반으로 미국 내분비학회(Endocrine Society)와 WHO(World Health Organization), UNEP(United Nations Environment Programme) 등의 기구에서 내분비교란물질로 인한 건강 위협 가능성을 제시하는 공식 보고서를 발표하기도 했다.

대표적인 내분비교란물질 노출 사건들을 살펴보고자 한다(그림 2.4).

<그림 2.4> 내분비교란물질 관련 사건들



가. 유기염소계 농약 사건, Dichlorodiphenyltrichloroethane(DDT)

유기염소계 농약(Organochlorine Pesticides, OCPs) 중 하나인 DDT는 곤충의 이온 채널을 교란해 신경계를 망가뜨리는 방식으로 곤충에 강력한 살충효과를 지니는 물질로 척추동물군인 인간 및 다른 동물과 식물에는 유독성이 없다고 알려져 있다. 제조 공정이 간단하고 생산 비용이 저렴하며, 살충력이 오랫동안 지속되어 바구미, 무당벌레 같은 농경지의 해충, 모기, 이, 파리, 벼룩 등 전염병을 옮기는 가정의 해충을 구제하는 데 유리하였다. 특히 발진티푸스와 말라리아에 대한 놀라운 효과로 제2차 세계대전 당시 수백만 명의 군인과 시민들을 질병에서 구했다. 항생제 개발 전 발진티푸스의 사망률은 70%에 달했는데, 유럽에서 DDT의 대대적인 살포 이후 3주일 만에 유행하던 발진티푸스가 완전히 통제되기도 하였다. 또한 로마 인근의 폰타인(Fontaine) 제도에서는 전역에 DDT 살포 후 역사상 처음으로 말라리아가 박멸되었다. 이에 따라 1955년 세계보건기구 WHO에서는 DDT의 사용을 적극적으로 권장하였고, 이후 말라리아로 인한 사망률이 인구 10만 명당 192명에서 7명으로 감소하는 등 1940년대에만 공식적으로 약 500만 명의 목숨을 구한 그야말로 기적의 물질이었다. 이에 대한 공로로 뮐러(Paul Muller)가 노벨생리의학상을 수상하였다. 하지만 이후 DDT에 노출된 병아리에게 이차 성징이 나타나지 않고, DDT 농도가 높은 흰머리수리의 알은 껍데기가 얇아져 잘 부화하지 않음이 확인되면서 사용이 금지되었다.

나. 가네미유증 사건, Polychlorinated biphenyls(PCBs)

1968년 일본의 가네미 지방에서 여드름 형태의 피부병 환자가 많이 발생하는 문제로 지역 보건소가 역학조사를 시행한 결과, 가네미회사에서 제조·판매하고 있는 식용유를 사용한 음식을 먹은 사람들에게 이러한 질환이 발생함이 알려지게 되었다. 가네미회사가 식용유 제조 시 가열 매체로 사용한 PCBs가 가열 파이프 부식으로 식용유에 들어간 것이 원인으로 당시 환자들의 섭취량은 0.5~2.0g(체중 1kg당 매일 67 μ g)으로 추정되었다. 총 1,068명이 간 장애, 성장지연, 성욕 감퇴, 내분비 장애, 말초신경장애 등의 중독 증상을 보였다고 보고하고 있다. 이에 따라 일본은 1972년부터 PCBs와 같이 자연환경에서 분해되지 않고 인체에 유해한 물질을 특정 화학물질로 규정하고 이를 법률로 규제하기 시작하였다. 우리나라는 1983년부터 PCBs의 사용을 금지하고 있다.

다. 듀폰사(DuPont) 사건, 과불화화합물 PFOA

과불화화합물 PFOA(perfluorooctanoic acid)의 위해성은 1998년 미국 웨스트버지니아 농장주 윌버 테넌트(Wilbur Tennant)가 제기한 소송으로부터 알려지게 되었다. 1984년 듀폰사는 테넌트 가족의 농지 일부를 매수하여 워싱턴 워크스(Washington Works) 공장에서 생산된 PFOA 제조 폐기물 처리 부지로 사용하였다. 이후 테넌트 가족의 농장에서 키우던 300마리의 소가 폐사하였고, 테넌트 부부도 악성 종양을 진단받았다. 이에 테넌트 가족들은 매립지에서 나온(당시 알려지지 않은) 화학물질이 가족의 질병, 야생 동물 및 농장 소들의 사망 원인이라고 주장하며 소송을 제기하였다. 이 소송으로 수질 오염의 영향을 받은 급수에서 PFOA를 제거하는 수처리 기술의 개발 및 PFOA 노출과 질병 사이에 연결고리가 있는지 확인하는 지역사회연구 'C8 Health Project'가 시작되었다(Frisbee et al., 2009). C8 Health Project에 참여한 69,030명의 대규모 대상자에서 측정한 혈청 PFOA 기하평균 농도는 28.2ng/mL(중앙값, 32.91ng/mL)로 NHANES(National Health and Nutrition Examination Survey) 연구에서 나타난 평균값보다 500% 더 높았다. 이를 통해 PFOA와 고콜레스테롤혈증, 갑상선질환, 신장암과 고환암, 임신고혈압, 궤양대장염과의 연관성이 제시되었다.

03 내분비교란물질의 정의 및 종류

가. 내분비교란물질의 정의

내분비교란물질의 개념은 1991년 ‘Wingspread 회의’에서 처음 제시되었다. 이후 미국 환경보호청(EPA)에서는 내분비교란물질을 생체 내 호르몬의 합성, 분비, 운반, 대사, 결합, 작용, 제거 등 호르몬의 어떤 과정이든 간섭하는 외인성 화학물로 정의하였고, 이어 미국 내분비학회에서는 호르몬의 작용을 방해할 수 있는 외인성 화학물질 혹은 화학물질의 혼합물로 정의하고 있다.

초기에는 내분비교란물질의 여성호르몬 교란 특성에 초점을 맞추어, 생식능력 감소나 기형 등에 미치는 영향에 관한 연구가 주로 이루어졌으나(Cano-Nicolau et al., 2016), 내분비교란물질과 관련된 건강상의 문제가 점차 남성호르몬, 갑상선호르몬, 신경계 발달, 악성 종양, 인지기능 저하, 비만 및 당뇨병과 같은 대사질환으로까지 확대되어 왔다. 내분비교란물질은 전통적으로 estrogen receptors(ERs), androgen receptors(ARs), progesterone receptors(PRs), thyroid receptors(TRs), retinoid receptors와 같은 핵수용체를 통해 작용한다고 생각되었으나, 최근까지의 연구 결과들을 보면 보다 광범위한 기전을 통해 작용하는 것으로 생각된다. 따라서 내분비교란물질의 개념은 생활환경 또는 발달단계에서의 노출을 통해 체내 호르몬 혹은 항상성 시스템에 변화를 초래하는 모든 천연 또는 합성화학물로 확대될 필요가 있다.

나. 내분비교란물질의 종류

내분비교란물질로 생각되는 물질의 수는 점점 증가하고 있다. 2018년까지 운영되었던 TEDX(The Endocrine Disruption Exchange) 데이터베이스에 의하면 내분비교란물질로 의심되는 물질의 수는 2011년 881개에서 2018년 1,482개로 증가하였다(Endocrine Disruption Exchange, 2023). 유럽에서 벨기에, 덴마크, 프랑스, 네덜란드, 스웨덴, 스페인이 참여하여 만든 내분비교란물질 목록(Endocrine Disruptor Lists, 2023)에서는 화학물질을 List I, II, III로 구분하여 제시하고 있다. List I은 유럽 연합(European Union, EU) 차원에서 내분비교란물질로 확인된 물질로, 이 목록에는 신화학물질제도(Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemical, REACH), 식물보호제품법(Plant Protection Products Regulation, PPPR) 등에 따라 유럽 연합에서 규제하는 내분비교란에 대한 전체 평가 과정을 거친 물질 108종이 포함되어 있다. List II에는 EU 법률에 따라 내분비교란에 대해 평가 중인 물질, List III에는 내분비교란 특성을 가질 수 있다고 개별 국가 기관에서 제안된 물질들이 포함되어 있다.

〈표 2.1〉에 내분비교란물질로 추정되는 대표적인 물질을 기술하였다. 내분비교란물질 중에는 유기 염소계 농약(OCP), 폴리염화비페닐류(PCBs), 난연제(flame retardants, FRs), 과불화화합물(per- and polyfluoroalkyl substances, PFAS) 등의 환경으로 방출된 후 매우 오랜 기간(수개월~수년 이상) 동안 그대로 남아 있는 잔류성 내분비교란물질 또는 잔류성유기오염물질(persistent organic pollutants, POPs)과, 비스페놀, 프탈레이트, 파라벤과 같이 잔류하지 않는 비잔류성(non-persistent) 내분비교란물질이 있다.

<표 2.1> 대표적인 내분비교란물질

그룹	예
잔류성유기오염물질(Persistent Organic Pollutants, POPs)	
유기염소계 농약 (Organochlorine Pesticides, OCPs)	dichlorodiphenyldichloroethylene(p,p'-DDE), chlorophenothane(p,p'-DDT), lindane(beta-HCH), oxychlordane(oxy-CHL), trans-nonachlor(trans-nona-CHL), hexachlorobenzene(HCB), aldrin, dieldrin, endrin, heptachlor
유기인계 농약 (Organophosphate Pesticides, OPPs)	dichlorovos, parathion, malathion, ethyl p-nitrophenyl phenylphosphorothioate(EPN), diazinon
폴리염화비페닐류 (Polychlorinated Biphenyls, PCBs)	PCB 118, PCB 126, PCB 138, PCB 153, PCB 180
다이옥신류(Dioxins)	2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin(TCDD)
난연제(Flame Retardants, FRs)	polybrominated diphenyl ethers(PBDEs): PBDE 28, PBDE 47, PBDE 99, PBDE 100, PBDE 153 polybrominated biphenyls(PBBs): PBB 153 chlorinated flame retardants(CFRs): dechlorane plus, organophosphorus flame retardants(OPFRs)
과불화화합물 (Per- and Polyfluoroalkyl Substances, PFAS)	perfluorooctanoic acid(PFOA), perfluorooctanesulfonate(PFOS), perfluorononanoic acid(PFNA), perfluorohexanesulfonate(PFHxS), N-ethyl-perfluorooctane sulfonamido acetic acid(N-EtFOSAA), N-methylperfluorooctane sulfonamido acetic acid(N-MeFOSAA)
비잔류성 내분비교란물질	
비스페놀(Bisphenols)	bisphenol A, bisphenol S, bisphenol F
프탈레이트(Phthalates)	diethyl phthalate(DEP), di-n-butyl phthalate(DBP), di-isobutyl phthalate(DIBP), benzylbutyl phthalate(BzBP), di-2-ethylhexyl phthalate(DEHP), di-n-octyl phthalate(DNOP), di-isononyl phthalate(DINP), di-isodecyl phthalate(DIDP)
파라벤(Parabens)	methylparaben, ethylparaben, propylparaben, heptylparaben, benzylparaben

1) 비스페놀류(Bisphenols)

비스페놀 A(BPA)는 주로 폴리카보네이트(polycarbonate) 및 에폭시 수지(epoxy resin)의 원료가 된다. 폴리카보네이트는 열에 강하고 파손되지 않아서 물병, 생수통, 아기 젖병, 식기, 컵, CD, 스포츠용 보호 장비, 치과 치료의 재료, 렌즈 등 다양하게 사용된다. 에폭시 수지도 기계적, 화학적 물성이 아주 뛰어나 토목, 건축, 전기, 도료, 보호도장 등 많은 분야에 쓰이고 있으며 특히 식품이나 캔 음료 내부의 코팅제로 많이 사용된다. BPA는 통조림 식품이나 캔 음료의 플라스틱 라이닝(lining)에서 방출되어 음식과 함께 경구로 흡수되는 것이 가장 흔하지만, 공기나 피부를 통해서도 흡수될 수 있다. BPA는 1988~1994년 미국 성인의 95%, 2003~2004년 미국 아동과 성인의 93%에서 발견되었고, 일반 성인의 혈청 내 약 0.2~1.6ng/mL 농도로 존재함이 보고된 바 있다.

BPA의 건강 위해성에 대한 우려가 커지면서 2008년 캐나다, 2010년 프랑스, 2011년 유럽 연합은 젖병에 BPA 사용을 금지하였고(Cano-Nicolau et al., 2016), 이에 따라 현재 비스페놀 S(BPS) 및 비스페놀 F(BPF)와

같은 대체 물질이 개발되어 사용되고 있다. 하지만 이러한 대체 물질 역시 BPA와 구조적 유사성을 가지며, 내분비교란물질로 작용할 가능성이 있다.

2) 프탈레이트류(Phthalates)

프탈레이트는 플라스틱을 더 유연하고 깨지기 어렵게 만드는 성질이 있어 폴리염화비닐(polyvinyl chloride, PVC)의 가소제로 사용되고 일부는 다른 재료의 용제로 사용되기도 한다. 또한 벽지나 바닥재 등의 건축재, 안료 및 접착제, 세제, 윤활유, 자동차 플라스틱, 플라스틱 의류(비옷), 개인위생 용품(비누, 샴푸, 헤어스프레이, 매니큐어) 등 많은 제품에 사용된다. 폴리염화비닐은 플라스틱 포장 필름 및 시트, 정원용 호스, 풍선 장난감, 혈액 저장 용기, 의료용 튜브와 같은 제품을 만드는 데 사용된다. 프탈레이트는 di-2-ethylhexyl phthalate(DEHP), di-n-butyl phthalate(DBP), di-isobutyl phthalate(DIBP), benzylbutyl phthalate(BzBP), di-n-octyl phthalate(DNOP), di-isononyl phthalate(DINP), di-isodecyl phthalate(DIDP) 등 다양하게 존재하며 각 물질의 물리적·화학적 특성에 차이가 있다.

3) 파라벤류(Parabens)

파라벤류(메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 헵틸, 벤질파라벤)는 p-하이드록시벤조산(p-hydroxybenzoic acid, PHBA)의 알킬 에스테르(alkyl ether)이며, 화장품 등 일반적으로 가장 많이 사용되는 파라벤은 메틸, 프로필 파라벤이다. 파라벤은 주로 화장품, 식품, 약품 등에서 미생물의 성장을 억제하고 보존 기간을 증가시키는 데 이용되는 살균성 보존제로 일반적으로 독성을 갖지 않는 것으로 알려져 광범위하게 사용되고 있다(Frederiksen et al., 2008; Golden et al., 2005). 체내에 흡수되어 p-하이드록시벤조산으로 대사되는데, 빠르게 배설되고 체내 축적이 되지 않아 안전한 것으로 알려졌다(Okamoto et al., 2008). 파라벤의 에스트로겐성에 대한 연구들이 보고되면서 사람에 대한 파라벤류의 안전성 문제가 제기되고 있다(Routledge et al., 1998).

4) 유기염소계 농약(Organochlorine Pesticides, OCPs)

유기염소계 농약류에는 dichlorodiphenyldichloroethylene(p,p'-DDE), chlorophenothane(p,p'-DDT), lindane(beta-HCH), oxychlordane(oxy-CHL), trans-nonachlor(trans-nona-CHL), hexachlorobenzene(HCB) 등이 있으며, 자연환경 속에서 잔류성이 강하고, 다양한 곤충에 저항성이 강하다. 저렴한 가격과 우수한 살충효과를 지니고 있어 1940년대에 도입된 이후 수십 년간 세계적으로 광범위하게 사용되었다. 그러나 이들 중 많은 화합물의 강한 환경적 잔류성과 생태계나 인간의 건강에 미치는 잠재적인 악영향 때문에 1970년대부터 선진국을 중심으로 규제되기 시작하였다(Hong et al., 2012). 다수의 유기염소계 농약류가 미국에서는 더 이상 사용되지 않고 있지만 다른 나라에서는 여전히 사용되고 있다. 수십 년 이상 생산과 사용을 금지했음에도 불구하고, 대부분의 잔류성유기오염물질은 인간뿐만 아니라, 생물적·무생물적 구성 요소에서도 발견되고 있다. 우리나라 역시 이미 1980년대 이후로 제조와 사용이 금지되었으나 높은 잔류성으로 인해 대기, 토양, 퇴적물 및 수계 등 여러 환경 매체에서 상당량이 검출되고 있다.

5) 폴리염화비페닐류(Polychlorinated Biphenyl, PCBs)

폴리염화비페닐류(PCBs)는 biphenyls(C₁₂H₁₀)에 하나 이상의 수소 원자가 염소로 치환된 물질로, 치환된 염소의 수와 위치에 따라 이론적으로 209종의 이성체가 존재한다. 이는 물리·화학적으로 매우 안정되고 전기 절연성이 우수하고 열 안정성이 높아 변압기와 전기 콘덴서(condenser) 등으로 많이 사용되었다(Carpenter, 2006). 또한 PCBs는 냉각성, 화학적 안전성 및 침투성이 좋고 물에 잘 녹지 않아 축전기의 냉각제나 단열재, 윤활유, 가소제 및 도료의 첨가제로 활용도가 높다. 잔류성, 친유성이 높아 생태계 먹이 사슬의 상위 단계일수록 생체 축적 수준이 높는데, 미국 환경보호청(EPA)에 따르면 폴리염화비페닐류가 동물과 인간에게 암을 유발할 가능성이 있어 1980년대에 전 세계적으로 사용이 금지되었다. 일부 PCBs는 다이옥신과 유사한 구조와 독성 작용 기작을 가지고 있다.

6) 다이옥신류(Dioxins)

다이옥신은 두 개의 벤젠고리(benzene ring)에 염소가 여러 개 붙어 있는 화합물로, 산소가 두 개인 다이옥신류와 산소가 한 개인 퓨란류(furans)를 합한 것을 말한다. 폐기물의 불완전연소나 화학물질 제조 과정의 부산물로서 비의도적으로 생성된다. 두 개의 벤젠고리에 붙어 있는 염소의 위치와 수에 따라 다이옥신류는 75종, 퓨란류는 135종이 있다.

7) 난연제(Flame Retardants)

난연제는 연소하기 쉬운 고분자재료에 할로젠(halogen), 인(phosphorus), 질소(nitrogen) 혹은 수산화금속화합물 등의 난연성 부여 효과가 큰 화합물을 첨가함으로써 발화를 늦춰 주고 연소의 확대를 막아주는 물질이다. 유기 할로젠 난연제, 유기 인계 난연제, 무기 난연제 등이 있다. 이 중 유기 할로젠 난연제가 가장 많이 사용되며, 특히 브로민이 가장 많이 사용되는 할로젠계 난연제이다. 브로민계 난연제(Brominated Flame Retardants, BFRs)에는 polybrominated diphenyl ethers(PBDEs), polybrominated biphenyls(PBBs), hexabromocyclododecane(HBCD), tetrabromobisphenol A(TBBPA) 등이 있고, 대부분의 BFR 반감기는 2~29년으로 매우 길다. 2009년 이후 몇 가지 BFR는 잔류성유기오염물질로 분류되어 규제되고 있다. BFR의 건강상 위해로 인해 대체제로 dechlorane plus와 같은 chlorinated flame retardants(CFRs)와 유기인계 난연제 organophosphorus(OPFRs)가 개발되어 사용되고 있다. 유기인계 난연제는 반감기가 4~50일 정도로 BFR보다 짧지만, 이것 역시 대부분의 사람에게서 측정된다.

그중 폴리브로민화디페닐에테르(Polybrominated Diphenyl Ethers, PBDEs)는 브로민계 난연제로 불리며 비페닐기의 수소가 브로민으로 치환되어 형성되며, 'IUPAC 명명법'에 따라 mono-BDE(monobromo diphenyl ether)부터 deca-BDE(decabromo diphenyl ether)까지 10그룹으로 나누어지고, 브로민 원자의 치환수와 위치에 따라 209종의 이성질체가 존재한다(Kang et al., 2010). 일반적으로 사용되는 브로민계 난연제는 비용 대비 난연 효과가 뛰어난 난연제로 전자기기나 주택 재료, ABS 수지나 PS, PBT, PET 및 에폭시 수지 등의 난연제, 가구 비품 등으로 사용되고 있어 산업시설을 비롯하여 가정생활 용품 등 발생원이 매우 다양하다(Shaw & Kannan, 2009; Stubbings & Harrad, 2014).

8) 과불화화합물(Per- and Polyfluoroalkyl Substances, PFAS)

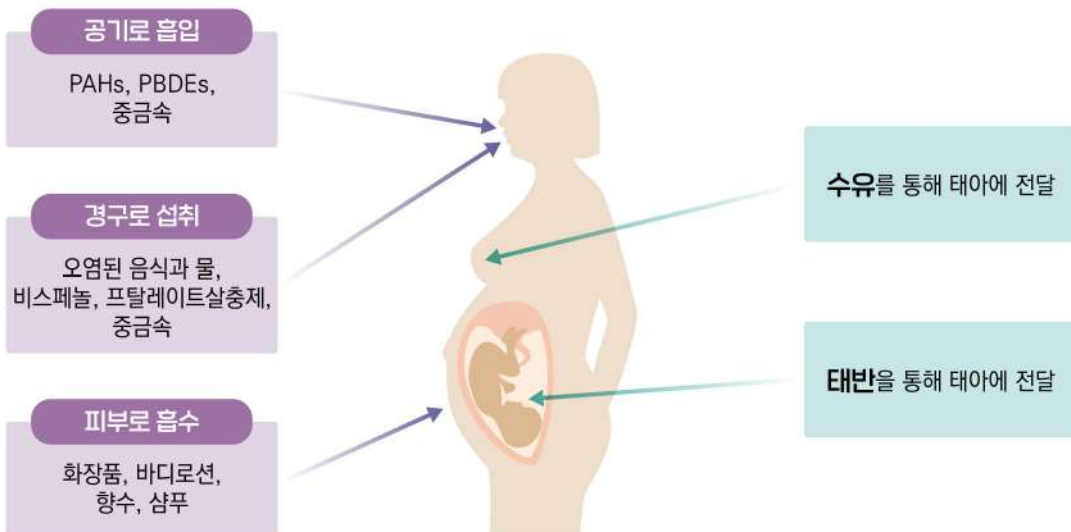
과불화화합물(PFAS)은 1950년대 이후 다양한 소비자 제품에 사용되어 온 4,000개 이상의 화합물로 구성된 화학물질이다. 일반적으로 논스틱(non-stick), 방수, 얼룩 방지 화학물질로 알려져 있고, 테플론(Teflon)과 같은 들러붙지 않는 팬이나 Gore-Tex와 같은 의류에 사용된다. 널리 사용되는 PFAS에는 perfluorooctanoic acid(PFOA)와 perfluorooctane sulfonate(PFOS)가 있다. PFAS의 기본 불소-탄소 결합은 생물학적 시스템 또는 환경에서 잘 분해되지 않기 때문에 PFAS의 체내 반감기는 1.5년에서 21년으로 매우 길고, US NHANES 샘플의 98%에서 검출된다. 2009년과 2016년 스톡홀름 협약에서는 PFOS와 PFOA가 각각 POPs로 등록되었다. 이에 따라 더 짧은 사슬의 과불화화합물 제조로 이어졌지만, 여전히 대다수의 인구에서 PFAS가 측정되고 있다. 캐나다, 미국, 유럽인의 PFOA 평균 혈청 농도는 1.3~5.3ng/mL, PFOS는 3.4~52.0ng/mL로 보고되고 있다. 사람의 경우 식수나 수산물을 통해 노출되는 것으로 알려져 있다.

다. 노출원에 따른 내분비교란물질의 분류

1) 내분비교란물질의 노출 경로

내분비교란물질에 노출되는 경로는 음식이나 물과 함께 경구로 섭취, 공기로 흡입, 피부를 통한 흡수 등이다. 태아의 경우 태반을 통해 노출되고, 아기의 경우 모유 수유를 통해서도 노출될 수 있다.

<그림 2.5> 내분비교란물질의 노출 경로



2) 내분비교란물질의 노출원

내분비교란물질은 우리 생활과 아주 밀접하게 연관되어 있어 살충제부터 개인 위생제품까지 다양한 제품에 비스페놀, 프탈레이트, 폴리염화비페닐, 브로민계 난연제, 과불화화합물 등이 포함되어 있다. 우리가 일상에서 흔히 사용하는 내분비교란물질의 대표적인 노출원을 정리하면 다음과 같다.

<표 2.2> 노출원에 따른 내분비교란물질

노출원	대표적인 내분비교란물질
약물	trenbolone acetate, ethinylestradiol, dexamethasone, levonorgestrel, rosiglitazone
살충제, 제초제	DDT, atrazine, chloropyrifos, 2,4-D glyphosate
어린이 장난감 등 아동용 제품	lead, phthalate, cadmium
플라스틱 물병	BPA, BPS, BPF
가구, 전자제품	PFAS
산업용 용매(solvents)와 윤활유 및 관련 제품	PCBs, dioxin
전자제품, 건축자재	PBDE, PCBs, PFAS, phthalates
화장품, 개인 관리 제품, 의료용 튜브	phthalate, parabens, triclosan, benzophenones
항균제	triclosan
섬유, 의류	PFAS

라. 교란 표적에 따른 내분비교란물질 구분

내분비교란물질은 여성호르몬 등의 작용을 방해하는 것 외에도 여러 기관에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 이들 교란 표적에 따라 내분비교란물질을 구분하기도 하는데 비만과 당뇨병, 비알코올성 지방간 등의 대사 질환의 발생에 관여한다는 연구 결과들을 바탕으로 비만에 관여하는 내분비교란물질을 obesogen이라고 부르며 BPA, diethylstilbestrol(DES), tributyltin(TBT), phthalates, p,p'-DDT, PFOA, PCB가 대표적이다. 마찬가지로 당뇨병 발생에 관여하는 내분비교란물질을 diabetogen이라 부르며 dioxin, PFOS, BPA, TBT 등이 대표적이다. 때로 이 두 가지 효과를 합쳐서 대사교란물질(metabolism disrupting chemical)이라는 용어를 사용하기도 한다. 그 외 심장 질환에 영향을 미치는 cardiovascular disrupter, 갑상선 기능에 영향을 미치는 갑상선교란물질(thyroid disrupting chemical) 등의 용어도 사용된다.



<참고문헌>

- 환경부(2020a). 화학물질 통계조사결과
- 환경부(2020b). 2020년도 화학물질 배출량조사 보고서
- Acree B(2012). Toxicity and Drug Testing, IntechOpen.
- Cano-Nicolau, J., Vaillant, C., Pellegrini, E., Charlier, T. D., Kah, O. & Coumailleau P.(2016). “Estrogenic effects of several bpa analogs in the developing zebrafish brain”, *Frontiers in Neuroscience*, Vol.10, pp. 112.
- Carpenter D. O.(2006). “Polychlorinated biphenyls (PCBs): routes of exposure and effects on human health.” *Rev Environ Health*, Vol.21, pp. 1-23.
- Cefic(European Chemical Industry Council)(2023). The European Chemical Industry Facts and Figures 2023.
- European Environment Agency(2019). The European environment - state and outlook 2020. Luxembourg: Publications Office of the European Union.
- Frisbee, S. J., Brooks, A.P., Maher, A., Flensburg, P., Arnold, S., Fletcher, T., Steenland, K., Shankar, A., Knox, S.S., Pollard, C., Halverson, J.A., Vieira, V.M., Jin, C., Leyden, K.M. & Ducatman, A.M.(2009). “The C8 health project: design, methods, and participants”, *Environmental Health Perspectives*, Vol.117, pp. 1873-1982.
- Frederiksen, H., Taxvig, C., Hass, U., Vinggaard, A. M. & Nøllemann, C.(2008). “Higher levels of ethyl paraben and butyl paraben in rat amniotic fluid than in maternal plasma after subcutaneous administration”, *Toxicol Sci*, Vol.106, pp. 376-383.
- Golden, R., Gandy, J. & Vollmer, G.(2005). “A review of the endocrine activity of parabens and implications for potential risks to human health”, *Crit Rev Toxicol*, Vol.35, pp. 435-458.
- Hong, N. S., Kim K. S., Lee I. K., Lind P. M., Lind L., Jacobs, D. R. & Lee, D. H.(2012). “The association between obesity and mortality in the elderly differs by serum concentrations of persistent organic pollutants: a possible explanation for the obesity paradox”, *Int J Obes (Lond)*, Vol.36, pp. 1170-1175.
- Kang, C. S., Lee, J. H., Kim, S. K., Lee, K. T., Lee, J. S., Park, P. S., Yun, S. H., Kannan, K., Yoo, Y. W., Ha, J. Y. & Lee, S. W.(2010). “Polybrominated diphenyl ethers and synthetic musks in umbilical cord serum, maternal serum, and breast milk from Seoul, South Korea”, *Chemosphere*, Vol.80, pp. 116-122.

- Okamoto, Y., Hayashi, T., Matsunami, S., Ueda, K. & Kojima, N.(2008).
“Combined activation of methyl paraben by light irradiation and esterase
metabolism toward oxidative DNA damage”, Chem Res Toxicol, Vol.21,
pp. 1594-1599.
- Rachel C.(1962). Silent Spring. Boston: Houghton Mifflin.
- Routledge, E. J., Parker, J., Odum, J., Ashby, J. & Sumpter, J. P.(1998). “Some
alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic”, Toxicol
Appl Pharmacol, Vol.153, pp. 12-19.
- Shaw, S. D. & Kannan, K.(2009). “Polybrominated diphenyl ethers in marine
ecosystems of the American continents: foresight from current
knowledge”, Rev Environ Health, Vol.24, pp. 157-229.
- Stubbings, W. A. & Harrad, S.(2014). “Extent and mechanisms of brominated
flame retardant emissions from waste soft furnishings and fabrics: A
critical review”, Environ Int, Vol.71, pp. 164-175.
- The Endocrine Disruption Exchange(2023). TEDX list of potential endocrine
disruptors, cited 2023 JUL 01, <https://endocrinedisruption.org/>
- Endocrine Disruptor Lists(2023). The ED Lists, cited 2023 JUL 01,
<https://edlists.org/the-ed-lists>



III

인체 노출 현황

- 01. 내분비교란물질의 노출 평가
- 02. 내분비교란물질의 노출 수준

III

인체 노출 현황

김민주

01 내분비교란물질의 노출 평가

내분비교란물질의 인체 노출 정도는 인체 바이오모니터링을 통해서 이루어지고 있다. 인체 바이오모니터링은 생체시료 속에 포함된 화학물질과 그 대사체를 측정하는 노출평가 방법으로, 개인의 모든 노출원과 경로를 통한 화학물질 노출량을 통합적으로 평가할 수 있게 해준다. 이를 통해 일반 혹은 특정 인구 집단의 노출 정도와 이에 따른 손상 정도를 추정하는 데 이용되고 있다. 최근에는 이에 의해 유발된 유전자 또는 단백질 등의 변화와 같은 체내 생화학적 영향을 관찰하거나, 세포 유전, 대사 및 면역 연관 지표 등의 모니터링으로 생물학적 영향을 평가하는 방법도 제시되고 있다.

가. 생체 시료의 내분비교란물질 측정 방법

사람들이 내분비교란물질을 포함한 화학물질에 얼마나 노출되어 있는지는 물이나 토양 등과 같은 생활환경에서 화학물질을 간접적으로 측정하여 평가할 수도 있고, 사람들의 혈액이나 소변, 태반, 제대혈, 지방조직과 같은 생체시료에서 화학물질을 측정하여 직접적으로 평가할 수도 있다. 대부분 소변과 혈액에서 내분비교란물질을 측정하여 노출 정도를 평가하게 된다. 각각의 생체시료에서 측정할 수 있는 내분비교란물질은 아래 <표 3.1>과 같다

<표 3.1> 생체시료별 분석 가능한 내분비교란물질

생체시료	분석 대상 내분비교란물질	분석기기
소변	페놀류, 프탈레이트류, 파라벤류, PAHs 대사체, 휘발성 유기화합물, 일부 살충제, 중금속	LC/MSMS
혈액(혈청, 혈장)	폴리염화비페닐, 유기염소계 살충제, 브로민계 난연제, 과불화화합물	GC/MSMS
혈액(전혈)	중금속	ICP/MS, AAS, Hg analyzer

나. 내분비교란물질의 인체 바이오모니터링 연구 디자인

인체 바이오모니터링 연구의 경우 화학물질에 대한 노출을 보는 중재 연구(intervention study)는 윤리적으로 시행할 수 없으므로 관찰 연구(observational study)만이 가능하다. 관찰 연구는 크게 아래와 같이 세 가지 형태로 나누어 볼 수 있다.

- 1) 사례대조군 연구(case-control study): 직업적으로 또는 공장에서 화학물질이 대량 유출되는 등의 사고에 의해 고농도로 노출된 위험군과 대조군에서 화학물질을 측정하고 건강 영향을 비교 분석
- 2) 단면 연구(cross-sectional study): 일반 인구를 대상으로 한 시점에서 화학물질을 측정하고 건강 영향을 분석
- 3) 코호트 연구(cohort study): 일반 인구를 대상으로 한 시점에서 화학물질을 측정하고 추적 검사를 통해 건강 영향을 분석

또한 연구 대상이 일반 인구에 관한 연구, 임산부와 태어난 아이들에 관한 연구, 직업이나 사고로 고농도로 노출된 고위험군에 관한 연구로도 구분해 볼 수 있다.

02 내분비교란물질의 노출 수준

...

내분비교란물질의 노출 수준은 대규모 바이오모니터링 연구를 통해서 확인할 수 있다. 우리나라의 대표적인 바이오모니터링 연구로는 국민환경보건기초조사(Korea National Environmental Health Survey, KoNEHS)가 있다. 해외 대표적인 바이오모니터링 연구로는 미국 National Health and Nutrition Examination Survey(NHANES), 캐나다 Canadian Health Measures Survey(CHMS), 독일 German Environmental Survey(GerES), 유럽 European Human Biomonitoring Initiative(HBM4EU) 등이 있다.

가. 국내 내분비교란물질 노출 수준

우리나라 내분비교란물질의 노출 수준은 국민환경보건기초조사 결과를 통해 확인할 수 있다. 가장 최근에 시행한 4기(2018~2020)에서 내분비교란물질인 페놀류, 프탈레이트류, 파라벤류, 과불화화합물 등을 측정하였고, 연구대상군의 대부분에서 내분비교란물질들이 검출되었으며 기하평균 값은 아래 <표 3.2>와 같았다.

<표 3.2> 내분비교란물질 기하 평균 농도(국가통계포털)

구분	화학물질	단위	성인	중고등학생	초등학생	영유아
페놀류	bisphenol A (소변)	μg/g cr.	1.08	0.554	1.26	1.2
	bisphenol F (소변)	μg/g cr.	0.19	0.172	*	0.137
	bisphenol S (소변)	μg/g cr.	0.19	0.086	0.158	0.126
프탈레이트 대사체	MEHHP (소변)	μg/g cr.	13	6.78	21.4	23.3
	MEOHP (소변)	μg/g cr.	7.01	3.78	14.3	15.5
	MECPP (소변)	μg/g cr.	16.7	12.9	34.8	36.5
	MBzP (소변)	μg/g cr.	0.974	0.43	1.59	1.15
	MnBP (소변)	μg/g cr.	22	11.5	30.2	39.1
	MCPP (소변)	μg/g cr.	0.434	0.164	0.53	0.892
	MMP (소변)	μg/g cr.	3.14	2.27	3.4	5.05
	MEP (소변)	μg/g cr.	4.28	4.26	5.87	1.11
파라벤류	methylparaben (소변)	μg/g cr.	13.5	7.87	13.9	15.1
	ethylparaben (소변)	μg/g cr.	59.3	34	15.8	32.9
	propylparaben (소변)	μg/g cr.	0.817	0.374	0.938	0.761
	butylparaben (소변)	μg/g cr.	1.16	0.474	0.483	0.666
과불화화합물	PFOA (혈액)	μg/L	6.43	3.66	-	-
	PFOS (혈액)	μg/L	15.1	7.97	-	-
	PFHxS (혈액)	μg/L	4.17	2.52	-	-
	PFNA (혈액)	μg/L	2.06	0.921	-	-
	PFDeA (혈액)	μg/L	0.91	0.447	-	-

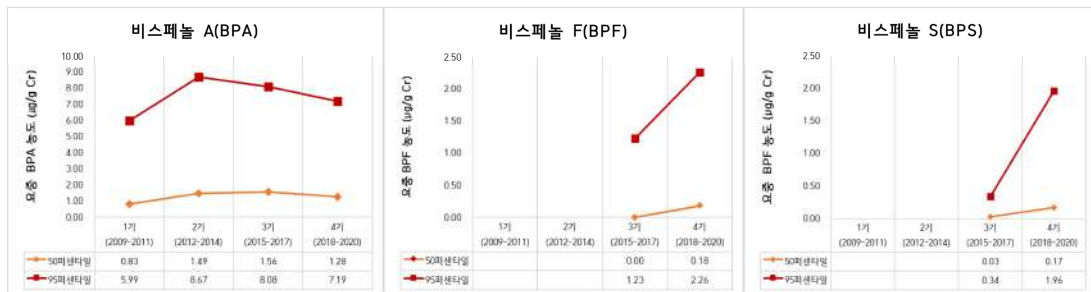
* 검출률 60% 이하

주) 국민환경보건기초조사 4기 결과

나. 국내 내분비교란물질 노출 수준의 변화

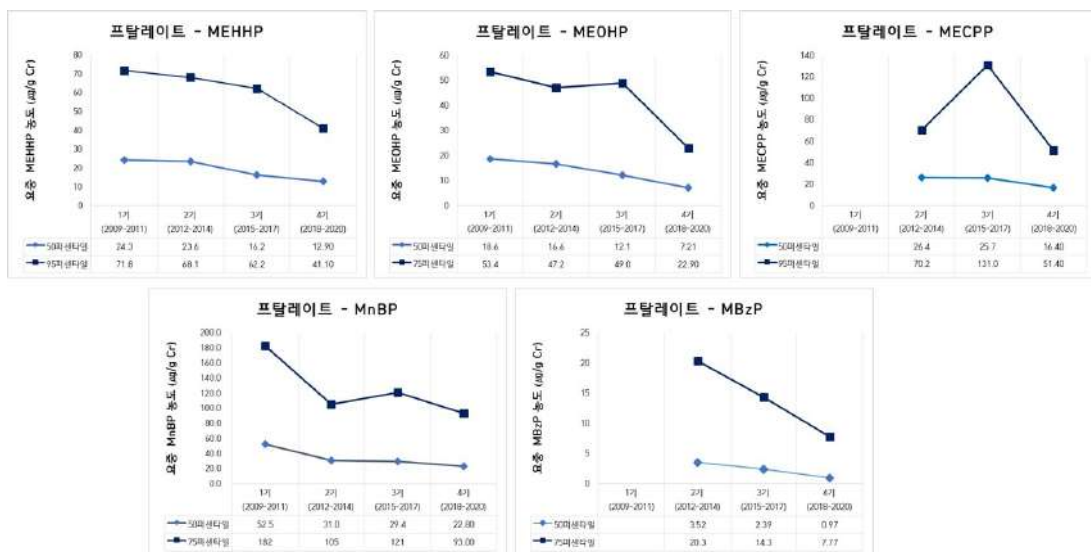
국민환경보건기초조사 연구는 1기(2009~2011년)부터 4기(2018~2020년)까지 연속적으로 내분비교란물질을 측정하였다. 이를 통해 우리나라에서 시기에 따른 내분비교란물질의 노출 수준의 변화를 살펴볼 수 있다. 국민환경보건기초조사에서 요중 비스페놀 A(BPA) 농도는 2009~2011년에 비해 2012~2014년에 증가하였고 2015~2020년은 비슷하였다(그림 3.1). 비스페놀 F와 비스페놀 S는 2015~2017년부터 측정하기 시작하였는데 점차 증가하고 있다.

<그림 3.1> 국민환경보건기초조사에서 비스페놀류 노출 수준 변화



요중 프탈레이트 농도의 경우 프탈레이트 종류에 따라 차이를 보였다. 측정된 물질 중 MEHHP, MEOHP, MnBP, MBzP는 지속적으로 감소하는 추세였으나 MECPP는 2015~2017년에 약간 증가하다가 감소하는 추세였다(그림 3.2). 이외에 파라벤 농도는 비슷했고, 납, 카드뮴과 같은 중금속 농도는 점차 감소하는 추세였다.

<그림 3.2> 국민환경보건기초조사에서 프탈레이트류 노출 수준 변화



다. 국외 내분비교란물질 노출 수준과 비교

우리나라의 내분비교란물질 노출 수준을 미국 NHANES, 캐나다 CHMS, 유럽 HBM4EU 자료와 비교해보았다(표 3.3)¹⁾. 비록 우리나라의 내분비교란물질 노출은 시간이 지남에 따라 다소 감소하는 것처럼 보이지만 다른 나라와 비교할 때 여전히 높은 수준이다. 국민환경보건기초조사 3~4기 자료를 다른 나라와 비교해보면 BPA의 경우 미국이나 캐나다에 비해 노출 수준이 높다. 그렇지만 BPA의 대체제로 알려진 다른 비스페놀(BPF, BPS)의 노출 수준은 상대적으로 낮았다(표 3.3). 프탈레이트류인 MEHHP, MEOHP, MECPP, MnBP의 경우 미국과 캐나다에 비해 상당히 높았다.

<표 3.3> 국내와 해외 내분비교란물질의 노출 수준 비교

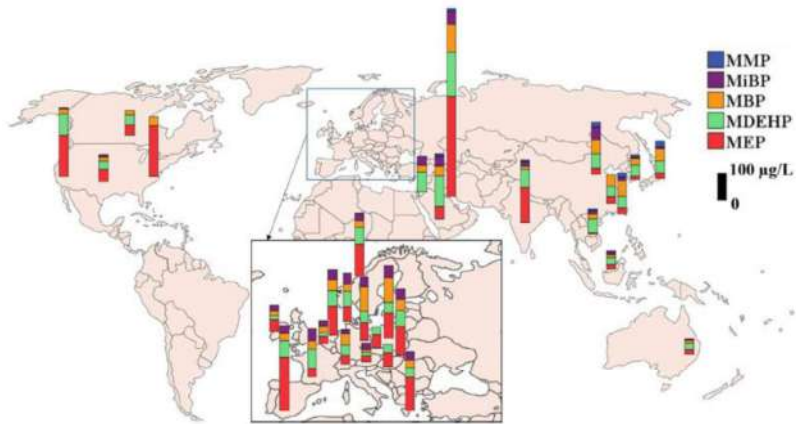
국가	한국				미국	캐나다	유럽
연구	KoNEHS				NHANES	CHMS	HB4EO
	1기	2기	3기	4기			
측정 연도	2009~2011	2012~2014	2015~2017	2018~2020	2015~2016	2016~2017	2014~2021
BPA	5.99	8.67	8.08	7.19	5.30	3.3	6.67
BPF			1.23	2.26	7.78	-	5.00
BPS			0.34	1.96	3.64	-	1.83
MEHHP	71.8	68.1	62.2	41.1	27.2	20	
MEOHP	53.4	47.2	49	22.9	16.9	15	
MECPP		72.7	122	51.4	39.1	26	
MBzP		20.3	14.3	7.8	36.8	25	
MnBP	182	105	121	93	36.1	41	
MCNP			2.22		8.33	2.7	
MCOP			4.74		75.2	6.4	
MCCP			4.85	1.58	7.48	4.1	

주) 소변에서 측정된 노출 수준. creatinine 보정($\mu\text{g/g Cr}$) RV95 값 제공.

우리나라에서 프탈레이트 노출 수준이 높게 나타난 것은 나라마다 노출되는 프탈레이트 종류가 다르기 때문으로 추정되는데(그림 3.3), 한국을 포함한 아시아 국가에서는 DEHP의 대사체(MEHP, MEHHP, MEOHP, MECPP)의 노출 수준이 높은 것으로 알려져 있다(Wang et al., 2019; Zhang et al., 2021). 실제 대만에서도 프탈레이트류의 노출 수준이 우리나라와 비슷하게 보고되고 있다(표 3.4).

1) 물질의 노출 수준을 비교할 때 참고치(reference value)를 이용한다. 참고치는 '일반 인구집단의 기저 노출 상한선'을 의미하는데 이는 일반 인구집단의 분포를 토대로 이상치를 가르는 기준이다. 주로 95분위수 참고치(RV95)를 사용한다. 따라서 참고치는 인구집단 내에서 상대적으로 고노출군을 나타낸다. RV95는 나라와 시기마다 다를 수 있어서 노출 수준을 비교하는 데 유용한 지표로 사용된다. 다른 기준으로는 독일에서 개발된 HBM(Human biomonitoring value)이 있다. HBM I 은 수치 이하에서 건강 영향이나 위해가 없는 값이고, HBM II는 일반 인구집단 중 민감한 사람에게 건강 영향이나 위해가 발생할 가능성이 있는 값으로 즉각적인 조치가 필요한 수준이다. 그러나 건강 영향이나 위해가 확실히 알려진 물질이 많지 않기 때문에 RV95 값을 많이 사용한다.

<그림 3.3> 세계 프탈레이트 노출 수준과 대사체 종류(Wang et al., 2019)



<표 3.4> 우리나라와 대만의 프탈레이트 노출 수준 비교(Liao et al., 2021)

국가	한국				대만
연구	KoNEHS				TESTs
	1기	2기	3기	4기	
측정 연도	2009~2011	2012~2014	2015~2017	2018~2020	2013~2016
MEHHP	77.3	71.9	62.6	46.7	69.7
MEOHP	57.8	47.9	50.9	27.1	35.1
MECPP		70.2	131	60.7	93.8
MBzP		19.3	14.6	8.98	11.7
MnBP	182	105	121	93	204.3

주) 소변에서 측정된 노출 수준. creatinine 보정하지 않은 RV95 값(µg/L) 제공.

우리나라와 미국, 캐나다, 유럽에서 비스페놀류 및 프탈레이트 노출 수준이 다른 것은 우리나라의 내분비교란물질에 대한 사회적 관심과 규제가 상대적으로 부족하기 때문으로 추측해 볼 수 있다. 전형적인 내분비교란물질에 대해 보다 부정적인 인식과 규제가 활발한 미국, 캐나다, 유럽에서는 BPA 대체제로 사용되는 다른 비스페놀류, DEHP가 아닌 다른 프탈레이트류의 사용과 노출 수준이 상대적으로 더 높게 나타나고 있다.



<참고문헌>

- 김다해·김성균·이승호·최윤희·김진희(2021). “국내외 바이오모니터링 프로그램 및 생체시료 활용 현황”, 한국환경보건학회지, 제47권 제3호, pp. 205-226.
- 이승호·김진희·최윤희·김성균·이경무·박재범(2021). “국민환경보건기초조사 1~3기의 연구성과 검토”, 한국환경보건학회지, 제47권 제3호, pp. 227-244.
- (사)한국환경보건학회(2014). 제1, 2기 국민환경보건 기초조사 종합평가. 국립환경과학원.
- (사)한국환경보건학회(2017). 제3기 국민환경보건 기초조사 종합평가. 국립환경과학원.
- Liao, K.W., Chang, W.H., Chou, W.C., Huang, H.B., Waits, A., Chen, P.C. & Huang, P.C.(2021). “Human biomonitoring reference values and characteristics of Phthalate exposure in the general population of Taiwan: Taiwan Environmental Survey for Toxicants 2013-2016”, International Journal of Hygiene and Environmental Health, Vol.235, p. 113769.
- Wang, Y., Zhu, H. & Kannan, K.(2019). “A Review of Biomonitoring of Phthalate Exposures”, Toxics, Vol.7, p. 21.
- Zhang, Y. J., Guo, J. L., Xue, J. C., Bai, C. L. & Guo, Y.(2021). “Phthalate metabolites: Characterization, toxicities, global distribution, and exposure assessment”, Environ Pollut, Vol.291, p. 118106.
- 국가통계포털. “국민환경보건기초조사 4기 자료”,
<https://kosis.kr/>(검색일자: 2023.07.01.)

IV

화학물질에 의한 내분비 교란 기전

- 01. 내분비교란물질의 작용 기전
- 02. 내분비교란물질 작용 기전에 따른 핵심 특성 구분과 이의 적용

IV

화학물질에 의한 내분비 교란 기전

박영주

01 내분비교란물질의 작용 기전

내분비기관에서 만들어진 호르몬은 표적 세포 또는 조직의 호르몬 수용체에 작용하여 표적 세포의 기능을 조절하고, 반대로 그에 의해 되먹임 조절을 받는 상호 작용으로 조절된다. 이러한 상호 작용은 성장, 발달, 생식, 에너지 균형, 신진대사 및 체중 조절을 포함한 다양한 신체 기능 조절로 이어진다. 내분비교란물질은 호르몬 수용체 연결 경로 또는 비수용체 경로의 다양한 방식으로 유전자(genomic) 혹은 비유전자(non-genomic) 작용에 영향을 미쳐 호르몬을 조절하거나 그 작용에 영향을 미친다. 즉 호르몬과 유사한 작용 기전을 통해 호르몬과 유사하거나 반대되는 작용을 하여 다양한 신체 기능에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.

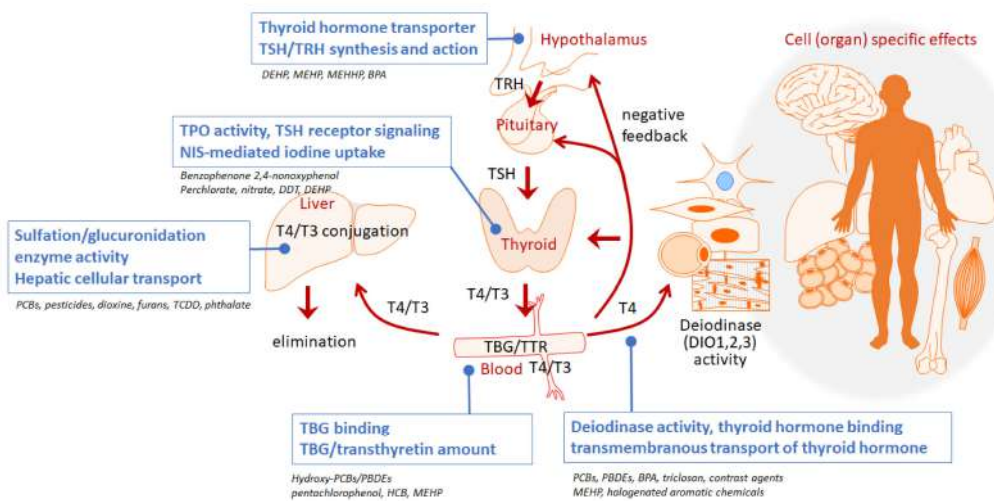
가. 내분비교란물질 영향을 미치는 호르몬의 합성, 운반, 작용 및 대사 과정

내분비교란물질은 호르몬의 합성, 운반, 대사 과정뿐만 아니라 호르몬이 표적 장기에서 작용하는 과정 모두에 영향을 미칠 수 있다. 시상하부-뇌하수체-표적장기 축의 각 과정에서 호르몬 생산에 관여하는 물질의 발현 또는 활성도, 되먹임 조절에 필요한 호르몬 수용체의 반응, 조직에서 합성된 호르몬을 혈액으로 방출하는 이온 통로 등의 기전, 표적 장기로 운반하는 결합단백질의 양이나 결합능, 표적 장기에서 활성화 호르몬으로의 전환 및 표적 장기의 호르몬에 대한 반응, 간이나 신장에서의 호르몬 대사 및 배설 등 모든 과정에 영향을 끼쳐 호르몬 작용에 영향을 미친다. 이와 같은 합성, 운반, 작용 및 대사 과정을 거치는 전형적인 호르몬으로는 갑상선호르몬, 부신피질호르몬, 남성호르몬(androgen, 안드로젠), 여성호르몬(estrogen, 에스트로젠) 등이 있으며 <표 4.1>, <그림 4.1>에 대표적인 예로 갑상선호르몬의 합성, 운반, 작용 및 대사 과정과 이에 영향을 미치는 것으로 알려진 내분비교란물질을 제시하였다(Gore et al., 2015).

<표 4.1> 시상하부-뇌하수체-표적장기 축에 의해 조절되는 호르몬

구분	갑상선	부신피질	성호르몬	성장호르몬
연관 표적장기	갑상선	부신피질	생식선(난소/고환)	간
시상하부호르몬	TRH	CRH	GnRH	GHRH
뇌하수체호르몬	TSH	ACTH	FSH, LH	GH
표적호르몬	thyroid hormone	glucocorticoid	estrogen/androgen	IGF-1

<그림 4.1> 내분비교란물질이 갑상선호르몬 항상성에 미치는 기전

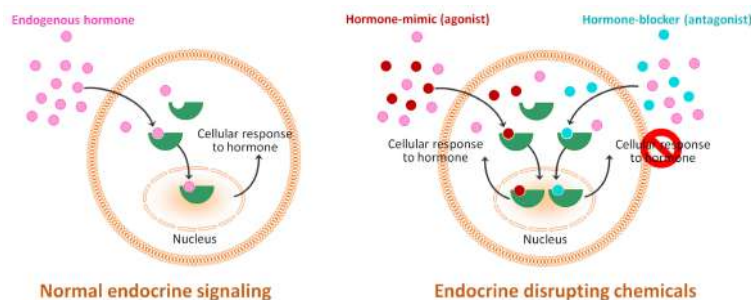


주) BPA, bisphenol A; DDT, dichlorodiphenyltrichloroethane; HCB, hexachlorobenzene; PCBs, polychlorinated biphenyls; PBDEs, polybrominated diphenyl ethers; TCDD, 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin; NIS, sodium iodide symporter; T3, triiodothyronine; T4, thyroxine; TR, thyroid hormone receptor; TBG, thyroid-binding globulin; TSH, thyroid stimulating hormone

나. 내분비교란물질의 세포 내 신호조절 기전

내분비교란물질은 구조에 따라 특정 호르몬과 유사한 구조로 되어 있어, 세포 내에서 호르몬 수용체와 결합하여 호르몬의 작용체 또는 길항제로 작용하는 것이 전형적인 작용 기전으로 잘 알려져 있다(그림 4.2) (Schug et al., 2016).

<그림 4.2> 내분비교란물질의 작용 기전

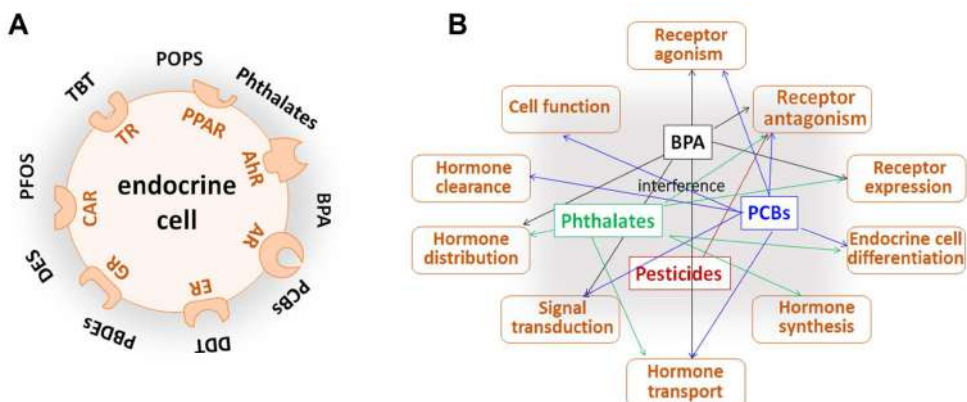


그러나 내분비교란물질은 이처럼 수용체를 통한 신호가 세포 내의 유전자 발현을 조절(genomic action)하는 전형적인 작용 기전 이외에도, 다른 여러 기전으로 세포에 영향을 미칠 수 있다. 내분비교란물질에 의해 활성화된 수용체가 직접적으로 유전자 발현을 증가시키는 대신 세포 내 신호전달 기전을 활성화할 수 있을 뿐만 아니라, 수용체를 통하지 않고도 직접 세포 내외에 위치하는 여러 효소나 물질에 작용하여 유전자 발현 조절을 통하지 않은 조절(non-genomic action)로도 세포에 영향을 미칠 수 있다. 유전자 발현을 통하지 않은 기전으로는 활성산소종(reactive oxygen species)의 증가로 인한 산화스트레스와 미토콘드리아 기능 이상이 잘 알려져 있는데, methoxychlor, phthalates, BPA, PCB, DES 등의 내분비교란물질은 다양한 세포에서 활성산소 생성을 증가시켜 세포의 핵산, 단백질 및 지질을 손상시킨다. 또한 직접적으로 이온 채널이나 세포 소포 배설의 변화, 단백질 생성 변화 등을 일으킬 수도 있다(Maqbool et al., 2016). 한편, 일부 내분비교란물질은 후성유전학적 변화를 일으켜 체내 여러 기관에 장기간 영향(transgenerational effects)을 초래하기도 한다. 후성유전학적 변화는 DNA의 사이토신 잔기의 메틸화, 히스톤의 번역 후 변형, 마이크로 RNA 발현 변화 등에 의해 발생하는데, 이러한 후성유전학적 유전자 변화는 환경과 유전자의 상호 작용 시 유전자의 변이 발생이나 표현형 발현 등의 질병 감수성의 영향을 미칠 수 있다. 생애 초기 내분비교란물질 노출로 인한 후성유전학적 변화는 성인기 질병 위험 증가의 주요 기전으로 여겨지며, 과불화화합물 등은 이에 대한 노출로 부모에게 발생한 후성유전학적 변화가 자손으로 전달되어 영향을 미칠 수 있다는 보고가 있다(Mokra, 2021).

다. 다양한 내분비교란물질의 상호 작용

질환의 발생에는 여러 내분비교란물질이 복합적으로 작용하여 다양한 세포 내 조절을 통해 영향을 미칠 수 있다. 여러 내분비교란물질이 동일한 호르몬 수용체에 작용할 수 있으며, 한 가지 내분비교란물질이 여러 호르몬 수용체 활성화에 동시에 영향을 미칠 수 있다(Kumar et al., 2020). 또한 작용 세포도 다양한 조절 기전이 활성화되므로, 결국 여러 내분비교란물질이 다양하고 복잡한 상호 간섭(interference) 작용을 통하여 내분비세포 및 기관을 조절하게 된다(Lisco et al., 2022)(그림 4.3).

<그림 4.3> 다양한 내분비교란물질의 세포 내 상호 작용
(A) 여러 내분비교란물질이 표적 내분비세포의 다양한 호르몬 수용체에 복합 작용함
(B) 여러 개의 내분비교란물질에 의해 활성화된 세포 내 작용 기전이 상호 간섭함

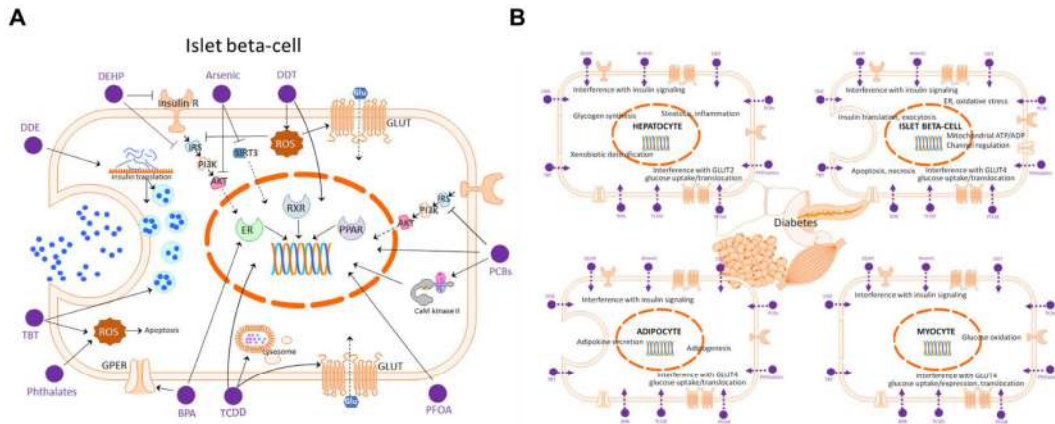


두 가지 이상의 내분비교란물질이 작용하여 나타나는 복합반응은 두 물질이 서로 다른 기전을 통하여 작용할 때는 상호 독립적인 효과(independent action)를 보일 수 있으나, 작용 강도(potency)가 서로 다른 같은 물질들이 같은 기전을 통해서 작용할 때는 용량 증대(dose addition) 효과를 나타낼 수 있다. 그러나 두 가지 이상의 물질이 상호 작용하는 경우에는 각 효과를 감소·상쇄(antagonism, abu-additivity, inhibition)시키거나 증폭·증대(synergism, potentiation, supra-additivity)시킬 수 있다.

라. 내분비교란물질에 의한 다양한 질환 및 시스템의 상호 작용

내분비대사질환은 인체의 여러 기관의 상호 유기적인 조절 기전의 이상으로 인하여 발생하는데, 내분비교란물질들은 한 가지 세포 또는 기관에서 상호 간섭할 뿐만 아니라 질환과 연관된 여러 기관에 동시에 작용하여 상호 작용을 유발함으로써 질환을 유발하게 된다. 대표적으로 당뇨병에 영향을 미치는 BPA, PFOA, PCBs, DDE, arsenic, DEHP, DDT, phthalate, TBT는 췌장, 간, 지방, 및 근육 세포 등에 동시에 작용하여 각각의 세포에서 상호 작용을 각 세포의 활성을 조절할 뿐만 아니라, 조직 간의 상호 작용에 영향을 미치는 다양한 기전으로 당뇨병을 유발하는 것으로 알려져 있다(그림 4.4)(Mokra, 2021).

〈그림 4.4〉 다양한 내분비교란물질이 당뇨병의 발생에 미치는 다양한 상호 작용
(A) 세포 내 및 (B) 지방세포, 췌장 소도세포, 간세포 및 근육세포

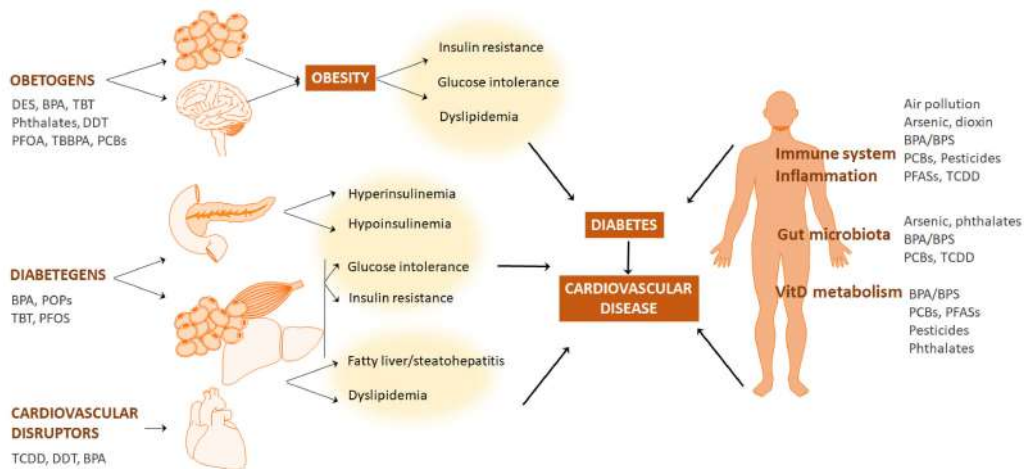


주) AKT: PKB, protein kinase B; GPER, G protein-coupled estrogen receptor; IRS, insulin receptor; ER, estrogen receptor; GLUT, glucose transporter; PI3K, phosphatidylinositol 3-Kinase; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor; ROS, reactive oxygen species; RXR, retinoic X receptor; SIRT3, Sirtuin 3.

다양한 대사질환 역시 상호 작용하여 다른 질환의 발생 또는 진행에 영향을 미칠 수 있는데, 이때 내분비교란물질은 여러 질환에서 동시에 영향을 미침으로, 이 질환들의 상호 작용을 유발 또는 증가시킬 수 있다. DES, BPA 등의 내분비교란물질은 지방조직의 증식 또는 비대를 유발하거나, 식욕을 증가시켜 비만을 유발할 수 있으며, POPs, BPA, PFOS 등은 췌장의 인슐린 분비능, 지방조직의 증식·비대, 근육과 간세포의 인슐린 저항성·당불내성, 지방간 등 다양한 형태의 인슐린 분비 및 인슐린 저항성, 포도당 대사 조절 장애 등을 일으켜 당뇨병을 발생시킨다. 또한 BPA, DDT 등은 심장에 직접적으로 작용하여 심혈관질환을 증가시킬

수 있는데, 이렇게 발생한 비만과 당뇨병으로 인하여 다시 당뇨병과 심혈관질환의 위험도가 증가하게 된다. 한편 내분비교란물질은 장기뿐만 아니라 체내 면역시스템과 염증 반응, 장내 미생물, 비타민 D 대사 등에도 영향을 미치고, 이들이 다양한 내분비 질환의 위험도를 증가시키는 것으로 알려져 있다. 즉, 내분비교란물질은 인체의 다양한 장기 시스템에 영향을 미치고, 그 영향이 복합적으로 작용하여 질환 발생을 증가시키게 된다(Gore et al., 2015; Predieri et al., 2020)(그림 4.5).

<그림 4.5> 내분비교란물질이 비만, 당뇨병, 심혈관질환의 발생에 미치는 상호 작용



그뿐만 아니라 내분비교란물질과 연관성을 보이는 비만이 내분비계 종양의 위험도를 증가시키거나, 주기 리듬(circadian rhythm)을 교란시켜 다양한 질환의 위험도가 증가하는 것도 대표적인 예이다. 내분비교란물질은 직접적으로 내분비세포의 증식과 분화, 고사 등에 영향을 미칠 수 있을 뿐만 아니라 지방세포에도 영향을 미쳐 지방세포가 증가된 비만의 위험도도 증가시킨다. 이때 내분비교란물질은 지방세포에 작용하여 각종 시토카인(cytokine, adipokine), 호르몬, 엑소좀(exosome) 등의 분비를 자극하는데, 분비된 물질이 다시 내분비계 암 발생 또는 진행에 영향을 미칠 수 있다. 또한 POPs와 같은 내분비교란물질은 그 자체가 지방세포에 축적되어 장기간 꾸준히 체내로 방출되어 인체에 지속적인 노출 영향을 미치게 된다(Bokobza et al., 2021).

인체에는 시상하부-뇌하수체 축의 조절을 받는 호르몬뿐만 아니라, 운동 및 행동 조절 리듬(locomotor and behavioral rhythm), 대사 및 에너지 생산 조절, 뇌 전사인자 조절 등 매우 다양한 주기 리듬이 존재하는데, 이를 조절하는 유전자들 또한 내분비교란물질의 영향을 받게 되면 이에 따른 변화로 다양한 질환에 영향을 미칠 수 있다(Bottalico & Weljie, 2021).

02 내분비교란물질 작용 기전에 따른 핵심 특성 구분과 이의 적용

미국의 Merrill et al.(2020)은 2019년 전문가합의안(Expert Consensus Statement)에서 호르몬 조절 및 작용에 대한 내분비교란물질의 작용 기전에 대해 그동안 알려진 지식을 바탕으로, 화학물질이 호르몬 조절 및 작용에 영향을 미치는 내분비교란 여부를 확인하고, 특징짓고 응용하는 데 도움을 주고자 내분비교란물질의 10가지 핵심 특성(Key Characteristics, KCs)을 구분하여 제안하였다.

가. 내분비교란물질의 10가지 핵심 특성

내분비교란물질이 호르몬 조절 및 작용 기전에 미친 영향에 대한 기존의 보고를 종합하여 구분 지은 내분비교란물질의 10가지 핵심 특성을 요약하였으며, <표 4.2>에서 각 특성을 BPA의 작용을 예로 들어 설명하였다(Merrill et al., 2020).

<표 4.2> 내분비교란물질의 10가지 핵심 특성(key characteristics)

구분	핵심 특성	예시(비스페놀 A)
KC1	호르몬 수용체에 리간드(ligand)로 작용하여 결합하거나 활성화를 유도함 Interacts with or activates hormone receptors	다양한 종에서 핵 estrogen receptor (ER), 막 ER 및 GPER을 활성화시킴
KC2	핵 또는 세포막의 호르몬 수용체의 활성도를 억제함(길항) Antagonizes hormone receptors	안드로겐 수용체 활성도 억제
KC3	호르몬 수용체 발현량, 분포, 분해 등을 변화시킴 Alters hormone receptor expression	임신 중 뇌의 ER 전사체 발현 증가 유도, 뇌핵의 에스트로겐, 옥시토신(oxytocin) 및 바소프레신(vasopressin) 수용체 발현 변화, 프로테아좀(proteasome)에 의한 ERβ 분해 감소
KC4	호르몬 반응 세포의 신호 전달(단백질 또는 RNA 발현 변화, 번역 후 변형, 이온 플럭스 변화 등)을 변화시킴 Alters signal transduction in hormone-responsive cells	ERK 경로 활성화를 통해 Sertoli TM4 세포 증식 유도, cAMP/cGMP(CREB) 활성화를 통해 testicular seminoma JKT-1 세포 증식 유도, 췌장 글루카곤(glucagon) 분비 α- 세포에서 저혈당에 의한 칼슘 신호 전달 차단, ERα 및 ERβ, 갑상선호르몬 수용체TR-β에 의한 SRC1의 모집을 유도
KC5	호르몬 생성 세포 또는 호르몬 반응 세포에서 후성유전학적 변형(염색질 변형, DNA 메틸화 및 non-coding RNA 발현 등)을 유도함 Induces epigenetic modifications in hormone-producing or hormone-responsive cell	뇌, 전립선, 유방세포주에서 promoter-specific methylation 변화 유도, histone methyltransferase MLL1를 활성화시켜 전립선암 연관 유전자의 H3K4 trimethylation을 증가시킴
KC6	호르몬 합성 연관 효소 또는 기질의 발현 및 활성 조절을 통해 호르몬 합성을 변화시킴 Alters hormone synthesis	백서 고환의 스테로이드 합성 저해, cytochrome p450 aromatase 등의 스테로이드 합성 조절 단백질 발현 변화 유도
KC7	세포 내 수송, 소포 역학 또는 세포 분비 등에 영향을 미쳐 세포막을 통한 호르몬 수송을 변화시킴 Alters hormone transport across cell membranes	췌장베타세포로의 칼슘 유입을 감소시켜 소포에서 인슐린 분비를 감소시킴

구분	핵심 특성	예시(비스페놀 A)
KC8	결합단백질 발현 및 결합능에 영향을 미쳐 호르몬 분포 또는 혈중 농도를 변경 Alters hormone distribution or circulating hormone levels	혈중 SHBG 농도 증가, 혈중 유리 테스토스테론(free-testosterone)과 안드로스테네디온(androstenedione) 농도 감소
KC9	호르몬 대사(비활성화, 분해 등) 또는 제거(재활용, 배설 또는 제거)를 변화시킴 Alters hormone metabolism or clearance	자궁 내 DES 노출과 2-hydroxylation의 감소로 인한 여성의 에스트로겐 대사 변화 연관
KC10	호르몬을 생성하거나 호르몬에 반응하는 세포의 위축, 증식, 비대, 분화, 이동, 증식 또는 세포 사멸 등을 유도하여 세포의 운명을 바꿈 Alters fate of hormone-producing or hormone-responsive cell	발달시기 노출 시 유방상피세포 분화 변화, alveolar bud 수 증가, 유선, 젤장, 자궁내막세포 등의 증식 유도

나. 내분비교란물질의 식별과 유해성 평가

제시된 핵심 특성은 화학물질 중 내분비교란물질을 식별하고 유해성을 평가하는 데 사용할 수 있는 기전 정보를 제공하고 있다. 그러나 호르몬은 전체 시스템을 통해 작용하므로, 핵심 특성 중 하나만 나타날 때는 단순히 영향을 받은 핵심 특성의 개수가 아니라, 핵심 특성에 의한 결과가 해당 화학물질이 유발하는 호르몬 작용의 변화와 일치하는지 고려하여 평가해야 한다. 또한 내분비교란물질의 영향은 같은 농도에서도 표적 기관에 따라 다르게 나타날 수 있으며, 대부분 비선형적 용량-반응 관계를 보이므로 노출 농도에 따른 영향 해석 시 이에 대한 주의가 필요하다. 또한 일상생활에서 내분비교란물질에 대한 노출은 다양한 생활환경에서 노출되는 여러 화합물에 의해 지속적, 반복적으로 발생하는 복합 노출이므로 이에 따른 상호 작용에 대한 고려와 평가가 이루어져야 한다. 세포나 장기의 변화는 다양한 교란인자(confounder)에 의해 영향을 받게 되므로 통계분석 시 이를 염두에 두어야 하는데, 내분비교란물질이 인체에 영향을 미치는 경우 교란인자뿐 아니라 매개 인자(mediator)의 영향이 작용할 수 있으므로 이를 반드시 고려하여 평가하여야 한다.

다. 10가지 핵심 특성의 내분비교란물질 평가 적용

내분비교란물질의 10가지 핵심 특성 구분은 내분비교란물질의 식별 및 유해성 평가에 다음과 같이 적용이 제안되고 있다.

1) 화학물질의 내분비교란 유해성 식별

핵심 특성은 화학물질이 내분비교란을 유도하는지에 대한 유해성을 식별하는 데 이용될 수 있다. 이때 내분비교란 작용과 연관된 역학 및 임상 데이터와 동물시험 데이터를 가능한 한 모두 통합하여 적용하도록 한다.

2) 화학물질의 내분비교란 특성에 따른 구분

화학물질을 내분비교란 작용에 따라 구분할 때, 화학물질의 구조적 유사성을 고려함과 동시에 핵심 특성에 의한 유해성 평가를 적용할 수 있다. 이를 통하여, 화학물질의 독성 동등성(toxic equivalency)을 예측하고, 이들을 통합·구분하는 데에 적용할 수 있으며, 더 안전한 대체 화학물질을 선택하는 데에도 도움이 될 수 있다.

3) 화학물질의 유해성 평가 기반 제공

내분비교란물질의 잠재적 위험성을 객관적으로 평가할 근거로 활용, 특정 인구의 노출 수준에 따른 유해성을 평가하여 정책을 결정하는 데 사용될 수 있다. 알려진 연구 결과가 부족한 화학물질인 경우에는 같은 핵심 특성을 보이는 화학물질 결과를 이용하여 용량-반응을 유추할 수 있다.

4) 데이터 및 테스트 프로토콜 격차 우선순위 지정

핵심 특성을 통한 체계적인 평가를 통해서 내분비교란 기전을 객관적으로 밝힐 수 있다. 데이터가 충분하지 않은 경우, 추가 연구계획 또는 분석 방법 설정에 도움이 되며 내분비교란 평가를 위한 프로토콜 개발에 유용한 정보를 제공할 수 있다.



<참고문헌>

- Bokobza, E., Hinault, C., Tiroille, V., Clavel, S., Bost, F. & Chevalier, N.(2021). "The Adipose Tissue at the Crosstalk Between EDCs and Cancer Development", *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, Vol.12, pp. 691658.
- Bottalico, L. N. & Weljie, A. M.(2021). "Cross-species physiological interactions of endocrine disrupting chemicals with the circadian clock", *General and Comparative Endocrinology*, Vol.301, pp. 113650.
- Gore, A. C., Chappell, V. A. & Fenton, S.(2015). "EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals", *Endocrine Review*, Vol.36, pp.1-150.
- Kumar, M., Sarma, D. K., Shubham, S., Kumawat, M., Verma, V., Prakash, A. & Tiwari, R.(2020). "Environmental Endocrine-Disrupting Chemical Exposure: Role in Non-Communicable Diseases", *Frontiers in Public Health*, Vol.8, pp. 553850.
- Lisco, G., Giagulli, V. A., Iovino, M., Guastamacchia, E., Pergola, G. D. & Triggiani, V.(2022). "Endocrine-Disrupting Chemicals: Introduction to the Theme", *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets*, Vol.22, pp. 677-685.
- Maqbool, F., Mostafalou, S., Bahadar, H. & Abdollahi, M.(2016). "Review of endocrine disorders associated with environmental toxicants and possible involved mechanisms", *Life Sciences*, Vol.145, pp. 265-273.

- Merrill, M. A., Vandenberg, L. N., Smith, M. T., Goodson, W., Browne, P., Patisaul, H. B., Guyton, K. Z., Kortenkamp, A., Cogliano, V. J., Woodruff, T. J., Rieswijk, L., Sone, H., Korach, K. S., Gore, A. C., Zeise, L. & Zoeller, R. T.(2020). "Consensus on the key characteristics of endocrine-Disrupting chemicals as a basis for hazard identification" Nature Review Endocrinology, Vol.16, pp. 45-57.
- Mokra K(2021). "Endocrine Disruptor Potential of Short- and Long-Chain Perfluoroalkyl Substances (PFASs)-A Synthesis of Current Knowledge with Proposal of Molecular Mechanism", International Journal of Molecular Science, Vol.22, pp. 2148.
- Predieri, B., Bruzzi, P., Bigi, E., Cancia, S., Madeo, S. F., Lucaccioni, L. & Iughetti, L.(2020). "Endocrine Disrupting Chemicals and Type 1 Diabetes", International Journal of Molecular Science, Vol.21, pp. 2937.
- Schug, T. T., Johnson, A. F., Birnbaum, L. S., Colborn, T., Guillette Jr, L. J., Crews, D. P., Collins, T., Soto, A. M., Saal, F. SV., McLachlan, J. A., Sonnenschein, C. & Heindel, J. J.(2016). "Minireview: Endocrine Disruptors: Past Lessons and Future Directions", Molecular Endocrinology, Vol.30, pp. 833-847.



V

내분비교란물질의 건강 영향

- 01. 내분비대사질환의 증가
- 02. 내분비교란물질과 건강 영향
- 03. 화학물질에 의한 내분비교란의 역학적 근거
- 04. 내분비교란물질 관련 사회적 비용

V

내분비교란물질의 건강 영향

김민주, 문민경, 문신제

01 내분비대사질환의 증가

...

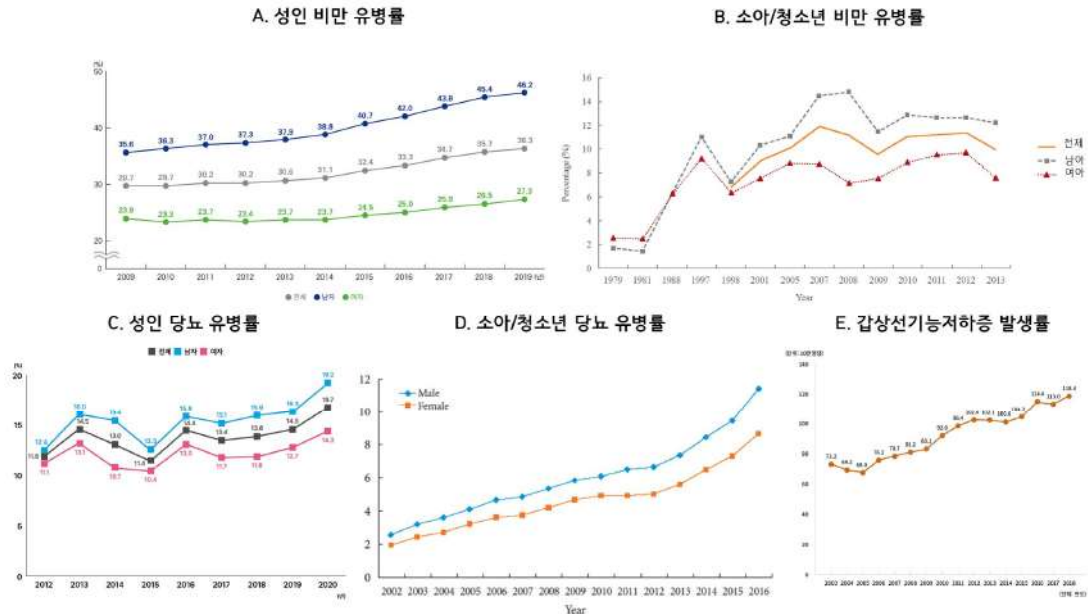
내분비계는 우리 몸의 내부로 호르몬을 분비하는 신체 기관들을 이르는 말로써, 내분비대사질환은 이러한 내분비계에 질병이 발생하는 경우를 일컫는다. 대표적인 내분비대사질환으로는 비만, 당뇨병, 갑상선 질환, 부신 질환, 생식내분비 질환, 뇌하수체 질환, 골다공증 등이 있다. 내분비교란물질의 사용 및 노출량의 증가와 함께 다양한 내분비대사질환과 임신 및 생식, 성장 연관 질환의 증가가 관찰되어, 이들 사이의 연관성을 시사하고 있다.

가. 국내 내분비대사질환의 증가

최근 우리나라 통계를 살펴보면 다양한 내분비대사질환이 지속적으로 증가하고 있다. 우리나라 성인 비만율은 국민건강보험공단 건강검진 자료를 분석한 결과 2009년 29.7%에서 2019년 36.3%로 꾸준히 증가하고 있다. 소아·청소년 비만도 꾸준히 증가하여 2013년에 10.0%였다. 국민건강영양조사를 분석한 결과 당뇨병 유병률도 2012년 11.8%에서 2020년 16.7%로 증가하였다. 갑상선기능저하증 역시 2009년 10만 명당 발생률이 83.1명이었던 것이 2018년에는 118.4명으로 증가하였다(그림 5.1).

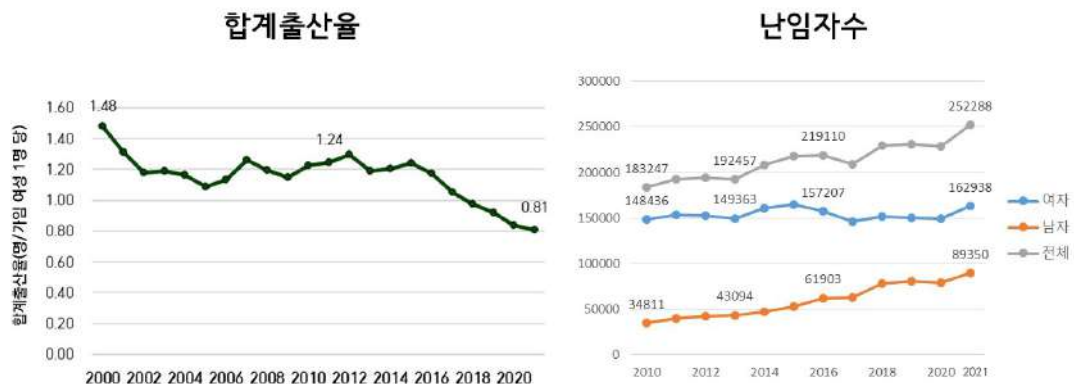
<그림 5.1> 대표적인 내분비대사질환의 국내 유병률 변화 추이

A. 성인 비만(대한비만학회, 2021), B. 소아·청소년 비만(Ha & Kim, 2016), C. 성인 당뇨병(대한당뇨병학회, 2022),
D. 소아·청소년 당뇨병(Hong et al., 2022), E. 갑상선기능저하증갑상선기능저하증(대한갑상선학회, 2021)



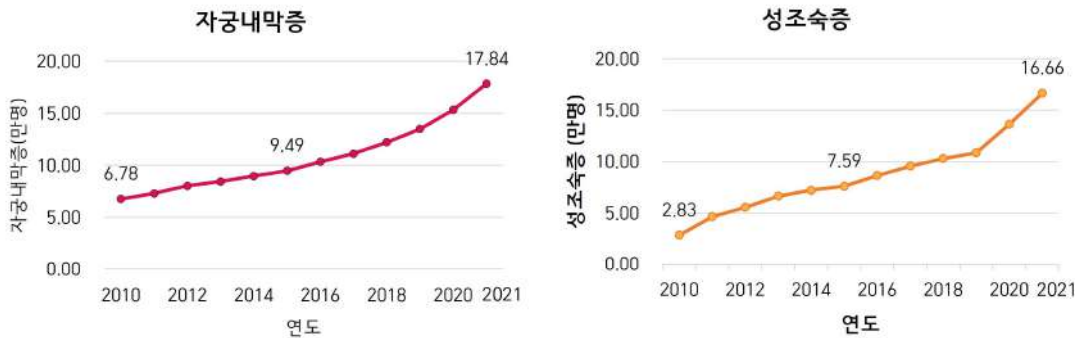
한편 우리나라의 2021년 합계출산율은 가임 여성 1명당 0.81명으로 전 세계에서 가장 낮지만, 난임자 수는 점차 증가하여 2010년 18.3만 명에서 2021년 25.2만 명으로 보고되고 있다. 특히 남성 난임이 증가하여, 남성 난임자 수는 2010년 3.48만 명에서 2021년 8.94만 명으로 약 2.6배 증가하였다(그림 5.2)(강선호·김동겸, 2018).

<그림 5.2> 우리나라 합계출산율과 난임자 수 변화 추이(통계청, 지표누리)



자궁내막증이나 성조숙증 같은 여성 내분비 질환도 증가하고 있는데, 건강보험심사평가원 자료에서 확인된 자궁내막증(질병코드 N80) 환자는 2010년 6.78만 명에서 2021년 17.84만 명으로, 성조숙증(질병코드 E301) 환자는 2010년 2.83만 명에서 2021년 16.66만 명으로 증가하고 있다(그림 5.3).

<그림 5.3> 우리나라 자궁내막증과 성조숙증 유병률 변화 추이(통계청, 지표누리)



나. 국외 내분비대사질환의 증가

국내뿐만 아니라 전 세계적으로 내분비대사질환은 꾸준히 증가하고 있다. OECD 보고에 따르면 전 세계적으로 비만율이 증가하고 있고(WHO, 2016), 2015년 OECD 국가의 비만 유병률은 19.5%, 2019년에는 24.8%로 이는 점차 증가할 것으로 예상된다. WHO 보고에 따르면 전 세계적으로 당뇨병 유병률도 1980년 4.7%에 불과하였으나 2014년 8.5%로 증가하였다(OECD, 2017).

02 내분비교란물질과 건강 영향

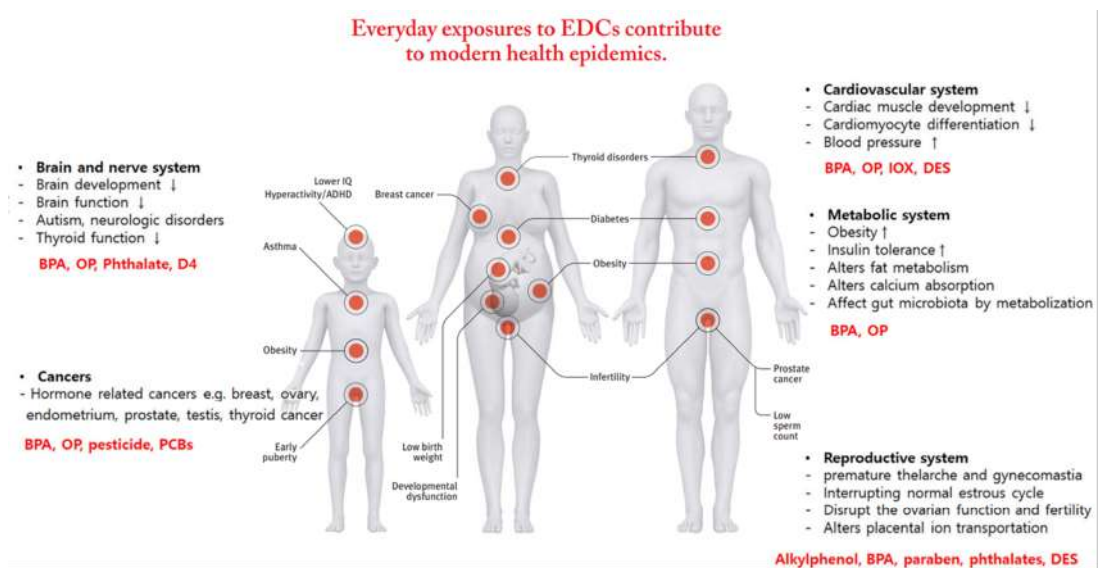
가. 생식과 발달에 미치는 영향

사람들의 생활환경 어디에나 존재하는 내분비교란물질은 특히 태아 발달 기간에 큰 영향을 미친다. 내분비교란물질은 호르몬 및 비호르몬 수용체 경로를 활성화하여 호르몬 균형의 변화, 후생유전학적 변형 및 성호르몬 대사의 변화를 초래하고, 뇌와 생식샘에 중요한 영향을 나타낸다. 특히 뇌에서 성적 이형성 영역의 발달과 사춘기 및 배란을 조절하는 시상하부의 기능이 내분비교란물질에 취약하다. 궁극적으로 내분비교란물질에 의한 중추신경계와 생식샘의 변화는 비정상적인 사춘기, 불임 및 행동 장애로 이어질 수 있으며 성인기에 여러 질병에 대한 감수성이 증가할 수 있다.

나. 내분비교란물질이 인간의 건강에 미치는 영향

내분비교란물질은 생식계, 신경계, 대사 등 생체 내 다양한 기능에 영향을 주는 것으로 밝혀지고 있으며, 이에 따라 다양한 질환과의 연관성이 보고되고 있다. 뇌 및 중추신경계 발달 이상, 자폐증, 갑상선 기능이상, 심혈관질환, 이상지질혈증, 비만, 2형 당뇨병 등 대사질환과 조기 초경, 생리불순, 자궁내막증, 불임, 난임, 조기폐경, 다낭성 난소 증후군 등 생식계 질환, 그리고 유방암, 난소암, 전립선암, 신장암 등 여러 악성 질환의 발생 위험 증가 등이 내분비교란물질 노출과 관련되어 있을 가능성이 있다.

<그림 5.4> 내분비교란물질이 인체에 미치는 영향(Ahn & Jeung, 2023)



03 화학물질에 의한 내분비교란의 역학적 근거

내분비교란물질은 인간의 대사, 생식, 갑상선, 신경발달 등 매우 다양한 질환과 연관되어 있다. 그 가운데 대표적인 건강 영향에 대한 역학적 증거 일부를 아래에 보였다. 보다 자세한 내용은 <부록>에 기술하였다.

가. 내분비교란물질과 대사성질환

1) 소아 비만

산전 노출과 소아 비만과의 관련성에 관해서 연구된 물질은 PFAS, PCB, OCP, PBDE, phthalate, BPA 등이고 이 중 OCP의 하나인 p,p'-DDE, hexachlorobenzene만이 소아비만과 유의한 양의 상관성을

보였다(Stratakis et al., 2022). 과불화화합물(PFAS)은 비교적 잘 수행된 2개의 메타분석 중 10편의 전향적 코호트 연구를 포함한 한 편에서 PFOA 노출과 아동 과체중의 위험 25% 증가 및 아동기 체질량지수(BMI z-score)의 유의한 증가와 관련되어 있다고 보고되었으나, 최근 21편의 논문을 포함한 메타분석에서는 PFOA 혹은 PFOS 노출과 아동기 BMI z-score는 유의한 상관성이 없었다(Liu et al., 2018; Stratakis et al., 2022). 한편 BPA와 프탈레이트는 일관되지 않은 결과를 보인다(Lee et al., 2022).

2) 성인 비만

여러 내분비교란물질이 PPAR γ 에 결합하여 지방세포 증식과 분화 촉진, 지질 축적 증가 혹은 비만 유전자 발현 조절 등의 작용을 통해 비만과 관련되는 것으로 보고되고 있고, 스테로이드 호르몬 수용체를 통해 지질 항상성에 영향을 미칠 수 있다. 이에 비만과 내분비교란물질 사이의 연관성을 확인하려는 연구가 다수 수행되었는데, 대부분의 내분비교란물질은 일관된 결과를 보여주지 못하고 있다. 비만과 비교적 일관된 양의 연관성을 보인 물질은 BPA이고, 이의 대체제로 사용되고 있는 BPS와 BPF도 가능성이 있어 지속적인 관찰이 필요하다(Ribero et al., 2020; Moon et al., 2023). 프탈레이트는 여러 연구에서 비만과의 연관성이 보고되었으나, 대상자와 프탈레이트 종류에 따라 차이를 보인다(Ribero et al., 2020). 한국인의 에틸파라벤 농도가 서양인보다 높으면서 비만과 유의한 연관성을 보인다고 발표되고 있어 추가 연구가 필요하다(Lee et al., 2021).

3) 당뇨병

여러 편의 전향적 연구와 메타분석에서 PCBs와 유기염소계 농약의 당뇨병 발생 연관성이 확인된다. Dioxin, BPA의 당뇨병 연관성도 단면 연구와 메타분석에서 비교적 일관되게 확인된다(Rancière et al., 2015). 브로민화난연제, 과불화화합물, 프탈레이트 노출과 당뇨병의 연관성은 결과가 혼재되어 있다(Gui et al., 2023; Wu et al., 2013; Zhang et al., 2022). 과불화화합물의 경우 대규모 당뇨병 예방 코호트 연구인 Diabetes Prevention Program(DPP)/DPP Outcomes Study(DPPOS)와 이를 포함한 메타분석에서 과불화화합물 노출 증가와 당뇨병 발생 위험 증가를 보고하고 있어 추가적인 연구가 필요하다.

임신성 당뇨병 관련 연구 결과를 살펴보면, 3편의 메타분석에서 PCBs, PBDEs, 과불화화합물, 프탈레이트 노출이 임신성 당뇨병의 유의한 증가와 관련되어 있었다(Yan et al., 2022). BPA, 트리클로산(triclosan), 유기염소계 농약, 파라벤은 임신성 당뇨병과 유의한 연관성이 관찰되지 않는다.

나. 내분비교란물질과 여성 생식

1) 다낭성 난소 증후군

내분비교란물질 노출과 다낭성 난소 증후군과의 연관성을 조사한 연구는 매우 드물며, 수행된 연구의 대부분은 제한된 참가자를 대상으로 수행된 소규모 연구로 BPA에 관한 연구가 주로 수행되었다. 9개의 연구를 이용한 메타분석에서는 다낭성 난소 증후군에서 대조군과 비교하여 유의하게 높은 BPA의 수치가 관찰되었다(Hu et al., 2018b). 하지만 연구 간 다낭성 난소 증후군의 진단이 일관되지 않고, 성호르몬 측정과 인슐린 저항성과 같은 임상 특성에 대한 자료가 부족하였다.

2) 자궁내막증

내분비교란물질과 자궁내막증과의 연관성에 관한 다양한 연구가 있었으며, 최근 30편의 연구를 포함한 메타분석에서는 전체 내분비교란물질의 노출이 유의하게 자궁내막증의 위험을 증가시켰다고 보고하였다(Wen et al., 2019). BPA 노출과 여성의 자궁내막증 위험의 연관성에 대한 역학적 연구는 주로 소규모의 연구가 제한적으로 수행되었으며 연구 결과가 일관되지 않았다(Wen et al., 2019). 프탈레이트 노출과 관련된 연구가 많이 수행되었고, 최근 14개의 연구에 관한 메타분석 연구에서는 일부 프탈레이트 대사체가 자궁내막증의 위험을 증가시켰다고 보고하였다(Conforti et al., 2021). 또 다른 메타분석에서도 유사한 연관성이 보고되었다(Wen et al., 2019; Cai et al., 2019). 또한 OCP에 관한 2편의 메타분석에서는 OCP와 자궁내막증 위험에 유의한 연관성이 있음을 보고하였다(Wen et al., 2019; Cano-Sancho et al., 2019). PCB 및 다이옥신과 자궁내막증 위험의 연관성은 연구 간 일관성이 부족하지만, 최근의 메타분석에서는 PCB와 다이옥신이 보통의 증거 수준으로 자궁내막증과 유의한 연관성이 있음이 보고되었다(Wen et al., 2019; Cano-Sancho et al., 2019).

3) 불임

내분비교란물질과 불임과의 연관성에 관한 연구는 제한적이나, 일부 연구에서 BPA 및 프탈레이트의 수치가 불임 부부에서 더 높다고 보고하였다. 살충제 노출과 인간의 불임에 관한 연구의 일부는 유의한 결과를 보였으나 일부는 연관성을 확인하지 못하여 추가적인 연구가 필요하다. 총 5,468명의 여성을 대상으로 한 13개의 연구를 이용한 메타분석에서는 일부 과불화화합물이 생식능력의 저하 및 불임과 유의한 연관성이 있었다고 보고하였다(Wang et al., 2023a). 하지만 포함된 연구들이 배우자의 영향을 고려하지 않았으며 연구 간의 이질성이 존재하여 결과 해석에 주의가 필요하다.

4) 성적 발달

내분비교란물질과 성적 발달의 연관성에 대해서는 연구 간 일관된 결과가 보이지 않았다. 총 2,223명을 포함한 13개의 연구를 이용한 메타분석에 따르면, 성조숙증 군에서 성조숙증이 없는 대조군보다 유의하게 높은 DEHP 및 DBP 수치가 관찰되었다(Wen et al., 2015). 하지만 최근 12편의 연구를 포함한 메타분석에서는 산전 또는 산후 내분비교란물질의 노출과 사춘기 나이 변화 사이에 유의한 결과를 확인하지 못하였다(Uljbjerg et al., 2022). 세부 분석에서 일부 프탈레이트에 대한 출생 후 노출은 유방 발육을 빠르게 하지만, 초경 나이와는 연관이 없었고, 음모의 발생을 지연시키는 결과를 보고하였으나, 연구 간 이질성 및 인과관계의 증거가 부족하여 결론을 내기 어렵다(Uljbjerg et al., 2022).

다. 내분비교란물질과 남성 생식

내분비교란물질이 남성 생식 기능에 잠재적으로 부정적인 영향을 미친다는 증거가 증가하고 있다. 최근의 메타분석에 따르면 내분비교란물질의 노출은 정액의 질 감소와 유의한 연관성이 있음을 보고하였다(Bliatka et al., 2020; Wang et al., 2016). 물질별 BPA 수치는 LH 및 FSH 수치의 증가와 연관이 있었으나, 정액 매개 변수를 평가한 역학 연구는 일관되지 않은 결과를 보고하고 있다. 최근 9개의 연구를 포함한 메타분석에서

BPA는 정액 내 정자의 농도, 수, 형태와는 유의한 연관성이 없었으나, 정자의 운동성은 유의하게 저하시켰다(Castellini et al., 2022). 프탈레이트는 여러 역학 연구에서 정자 농도 감소, 정자 운동성 저하, 이상 정자 수 증가, 정자 부피 변화를 포함한 정자 질 저하로 이어질 수 있는 것으로 나타났다. 최근의 메타분석에서는 MBP와 같은 일부 프탈레이트 대사체가 정액 농도의 감소 및 정자 운동 속도를 유의하게 감소시켰다(Cai et al., 2015; Wang et al., 2023b). 과불화화합물의 경우, 총 2,190명이 포함된 7편의 논문을 이용하여 수행된 최근 메타분석에서 PFOA와 PFNA가 정자의 진행성·운동성 저하와 연관성이 있음을 보고하였다(Wang et al., 2023c). 유기염소계 농약 역시 정자의 질 감소와의 연관성이 메타분석에서 보고되었으나, 연구가 제한적이므로 추가적인 연구가 필요하다(Wang et al., 2016).

라. 내분비교란물질과 내분비암

1) 유방암

내분비교란물질과 유방암의 연관성에 대한 연구 결과는 일관되지 않다. 실험실 연구 결과에서 BPA의 노출이 유방암의 발병과 진행에 연관이 있다는 연구가 보고 되었으나, 역학 연구는 아직 제한적이며, 최근의 메타분석에서도 유의한 연관성이 관찰되지 않았다(Liu et al., 2021). 프탈레이트에 대한 역학 연구 역시 제한적으로 수행되었으며, 메타분석에서 DEHP는 유방암 발생 위험과 연관성이 있었으나, MBzP와 같은 일부 대사체들은 오히려 유방암의 감소와 연관성이 있었다(Liu et al., 2021; Fu et al., 2017). 내분비교란물질과 유방암 발생 위험과의 연관성은 주로 PCB를 대상으로 많은 연구가 수행되었다. 메타분석에서는 일부 CYP1A 및 CYP2B 유도 작용을 가진 PCB가 유방암 발생 위험을 증가시켰다. 16개의 연구를 이용하여 PCB 동족체의 영향을 규명한 메타분석에서는 PCB 99, 183, 187에서 유의하게 유방암의 위험을 증가시켰다(Leng et al., 2016). 한편 또 다른 25개의 연구를 이용한 메타분석에서는 다이옥신 유사 PCB 계열 및 CYP1A 및 CYP2B 유도 작용을 가진 PCB 계열은 유방암 발생 위험을 증가시켰다(Zhang et al., 2015).

2) 자궁내막암/난소암

내분비교란물질과 자궁내막암 및 난소암에 대한 역학 연구는 제한적이다. 대규모의 다국적 코호트에서는 다이옥신의 직업적 노출이 자궁내막암의 위험을 증가시킨다고 보고한 바 있으며, 미국의 대규모 코호트 역시 살충제에 직업적으로 노출된 여성의 난소암 발생률이 높았다(Gore et al., 2015). 또한 미국의 듀폰 테플론 공장 근처에 거주하는 주민들의 난소암 발병률은 높은 PFOA 수치와 연관이 있었다(Gore et al., 2015).

3) 고환암

내분비교란물질과 고환암에 대한 역학 연구는 제한적이다. 10개의 연구를 이용한 최근의 메타분석에서는 산모의 전체적인 내분비교란물질 노출이 자손의 고환암 발생 위험과 유의한 연관성이 있다고 보고하였다(Bräuner et al., 2021). 세부적으로는 OCP 및 OPP에서 유의한 결과를 보고하였다.

4) 전립선암

내분비교란물질과 전립선암의 연관성에 대한 연구 결과는 일관되지 않다. 90,688명의 전립선암 환자가 포함된 168개의 연구에 대한 메타분석에서는 살충제의 직업적 노출이 유의하게 전립선암 발생 위험과 연관이 있음을 보고하였다(Krstev & Knutsso, 2019). 또한 6,932명이 포함된 8개의 연구를 이용한 다른 메타분석 역시 전체 잔류성유기오염물질이 유의하게 전립선암 발생 위험을 증가시켰다(Lim et al., 2015). 하지만 물질별 세부 분석에서는 일부 PCB 및 OCP가 전립선암과 유의한 연관성을 보였으나(Krstev & Knutsso, 2019; Lim et al., 2015), 또 다른 메타분석에서는 PCB 및 OCP가 유의한 연관성을 보이지 않았다(Pourhassan et al., 2022; Lewis-Mikhael et al., 2015).

마. 내분비교란물질과 갑상선

혈중 과불화화합물 농도와 갑상선호르몬 농도의 관련성을 분석한 다수의 연구 결과가 있다. 일반 성인 대상 연구를 메타분석한 결과, 혈중 PFOS 농도가 높을수록 갑상선호르몬(free T4) 감소와 관련이 있었고, 혈중 PFOA와 PFHxS 농도가 높을수록 갑상선호르몬(total T4)의 감소와 관련이 있었다(Kim et al., 2018). 임신부에 관한 연구를 메타분석한 결과, 혈중 PFOS 및 PFOA 농도가 높을수록 갑상선자극호르몬(TSH)의 증가와 관련이 있었다(Zhang et al., 2023). 우리나라에서도 Ji(2012)가 시흥 코호트 자료를 가지고 분석한 결과, 혈중 PFTrDA 농도가 높을수록 갑상선호르몬(total T4) 감소, 갑상선자극호르몬 증가와 관련이 있음을 보고한 바 있다. 이로 미루어 보아 과불화화합물 노출은 갑상선 기능을 저하시킨다고 판단된다.

소변 중 프탈레이트 농도와 갑상선호르몬 농도의 관련성을 분석한 다수의 연구 결과가 있다. 일반 성인 대상 연구를 메타분석한 결과, 요중 MEHP와 MEHHP 농도가 높을수록 갑상선호르몬(total T4) 감소와 관련이 있었다. 또한 MEOHP 농도가 높을수록 갑상선자극호르몬 증가와 관련이 있었다. 우리나라에서도 Choi(2020)가 국민환경보건기초조사연구 3기 자료를 가지고 분석한 결과 프탈레이트 대사체들이 갑상선호르몬과 관련이 있음을 보고한 바 있다.

일반 성인 대상 연구를 메타분석한 결과 PCB 농도가 높을수록 갑상선호르몬(total T3, free T3) 감소와 관련이 있었고, PCB-105가 높을수록 갑상선자극호르몬 증가와 관련이 있었다(Little et al., 2022).

바. 내분비교란물질과 임신 및 출산, 신경행동학적 발달장애

1) 조산과 유산

내분비교란물질과 조산의 연관성에 대한 연구 결과는 일관되지 않다. 최근 메타분석에서는 프탈레이트 노출이 조산과 유의미한 관련이 있는 것으로 나타났으며(Wu et al., 2022), 7개의 전향적 연구에 대한 메타분석에서도 역시 프탈레이트가 조산과 유의한 연관성이 있음을 보고하였다(Wang et al., 2022). 그러나 또 다른 메타분석에서는 프탈레이트와 조산 사이에 유의한 결과를 확인하지 못하였다(Zhong et al., 2021). 과불화화합물과 조산 사이의 연관성 역시 일반적인 합의는 이루어지지 않았으나, 10개의 연구를 이용한 최근의 메타분석에서는 임신 중 PFOS 노출이 조산 위험 증가와 선허적인 연관성이 있었으며 PFOA 노출은 역 U자형

연관성을 보였다(Gao et al., 2021). 또한 다른 메타분석에서 역시 PFOS 노출이 조산의 위험과 연관성이 있음을 보고하였다(Deji et al., 2021).

내분비교란물질과 자연 유산 사이의 연관성에 대한 근거가 점점 더 많아지고 있지만, 그 결과는 일관되지 않다. 4,713명이 참여한 8건의 연구를 이용한 최근의 메타분석에서는 DEHP 및 다양한 프탈레이트 대사체와 유산 위험의 연관성이 보고되었다(Zhang et al., 2020). 과불화화합물의 경우 일부 출생 코호트 연구에서 자연 유산과의 연관성이 보고되었으나, 6건의 연구를 이용한 메타분석에서는 유의미한 연관성이 발견되지 않았다(Deji et al., 2021).

2) 전자간증

최근 내분비교란물질의 노출과 전자간증 위험의 연관성을 조사한 역학 연구가 늘어나고 있다. 과불화화합물의 경우 14개의 연구를 이용한 최근의 메타분석에서 PFOA, PFOS, PFNA가 전자간증 위험의 증가와 연관성이 있었고(Hirke et al., 2023), 15개의 연구를 이용한 다른 메타분석에서도 PFOA, PFOS, PFHxS는 전자간증의 위험과 유의한 연관성이 있었다(Hu et al., 2023).

3) 출생체중

내분비교란물질의 노출과 출생체중의 연관성을 조사한 다양한 역학조사가 있었으나, 연구 결과가 일관되지 않다. 최근 메타분석에 따르면 산전 BPA, 트리클로산, 파라벤 노출과 출생체중의 연관성은 통계적으로 관련이 없는 것으로 나타났다(Hu et al., 2018a; Zhong et al., 2020; Khoshhali et al., 2020). 여러 연구에서 PCB 노출과 출생체중의 관계에 대해 일관되지 않은 결과를 보고하였으나, 유럽 출생 코호트 12의 15개 연구 집단에 등록된 7,990명을 포함한 메타분석에서는 PCB-153이 출생체중 감소와 유의한 연관성이 있었으며(Govart et al., 2012), 8,054명이 포함된 9개의 연구를 이용한 메타분석에서 역시 PCB의 노출이 출생체중 감소와 유의한 연관성이 있었다(Zou et al., 2019). 매년 PFOS 또는 PFOA를 포함한 과불화화합물과 출생체중에 관련하여 연구가 꾸준히 증가하고 있다. 최근 46개의 연구를 이용한 메타분석에서는 과불화화합물의 노출이 출산 체중감소와 중간 정도의 증거 수준으로 유의미한 관련이 있음을 보고하였고(Gui et al., 2022), 다른 메타분석 역시 비슷한 결과를 보고하였다(Wright et al., 2023; Cao et al., 2021). 난연제 역시 연구 간 차이는 있으나, 7개의 연구를 이용한 메타분석 연구에서 PBDE가 유의하게 출생체중을 감소시켰다고 보고하였다(Zhao et al., 2017).

4) 선천성 기형

일부 연구에서 태아기에 내분비교란물질에 노출되면 신생아 때 요도하열과 잠복고환 발생률이 증가하는 것으로 보고되었다. 16개의 연구를 이용한 최근 메타분석에 따르면, 전반적인 내분비교란물질의 노출은 요도하열과 유의한 연관성이 관찰되었다(Wu et al., 2022). 잠복고환의 경우 전체 내분비교란물질에 대한 분석이 유의한 결과를 보이지 못하였으나, 페놀류에 대한 세부 분석에서는 유의한 발생 위험의 증가가 보고되었다. 또한 항문 생식기 간 거리에 관한 10개의 연구를 이용한 메타분석에서는 DEHP 대사체를 포함한

일부 프탈레이트 대사체와 남아의 항문 생식기 간 거리 단축 사이에 유의미한 연관성이 있었으며(Zarean et al., 2019), 다른 메타분석에서도 산모의 요중 DEHP 대사체 농도 증가가 남아의 항문 생식기 간 거리 감소와 관련이 있었다(Dorman et al., 2018).

5) 신경행동학적 발달장애

최근 내분비교란물질과 신경 발달 장애 사이의 잠재적 연관성에 대한 역학 연구 보고가 증가하고 있다. 대부분의 역학 연구에 따르면 내분비교란물질 노출이 인지 및 신경 행동 테스트의 수행 능력 사이에 작지만, 유의미한 연관성이 있는 것으로 나타났다(Gore et al., 2015). 국내 MOCEH 연구에서는 임신부의 소변 내 프탈레이트 농도는 생후 6개월 남자 영아의 정신 발달 지수 및 정신 운동 지수의 저하와 연관이 있었다(Kim et al., 2011). 10개의 연구를 이용한 메타분석 역시 DEHP는 IQ 저하와 정신 발달 지수 저하와 연관성이 있음을 보고하였다(Lee et al., 2018). 하지만 최근 다른 메타분석에서 프탈레이트는 인지저하나 주의력 결핍 과잉 행동 장애, 자폐 스펙트럼 장애를 포함한 사회적 행동에 유의한 연관성이 관찰되지 않아 논란의 여지가 있다(Radke et al., 2020). PBDE의 경우 IQ 저하와 유의한 연관성이 보고되고(Lam et al., 2017), PCB 및 살충제도 자폐성 장애와 유의한 연관성이 보고되었다(Mehri et al., 2021). 과불화화합물의 경우 11개의 연구를 이용한 메타분석에서 주의력 결핍 과잉 행동 장애, 자폐 스펙트럼 장애와 유의한 연관성이 관찰되었으나(Yao et al., 2023), 유럽 인구기반 연구 9개의 메타분석에서는 주의력 결핍 과잉 행동 장애와의 연관성은 관찰되지 않아 논란의 여지가 있다(Forn et al., 2020).

04 내분비교란물질 관련 사회적 비용

내분비교란물질은 호르몬을 교란하여 비만, 당뇨병, 갑상선 질환 등과 같은 여러 가지 내분비대사질환을 유발할 수 있는데, 질환의 발생은 큰 비용을 발생시키게 된다. Attina et al.(2016)은 잘 알려진 내분비교란물질과 그 건강 영향 15개를 선정하여 이에 따른 미국에서의 비용을 계산, 내분비교란물질에 의한 사회적 비용을 추정해보았다. 예를 들면 DDE 살충제는 당뇨병을 유발할 수 있는데 이에 따라 적게는 18억 달러에서, 많게는 135억 달러의 비용이 발생할 수 있다는 것이다. 이러한 방법을 통해 Monte Carlo 분석을 시행했을 때 내분비교란물질은 대략 3,400억 달러의 비용이 발생할 것으로 추정되었고 이는 미국 GDP의 2.33%를 차지할 정도로 큰 금액이다. 유럽에서 내분비교란물질에 의한 사회적 비용도 Monte Carlo 분석을 통해 추정해보았을 때 대략 1,630억 유로로, 2015년 EU GDP의 1.28%를 차지하는 금액이다. 아래 <표 5.1>에서 정리한 바와 같이 내분비교란물질 일부만 가지고 추정한 사회적 비용이 GDP의 1%를 차지할 정도로 큰 비용을 발생시킴을 알 수 있다. 그러나 현재까지 알려진 내분비교란물질과 질환을 근거하여 추산한 것으로 현재의 추산은 불확실성이 크며 실제보다 과소 또는 과대평가되었을 가능성이 있다.

우리나라에서는 아직 내분비교란물질에 대해 사회적 비용이 추정된 적은 없다. 그러나 우리나라 또한 많은 내분비교란물질을 사용하고 있고, 내분비대사질환이 증가함을 감안할 때 적지 않은 사회적 비용이 발생하고 있을 것으로 추정된다. 다른 나라 연구에서 GDP의 1~2% 정도로 내분비교란물질의 사회적 비용이 추정되고 있으므로 이를 적용하였을 때, 2021년 기준 우리나라의 GDP가 2,071조 원임을 감안하면 우리나라에서 내분비교란물질의 사회적 비용은 207~414조 원으로 추정해 볼 수 있다.

<표 5.1> 내분비교란물질의 사회적 비용을 추정한 연구 목록

연구논문	연구지역	내분비교란물질	건강 영향	추정 사회적 비용	GDP 대비 비율
Attina et al., 2016	미국 (2010년 기준)	PBDE, organophosphate pesticides, DDE, BPA, 프탈레이트류(DEHP, benzyl phthalates, butyl phthalates)	비만, 당뇨병, 고환암, 잠복고환, 남성 불임, 자궁근종, 자궁내막증, ADHD, 자폐증, 지능저하	\$340 billion	2.33%
Trasande et al., 2016	유럽 (2010년 기준)	PBDE, organophosphate pesticides, DDE, BPA, 프탈레이트류(DEHP, benzyl phthalates, butyl phthalates)	비만, 당뇨병, 고환암, 잠복고환, 남성 불임, 자궁근종, 자궁내막증, ADHD, 자폐증, 지능저하	€163 billion	1.28%
Malits et al., 2022	캐나다 (2010년 기준)	PBDE, organophosphate pesticides, DDE, BPA, 프탈레이트류(DEHP, benzyl phthalates, butyl phthalates)	비만, 당뇨병, 고환암, 잠복고환, 남성 불임, 자궁근종, 자궁내막증, ADHD, 자폐증, 지능저하	CA\$24.6 billion	1.25%
Wang & Zhang, 2022	중국 (2015년 기준)	PBDE, 프탈레이트류	비만, 당뇨병, 남성 불임, 유방암, 갑상선암, 지능저하	¥68 billion	1.00%



<참고문헌>

- 강선호·김동겸(2018). 저출산 시대 난임 불임 증가와 보험의 역할, KIRI 고령화리뷰, 제20호, pp. 11-14.
- 대한갑상선학회(2021). 갑상선질환 Fact Sheet 2021.
- 대한당뇨병학회(2022). Diabetes Fact Sheet In Korea 2022.
- 대한비만학회(2021). 2021 Obesity Fact Sheet.
- Ahn, C. & Jeung, E. B.(2023). “Endocrine-Disrupting Chemicals and Disease Endpoints”, International Journal of Molecular Science, Vol.24 pp. 5342.
- Attina, T. M., Hauser, R., Sathyanarayana, S., Hunt, P. A., Bourguignon, J. P.,

- Myers, J. P., DiGangi, J., Zoeller, R. T. & Trasande, L.(2016). "Exposure to endocrine-disrupting chemicals in the USA: a population-based disease burden and cost analysis", *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, Vol.4, pp. 996-1003.
- Bliatka, D., Nigdelis, M. P., Chatzimeletiou, K., Mastorakos, G., Lymperi, S. & Goulis, D. G.(2020). "The effects of postnatal exposure of endocrine disruptors on testicular function: a systematic review and a meta-analysis", *Hormones (Athens)*, Vol.19, pp. 157-169.
- Bräuner, E. V., Lim, Y. H., Koch, T., Ulbjerg, C. S., Gregersen, L. S., Pedersen, M. K., Frederiksen, H., Petersen, J. H., Coull, B. A., Andersson, A-M., Hickey, M., Skakkebaek, N. E., Hauser, R. & Juul, A.(2021). "Endocrine Disrupting Chemicals and Risk of Testicular Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis", *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol.106, pp. e4834-e4860.
- Cai, H., Zheng W., Zheng P., Wang S., Tan H., He, G. & Qu, W.(2015). "Human urinary/seminal phthalates or their metabolite levels and semen quality: A meta-analysis", *Environmental Research*, Vol.142, pp. 486-494.
- Cai, W., Yang, J., Liu, Y., Bi, Y. & Wang, H.(2019). "Association between Phthalate Metabolites and Risk of Endometriosis: A Meta-Analysis", *International Journal of Environmental Research and Public Health*, Vol.16, pp. 3678.
- Cano-Sancho, G., Ploteau, S., Matta, K., Adoamnei, E., Louis, G. B., Mendiola, J., Darai, E., Squifflet, J., Bizec, B. L. & Antignac, J-P.(2019). "Human epidemiological evidence about the associations between exposure to organochlorine chemicals and endometriosis: Systematic review and meta-analysis", *Environment International*, Vol.123, pp. 209-223.
- Cao, T., Qu, A., Li, Z., Wang, W., Liu, R., Wang, X., Nie, Y., Sun, S., Zhang, X. & Liu, X.(2021). "The relationship between maternal perfluoroalkylated substances exposure and low birth weight of offspring: a systematic review and meta-analysis", *Environmental Science and Pollution Resesearch International*, Vol.28, pp. 67053-67065.
- Castellini, C., Muselli, M., Parisi, A., Totaro, M., Tienforti, D., Cordeschi, G., Baroni, M. G., Maccarrone, M., Necozone, S., Francavilla, S. & Barbonetti, A.(2022). "Association between urinary bisphenol A concentrations and semen quality: A meta-analytic study", *Biochemical Pharmacology*, Vol.197, pp. 114896.
- Choi, S., Kim, M.J., Park, Y.J., Kim, S., Choi, K., Cheon, G.J., Cho, Y.H., Jeon, H.L., Yoo, J. & Park, J.(2020). "Thyroxine-binding globulin, peripheral

- deiodinase activity, and thyroid autoantibody status in association of phthalates and phenolic compounds with thyroid hormones in adult population”, *Environment International*, Vol.140, p. 105783.
- Conforti, A., Carbone, L., Simeon, V., Chiodini, P., Marrone, V., Bagnulo, F., Cariati, F., Strina, I. & Alviggi, C.(2021). “Unravelling the link between phthalate exposure and endometriosis in humans: a systematic review and meta-analysis of the literature”, *Journal of Assisted Reproduction Genetics*, Vol.38, pp. 2543-2557.
- Deji, Z., Liu, P., Wang, X., Zhang, X., Luo, Y. & Huang, Z.(2021). “Association between maternal exposure to perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and risks of adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis”, *Science of the Total Environment*, Vol.783, pp. 146984.
- Dorman, D. C., Chiu, W., Hales, B. F., Hauser, R., Johnson, K. J., Mantus, E., Martel, S., Robinson, K. A., Rooney, A. A., Rudel, R., Sathyanarayana, S., Schantz, S. L. & Waters, K. M.(2018). “Systematic reviews and meta-analyses of human and animal evidence of prenatal diethylhexyl phthalate exposure and changes in male anogenital distance”, *Journal of Toxicology and Environmental Health: Part B, Critical Reviews*, Vol.21, pp. 207-226.
- Forns, J., Verner, M. A., Iszatt, N., Nowack, N., Bach, C. C., Vrijheid, M., Costa, O., Andiarana, A., Sovcikova, E., Høyer, B., Wittsiepe, J., Lopez-Espinosa, M-J., Ibarluzea, J., Hertz-Picciotto, I., Toft, G., Stigum, H., Guxens, M., Liew, Z. & Eggesbø, M.(2020). “Early Life Exposure to Perfluoroalkyl Substances (PFAS) and ADHD: A Meta-Analysis of Nine European Population-Based Studies”, *Environmental Health Perspectives*, Vol.128, pp. 57002.
- Fu, Z., Zhao, F., Chen, K., Xu, J., Li, P., Xia, D. & Wu, Y.(2017). “Association between urinary phthalate metabolites and risk of breast cancer and uterine leiomyoma”, *Reproductive Toxicology*, Vol.74, pp. 134-142
- Gao, X., Ni W., Zhu, S., Wu, Y., Cui, Y., Ma, J., Liu, Y., Qiao, J., Ye, Y., Yang, P., Liu, C. & Zeng, F.(2021). “Per- and polyfluoroalkyl substances exposure during pregnancy and adverse pregnancy and birth outcomes: A systematic review and meta-analysis”, *Environmental Research*, Vol.201, pp. 111632.
- Gore, A. C., Chappell, V. A., Fenton, S. E., Flaws, J. A., Nadal, A., Prins, G. S., Toppari, J. & Zoeller, R. T.(2015). “EDC-2: The Endocrine Society’s Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals”,

- Endocrine Reviews, Vol.36, pp. E1-E150.
- Govarts, E., Nieuwenhuijsen, M., Schoeters, G., Ballester, F., Bloemen, K., Boer, M., Chevrier, C., Eggesbø, M., Guxens, M., Krämer, U., Legler, J., Martínez, D., Palkovicova, L., Patelarou, E., Ranft, U., Rautio, A., Petersen, M. S., Slama, R., Stigum, H., Toft, G., Trnovec, T., Vandentorren, S., Weihe, P., Kuperus, N. W., Wilhelm, M., Wittsiepe, J. & Bonde, J. P.(2012). "Birth weight and prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE): a meta-analysis within 12 European Birth Cohorts", *Environmental Health Perspectives*, Vol.120, pp. 162-170.
- Gui, S-Y., Chen, Y-N., Wu, K-J., Liu, W., Wang, W-J., Liang, H-R., Jiang, Z-X., Li, Z-L. & Hu, C-Y.(2022). "Association Between Exposure to Per- and Polyfluoroalkyl Substances and Birth Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis", *Frontiers in Public Health*, Vol.10, pp. 855348.
- Gui, S-Y., Qiao, J-C., Xu, K-X., Li, Z-L., Chen, Y-N., Wu, K-J., Jiang, Z-X. & Hu, C-Y.(2023). "Association between per- and polyfluoroalkyl substances exposure and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis", *Journal of Exposure Science Environmental Epidemiology*, Vol.33, pp. 40-55.
- Ha, K. H. & Kim, D. J.(2016). "Epidemiology of Childhood Obesity in Korea", *Endocrinology and Metabolism (Seoul)*, Vol.31, pp. 510-518.
- Hirke, A., Varghese, B., Varade, S. & Adela, R.(2023). "Exposure to endocrine-disrupting chemicals and risk of gestational hypertension and preeclampsia: A systematic review and meta-analysis", *Environmental Pollution*, Vol.15, pp. 317:120828.
- Hong, Y. H., Chung, I-H, Han, K., Chung, S. & Taskforce Team of the Obesity Fact Sheet of the Korean Society for the Study of Obesity.(2022). "Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus among Korean Children, Adolescents, and Adults Younger than 30 Years: Changes from 2002 to 2016", *Diabetes & Metabolism Journal*, Vol.46, pp. 297-306.
- Hu, C-Y., Li, F-L., Hua, X-G., Jiang, W., Mao, C. & Zhang, X-J.(2018a). "The association between prenatal bisphenol A exposure and birth weight: a meta-analysis", *Reproductive Toxicology*, Vol.79, pp. 21-31.
- Hu, Y., Wen, S., Yuan, D., Peng, L., Zeng, R., Yang, Z., Liu, Q., Xu, L. & Kang, D.(2018b). "The association between the environmental endocrine disruptor bisphenol A and polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis", *Gynecological Endocrinology*, Vol.34, pp. 370-377.

- Hu, C-Y., Qiao, J-C., Gui, S-Y., Xu, K-X., Dzhambov, A. M., & Zhang, X-J.(2023). “Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and hypertensive disorders of pregnancy: A systematic review and meta-analysis”, *Environmental Research*, Vol.231, pp. 116064.
- Ji, K., Kim, S., Kho, Y., Paek, D., Sakong, J., Ha, J., Kim, S. & Choi, K.(2012). “Serum concentrations of major perfluorinated compounds among the general population in Korea: dietary sources and potential impact on thyroid hormones”, *Environment International*, Vol.45, pp. 78-85.
- Khoshhali, M., Amin, M. M., Fatehizadeh, A., Ebrahimi, A., Taheri, E. & Kelishadi, R.(2020). “Impact of prenatal triclosan exposure on gestational age and anthropometric measures at birth: A systematic review and meta-analysis”, *Journal of Research in Medical Sciences*, Vol.25, pp. 61.
- Kim, Y., Ha, E-H, Kim, E-J, Park, H., Ha, M., Kim, J-H., Hong, Y-C., Chang, N. & Kim, B-N.(2011). “Prenatal exposure to phthalates and infant development at 6 months: prospective Mothers and Children’s Environmental Health (MOCEH) study”, *Environmental Health Perspectives*, Vol.119, pp. 1495-1500.
- Kim, M.J., Moon, S., Oh, B.C., Jung, D., Ji, K., Choi, K. & Park, Y.J.(2018). “Association between perfluoroalkyl substances exposure and thyroid function in adults: A meta-analysis”, *PLoS One*, Vol.13, p. e0197244.
- Krstev, S. & Knutsson, A.(2019). “Occupational Risk Factors for Prostate Cancer: A Meta-analysis”, *Journal of Cancer Prevention*, Vol.24, pp. 91-111.
- Lam, J., Lanphear, B. P., Bellinger, D., Axelrad, D. A., McPartland, J., Sutton, P., Davidson, L., Daniels, N., Sen, S. & Woodruff, T. J.(2017). “Developmental PBDE Exposure and IQ/ADHD in Childhood: A Systematic Review and Meta-analysis”, *Environmental Health Perspectives*, Vol.125, pp. 086001.
- Lee, D-W., Kim, M-S., Lim, Y-H., Lee, N. & Hong, Y-C.(2018). “Prenatal and postnatal exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate and neurodevelopmental outcomes: A systematic review and meta-analysis”, *Environmental Research*, Vol.167, pp. 558-566.
- Lee, D-W., Lim, H-M., Lee, J-Y., Min, K-B., Shin, C-H., Lee, Y-A. & Hong, Y-C.(2022). “Prenatal exposure to phthalate and decreased body mass index of children: a systematic review and meta-analysis”, *Scientific Reports*, Vol.12, pp. 8961.
- Lee, I., Park, Y. J., Kim, M. J., Kim, S., Choi, S., Park, J., Cho, Y. H., Hong, S., Yoo, J., Park, H., Cheon, G. J., Choi, K. & Moon, M. K.(2021).

- “Associations of urinary concentrations of phthalate metabolites, bisphenol A, and parabens with obesity and diabetes mellitus in a Korean adult population: Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2015-2017”, *Environment International*, Vol.146, pp. 106227.
- Leng, L., Li, J., Luo, X-M., Kim, J-Y., Li, Y-M., Guo, X-M., Chen, X., Yang, Q-Y., Li, G., Tang, N-J.(2016). “Polychlorinated biphenyls and breast cancer: A congener-specific meta-analysis”, *Environment International*, Vol.88, pp. 133-141.
- Lewis-Mikhael, A-M., Olmedo-Requena, R., Martínez-Ruiz, V., Bueno-Cavanillas, A. & Jiménez-Moleón, J. J.(2015). “Organochlorine pesticides and prostate cancer, Is there an association? A meta-analysis of epidemiological evidence”, *Cancer Causes & Control*, Vol.26, pp. 1375-1392.
- Lim, J-E., Park, S. H., Jee, S. H. & Park, H.(2015). “Body concentrations of persistent organic pollutants and prostate cancer: a meta-analysis”, *Environmental Science and Pollution Research International*, Vol.22, pp. 11275-11284.
- Little, C.C., Barlow, J., Alsen, M. & van Gerwen, M.(2022). “Association between polychlorinated biphenyl exposure and thyroid hormones: a systematic review and meta-analysis”, *Journal of Environmental Science and Health, part C. Toxicology and Carcinogenesis*, Vol.40, pp. 248-267.
- Liu, P., Yang, F., Wang, Y. & Yuan, Z.(2018). “Perfluorooctanoic Acid (PFOA) Exposure in Early Life Increases Risk of Childhood Adiposity: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies”, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, Vol.15, p. 2070.
- Liu, G., Cai, W., Liu, H., Jiang, H., Bi, Y. & Wang, H.(2021). “The Association of Bisphenol A and Phthalates with Risk of Breast Cancer: A Meta-Analysis”, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, Vol.18, pp. 2375.
- Malits, J., Naidu, M. & Trasande, L.(2022). “Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals in Canada: Population-Based Estimates of Disease Burden and Economic Costs”, *Toxics*. Vol.10, pp. 146.
- Mehri, F., Bashirian, S., Khazaei, S. & Jenabi, E.(2021). “Association between pesticide and polychlorinated biphenyl exposure during pregnancy and autism spectrum disorder among children: a meta-analysis”, *Clinical and Experimental Pediatrics*, Vol.64, pp. 286-292.
- Moon, M. K. , Kim, M. J., Lee, I., Kim, S., Choi, S., Park, J., Cho, Y. H., Hong, S., Yoo, J., Park, H., Cheon, G. J., Park, Y. J. & Choi, K.(2023). “Exposure to bisphenol a, s, and f and its association with obesity and

- diabetes mellitus in general adults of korea: Korean national environmental health survey (konehs) 2015-2017”, *Exposure and Health*, Vol.15, pp. 53-67.
- OECD(2017). *Obesity Update 2017*.
- Pourhassan, B., Pourbabaki, R., Omid, F., Kalantary, S. & Beigzadeh, Z.(2022). “Meta-Analysis of Body Concentration of Polychlorinated Biphenyls and Prostate Cancer”, *Toxicology and Industrial Health*, sVol.38, pp. 757-772
- Radke, E. G., Braun, J. M., Nachman, R. M. & Cooper, G. S.(2020). “Phthalate exposure and neurodevelopment: A systematic review and meta-analysis of human epidemiological evidence”, *Environment International*, Vol.137, pp. 105408.
- Rancière, F., Lyons, J. G., Loh, V. H. Y., Botton, J., Galloway, T., Wang, T., Shaw, J. E. & Magliano, D. J.(2015). “Bisphenol A and the risk of cardiometabolic disorders: a systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence”, *Environmental Health*, Vol.14, pp. 46.
- Ribeiro, C. M., Beserra, B. T. S., Silva, N. G., Lima, C. L., Rocha, P. R. S., Coelho, M. S., Neves, F. A. R. & Amato, A. A.(2020). “Exposure to endocrine-disrupting chemicals and anthropometric measures of obesity: a systematic review and meta-analysis”, *BMJ Open*, Vol.10, pp. e033509.
- Stratakis, N., Rock, S., Merrill, M. A. L., Saez, M., Robinson, O., Fecht, D., Vrijheid, M., Valvi, D., Conti, D. V., McConnell, R. & Chatzi, V. L.(2022). “Prenatal exposure to persistent organic pollutants and childhood obesity: A systematic review and meta-analysis of human studies”, *Obesity Reviews*, Vol.23, pp. e13383.
- Trasande, L., Zoeller, R. T., Hass, U., Kortenkamp, A., Grandjean, P., Myers, J. P., DiGangi, J., Hunt, P. M., Rudel, R., Sathyanarayana, S., Bellanger, M., Hauser, R., Legler, J., Skakkebaek, N. E. & Heindel, J. J.(2016). “Burden of disease and costs of exposure to endocrine disrupting chemicals in the European Union: an updated analysis”, *Andrology*. Vol.4, pp. 565-572.
- Uldbjerg, C. S., Koch, T., Lim, Y-H., Gregersen, L. S., Olesen, C. S., Andersson, A-M., Frederiksen, H., Coull, B. A., Hauser, R., Juul, A. & Bräuner, E. V.(2022). “Prenatal and postnatal exposures to endocrine disrupting chemicals and timing of pubertal onset in girls and boys: a systematic review and meta-analysis”, *Human Reproduction Update*, Vol.28, pp. 687-716.
- Wang, C., Yang, L., Wang, S., Zhang, Z., Yu, Y., Wang, M., Cromie, M., Gao, W. & Wang, S-L.(2016). “The classic EDCs, phthalate esters and

- organochlorines, in relation to abnormal sperm quality: a systematic review with meta-analysis”, *Scientific Reports*, Vol.6, pp. 19982.
- Wang, H. & Zhang, Y.(2022). “Exposure to Polybrominated Diphenyl Ethers and Phthalates in China: A Disease Burden and Cost Analysis”, *Toxics*, Vol.10, pp. 766.
- Wang, X., Wang, L-L., Tian, Y-K., Xiong, S-M., Liu, Y-J., Zhang, H-N., Shen, X-B. & Zhou, Y-Z.(2022). “Association between exposures to phthalate metabolites and preterm birth and spontaneous preterm birth: A systematic review and meta-analysis”, *Reproductive Toxicology*, Vol.113, pp. 1-9.
- Wang, W., Hong, X., Zhao, F., Wu, J. & Wang, B.(2023a). “The effects of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances on female fertility: A systematic review and meta-analysis”, *Environmental Research*, Vol.216, pp. 114718.
- Wang, H., He, H., Wei, Y., Gao, X., Zhang, T. & Zhai, J.(2023b). “Do phthalates and their metabolites cause poor semen quality? A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies on risk of decline in sperm quality”, *Environmental Science and Pollution Research International*, Vol.30, pp. 34214-34228.
- Wang, H., Wei, K., Wu, Z., Liu, F., Wang, D., Peng, X., Liu, Y., Xu, J., Jiang, A. & Zhang, Y.(2023c). “Association between per- and polyfluoroalkyl substances and semen quality”, *Environmental Science and Pollution Research International*, Vol.30, pp. 27884-27894.
- Wen, Y., Liu, S-D., Lei, X., Ling, Y-S., Luo, Y. & Liu, Q.(2015). “Association of PAEs with Precocious Puberty in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis”, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, Vol.12, pp. 15254-15268.
- Wen, X., Xiong, Y., Qu, X., Jin, L., Zhou, C., Zhang, M. & Zhang, Y.(2019). “The risk of endometriosis after exposure to endocrine-disrupting chemicals: a meta-analysis of 30 epidemiology studies”, *Gynecological Endocrinology*, Vol.35, pp. 645-650.
- WHO(2016). Global report on diabetes.
- Wright, J. M., Lee, A. L., Rappazzo, K. M., Ru, H., Radke, E. G. & Bateson, T. F.(2023). “Systematic review and meta-analysis of birth weight and PFNA exposures”, *Environmental Research*, Vol.222, pp. 115357.
- Wu, H., Bertrand, K. A., Choi, A. L., Hu, F. B., Laden, F., Grandjean, P. & Sun, Q.(2013). “Persistent organic pollutants and type 2 diabetes: a prospective analysis in the nurses’ health study and meta-analysis”,

Environmental Health Perspectives, Vol.121, pp. 153-161.

- Wu, Y., Wang, J., Wei, Y., Chen, J., Kang, L., Long, C., Wu, S., Shen, L. & Wei, G.(2022). "Contribution of prenatal endocrine-disrupting chemical exposure to genital anomalies in males: The pooled results from current evidence", Chemosphere, Vol.286, pp. 131844.
- Yan, D., Jiao, Y., Yan, H., Liu, T., Yan, H. & Yuan, J.(2022). "Endocrine-disrupting chemicals and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis", Environmental Health, Vol.21, pp. 53.
- Yao, H., Fu, Y., Weng, X., Zeng, Z., Tan, Y., Wu, X., Zeng, H., Yang, Z., Li, Y., Liang, H., Wu, Y., Wen, L. & Jing, C.(2023). "The Association between Prenatal Per- and Polyfluoroalkyl Substances Exposure and Neurobehavioral Problems in Offspring: A Meta-Analysis", International Journal of Environmental Research and Public Health, Vol.20, pp. 1668.
- Zarean, M., Keikha, M., Feizi, A., Kazemitabae, M. & Kelishadi, R.(2019). "The role of exposure to phthalates in variations of anogenital distance: A systematic review and meta-analysis", Environmental Pollution, Vol.247, pp. 172-179.
- Zhang, J., Huang, Y., Wang, X., Lin, K. & Wu, K.(2015). "Environmental Polychlorinated Biphenyl Exposure and Breast Cancer Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies", PLoS One, Vol.10, pp. 0142513.
- Zhang, H., Gao, F., Ben, Y. & Su, Y.(2020). "Association between phthalate exposure and risk of spontaneous pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis", Environmental Pollution, Vol.267, pp. 115446.
- Zhang, H., Ben, Y., Han, Y., Zhang, Y., Li, Y. & Chen, X.(2022). "Phthalate exposure and risk of diabetes mellitus: Implications from a systematic review and meta-analysis", Environmental Research, Vol.204, pp. 112109.
- Zhang, L., Liang, J., Gao, A.(2023). "Contact to perfluoroalkyl substances and thyroid health effects: A meta-analysis directing on pregnancy", Chemosphere, Vol.315, p. 137748.
- Zhao, X., Peng, S., Xiang, Y., Yang, Y., Li, J., Shan, Z. & Teng, W.(2017). "Correlation between Prenatal Exposure to Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) and Infant Birth Outcomes: A Meta-Analysis and an Experimental Study", International Journal of Environmental Research and Public Health, Vol.14, pp. 268.
- Zhong, Q., Peng, M., He, J., Yang, W. & Huang F.(2020). "Association of prenatal exposure to phenols and parabens with birth size: A systematic

review and meta-analysis”, *Science of the Total Environment*, Vol.703, pp. 134720.

Zhong, Q., Liu, H-L., Fu, H., Niu, Q-S., Wu, H-B. & Huang, F.(2021). “Prenatal exposure to phthalates with preterm birth and gestational age: A systematic review and meta-analysis”, *Chemosphere*, Vol.282, pp. 130991.

Zou, H., Lin, Y., Yang, L., Ou, C., Geng, F., Wang, Y., Chen, W., Niu, Y., Liang, R., Su, Q. & Sun, Y.(2019). “Neonatal Weight and Prenatal Exposure to Polychlorinated Biphenyls: A Meta-Analysis”, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, Vol.20, pp. 3251-3258.

통계청. 지표누리,

<https://www.index.go.kr/unity/potal/main.do>(검색일자:2023.07.01.)



내분비교란물질 관리를 위한 정책개발 기획연구

Policy study for the management of endocrine disrupting chemicals



VI

법률과 규제 현황

- 01. 내분비교란물질 관련 법률과 규제
- 02. 내분비교란물질 관련 규제에 대한 동향과 전망

VI

법률과 규제 현황

김민주, 최경호

01 내분비교란물질 관련 법률과 규제

가. 국내 화학물질 관련 법률과 규제

일상생활에서 사람들은 환경 매체, 식품, 제품, 의약품 등 다양한 매체를 통해 화학물질에 노출된다. 우리나라는 부처의 관리영역에 따라 매체를 구분하여 화학물질로 인한 안전과 건강 문제를 관리하고 있다. 즉, 환경부는 화학물질 그 자체를 포함하여 환경, 생활 화학제품 및 살생물제 중 화학물질의 안전 관리를 담당하고 있다. 한편 의약품, 화장품, 의료기기 중의 화학물질은 식품의약품안전처, 사업장의 유해 물질은 고용노동부가 관리하고 있다. 따라서 관리 대상 화학물질의 종류와 목적에 따라 화학물질을 관리하는 부처와 법률이 다양하게 존재한다(표 6.1).

<표 6.1> 국내 화학물질 관련 법률

관리 대상	소관 부처	관련 법령	관리목적
화학물질	환경부	- 화학물질관리법 - 화학물질의 등록 및 평가 등에 관한 법률 - 생활화학제품 및 살생물제의 안전관리에 관한 법률 - 잔류성오염물질 관리법	화학물질로 인한 사람의 건강 및 환경 보호
사업장 유해 물질	고용노동부	- 산업안전보건법	산업재해 예방 및 근로자의 안전보건 유지·증진
위험물, 화약류	산업통상자원부	- 고압가스안전관리법	위험물, 화약류 등으로 인한 위험과 재해방지
	경찰청	- 총포·도검·화약류 등 단속법	
	소방청	- 위험물안전관리법	

관리 대상	소관 부처	관련 법령	관리목적
공산품 중 유해 물질	산업통상자원부	- 전기용품 및 생활용품 안전관리법	소비제품 안전 확보
의약품, 마약	식품의약품안전처	- 약사법, 마약류 관리에 관한 법률	의약품의 적정관리에 의한 국민건강 향상
화장품	식품의약품안전처	- 화장품법	화장품의 안전관리
식품첨가물	식품의약품안전처	- 식품위생법	식품으로 인한 위해 방지
건강기능식품	식품의약품안전처	- 건강기능식품에 관한 법률	국민건강 증진 및 소비자 보호
의료기기	식품의약품안전처	- 의료기기법	의료기기의 효율적 관리 및 국민 보건 향상
농약, 비료, 사료	농림축산식품부	- 농약관리법 - 비료관리법 - 사료관리법	농약, 비료, 사료의 품질 향상과 수급관리
방사성 물질	원자력안전위원회	- 원자력안전법	원자력 이용과 안전관리
군수품	국방부	- 군수품관리법	군수품의 적절 관리

일반 국민을 보호 대상으로 하며 내분비교란물질 안전 관리 측면에서 가장 대표적인 화학물질 안전 관리 법령은 「화학물질의 등록 및 평가 등에 관한 법률(이하 화평법)」, 「화학물질관리법(이하 화관법)」, 「생활 화학제품 및 살생물제의 안전 관리에 관한 법률(이하 화학제품안전법)」이다. 이들 세 가지 법령은 모두 환경부의 소관이다.

1) 화학물질의 등록 및 평가 등에 관한 법률(화평법)

화평법은 화학물질의 등록·신고 및 유해성·위해성에 관한 심사·평가, 유해화학물질 지정에 관한 사항을 규정하고, 화학물질에 대한 정보를 생산·활용하도록 함으로써 국민건강 및 환경을 보호하는 것을 목적으로 한다. 화평법이 제정되기 전에는 「유해화학물질 관리법」을 통해 연간 100kg을 초과하는 신규화학물질에 대해서만 관리를 해왔다. 법에서 규정하는 신규화학물질이란 기존 화학물질을 제외한 모든 화학물질이다. 이때 기존 화학물질이란 1991년 2월 2일을 기준으로 그 이전에 국내에서 상업용으로 유통되었거나, 그 이후에라도 종전의 「유해화학물질 관리법」에 따라 유해성심사를 받은 물질을 말한다. 2019년 화평법이 시행되면서 신규화학물질은 물론 기존 화학물질이라도 연간 1톤 이상이면 유해성 자료를 확보하고 등록하도록 하고 있다. 환경부는 등록된 화학물질에 대해 유해성 및 위해성을 심사·평가 후 유해화학물질을 지정하고 있다. 유해화학물질이란 유독물질, 허가물질, 제한물질 및 금지물질을 말한다. 유독물질은 유해성심사 결과 유해성이 있는 물질로서, 모든 취급사업장에 대해 화관법이 적용된다.

화학물질 중에서 유해성이 있다고 우려되는 경우 중점관리물질로 지정·관리하고 있다. 중점관리물질은 다음 항목에서 어느 하나에 해당하는 화학물질 중 유해성이 있다고 우려되는 경우 화학물질평가위원회의 심의를 거쳐 환경부 장관이 정하여 고시하게 된다. 2019년에는 672종의 화학물질이 중점관리물질로 지정되어 관리되고 있었는데 내분비교란물질은 포함되어 있지 않았다. 그러다가 2022년 환경부가 중점관리물질에 내분비교란 물질을 추가하였다.

- (1) 사람 또는 동물에게 암, 돌연변이, 생식능력 이상 또는 내분비계 장애를 일으키거나 일으킬 우려가 있는 물질
- (2) 사람 또는 동식물의 체내에 축적성이 높고, 환경 중에 장기간 잔류하는 물질
- (3) 사람에게 노출되는 경우 폐, 간, 신장 등의 장기에 손상을 일으킬 수 있는 물질
- (4) 사람 또는 동식물에게 가목부터 다목까지의 물질과 동등한 수준 또는 그 이상의 심각한 위해를 줄 수 있는 물질

현재 669종의 중점관리물질 중 17종의 내분비교란물질이 포함되어 있다. 내분비교란의 판별 기준과 시험방법이 확립되면 내분비교란물질의 수는 증가할 것으로 판단된다.

2) 화학물질관리법(화관법)

화관법은 화학물질로 인한 국민건강 및 환경상의 위해를 예방하고 화학물질을 적절하게 관리하는 한편, 화학물질로 인하여 발생하는 사고에 신속히 대응함으로써 화학물질로부터 모든 국민의 생명과 재산 또는 환경을 보호하는 것을 목적으로 한다. 화관법은 유해화학물질 취급시설의 설치 운영에 대한 관리기준을 정하는 방식으로 시설을 관리하고 화학사고 발생 전후의 단계별 관리 방안을 두고 있다.

현행법에 따라 유독물질과 비유독물질 등 관리 대상에 속하는 유해화학물질은 총 1,145종이다 (정호경·마정근, 2015). 이 법률에서는 내분비교란에 관련된 특별한 관리 규정이 없다. 그러나 유해화학물질 가운데 생식독성 물질 59종(5.2%) 등 내분비계 교란에 관련된 유해화학물질도 포함되며 반복 노출 독성 등과 같은 독성특성을 갖는 물질(68종)도 포함되어 있다. 따라서 법의 대상 물질 가운데 내분비교란물질이 포함되어 있으나, 해당 독성영향에 대한 적절한 관리가 이루어지는 것은 아닌 것으로 보인다.

3) 우리나라의 기타 관련 법령

환경부 이외의 부처에서 관리하는 법령 내에 내분비교란물질에 대한 개별적 규제 사항이 포함되어 있는 예도 있다. 예를 들어 식품의약품안전처의 「식품위생법」에는 기구 및 용기·포장에 관한 기준 및 규격(제9조)에 내분비교란물질인 비스페놀 A(BPA)와 프탈레이트에 대한 다음과 같은 규제 내용을 두고 있다. 용기, 포장의 제조 시 용출되어 식품에 혼입될 우려가 없는 경우를 제외하고 디에틸헥실프탈레이트(di-2-ethylhexyl phthalate, DEHP) 사용을 금지하고 있다. 기구 및 용기·포장에서 용출되어 식품으로 이행될 수 있는 프탈레이트와 비스페놀 A 등 물질의 이행량을 규정하고 있으며 개별 물질의 최대 이행량을 30mg/L 이하로 정하였다. 대상자와 용도에 따른 규격도 차등화하여, 영아 및 유아용 기구 및 용기·포장의 제조에는 디부틸프탈레이트(di-n-butyl phthalate, DBP), 벤질부틸프탈레이트(benzyl-n-butyl-phthalate, BBP) 및 BPA 사용을 금지하고 있다.

BPA와 프탈레이트 물질 자체를 사용 금지한 것은 아니지만 적어도 음식 용기나 포장에서의 BPA 사용을 규제함으로써 사람들의 BPA 노출이 줄어들고 <그림 3.1>, <그림 3.2>와 같이 소변 내 BPA와 프탈레이트 농도가 감소하였다. 이를 통해 적절한 법적인 규제가 필요하다는 것을 알 수 있다. 한편 이를 대체하기 위해 새롭게 개발되어 사용량이 늘고 있는 신물질에 대한 관심이 필요하다. BPA를 대체하기 위해 사용이 늘고 있는 비스페놀 S 및 비스페놀 F 등이나, DEHP를 대체하기 위해 많이 사용되는 di-2-ethylhexyl terephthalate(DEHTP), di(isononyl) cyclohexane-1,2-dicarboxylate(DINCH) 등의 가소제가 그러한

예이다. 문제는 이러한 대체물질의 사용이 급증하고 있고, 이에 따라 사람에게 노출되는 양도 증가하고 있음에도 불구하고 안전성에 관련된 정보가 부족하거나 어떤 물질은 뒤늦게 기존 물질과 유사한 독성을 가지고 있음이 발견된다는 점이다(Zimmerman and Anastas, 2015). 예를 들어 비스페놀 S는 BPA와 유사한 구조를 가지고 있기 때문에 유사한 내분비 교란 영향 가능성이 보고된다(Glausiusz, 2014). 이런 이유로 유럽 연합은 이들 물질을 고위험성 우려물질로 지정하고 있다. 하지만 아직까지 국내에서는 별다른 규제가 없어서 신규 대체물질에 대한 안전성 관리체계의 필요성이 검토되어야 할 것이다.

나. 유럽 연합 화학물질 관련 법률과 규제

유럽 연합에서 화학물질의 내분비교란 등에 대한 안전성 관리는 신화학물질관리제도(REACH), 살생물제법(BPR), 식물보호제품법(PPPR), 화장품법(CPR) 등을 통해 수행되고 있다. 그러나 전통적인 유해성 지표에 비해 내분비교란에 대한 관리는 비교적 뒤늦게 시작되었다. BPR과 PPPR, ECHA/EFSA 지침에 따르면, 아래의 세 가지 기준을 충족하는 경우에 해당 화학물질을 내분비교란물질로 정의된다.

- 개체나 그 후손에게 부작용을 나타낸다. 형태, 성장, 발달, 생식, 또는 수명의 변화를 초래하는 부작용으로 기능적 손상, 회복 능력의 손상, 기타 영향에 대한 감수성의 변화 등을 초래한다. 다만 발생하는 부작용이 사람에게 나타나지 않는다는 충분한 증거가 존재하면 설명 기준을 충족하더라도 제외된다.
- 내분비계 작용방식을 갖는다. 즉 내분비계 기능을 변화시킨다.
- 부작용이 내분비계 작용방식의 귀결로 발생한다. 즉 내분비계 영향작용과 부작용은 생물학적으로 적절하게 연결될 수 있어야 한다.

1) 신화학물질제도(Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals, REACH)

유럽 연합 신화학물질제도(REACH)는 유럽 연합 내에서 연간 1톤 이상 제조 또는 수입되는 모든 화학물질에 대해 유통량 및 유해성 등에 따라 등록, 평가, 승인반도록 의무화한 화학물질 관리 제도이다. 적용 대상은 유럽 연합에서 제조되거나 수입되는 화학물질, 혼합물, 완제품이다. 이 제도에 의해 유럽화학물질청(European Chemicals Agency, ECHA)은 화학물질 중에서 건강 위해 가능성이 있는 물질들을 고위험성 우려물질(Substance of very high concern, SVHC)로 지정하고 있다. SVHC로 지정된 화학물질은 발암성, 돌연변이성, 생식독성(CMR), 잔류성, 생물농축성, 독성(PBT) 및 고잔류성, 고농축성(very persistent and very bioaccumulative, vPvB), 내분비계 장애(ED) 등의 특성이 있어 위해가 예상되는 물질들이다. SVHC로 지정되면 신고 의무가 부여되고 허가 후보 물질(Candidate List for eventual inclusion in the Authorisation List)이 된다. 이후 평가를 거쳐 건강 위해성이 확인되면 허가물질로 분류되어 규제받게 된다.

ECHA는 2023년 4월 기준, 내분비계 장애 평가대상(Endocrine disruptor assessment list)에 147종의 화학물질을 선정하고 있다. 평가대상 목록에 포함되면 REACH 제59조에 따라 회원국과 이해당사자의 의견수렴 절차를 거쳐 SVHC로 지정된다. 2023년 4월 기준 SVHC로 지정된 474종의 화학물질 중에서 내분비교란물질은 112종이지만 대부분의 물질은 아직 평가 중이다. 현재 허가물질 목록(Authorisation List)에는 59종의 화학물질이 포함되어 있는데 이 중 내분비교란물질은 7종이다. 허가물질에 포함된 내분비교란물질은 주로 프탈레이트 및 페놀류에 속한 물질들이다.

2) 식물보호제품법(Plant Protection Products Regulation, PPPR)

식물보호제품법(PPPR)은 작물을 해충이나 잡초로부터 보호하기 위해 사용하는 식물보호제품을 규제하는 제도이다. 식물보호제품은 그 활성 성분이 발암성, 돌연변이원성, 생식독성 및 내분비계 교란 특성이 없는 물질임을 승인받아야 한다. 식물보호제품법은 내분비계 장애가 의심되는 물질을 564종 선정하였으나 내분비계 장애의 증거가 있는 물질로 불과 65종을 지정하였다. 일단 내분비교란물질이라 판정되었다면, 실제 사용 조건에서 노출이 미미할 경우(인체 노출이 배제될 수 있는 조건이나 잔류 수준이 0.01mg/kg 이하로 유지)에만 그 물질을 함유한 제품이 승인될 수 있다.

3) 살생물제법(Biocidal Products Regulation, BPR)

살생물제법(BPR)은 사람, 동물, 제품을 유해생물요인(해충, 세균, 조류, 바이러스 등)으로부터 보호하기 위해 사용하는 살생물제를 규제하는 제도이다. 살생물제로 승인되기 위해서는 그 성분이 발암성, 돌연변이원성, 생식독성이 없어야 하며 내분비계 교란 특성도 없어야 한다.

4) 화장품법(Cosmetic Products Regulation, CPR)

화장품법(CPR)은 유럽의 시장에서 판매되는 모든 화장품에 적용되는 법이다. 유럽 연합에서 규정상 화장품은 세정, 방향, 외형의 변화, 보호, 컨디션 향상, 체취 교정 등의 목적으로 사람의 몸에 직접 적용하는 개별 또는 혼합물질로 정의된다. 화장품법은 내분비교란물질에 대한 특별한 규정을 하고 있지 않지만, 잠재적 내분비계 교란 특성이 있는 물질 목록을 작성하여 안전성 평가를 추진한다. 이를 위해 2019년 초 우선순위 목록에 28개 잠재적 내분비교란물질을 포함했다.

다. 미국 화학물질 관련 법률과 규제

미국의 경우 식품·의약품·화장품에 관한 연방법(Federal Food Drug and Cosmetic Act, FDCA), 독성물질관리법(Toxic Substances Control Act, TSCA), 연방살충제·살균제·살서제법(Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act, FIFRA)에서 화학물질의 내분비계 교란 작용을 평가한다. 미국 환경보호청(EPA)은 내분비교란물질 스크리닝 프로그램(Endocrine Disruptor Screening Program, EDSP)을 운영하여, 살충제 등 화학물질이 여성호르몬, 남성호르몬, 갑상선호르몬 시스템에 미치는 내분비계 교란 영향을 스크리닝하고 있다. EPA는 EDSP 실행계획에 따라 2009년과 2013년 두 차례에 걸쳐 잠재적 내분비교란물질 목록(132종)을 발표하였으며, 52종의 물질에 대해 1단계를 완료하고, 18종에 대해 2단계 평가를 하고 있다. 그러나 아직 EDSP는 종료되지 않아 내분비교란물질로 지정된 물질은 아직 없다.

라. 일본 화학물질 관련 법률과 규제

일본 환경성은 1998년부터 내분비계 교란 작용이 의심되는 화학물질을 모니터링하고 이에 대한 조치전략을 수립하기 위하여 환경적 내분비교란물질에 대한 전략적 계획(Strategic Programs on Environmental Endocrine Disruptors '98, SPEED '98)을 수립하였다. 이 계획은 2005년, 2010년, 2016년에 걸쳐 수정·보완되었다. 일본의 SPEED 프로그램은 내분비교란물질에 대해 적절한 평가기법을 확립하는 것이 궁극적인 목표로 아직도 진행 중이다. 이 프로그램을 통해 잠재적 내분비교란물질 72종을 선정하였고 이 가운데 40종에 대해 독성시험을 시행했다. 그 결과 4종의 물질이 어류독성시험 결과에 따라 내분비교란물질로 추정되는 것을 확인하였다.

02 내분비교란물질 관련 규제에 대한 동향과 전망

가. 한국의 규제 동향

일상생활에서 노출되는 화학물질의 안전 관리에 대한 사회적 요구가 커짐에 따라, 화학물질의 안전 관리는 전반적으로 강화되는 추세이다. 특히 주요 화학물질의 만성적 영향에 대한 범위는 확대되고 있으며 이에 따라 내분비교란은 유해성심사 및 관리의 중요한 항목이 될 전망이다. 최근 정부, 기업, 시민사회의 전문가로 이루어진 '화학물질안전정책포럼'은 현행 급성 및 주요 유해성심사 항목에 근거하여 지정하는 유독물질을 유해성에 따라 급성, 만성, 생태 유해성 물질로 구별하는 제도개선을 추진하고 있다. 즉 저농도 장기 노출로 인체에 영향을 줄 수 있는 만성유해성물질을 정의하고 이에 대한 적절한 관리 방안을 마련하고자 하는 것이다. 만성유해성물질에 대한 법적 정의가 마련되면, 장기간 노출되어 일반 국민의 건강에 커다란 피해를 초래하는 내분비교란물질의 관리에도 커다란 개선이 기대된다.

〈그림 6.1〉 현행 유독물질 관리의 개선을 위한 분류 및 관리체계 개선안(최경호, 2023)



나. 유럽 연합의 규제 동향

유럽 연합은 살생물제법(BPR)과 식물보호제품법(PPPR)의 개정(2018년)으로 내분비교란물질을 법적으로 정의한 바 있고 이에 따라 내분비교란물질의 승인을 제한하고 있다. 한편 유럽 연합은 최근 지속가능성을 위한 화학물질 전략(Chemicals Strategy for Sustainability)을 통해, CLP 제도(Classification Labelling and Packaging of substances and mixtures, 화학물질, 혼합물 특성에 따른 분류, 표지 및 포장에 관한 규정)에 포함되는 모든 법령에 적용할 내분비교란물질의 식별 기준을 제안할 것임을 선언했다(2020.10.14.). 즉 WHO의 내분비교란물질 정의에 근거하여, 이미 제정된 살생물제와 식물보호제의 내분비계 교란 기준을 발전시킬 것이다.

BPR과 PPPR에서 정한 내분비교란물질 기준에 따르면, 이미 그 내분비계 교란 영향이 알려졌거나 예상되는(known or presumed) 화학물질에 대해서만 적용할 수 있는 것이다. 즉 증거가 충분하지 않으면 내분비교란이 의심되는 물질을 규제에 포함하지 못한다. 내분비계 교란 가능성이 존재하지만, 법령에 따른 내분비교란물질의 기준을 충족시키지 못하여 충분한 관리가 이루어지지 않는 화학물질이 많은 점은 문제점으로 지적된다. 이러한 문제를 극복하기 위해서 유럽 연합은 현행 내분비교란물질 기준을 확대하고 잠재적인 내분비교란물질까지 추가하여 관리하는 방안을 제안하고 있다. 이를 위해 내분비교란물질을 다음과 같은 세 개의 범주로 나누고자 제안한다.

- 범주 1: 내분비계 교란물질(1A: Known ED, 1B: Presumed ED)
 범주 2: 내분비계 교란 의심물질(Suspected ED)
 범주 3: 내분비계 활성물질(Substance showing endocrine activity)

범주 1은 현행의 BPR 및 PPPR에 따라 정의된 내분비교란물질이다. 이 가운데 1A 범주는 역학 및 실험실 독성 연구에 근거한 증거이고 1B 범주는 주로 실험동물 연구에 따른 것이다. 범주 2는 범주 1 수준으로 증거가 충분하지는 않지만, 어느 정도의 증거가 확보되어 내분비교란이 의심되는 물질이다. 한편 범주 3은 내분비 활성을 띠는 물질로서, 비동물시험 결과를 이용한 화학물질 안전 관리가 보편화됨에 따라 앞으로는 적극적인 활용이 불가피한 분류가 될 것이다.

명확한 근거가 없어도 피해 발생 가능성이 클 것을 대비하여 안전성을 관리하는 접근법은 이미 발암물질에 적용되고 있는 위해성관리 기법이다. 인체의 발암성이 확인되지 않았더라도 실험동물에서 발암성이 확인되면 발암가능물질(possible human carcinogen)로 분류하여 관리해 온 것이 그 예이다. 유럽 연합의 내분비교란물질 관리 전략도 유사하게 수립되어 향후 내분비교란물질에 대한 규제의 외연이 확대될 것으로 기대된다.

다. 내분비교란물질 규제에 대한 전망

유럽 연합은 전 세계 최초로 화학물질의 안전 관리 제도에 내분비교란을 포함하여 관리하고 있다. 향후 제도의 외연을 확대하여 내분비계 교란 작용이 추정되는 물질까지 관리하고자 제안하고 있다. 그러나 지금까지 내분비교란의 평가를 위한 공신력 있는 시험기법 및 감시체계가 미비하고, 이 때문에 규제가 실효성을 발휘하기 위한 과제가 산적해 있는 것이 사실이다. 하지만 유럽 연합의 이러한 시도는 향후 내분비교란 시험법의 개발과 개선으로 이어질 것이다. 나아가 내분비교란이 의심되는 물질까지 폭넓게 관리하고자 하는 규제의 방향성을 전망할 수 있다.

우리나라도 마찬가지로 방향으로 관리체계가 발전할 것으로 보인다. 즉, 유독물질 관리체계에 만성유해성물질이 규정되면 일상생활을 통해 장기간 노출되어 국민의 건강에 커다란 영향을 초래하는 내분비교란물질의 관리에도 커다란 개선이 기대된다. 따라서 만성 유해성의 관리 범위가 발암성, 돌연변이원성, 생식독성(CMR) 중심의 전통적인 관리로부터 내분비교란을 포함하는 방향으로 확대될 것으로 판단된다.

유럽 연합의 현행 REACH에서 규정한 내분비교란물질은 소수에 불과하다. 유럽 연합에서 내분비교란물질로 파악된 물질은 모두 108종이며 이 가운데 인체 내분비교란과 관련된 물질은 24종에 불과하다(Endocrine disruptor lists, 2023). 2017년 기준 유럽 연합이 목록화한 내분비교란물질은 모두 45개에 불과하다(UN, 2017). 충분한 근거없이 화학물질의 생산·수입을 금지할 수는 없을 것이므로, 조만간 내분비교란이 추정되는 물질에 대해 법적 규제를 시작하기는 어려울 것으로 보인다. 하지만 비동물시험 결과를 이용한 화학물질 안전 관리가 보편화됨에 따라 현실적으로 내분비교란물질의 관리는 내분비교란 ‘추정’물질을 포함한 것으로 확대되는 것이 필연적이다. 향후 화학물질 내분비교란 평가시험법이 확대되면 관리 대상 내분비교란물질의 수도 급격히 증가할 것으로 추정된다.

화학물질 안전성 평가의 실패는 국민의 건강에 심각한 피해를 일으킨다. 안전성 평가의 빈틈 때문에 사전에 걸러지지 않는 건강 피해의 경우, 질병 감시체계의 정교화와 질병의 원인물질 탐색을 통해 보완되어야 한다. 우리나라 「환경보건법」은 건강영향조사의 청원을 통해 환경 유해인자로 인해 발생이 우려되는 피해를 조사할 수 있도록 정하고 있다. 또한 최근 우리나라의 중앙환경분쟁조정위원회는 원스톱 환경 피해구제 제도를 도입하여 환경유해요인의 노출로 인한 국민의 피해 발생 시 원인 파악과 구제를 신속하게 진행하기 위한 법적 체계를 구축하고 있다. 이러한 후향적 원인탐색 및 재발 방지를 위한 관리체계의 정교화는 내분비교란물질을 포함한 화학물질의 안전을 철저히 관리하는 데 큰 도움이 될 것이다.



<참고문헌>

- 국가과학기술자문회의(2019). 유해 화학물질로부터 국민 안심사회 구축전략(안).
- 이호용(2018). “내분비교란물질(환경호르몬)의 위협과 법적대응”, 법조, 제67권 제4호, pp. 37-78.
- 정호경·마정근(2016). “화학물질 관리 법제에 관한 연구 - 유해화학물질관리법과 화평법·화관법의 비교를 중심으로 -”, 행정법연구, 제44호, pp. 191-222.
- 최경호(2023). 만성유해성관리의 대상, 한국환경보건학회 2023년 봄학술대회 ‘만성유해물질 관리방안 마련을 위한 거버넌스 구축’ 발제자료(재인용)
- 한국화학물질관리협회, 화학안전연구소(2021). 중점관리물질 지정·관리 강화방안 마련. 환경부.
- 환경부(2020). 제2차 화학물질관리 기본계획(2021~2025).
- Glausiusz, J.(2014). “The plastic puzzle”, Nature, Vol.508, pp. 306-308.
- United Nations(2017). Overview Report II: An overview of current scientific knowledge on the life cycles, environmental exposures, and environmental effects of select endocrine disrupting chemicals (EDCs) and potential EDCs.
- Zimmerman, J. B. & Anastas, P. T.(2015). “Toward substitution with no regrets”, Science, Vol.347, pp. 1198-1199.
- Endocrine Disruptor Lists(2023). The ED Lists, cited 2023 JUL 01, <https://edlists.org/the-ed-lists>
- European Chemicals Agency (ECHA)(2023), Recommendations for inclusion in the authorisation list, cited 2023 JUL 01, <https://echa.europa.eu/recommendations-for-inclusion-in-the-authorisation-list>
- Health and Environment Alliance(2021). Identification of EDs under CLP, cited 2023 JUL 01, https://www.env-health.org/wp-content/uploads/2021/03/Joint-CT_HEAL_CE-proposal-on-CLP-ED-criteria-March-2021-final-with-date.pdf
- OECD(2023). OECD Test Guidelines for Chemicals, cited 2023 JUL 01, <https://www.oecd.org/env/ehs/testing/oecdguidelinesforthetestingofchemicals.htm>

VII

독성과 안전성 평가기술

- 01. 내분비계 교란 영향 평가체계
- 02. 내분비계 교란 영향 평가체계의 제한점

VII

독성과 안전성 평가기술

최경호

01 내분비계 교란 영향 평가체계

국내외 여러 국가에서 시행되는 내분비계 교란 영향 평가를 위한 현행 시험지침은 성호르몬과 일부 갑상선호르몬 영향 평가에 국한되어 있다. 화학물질 안전성 확인과 규제를 위한 국제적 수준의 시험지침은 주로 경제협력개발기구(Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD)를 중심으로 제정되었다(표 7.1). 이 시험지침은 한국을 포함한 대부분의 선진국에서 화학물질 안전성 평가와 관리를 위해 도입하고 있다.

OECD의 화학물질 시험을 위한 지침 가운데 성호르몬과 갑상선호르몬 등 내분비계 교란과 직접 관련된 시험법은 전체 52개 시험법 중 12종에 불과하다. 현행 시험법은 일부 발달신경독성을 평가하는 것도 있지만, 대부분이 성호르몬과 갑상선호르몬 영향에 국한되어 있다. 한편 양서류 변태나 어류 생식과 같이 내분비계 교란과 관련이 있는 시험법도 존재한다.

<표 7.1> OECD 화학물질 시험을 위한 지침 중 내분비교란 관련 시험법 요약

TG	제목	시험모형	시험법
251	신속 안드로겐 교란능 리포터 시험	일본송사리 배아	Rapid Androgen Disruption Activity Reporter(RADAR) assay
250	제브라피시 transgenic 배아를 이용한 내분비계활성물질 탐색 시험법	제브라피쉬 배아	EASZY assay - Detection of Endocrine Active Substances, acting through estrogen receptors, using transgenic tg(cyp19a1b:GFP) Zebrafish embrYos
248	개구리 배아 갑상선 시험(XETA)	개구리	Xenopus Eleutheroembryonic Thyroid Assay (XETA)
234	물고기 성발달시험	어류	Fish Sexual Development Test
456	H295 스테로이드 생합성시험	세포주	H295R Steroidogenesis Assay

TG	제목	시험모형	시험법
455	에스트로겐수용체 항진물질과 길항물질 탐색을 위한 시험관 내 (in vitro) 시험	세포주	Performance-Based Test Guideline for Stably Transfected Transactivation In Vitro Assays to Detect Estrogen Receptor Agonists and Antagonists
458	안드로겐수용체 항진물질과 길항물질 활성 탐색을 위한 시험법	세포주	Stably Transfected Human Androgen Receptor Transcriptional Activation Assay for Detection of Androgenic Agonist and Antagonist Activity of Chemicals
493	에스트로겐수용체 결합능 측정을 위한 시험관 내(in vitro) 시험법	세포주	Performance-Based Test Guideline for Human Recombinant Estrogen Receptor (hrER) In Vitro Assays to Detect Chemicals with ER Binding Affinity
457	에스트로겐수용체 항진물질과 길항물질 탐색을 위한 시험법	세포주	BG1Luc Estrogen Receptor Transactivation Test Method for Identifying Estrogen Receptor Agonists and Antagonists
441	랫 수컷 성선비대반응시험	랫	Hershberger Bioassay in Rats
440	설치류 자궁비대반응시험	설치류	Uterotrophic Bioassay in Rodents
426	발달신경독성연구	랫 선호	Developmental Neurotoxicity Study

우리나라 환경부는 화평법 시행을 위해 화학물질의 독성 시험방법을 정하여 국립환경과학원의 고시로 지정하고 있다. 건강 영향 분야의 시험방법에는 모두 72종의 시험법이 있으며 내분비교란과 관련한 시험 항목은 다음 10종이다(표 7.2). 실험동물을 이용한 시험법은 생식과 성호르몬 반응성 평가 등을 위한 5종이며 주로 쥐가 이용된다. 한편 세포주를 이용한 시험법은 성호르몬 수용체 전사활성 등에 집중되어 있으며 스테로이드 합성 영향을 평가하는 시험법 1종을 포함하여 5종이 지정되어 있다.

〈표 7.2〉 한국 화학물질의 시험방법에 관한 규정 중 내분비교란 관련 시험법 요약

항	제목	시험모형	목적
13	2세대 생식독성시험	쥐	생식선기능, 성주기, 교미행동, 수태, 임신, 분만, 수유, 이유, 차산자(first filial generation, F1)의 성장 및 발육을 포함한 수컷 및 암컷 생식기의 형태적 기능적 영향을 파악
16	생식 및 발달(발생) 독성스크리닝 시험	쥐	생식 및 발생에 미치는 시험물질의 영향에 대한 초기 정보를 확보하는 데 그 목적이 있으며 생식·발생 독성시험의 용량을 결정하기 위한 스크리닝 시험
49	설치류 자궁비대반응시험	설치류 (쥐 권장)	자궁 무게 증가나 자궁비대 반응을 측정하여 천연 에스트로겐 (17β- 에스트라디올)에 작용하거나 길항하는 화학물질을 파악
50	랫 수컷 성선비대반응시험	쥐	거세한 수컷 랫에서 안드로겐 의존성 조직의 중량 변화에 근거하여 안드로겐 작용물질, 길항물질 또는 5α-환원효소 억제제를 파악
51	확장 1세대 생식독성시험	쥐 선호	확장 1세대 생식독성 시험은 성적 성숙 후에 수컷과 암컷, 암컷과 태자, 암컷과 차산자(F1) 그리고 F1 세대의 상호 작용에 요구되는 생식 종말점에 대한 평가를 포함하여 발달에 대한 시험물질의 산후, 산전 영향뿐만 아니라 수태, 수유 중인 암컷과 미성숙, 성숙한 차세대 동물에서 전신독성 평가를 수행
54	에스트로겐수용체 전사활성시험	세포주	에스트로겐수용체(ERα 그리고/또는 ERβ)의 전사활성을 측정함으로써 에스트로겐 작용물질과 길항물질을 파악

항	제목	시험모형	목적
55	H295R 스테로이드 합성분석법	세포주	스테로이드 합성과정 중 테스토스테론(T)과 17β-에스트라디올(E2)의 생산을 유도하거나 억제하는 화학물질을 파악
61	안드로겐수용체 전사활성시험		
	가. AR-EcoScreen™ 세포를 이용한 안드로겐수용체 전사 활성시험	세포주	안드로겐수용체(Androgen Receptor, AR)의 전사활성을 측정함으로써 안드로겐 작용물질과 길항물질을 파악
	나. 22Rv1/MMTV_GR-KO 세포를 이용한 안드로겐수용체 전사 활성시험	세포주	안드로겐수용체(AR)의 전사활성을 측정함으로써 안드로겐 작용 물질과 길항물질을 파악
65	에스트로겐수용체 결합측정시험	세포주	인간 재조합 에스트로겐수용체 알파(Human Recombinant Estrogen Receptor Alpha, hrERα)에 대한 시험물질의 결합능을 분석함으로써 에스트로겐수용체와의 친화력을 가진 화학물질을 파악

국립환경과학원(2023). 화학물질의 시험방법에 관한 규정(개정 2023.06.02.), 국립환경과학원고시 제2023-19호 참고.

02 내분비계 교란 영향 평가체계의 제한점

가. 평가체계의 제한점

현행 평가체계의 가장 큰 문제점은 시험법이 제한적이라는 점이다. <표 7.1>과 <표 7.2>에 나타난 것처럼 현행 시험법은 성호르몬 교란(호르몬 수용체 활성, 스테로이드 생합성 영향, 일부 설치류 시험)에 집중되어 있으나 실제 내분비교란의 범위는 이보다 매우 넓다. 미국 내분비학회(Endocrine Society)는 2015년 내분비교란물질에 대한 제2차 과학 성명을 통해 다음의 다섯 가지 건강 영향을 내분비교란물질로 인한 건강 피해의 사례로 제시하였다. (1) 비만, 당뇨병, 심장혈관질환, (2) 여성 및 남성 생식, (3) 일부 호르몬 반응성 암, (4) 갑상선, (5) 뇌, 특히 신경내분비계와 신경발달. 화학물질 노출로 인해 초래되는 다양한 건강 영향을 스크리닝하는 데 현재 OECD와 선진국을 중심으로 사용하는 시험지침은 매우 부족함을 알 수 있다.

한편 내분비교란물질은 동시에 중복으로 노출됨에도 불구하고 여러 물질의 혼합노출에 따른 안전성 관리가 제대로 이루어지지 않는 점도 문제이다. 현행 화학물질 안전성 관리는 개별화학물질에 치우쳐져 있다는 점에서 실질적인 노출환경과 괴리되어 있다. 사람은 동시에 여러 제품을 사용하며, 다양한 조성의 식품을 섭취하고, 다양한 생활환경을 접하며, 이 과정에서 다수의 화학물질에 동시 노출된다. 게다가 그 노출 기간도 제각기 다르며 일생에 걸쳐 매우 긴 경우도 있다. 화학물질 복합노출의 만성 건강 영향을 추정하는 것은 정보의 부족과 불확실성 때문에 매우 어렵다. 생산되는 대부분의 독성 정보가 시험관 내(in vitro) 세포주 독성 정보와 급성 및 아급성 생체노출 독성에 국한되어 있어서 만성 노출 영향을 제대로 반영하기 힘들다. 복합노출의 독성 추정을 위해 개별물질의 용량 또는 독성정보를 바탕으로 용량 합산(dose addition)과 반응 합산(response addition) 등의 모형을 활용하는 접근방법이 제안되고 있으며 위해성 평가의 절차에 대해서도 제안되고

있다(그림 7.1). 유럽 식품안전청(EFSA)에서도 최근 ‘다중 화학물질 복합 노출의 인체 건강, 동물 건강 및 생태학적 위험 평가를 위한 조화된 방법론(MIXTOX 가이드)’(EFSA, 2019), ‘여러 화학물질의 복합 노출에 대한 인체 위험 평가를 위한 화학물질을 평가 그룹으로 그룹화하기 위한 과학적 기준’(EFSA, 2021)을 발표하였다. 하지만 복잡한 조성의 화학물질로 인한 건강 영향을 정확히 반영하기에는 불확실성이 커서 이를 실제로 적용하는 데는 한계가 많다. 즉 현행 평가체계는 내분비교란물질의 복합 만성노출 영향을 예측하는 것은 거의 불가능하다.

<그림 7.1> 다중 화학물질 복합 노출 평가
(A) 복합 노출 독성 예측을 위한 단계별 접근(Meek et al., 2011)
(B) 성분 기반 접근법을 이용한 위해성 평가의 단계별 요약(Cattaneo et al., 2023)



나. 평가체계의 발전 방향

내분비교란의 넓은 범위를 포괄하는 시험법의 마련이 시급하다. 이를 위해 다양한 내분비교란 기전과 활성의 평가시험법 개발을 위한 노력이 활발하게 이루어지고 있다. 유럽 연합은 ‘Horizon 2020’ 지원프로그램을 통해 내분비계 교란 기전과 영향평가를 위해 시험기법을 개발하는 연구에 착수하였다. 현재 개발 중인 시험법은 갑상선축, 발달신경독성, 대사장애 등의 영향이다. 이러한 내분비축의 교란 영향 평가시험법 개발에는 장기간의 투자와 연구개발이 필요하다. 시험법이 개발되고 난 후에도, 이 시험법이 이해당사자에게 수용되어 안전성 평가에 적용되기까지는 상당한 사회적 논의가 필요할 것으로 판단된다.

시험법으로 걸러내지 못한 독성영향을 후향적으로 파악하기 위한 질병 감시와 원인탐색법의 개발이 필요하다. 독성시험에만 근거하여 모든 잠재적 건강 영향을 스크리닝하는 것은 불가능하다. 화학물질 독성영향 감수성의 종간 차이가 중요한 이유이다. 화학물질 안전성 평가체계의 잠재적 사각지대를 보완하기 위한 가장 현실적이고 실효성 높은 방안은 질병 감시체계를 활용한 후향적 감시와 원인탐색이다. Gwinn et al.(2017)은 환경 중 화학물질 노출로 인한 건강 피해를 적절하게 예방하기 위해서는 화학물질 독성 평가 결과에 근거한 전통적인 위해성 평가뿐만 아니라 다양한 건강 영향과 질병을 망라한 인구집단의 건강지표를 고려한 보건학적 시각을 조화롭게 적용할 필요가 있다고 지적했다. 우리나라의 환경성 질환에 대한 건강영향조사 청원이나 환경피해

구제제도 등은 건강 피해 감시와 원인탐색을 위한 제도적 출발점이다. 이처럼 우리나라를 포함한 여러 국가는 국가 차원의 질병 감시체계를 구동하고 있다. 이를 화학물질 노출평가 체계와 연계시킴으로써 질병 관련성이 의심되는 우선순위 화학물질을 파악할 수 있을 것이다.



<참고문헌>

- 국립환경과학원(2023). 화학물질의 시험방법에 관한 규정(개정 2023.06.02.), 국립환경과학원고시 제2023-19호.
- Cattaneo, I., Kallian, A. D., Nicola M. R. D., Dujardin, B., Levorato, S., Mohimont, L., Nathanail, A. V., Carnessechi, E., Astuto, M. C., Tarazona, J. V., Kass, G. E. N., Liem, A. K. D., Robinson, T., Manini, P., Hogstrand, C., Price, P. S. & Dorne, J. L. M.(2023). "Risk Assessment of Combined Exposure to Multiple Chemicals at the European Food Safety Authority: Principles, Guidance Documents, Applications and Future Challenges" Toxins (Basel). Vol.15, p. 40.
- EFSA Scientific Committee.(2019). "Guidance on harmonised methodologies for human health, animal health and ecological risk assessment of combined exposure to multiple chemicals." EFSA Journal, Vol.17, p. 5634.
- EFSA Scientific Committee(2021). "Guidance Document on Scientific criteria for grouping chemicals into assessment groups for human risk assessment of combined exposure to multiple chemicals." EFSA Journal, Vol.19, p. 7033.
- Gwinn, R. G., Axelrad, D. A., Bahadori, T., Bussard, D., Cascio, W. E., Deener, K., Dix, D., Thomas, R. S., Kavlock, R. J. & Burke, T. A.(2017). "Chemical Risk Assessment: Traditional vs Public Health Perspectives", American Journal of Public Health, Vol.107, pp. 1032-1039.
- Meek, M. E. B., Boobis, A. R., Crofton, K. M., Heinemeyer, G., Raaij, M. V. & Vickers, C.(2011). "Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: A WHO/IPCS framework." Regulatory Toxicology and Pharmacology, Vol.60, pp. S1-S14.

VIII

내분비교란물질 관련 연구 및 관리사업의 현황

- 01. 내분비교란물질 관련 바이오모니터링 연구 현황
- 02. 국가 바이오모니터링 연구 활용 현황
- 03. 내분비교란물질 관련 국가 과제 현황
- 04. 국내 바이오모니터링 연구의 제한점

VIII

내분비교란물질 관련 연구 및 관리사업의 현황

김민주, 문신제, 최경호

01 내분비교란물질 관련 바이오모니터링 연구 현황

내분비교란물질의 노출 수준을 평가하고, 화학물질들이 내분비대사질환 발생 위험을 증가시킴을 확인하기 위해서는 대규모 바이오모니터링 연구가 필요하다. 이에 혈액과 소변과 같은 생체시료에서 내분비교란물질을 측정하고, 내분비대사질환을 확인할 수 있는 임상검사들을 수행해야 한다. 이러한 연구는 큰 비용이 발생하기 때문에 개인이 주도하기 어렵고, 국가의 주도로 진행하게 된다. 본 장에서는 국내외의 바이오모니터링의 현황에 대해 살펴보고자 한다.

가. 국내 바이오모니터링 연구 현황

국내에서 이루어진 대규모 바이오모니터링 연구를 <표 8.1>에 정리하였다.

<표 8.1> 국내 바이오모니터링 연구

연구명	연구시기	생체시료	화학물질
국민환경보건기초조사 (KoNEHS)	1기(2009~2011) 2기(2012~2014) 3기(2015~2017) 4기(2018~2020)	혈액 소변	중금속(4종), 페놀류(4종), 프탈레이트(10종), 파라벤(5종), PAHs(4종), 과불화화합물(5종), 휘발성 유기화합물(6종), 살충제(1종)
국민건강영양조사 (KNHANES)	1기(1998) 2기(2001) 3기(2005) 4기(2007~2009) 5기(2010~2012)	혈액 소변	중금속(6종)

연구명	연구시기	생체시료	화학물질
	6기(2013~2015) 7기(2016~2018) 8기(2019~2021)		
국민 생체시료 유해 물질 실태조사 (KorSEP)	1기(2005) 2기(2007) 3기(2008)	혈액 소변	중금속(6종), BPA, 프탈레이트(3종), PAHs(2종)
산모 영유아의 환경유해인자 노출 및 건강 연구 (MOCEH)	1기(2006~2010) 2기(2011~2014)	혈액 소변 모유, 제대혈, 태반	중금속(4종), BPA, 프탈레이트(3종), PAHs(2종), 휘발성 유기화합물(1종)
어린이 환경보건 출생 코호트 (KoCHENS)	2015~2019	혈액 소변 제대혈	중금속(3종), 페놀류(4종), 프탈레이트(8종), 파라벤(3종),
어린이·청소년의 건강실태조사 (KorEHS-C)	2012~2014	혈액 소변	중금속(3종), 페놀류(2종), 프탈레이트(5종), PAHs(4종), 살충제(1종), VOCs(5종)

1) 국민환경보건기초조사(KoNEHS)

국민환경보건기초조사는 전 국민을 대상으로 유해화학물질 노출 수준의 공간적 분포 및 시간적 변화를 조사하고 영향 요인을 체계적·지속적으로 분석하여 환경보건정책 수립을 위한 기초 자료를 제공하기 위해 설계된 연구이다. 국민환경보건기초조사는 환경부와 국립환경과학원이 주체가 되어 2009년 1기 조사를 시작으로 매 3년 주기로 조사가 진행되고 있으며 2021년부터 5기 조사가 진행 중이다.

국민환경보건기초조사는 혈액과 소변을 이용하여 아래 <표 8.2>와 같은 화학물질들을 측정하고 분석하였다. 이 중 페놀류, 프탈레이트, 과불화화합물 등이 잘 알려진 내분비교란물질에 속한다. 국민환경보건기초조사의 목적은 주로 유해화학물질의 노출 수준을 조사하는 데 있으므로 측정하는 화학물질의 종류는 지속적으로 증가하고 있다. 이에 따른 관련 설문조사(식생활, 주거환경, 실내 환경, 교통 및 이동 수단 등)는 상세하지만 신체 계측이나 임상검사는 부족한 실정이다. 3기까지의 조사 결과로는 내분비대사질환에 대해서 비만과 고지혈증 연구만 가능한 상태였다. 4기부터 당뇨병, 고혈압과 관련된 임상검사가 추가되어 이에 관한 연구가 가능하게 되었다.

<표 8.2> 국민환경보건기초조사연구

연구기수	1기	2기	3기	4기
연구시기	2009~2011	2012~2014	2015~2017	2018~2020
대상 연령	만 19세 이상	만 19세 이상	만 3세 이상	만 3세 이상
연구대상	성인 6,311명	성인 6,478명	전체 6,167명 성인 3,787명 중고생 922명 영유아 및 초등학생 1,458명	전체 6,381명 성인 4,239명 중고생 828명 영유아 및 초등학생 1,314명

연구기수	1기	2기	3기	4기
분석물질	18종	21종	26종	33종
중금속	납, 망간, 수은, 카드뮴, 비소	납, 수은, 카드뮴	납, 수은, 카드뮴	납, 수은, 카드뮴
페놀류(Phenols)	BPA	BPA, TCS	BPA, BPF, BPS, TCS	BPA, BPF, BPS, TCS, BP-3
프탈레이트(Phthalates)	MEHHP, MEOHP, MnBP	MEHHP, MEOHP, MnBP, MECPP, MBzP	MEHHP, MEOHP, MnBP, MECPP, MBzP, MCNP, MCOP, MCP	MEHHP, MEOHP, MnBP, MECPP, MBzP, MCP, MEP, MMP
파라벤(Parabens)	-	-	MP, EP, PP	MP, EP, PP
다환방향족탄화수소(PAHs)	1-OHP, 2-Naphthol	1-OHP, 2-Naphthol, 1-OHPHE, 2-OHFLU	1-OHP, 2-Naphthol, 1-OHPHE, 2-OHFLU	1-OHP, 2-Naphthol, 1-OHPHE, 2-OHFLU
과불화화합물(PFAS)	-	-	-	PFOA, PFOS, PFHxS, PFNA, PFDeA
휘발성 유기화합물(VOCs)	HA, MA, t-MuA, PGA, MHA	HA, MA, t-MuA, PGA, MHA	t-MuA, BMA	t-MuA, BMA
살충제	3-PBA	3-PBA	3-PBA	3-PBA
설문	155문항	142문항	137~159문항	133~169문항
신체 계측	-	키, 체중	키, 체중	키, 체중, 허리둘레, 혈압
임상검사	-	19종	16종(고지혈증검사, 간기능검사, 신장기능검사)	21종(당화혈색소, 고지혈증 검사, 간기능 검사, 신장기능검사)
생체시료	-	혈액, 소변	혈액, 소변	혈액, 소변

2) 국민건강영양조사

국민건강영양조사는 여러 가지 신체 계측 자료나 임상검사 자료가 풍부하다. 비만, 당뇨병, 갑상선질환, 골다공증과 같은 내분비대사질환에 대한 조사항목들도 포함하고 있다. 하지만 측정된 화학물질로는 중금속 3~4종 밖에 없다는 단점이 있다(표 8.3).

<표 8.3> 국민건강영양조사

연구기수	5기	6기	7기	8기
연구시기	2010~2012	2013~2015	2016~2018	2019~2021
연구대상	25,533명	22,948명	24,269명	22,559명
화학물질	3종(중금속)	3종(중금속)	4종(중금속)	-
설문	설문	설문	설문	설문
신체 계측	키, 체중, 허리둘레, 혈압, 맥박	키, 체중, 허리둘레, 혈압, 맥박, 약력	키, 체중, 허리둘레, 혈압, 맥박, 약력	키, 체중, 허리둘레, 목둘레, 혈압, 맥박, 약력

연구기수	5기	6기	7기	8기
임상검사	혈액 19종(당뇨병검사, 고지혈증검사) 소변 13종 구강검사 폐기능검사 홍부X선검사 안검사 이비인후검사 골밀도, 체지방 골관절염검사	혈액 24종(당뇨병검사, 고지혈증검사, 갑상선호르몬검사) 소변 13종 구강검사 폐기능검사 홍부X선검사 안검사 이비인후검사 골관절염검사	혈액 21종(당뇨병검사, 고지혈증검사) 소변 13종 구강검사 폐기능검사 안검사 이비인후검사	혈액 18종(당뇨병검사, 고지혈증검사) 소변 13종 구강검사 폐기능검사 안검사 이비인후검사

3) 영유아 및 어린이 대상 바이오모니터링 연구

산모·영유아의 환경 유해인자 노출 및 건강 연구(MOCEH)는 2006~2010년 동안 모집된 1,751명의 산모와 출생아를 대상으로 한 연구로 최장 96개월까지 추적 관찰하였다. 산모의 소변에서 비스페놀 A(BPA) 및 프탈레이트와 같은 내분비교란물질을 측정하였다. 어린이 환경보건 출생코호트(KoCHENS)는 2015~2019년 7만여 명의 산모와 일부 출생아를 대상으로 한 연구로, MOCEH와 마찬가지로 산모의 소변에서 페놀류(BPA, BPS, BPF)와 프탈레이트를 측정하였다. 어린이·청소년의 건강실태조사(KorEHS-C)는 2012~2014년 동안 모집된 2,388명의 3~18세 어린이·청소년을 대상으로 한 연구로 소변에서 페놀류, 프탈레이트와 같은 내분비교란물질을 측정하였다. 이들 연구에서는 화학물질의 건강 영향 중에서도 성장 발달을 주로 연구하고 있다(표 8.4).

〈표 8.4〉 영유아 및 어린이 대상 국내 바이오모니터링 연구

연구명	산모 영유아의 환경유해인자 노출 및 건강 연구(MOCEH)	어린이 환경보건 출생코호트(KoCHENS)	어린이·청소년의 건강 실태조사(KorEHS-C)
연구시기	2기(2011~2014)	2015~2019	2012~2013
연구대상	추적 관찰 가능한 영유아 416명		984명
화학물질	10종	18종	25종
설문	부모 건강상태, 영양 보충제, 육아환경, 사회경제적 수준, 환경요인, 건강상태, 사춘기 관련, 휴대전화 및 가전제품 사용	실내외환경, 영양섭취, 질환력, 양육환경 등	일반적 특성, 양육환경, 건강상태 및 성장발달, 환경노출
신체 계측	키, 몸무게, 가슴둘레, 허리둘레, 머리둘레, 엉덩이둘레, 혈압	키, 몸무게, 허리둘레, 엉덩이둘레, 상완둘레, 피부두께, 혈압	키, 몸무게, 허리둘레, 엉덩이둘레, 혈압
임상검사	혈액 11종(혈당검사, 고지혈증검사) 소변 7종 폐기능검사	임신 시 혈액 22종, 소변 2종	혈액 15종(당뇨병검사, 고지혈증검사, 갑상선호르몬검사, 성호르몬검사) 피부반응검사

나. 국외 바이오모니터링 연구 현황

국외에서 이루어진 대규모 바이오모니터링 연구로는 미국 NHANES, 캐나다 CHMS, 독일 GerES, 유럽 HBM4EU, 일본 JECS, 중국 China-NHBP 연구 등이 있다.

<표 8.5> 국외 바이오모니터링 연구

연구명	대상자	시료	임상 정보	화학물질
미국 NHANES	미국 일반 인구 (성인, 어린이)	혈액 소변	설문지: 식이/건강관련설문 임상검사(혈액/소변) 신체 계측 및 이학적 검사 사망 및 원인 임상검사(혈액/소변) 환경모니터링: 집 먼지, 실내공기, 식수	중금속류, 잔류성유기오염물질, 프탈레이트, 비스페놀 A, 파라벤, 과불화화합물, 난연물질 휘발성 유기화합물, 다환방향족탄화수소류, 폴리염화비페닐계, 펜타클로로벤젠, 기타염소계페놀류 등 200여 종을 기수에 따라 다양하게 측정
캐나다 CHMS	캐나다 일반 인구 (성인, 어린이)	혈액 소변	설문지: 식이/건강관련설문 신체 계측 및 이학적 검사 임상검사(혈액/소변) 환경모니터링: 실내공기, 식수	잔류성유기오염물질 폴리염화비페닐계 브로민계 난연물질 과불화화합물 유기인계 농약류 프탈레이트류 피레스로이드계 살충제 페녹시계 제초제 환경성페놀류 등 259종
독일 GerES	독일 일반 인구 (성인, 어린이)	혈액 소변 모발	설문지 환경모니터링: 집 먼지, 먹는 물, 실내공기, 소음, 곰팡이 생물학적모니터링 환경모니터링: 먼지, 실내공기, 식수	중금속류 잔류성유기오염물질 휘발성유기화합물 다환방향족탄화수소류 폴리염화비페닐계 과불화화합물 브로민계 난연물질 프탈레이트류 환경성페놀류 제초제, 살충제 및 농약류
HBM4EU	유럽 일반 인구	혈액 소변	설문지: 식이/건강관련설문 생물학적모니터링	중금속, 살충제, 페놀류, 프탈레이트, Di-isononyl cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH), 난연제, 자외선차단제(벤조페논), 과불화화합물, 다환방향족탄화수소류

연구명	대상자	시료	임상 정보	화학물질
일본 JECS	일본 임산부, 배우자, 신생아	혈액 소변 모발 체대혈	설문지 환경모니터링: 실내공기, 주변 공기, 소음 생물학적모니터링	중금속 잔류성유기오염물질 폴리염화비페닐계 유기인계 농약류 과불화화합물 브로민계 난연물질 프탈레이트 대사체 페놀류 다환방향족탄화수소류
중국 China-NHBP	중국 일반 인구	혈액 소변	설문지 생리적 계측 및 이학적 검사 생물학적모니터링	중금속, 과불화화합물, 프탈레이트, 다환방향족탄화수소류, 페놀 및 벤젠 대사체

1) 미국 National Health and Nutrition Examination Survey(NHANES)

미국 NHANES는 미국 질병관리본부(CDC)의 건강통계센터(National Center for Health Statistics, NCHS)에서 주도하는 대규모의 단면 조사로, 미국인들의 건강 및 영양 상태에 대한 기초자료 구축을 위해 이루어지고 있다. 1959년부터 시작된 이후 1999년부터는 2년 주기의 연속 조사로 수행되고 있으며 인구학적, 사회경제적 특성 및 식이(24시간 회상)와 건강 관련 설문조사(건강행태, 기저질환, 복용 약물 등) 및 각종 이학적 검사(신체 계측, 골밀도 검사, 청력 검사 등), 생체시료를 통한 각종 분석 결과를 제공하고 있다. 또한 2019년 12월까지의 사망 여부 및 사망원인에 대한 자료 역시 연계가 가능하다. 일부 프로그램으로 생물학적 모니터링 사업을 수행하고 있으며, 생체시료에서 다양한 식이·환경 유래 유해 물질을 측정하고 있다. 현재 혈액과 소변 등 생체시료에서 중금속류, 페놀류, 프탈레이트, 과불화화합물, 난연물질, 살충제류, 다환방향족탄화수소류 등을 측정하고 있다.

2) 캐나다 Canadian Health Measures Survey(CHMS)

캐나다의 CHMS 연구는 캐나다 보건청과 통계청이 주도하는 바이오모니터링 프로그램으로, 캐나다인의 건강과 관련된 정보를 수집하고 환경 유해인자 관리정책을 개발하기 위한 기초자료를 제공하기 위해 수행되었다. 이 연구는 2007년부터 6차에 걸쳐 지금까지 진행되고 있으며, 현재 7차 연구가 진행 중이다. 매 차수마다 캐나다 전역에서 5,000여 명 이상의 참가자가 모집되며, 만성질환과 건강, 영양에 관련된 설문조사와 이학적 검사(신체 계측, 혈압, 신체활동, 구강건강, 골밀도 검사 등)를 수행하고, 혈액 및 소변 시료를 수집한다. 수집된 시료들을 이용하여 심혈관 건강, 만성질환, 영양 상태에 대한 기본적인 건강 관련 검사가 수행되었다. 1기 조사에서는 환경 유해 물질로 중금속, 유기염소계 농약, 폴리염화비페닐 등 기존의 잔류성유기오염물질과 난연물질, 과불화화합물, 프탈레이트류, 페놀류를 측정하였다. 2기 조사에서는 실내 공기질에 대한 조사가 추가되었고, 제3기 조사에서는 실내공기와 식수에서 유해 물질의 수준을 측정하였다. 제4기 조사에서는 파라벤과 유기인계 농약류가 추가로 분석 대상 물질로 포함되었으며, 제5기 조사에서는 일부 중금속과 휘발성 유기화합물 그리고 대체 프탈레이트 등이 소변 중에 추가로 측정되었다.

3) 독일 German Environmental Survey(GerES)

독일 GerES는 독일 환경청이 주도하는 국가 바이오모니터링 프로그램으로, 일반 인구집단에서 주요 유해 물질의 노출 수준을 확인하여 대푯값을 설정하고, 지역적 차이와 노출경로를 확인하는 것을 목표로 수행되었다. 1985년 GerES의 첫 번째 조사인 GerES 1기가 시작되었고, 2년 동안 현장 조사를 시행한 후 데이터 분석이 이루어졌다. 이후로 6기까지 조사가 진행 중이며, GerES는 조사 시기마다 조사 대상, 지역, 조사 대상 물질을 변화시키며 수행되고 있다. 2014년부터 2017년까지는 어린이를 대상으로 GerES 5기 조사가 시행되었고, 2023년부터는 성인을 대상으로 6기 조사가 진행 중이다. GerES는 인체 위해성, 시료 분석 방법, 사회적 관심사를 고려하여 조사 대상과 물질을 선정하며, 매 조사마다 설문조사를 실시하고 혈액, 소변, 모발 등을 수집하고 있다. 설문조사를 통해 인구학적 특성, 거주 환경, 거주 시설, 제품 사용, 거주지 및 가정 내 오염원, 식습관 및 노출 관련 행동, 환경성 질환에 대한 정보를 수집하였다. 시료를 통해 측정되는 대상 물질은 중금속, 프탈레이트류, 다환방향족탄화수소류, 파라벤, 벤젠, 페놀류, 과불화화합물, 폴리염화비페닐류, 유기염소계 화합물 등의 잔류성 유기화합물질을 포함하였다. 또한 실내공기, 수돗물, 집 먼지 등을 포함한 환경에서 오염물질의 분포를 분석하였다.

4) 유럽 European Human Biomonitoring Initiative(HBM4EU)

인간의 화학물질 노출, 다른 동시 환경 노출과의 상호 작용 및 건강에 미치는 영향에 관한 유럽 차원의 전체적인 정보 부족으로 인해 유럽위원회와 유럽 국가들은 'Horizon 2020'에 따라 유럽 인간 생체모니터링 이니셔티브인 HBM4EU를 지원하고 있다. HBM4EU의 주요 목표는 유럽에서 인간 생체모니터링의 조정 및 발전을 통해 화학물질에 대한 시민의 실제 노출과 그로 인한 건강 영향을 평가하여 정책 결정을 지원하고, 유럽 연합의 화학물질 규제를 지원하기 위해 유럽 수준에서 화학물질 및 화학물질 혼합물에 대한 인체 내부 노출에 대한 비교 가능한 데이터를 생성하는 것이다. HBM4EU는 환경 및 보건 분야에서 활동하는 위험 평가자, 정책 입안자, 연구자 대표로 구성된 EU 정책 위원회와 각 국가 차원에서 정책 입안자와 연구자 간의 연계를 통하여 정책적 요구를 파악하고 측정 대상 화학물질의 우선순위를 두 차례에 걸쳐 선정하였다. HBM4EU 연계 연구를 통하여 HBM4EU 우선순위 물질 그룹 중 일부에 대해 EU 전체에서 비교 가능한 생체모니터링 데이터를 수집하였으며, 품질 보증/관리(QA/QC) 프로그램을 통해 서로 다른 연구실에서 분석된 HBM4EU 연계 연구의 분석 결과를 비교할 수 있도록 설계하였다. 그 결과, 23개국에서 소변 또는 혈액 시료를 수집한 27개의 기존 국가 또는 지역 인간 생체모니터링 연구를 통합한 HBM4EU 연계 연구가 만들어졌으며, 이 연구에는 10,795명의 자료가 수집되었다. HBM4EU의 설문조사는 기본 설문지와 물질별 설문지를 통하여 이루어졌다. 기본 설문지는 사회인구통계와 생활 습관, 직업 및 건강 관련 요인 측면에서 응답자의 개별 특성에 관한 필요한 모든 정보를 수집하기 위해 개발되었으며, 물질별 설문지는 우선순위 물질에 대한 노출원을 식별하고 적절한 특성을 파악하는 데 중점을 두어 개발되었다. 설문지는 사회인구학적 특성(교육 수준, 고용 상태, 직업, 경제 활동, 주거 이력이나 가족 사항), 주거 환경 및 주변 환경(교통, 사용 에너지원 등), 식이(음식 빈도 설문지), 생활 습관(흡연, 음주, 실내외 활동 시간, 청소 습관, 취미, 화장품 및 위생 제품 사용 빈도), 직업적 노출 관련 설문, 의사가 진단한 일반적인 질병 상태에 대한 조사가 포함되었다. 2014년부터 2021년까지 14개국의 어린이(6~12세) 3,576명, 11개국의 청소년(12~18세) 3,117명, 12개국의 성인(20~39세) 4,102명으로부터

혈액과 소변 샘플이 수집되었으며 중금속, 살충제, 페놀류, 프탈레이트류, 난연제, 자외선차단제(벤조페논), 과불화화합물, 다환방향족탄화수소류 등이 측정되었다.

5) 일본 Japan Environmental and Children's Study(JECS)

일본 JECS는 일본 환경성의 주도로 진행 중인 일본 전국 규모의 정부 지원 출산 코호트 연구로, 환경위험에 노출되고 있는 어린이들에게서 환경과 건강 사이의 연관성을 평가하고, 정책 수립의 토대를 마련하는 것을 목표로 수행되었다. 2011년 1월부터 2014년 3월까지 15개의 일본지역에서 모집되었으며, 출생 아동을 13세까지 설문지를 통해 추적되고 있다. JECS에는 95,248명의 산모와 49,189명의 배우자가 참여하였으며, 100,778건의 임신에서 생존한 100,148명의 신생아가 연구에 포함되었다. 수집하고 있는 주요 임상 정보는 생식 및 임신 합병증, 선천성 기형, 신경정신과적 장애, 알레르기 및 면역 체계 결핍, 대사 및 내분비계 장애, 암 정보를 수집하였다. 환경 위해 노출 평가를 위해 각 설문지를 통하여 유기 용제, 등유, 살충제, 소독제, 중금속 등 화학물질 노출에 대한 정보를 조사하였으며, 일부 하위 코호트에서 휘발성 유기 화합물(VOC), 알데히드, 질소 산화물, 초미세먼지(PM2.5)를 포함한 실내 공기 오염 물질이 측정되었으며, 대기 시뮬레이션 모델을 사용하여 일반 대기 오염 물질 및 위해 대기 오염 물질에 대한 노출을 추정하였다. 또한 산모, 배우자, 그리고 신생아에게서 생체시료(혈액, 소변, 모발, 제대혈)를 수집하였고, 다양한 환경 위해 인자들을 분석하였다. 중금속, inorganic substances, 잔류성유기오염물질, 프탈레이트, 페놀을 비롯한 다양한 환경 위해 인자들을 분석하였다.

6) 중국 China National Human Biomonitoring Program(China-NHBP)

중국 China-NHBP는 중국 질병관리본부의 국립환경보건연구소의 주도로 2017부터 시작된 대규모의 인구 기반 연구로, 중국 인구의 환경 화학물질에 대한 국가 기준 노출 자료를 확보하여 변화를 추적하고 노출의 위험이 있는 인구통계학적 특성을 식별하여 건강 위험을 평가하고, 노출 경로를 파악하는 것을 목표로 수행되었다. 또한 혈청, 혈장, 소변, DNA를 보관할 수 있는 국가 바이오뱅크를 구축하고, 환경 화학물질에 대한 국가 바이오모니터링 네트워크를 구축하여 노출 완화 및 예방과 관련된 정부 의사 결정의 기초가 되는 과학적 정보를 제공하는 것을 목표로 하고 있다. China-NHBP는 2017~2018년 3~79세 21,888명의 일반 참가자를 대상으로 1기 조사를 시행하였으며, 이들을 추적 조사하기 위한 2기 조사를 진행하고 있다. 개인/가구 설문을 사용하여 참가자의 인구통계학적, 사회경제적, 식습관, 건강 관련 병력에 대한 정보를 수집하였으며 60세 이상의 참가자는 간지 정신 상태 검사(MMSE)를 통해 인지 기능을 평가하였다. 또한 가구 설문 항목을 통하여 일반적인 가구 특성, 가구 경제 상태, 실내 오염 및 환경 화학물질 노출원을 평가하였다. 체중, 신장, 허리둘레를 측정하였고, 건강 검진 및 영상 검사를 포함한 종합 신체검사를 수행하였다. 8시간 이상 금식 후 혈액 및 소변 샘플을 수집하였다. 혈액 검사를 통하여 혈당과 콜레스테롤을 포함한 기본적인 건강 관련 지표들이 측정되었으며, 갑상선호르몬, 여성호르몬, 남성호르몬 등도 측정하였다. 분석한 위해 물질로는 중금속, 과불화화합물, 프탈레이트, 다환방향족탄화수소류, 페놀 및 벤젠 대사체 등 50종 이상을 분석하였다.

다. 국내외 바이오모니터링 연구 비교

우리나라 국민환경보건기초조사 사업을 다른 나라의 바이오모니터링 연구와 비교해 볼 때 다양한 인구를 대상으로 하고 있다는 점에서는 비슷하고, 연구대상자 수 면에서는 우리나라 인구를 감안할 때 훨씬 더 규모가 크다고 할 수 있다. 하지만 국민환경보건기초조사에서 측정하는 화학물질은 최근 33종으로 늘었지만 다른 바이오모니터링 연구에 비해 턱없이 적다(표 8.6). 또한 미국, 캐나다, 유럽에서는 공기나 식수 등에서 화학물질을 측정하는 환경모니터링을 실시하여 노출원과 노출경로에 대한 보다 정밀한 정보를 수집하고 있다. 국민환경보건기초조사와 비교하여 시행하는 신체 계측이나 임상검사의 수도 많고, 이를 건강검진이나 사망 자료와 연계를 하고 있어서 건강 영향에 관한 연구를 더욱 원활하게 할 수 있게 하였다.

<표 8.6> 국내외 바이오모니터링 연구 비교

	한국 KoNEHS	미국 NHANES	캐나다 CHMS	유럽 HBM4EU
시작 연도	2009년	1999년	2007년	2006년(나라별 상이)
주기	3년	2년	2~3년	-
연령군	3세 이상~성인	3세 이상~성인	3세 이상~성인	6세 이상~성인
대상자 수	6,000명 정도 (매 기수, 항목별 상이)	NHNES 5,000명 중 2,500명 이상 (항목별 상이)	5,600~6,400명 (2007~2017년, 항목별 상이)	100~1,500명 이상 (나라별 상이)
환경 유해 물질	18~33종	400여 종	259종	17종 152개
생체시료	혈액, 소변	혈액, 소변, 모유, 태변 등	혈액, 소변	혈액, 소변
특이사항	-	건강검진 사망 환경모니터링	환경모니터링 (실내공기질조사)	28개국 생물학적 모니터링

02 국가 바이오모니터링 연구 활용 현황

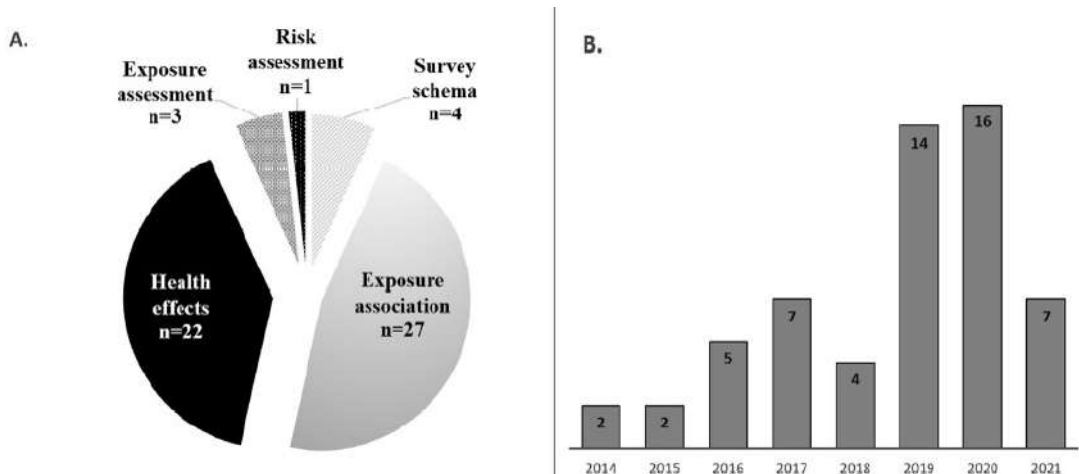
가. 국내 바이오모니터링 연구들의 활용 현황

1) 국민환경보건기초조사(KoNEHS)

우리나라 국가 바이오모니터링 연구의 활용 현황을 살펴보았다. 가장 대표적인 국가 바이오모니터링 연구인 국민환경보건기초조사는 현재 1~4기 자료가 공개되어 있다. 이 자료를 바탕으로 많은 연구 활동이 이루어졌고, PubMed, Goggle Scholar, 네이버 학술정보를 이용하여 논문을 검색하였을 때 2021년 3월까지 총 57편의 논문이 발표되었다. 연구 주제별로 살펴보면, 노출 평가와 노출 특성에 대한 연구논문이 30편(51.6%)으로

가장 많았고, 다음으로 건강 영향 및 위해성 평가에 대한 연구논문이 23편(40.4%)이었다. 건강 영향과 관련된 논문 23편 중에서 비만 4편, 당뇨병 4편, 갑상선 기능 6편, 성호르몬 1편, 초경 1편 등으로 화학물질이 내분비계에 미치는 영향을 보고한 논문이 대부분이었다.

<그림 8.1> 국민환경보건기초조사를 이용한 논문 현황(이승호, 2021)



2) 국민건강영양조사(KNHANES)

국민건강영양조사의 경우 1~8기의 자료가 공개되어 있다. 국민건강영양조사의 경우 측정하고 분석한 화학물질이 중금속밖에 없는 제한점이 있다. PubMed를 이용하여 논문을 검색하였을 때 최근 10년(2013~2022년) 동안 중금속과 관련된 논문으로 총 63개가 발표되었다. 건강 영향과 관련된 논문이 49개(78%)로 대부분이었다. 이 중 비만 2편, 당뇨병 1편, 고지혈증 4편, 대사증후군 5편, 갑상선 기능 1편 등 16편(33%)이 중금속이 내분비계에 미치는 영향을 보고한 논문이었다.

3) 기타 바이오모니터링 연구

영유아나 어린이를 대상으로 한 국가 바이오모니터링 연구인 산모 영유아의 환경 유해인자 노출 및 건강 연구(MOCEH)나 어린이 환경보건 출생 코호트(KoCHENS) 등의 경우 영유아나 어린이를 대상으로 해서 대부분 출생체중, 성장, 발달 등의 건강 영향을 살펴본 논문들을 주로 보고하였다. PubMed를 이용하여 논문을 검색하였을 때 최근 10년(2013~2022년) 동안 화학물질과 성장·발달과의 관련성을 본 논문이 총 21개 발표되었다.

03 내분비교란물질 관련 국가 과제 현황

...

국가 과학 기술 정보 서비스를 이용한 검색 결과 2010년 이후 1억 원 이상이 투입된 내분비 분야 관련 국가 과제는 274개가 있었으며, 그중 49개의 신규과제가 내분비교란물질과 관련된 과제로, 총 108억의 연구비가 투입되었다. 부처별로 보면 식품의약품안전처에서 24건, 미래창조과학부 9건, 과학기술정보통신부 6건, 환경부 5건, 농촌진흥청 3건, 교육과학기술부 1건, 보건복지부 1건이었다. 그중 36개가 기초연구였으며, 내분비교란물질을 인체에서 측정하여 질환과의 연관성을 보는 과제는 거의 없었다.

04 국내 바이오모니터링 연구의 제한점

...

국민을 대상으로 한 국가 바이오모니터링 프로그램은 일반 국민에게 노출되는 주요 화학물질의 노출 수준을 파악하고 경시적 변화를 확인하며 환경성 질환의 예방 및 관리를 위해 활용할 수 있는 효율적인 도구이다. 우리나라도 2009년부터 「환경보건법」에 따라 국민환경보건기초조사를 수행하고 있다. 그러나 미국이나 캐나다의 국가 바이오모니터링 사업과 비교할 때 제한점이 적지 않다. 우리나라 바이오모니터링 사업이 본연의 목적을 더욱 충실하게 달성하기 위해서는 기존 체계의 제한점이 꼼꼼히 고찰되어야 한다.

가. 분절적 평가체계의 연계

유해화학물질의 국민 생체 노출수준과 이로 인한 건강 영향을 조사하는 국가 조사프로그램에는 환경부의 국민환경보건기초조사, 질병관리청의 국민건강영양조사가 있다. 한편 식약처도 2022년부터 전 국민 대상의 인체 바이오모니터링을 통해 우리나라 일반 인구의 유해화학물질 총 노출량 분석을 추진하고 있다. 이 가운데 국민환경보건기초조사는 전 국민의 환경 유해인자 생체 내 대포값을 제시하는 조사로, 2009년부터 현재까지 총 4기의 조사를 마쳤고 2023년까지 5기 조사가 수행 중이다. 한편 국민건강영양조사는 바이오모니터링 대상 물질로 일부 중금속만을 포함하고 있지만 식이 섭취 정보, 신체 계측 자료, 임상검사 자료를 충실하게 수집하고 있다. 특히 비만, 당뇨병, 갑상선질환, 골다공증과 같은 내분비 질환에 대한 조사항목들도 포함하고 있는 것이 특징이다.

그러나 유사한 국가 바이오모니터링 프로그램들이 서로 연계되지 않고 분절적으로 수행되는 것이 큰 문제이다. 따라서 환경부와 질병관리청 등에서 분절적으로 추진하고 있는 화학물질 바이오모니터링 체계 사이의 협업을 통해 활용도를 높일 필요가 있다. 실제 환경부는 2005년 질병관리본부와 협력하여 국민 혈중 중금속 농도를 조사한 바 있다. 물론 현존하는 가장 대표적인 생체 바이오모니터링 프로그램으로 국민환경보건기초조사와

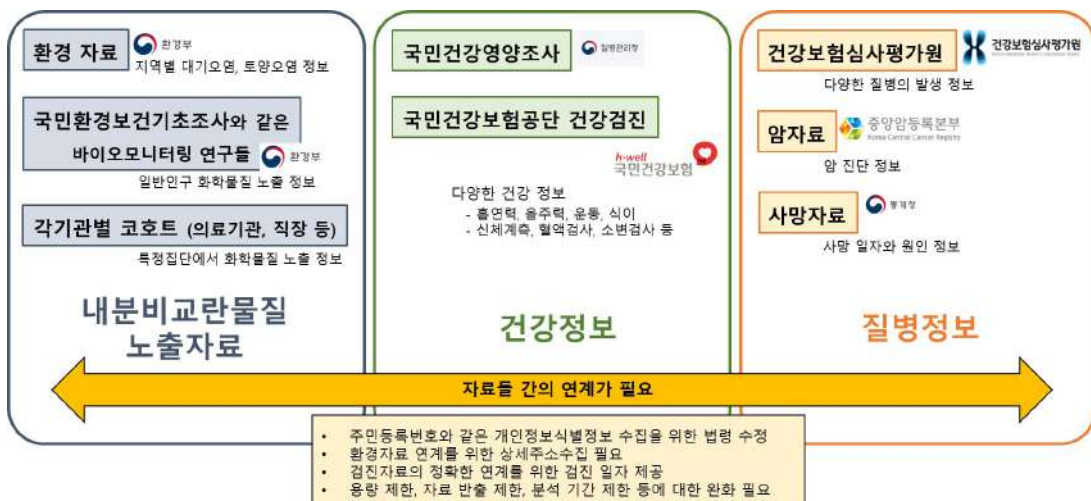
국민건강영양조사를 통합하는 것은 쉽지 않을 것이다. 이에 국민건강영양조사 대상 인구의 부분 집단을 국민환경보건기초조사에 포함하는 방법을 초기 단계에서 고려하고 있다.

나. 건강 영향과 연계한 질병 감시망의 고도화

우리나라는 국민의 건강수준 향상과 관리를 위해 건강보험 공단자료, 건강검진자료, 암 통계 등 국가 보건 정보의 데이터베이스를 체계적으로 구축하고 있다. 이를 통해 많은 성과를 도출하고 있으나, 내분비교란물질 등 유해 화학물질과의 연계는 되고 있지 않다. 우리나라의 국가 보건 데이터베이스의 보건 정보는 매우 포괄적이고 국가 주도로 정교하게 구성된 독특한 자원이다. 또한 화학물질 노출로 인한 내분비 교란 영향의 연관성을 파악하고 관리하는 데 있어 매우 활용성이 높은 자료이다. 이를 환경오염자료 또는 생체 바이오모니터링 정보와 보건 정보 데이터베이스를 연계함으로써 내분비교란물질을 포함한 유해 화학물질의 질병 발생에 대한 촘촘한 감시망을 구축할 수 있을 뿐만 아니라 화학물질의 건강영향의 연관성을 정밀하게 파악할 수 있다. 환경오염자료로는 대기, 토양, 지표수, 먹는 물, 지하수 등 국가환경측정망 모니터링 자료가 존재한다. 생체 바이오모니터링 자료는 국민환경보건기초조사 이외에도 국가 주도의 환경보건 코호트 사업에서 축적한 정보를 활용할 수 있을 것이다.

데이터베이스를 연계하기 위해서는 거주지역 정보나 주민등록번호와 같은 개인정보 및 식별정보 수집이 필수적이다. 예를 들면 국민환경보건기초조사에서 ‘국민환경과학원예규’에 주민등록번호 수집이 가능하도록 조치하고, 안전하고 효과적으로 데이터베이스를 연계하기 위한 입법 차원의 장치가 마련되어야 한다. 즉, 정보의 연계 목적을 달성하면서 정보의 주체에게 불이익이 발생하는지 여부, 암호화 등 안전성 확보에 필요한 조치를 마련해야 한다. 보건복지부, 환경부 등 소관 부처 사이의 적극적인 협력을 가능하게 하는 총리실 차원의 행정적 조율도 반드시 필요한 전제조건이다.

<그림 8.2> 화학물질 노출 정보와 건강 정보와의 연계





<참고문헌>

이승호·김진희·최윤희·김성균·이경무·박재범(2021). “국민환경보건기초조사 1~3기의 연구성과 검토”, 한국환경보건학회지, 제47권 제3호, pp. 227-244.

IX

내분비교란물질에 대한 정책 제언

01. 대규모 바이오모니터링 코호트 연구
02. 내분비교란물질의 관리와 규제의 과학적 근거 확립
03. 내분비교란물질의 관리 및 규제
04. 국민의 환경보건 문해력(environmental health literacy) 향상

IX

내분비교란물질에 대한 정책 제언

김민주, 문민경, 문신제, 박경수, 박영주, 송민호, 최경호

01 대규모 바이오모니터링 코호트 연구

가. 국가 바이오모니터링 프로그램의 개선

국민환경보건기초조사와 같은 국가 바이오모니터링 프로그램은 내분비교란물질의 노출 현황과 추세를 파악하기 위한 효용이 크다. 하지만 현재 우리나라에서 수행하고 있는 국가 바이오모니터링 사업은 개선이 필요하다. 다른 나라 바이오모니터링 연구에 비해 국민환경보건기초조사에서 측정하는 화학물질의 종류가 부족하기 때문이다. 생활환경에서 사용하는 화학물질의 종류가 변화하며 그 수와 양이 증가하고 있는 점을 고려할 때 측정 대상 물질의 다변화가 필요하다. 현재는 혈액과 소변에서만 화학물질을 측정하고 있는데, 다른 나라의 바이오모니터링 연구처럼 실내 먼지 등 환경 시료를 수집하여 화학물질을 측정하는 것도 필요하겠다. 생체시료량 등의 제한 때문에 일부 집단을 추출하여 상세한 조사를 하거나 측정 기수에 따라 분석 대상 물질을 다르게 조정하는 방법도 고려될 수 있다.

나. 건강 및 질병 정보 보완 및 타 부처 자료의 연계

국가 바이오모니터링 프로그램에 주요 임상검사를 추가함으로써 화학물질의 건강 영향을 보다 효율적으로 파악할 수 있다. 국민환경보건기초조사와 같이 성공적으로 추진 중인 국가 차원의 조사 프로그램에 임상검사 항목을 대폭 확대하는 방안을 고려할 필요가 있다. 한편 조사대상자의 정보를 건강보험공단이나 건강보험심사평가원의 보건 정보와 연계할 수 있다면 다양한 질환에 대한 장기적인 건강 영향을 매우 효율적으로 확인할 수 있을 것이다. 또한 미국 NHANES처럼 화학물질 바이오모니터링 자료를 사망 자료와 연계할 수 있다면 연구 결과의 영향력과 파급력이 더 커질 것이다. 따라서 개인정보 자료수집에 대한 법적 근거나 정부 부서 간의 협업, 또는 연구 당시 동의서(이차원자료활용동의)가 필요하겠다.

다. 전향적 국가 코호트 조사

대규모의 전향적인 바이오모니터링 연구는 저농도로 장기간 노출되어 발생하는 내분비교란물질의 건강 영향을 파악하기 위한 최선의 방법이다. 국민환경보건기초조사나 국민건강영양조사와 같은 국가 수준의 바이오모니터링 조사가 수행되고 있지만 매번 대상자가 바뀌는 단면 연구이다. 전향적으로 바이오모니터링 코호트 연구를 수행하게 된다면 화학물질과 내분비대사질환 발생의 선후관계를 더욱 분명하게 밝힐 수 있다. 또한 이를 통해 내분비교란물질의 전 생애에 걸친 노출 변화를 볼 수도 있고, 시대별로 노출이 변화하는 것도 볼 수 있다. 장기적으로는 내분비교란물질에 대한 환경보건정책의 효과를 증명하는 데도 활용할 수 있겠다.

조사대상자는 전 국민을 대표할 수 있도록 설계되어야 한다. 화학물질의 노출은 지역에 따라 다를 수 있으므로 지역별로 연구대상자를 선정하고 지역별 차이를 연구 결과로 제시하여야 한다. 내분비교란물질에 취약할 것으로 예상되는 영유아·어린이·청소년이나 임신부를 포함하여야 하는 것은 물론이다. 이러한 대규모 바이오모니터링 코호트 연구는 국가 주도의 장기적인 지원이 없이는 불가능하다.

02 내분비교란물질의 관리와 규제의 과학적 근거 확립

...

가. 내분비계 교란 영향 평가 시험법 마련

내분비계 교란 영향을 평가할 수 있는 시험법을 마련하는 것이 필요하다. 기존의 내분비계 교란 영향을 평가하는 공인 시험방법은 성호르몬과 갑상선호르몬의 교란에 집중되어 있다. 대사성 질환, 심혈관계 질환 등 내분비대사질환의 다양성과 병인 기전의 복잡성을 고려할 때, 현행 시험방법만으로 내분비 교란 영향을 평가하는 것에 한계가 있음은 자명하다. 다양한 내분비대사질환 영향을 유도하는 핵심적 기전에 대한 시험방법들이 개발되어야 하며 규제에 활용되어야 한다. 이러한 시험방법이 마련되어야 비로소 화학물질에 대한 보다 적극적인 스크리닝이 가능해질 것이다.

나. 내분비교란물질의 노출원에 관한 연구의 필요성

특정 화학물질이 내분비교란물질로 확인되고 내분비대사질환이 발생할 것으로 예측된다면, 이러한 화학물질에 대한 노출원 관리가 뒤따라야 한다. 사람들의 노출 수준을 줄이기 위해서는 노출원을 파악하고 주요 노출경로를 차단해야 한다. 내분비교란물질의 노출원 등 노출 특성은 나라와 사회마다 다를 수 있다. 같은 사회 안에서도 나이나 성별에 따라 다른 사례가 많다. 따라서 생활환경에서 내분비교란물질의 노출원과 노출경로에 대한 조사체계의 확립과 관련 연구가 필요하다.

다. 역학 연구를 바탕으로 건강 영향 근거 마련

독성시험만으로는 화학물질이 사람에게 미치는 내분비 교란 영향을 충분히 감시할 수 없다. 인구집단 대상의 역학 연구 성과를 적극적으로 활용함으로써, 독성시험의 제한점을 일정 수준 극복할 수 있다. 적절히 설계되어 수행된 역학 연구는 사람의 건강을 보호할 수 있는 신뢰성 있는 안전 기준과 그 근거를 제공한다. 하지만 내분비교란물질에 대한 역학 연구는 어느 정도의 불확실성을 내포한다. 이는 연구 대상 인구가 다르기 때문일 수도 있고, 화학물질 노출수준이 다르기 때문일 수도 있다. 이 때문에 연구에 따라 결과가 일관되지 않은 경우가 있다. 따라서 그동안 수행된 역학 연구 결과들에 대한 체계적인 고찰 연구가 필요하다. 또한 역학 연구와 더불어 동물과 실험 연구들에 대한 고찰도 필요하겠다. 특히 내분비교란물질에 취약할 것으로 예상되는 영유아·어린이·청소년이나 임산부를 대상으로 한 역학 연구는 취약인구 보호를 위해 매우 중요한 정보를 제공할 것이다. 전향적인 코호트 조사를 국가 주도로 수행하고 그 결과를 활용하는 것도 중요하다.

03 내분비교란물질의 관리 및 규제

가. 내분비교란물질 법적 관리 수단 마련

내분비교란물질에 대한 법적 규제 수단을 마련할 필요가 있다. 유럽 연합 등에서 본격적으로 내분비교란물질의 규제를 시작했고 범위가 확대되고 있음을 참고해야 한다. 우선 환경부의 화학물질 관련 입법체계 내의 중점관리물질 또는 유사한 항목으로 관리하는 것이 출발점이다. 이에 근거하여 식약처, 농림축산식품부, 고용노동부 등 화학물질 안전관리와 관련된 부처도 해당 화학물질의 노출시나리오를 고려해 적절한 법적 관리 수단을 마련할 수 있을 것으로 기대된다.

법적 관리 수단이 마련되면 해당 화학물질의 안전성 정보를 소비자에게 잘 전달할 수 있는 체계가 마련될 수 있다. 예를 들어 현재 운영하는 생활환경안전정보시스템(초록누리)처럼 웹을 통해 정보를 공개하여 검색할 수 있도록 할 수도 있겠다.

나. 내분비교란물질에 대한 통합적 관리체계

대상 매체에 전문성이 있는 부처가 이에 대한 관리를 책임지는 것은 일반적인 행정 체계이다. 해당 분야에 대한 전문성을 갖춘 행정부처가 집행력을 가질 때 해당 매체에 대한 효율적이고 실질적인 관리가 가능하기 때문이다. 내분비교란물질은 환경, 식품, 제품 등 다양한 매체에 존재한다. 소관 부처가 여럿인 경우, 관리가 중첩되거나 오히려 사각지대가 생길 수도 있다. 가슴기살균제 참사는 여러 부처의 중복으로 인한 관리의 공백이 생기면서 발생한 매우 전형적이고 비극적인 참사이다.

화학물질로 인한 내분비 교란 영향의 원인을 찾고 피해를 예방하기 위한 궁극적인 해법은 화학물질 안전과 건강 영향을 중심 역할로 하는 통합적 관리체계의 마련이다. 그러나 아직도 현실은 통합적 관리와 거리가 멀다. 예를 들어 환경부는 생활 화학제품과 환경매체를 맡고, 식약처는 인체 직접 적용제품을 맡아 위해성의 평가와 관리를 담당하고 있다. 사람들이 생활환경에서 자주 사용하거나 접하는 제품과 매체가 여러 부처에서 제각기 관리되고 있다. 부처의 전문성 때문에 관리가 더욱 철저할 수도 있지만, 타 부처 소관 매체나 제품을 무시하고 내린 위해성 판단이 실상을 제대로 반영하지 못할 가능성은 적지 않을 것이다.

환경-보건-농업-산업 분야의 다부처 협력이 반드시 필요하다. 하지만 여러 부처의 경계를 넘나드는 협력은 매우 어려운 과제이다. 입법부 차원의 노력을 통해 제도적 장치를 마련하는 것이 핵심적인 과제이다. 각 부처에서 구축하고 관리하는 관련 자료의 유기적인 연계를 가능하게 하는 제도 마련이 최소한의 출발이다. 한편 화학물질과 건강을 관리하는 책임 있는 주체의 창설이 고려되어야 한다. 즉 다부처에 걸쳐 존재하는 환경, 제품, 식품, 건강 분야의 관리와 집행 기능을 하나로 모으는 것이다. 내분비교란물질을 포함한 유해 화학물질의 막대한 보건부담과 사회적 비용을 고려할 때, 국가 차원의 환경보건관리 주체의 필요성은 분명해 보인다. 비슷한 사례가 선진국을 중심으로 자주 확인되는데 그중 하나가 미국 환경보호청(EPA)이다. 미국은 1960년대를 거치면서 인간의 활동이 환경에 미치는 영향에 대해 증가하는 국민의 우려에 대응할 필요를 제기하였다. 이에 1970년에 미국 농무부(Department of Agriculture)와 내무부(Department of the Interior)의 살충제 프로그램과 같은 여러 부처의 환경과 오염관리 프로그램을 하나로 통합하여 미국 환경보호청을 창설하였다. 영국도 2001년 농림수산식품부(Ministry of Agriculture, Fisheries and Food)와 환경운송지역부(Department of Environment, Transport and the Regions) 및 내무부(Home Office) 일부를 통합하여 환경식품농무부(Department for Environment, Food and Rural Affairs)를 창설하여 통합적 관리를 추진하고 있다.

04 | 국민의 환경보건 문해력(environmental health literacy) 향상

가. 사회적 인식 수준 향상

내분비교란물질의 노출을 줄이고 건강을 보호하기 위해 가장 효과가 뚜렷한 방법은 교육과 홍보를 통해 사회적 인식 수준을 높여가는 것이다. 일반 국민이 내분비교란물질에 대해 명확하게 이해할 때, 내분비교란물질의 노출을 줄일 수 있고 불필요한 불안도 최소화할 수 있다. 예를 들면, 식품의약품안전처에서는 2020년에 비스페놀, 프탈레이트 등을 포함한 유해 물질 간편정보지 9종을 배포한 바 있다(식품의약품안전처, 2020). 정보지 이외에도 일반인을 대상으로 한 공개강좌를 열거나 동영상 제작하여 홍보하는 것도 좋은 방법이다. 교육기관을 통해 어린이 청소년에게 정확한 지식을 전달하는 것은 가장 파급효과가 큰 방안이다.

나. 노출 저감 방안 마련 및 전파

잘 알려진 내분비교란물질의 노출원에 대한 노출 저감 방안을 마련하고 전달하여 국민의 건강행동 개선에 커다란 도움을 준다. 예를 들면 임신부의 수는 섭취를 줄이기 위해 ‘임신 여성의 생선 안전 섭취 요령’을 마련했던 것처럼 내분비교란물질 노출을 줄이기 위한 요령을 만들어서 배포할 수 있다. 초중고교와 같은 교육기관이나 일선 의료기관과 보건소 등의 보건 조직은 이러한 활동을 효율적으로 추진하는 데 매우 효율적일 것이다.



<참고문헌>

식품의약품안전처(2020). 유해물질 간편정보지,

https://www.mfds.go.kr/brd/m_227/view.do?seq=33285(검색일자:
2023.07.01)



부 록. 화학물질에 의한 내분비교란의 역학적 근거 / 보고서 요약 자료

I

01. 내분비교란물질과 비만
02. 내분비교란물질과 당뇨병
03. 내분비교란물질과 갑상선질환
04. 내분비교란물질과 생식
05. 내분비교란물질과 내분비계 암
06. 내분비교란물질과 임신 및 출산

* 보고서 요약 자료

부록

화학물질에 의한 내분비교란의 역학적 근거

01 내분비교란물질과 비만

...

여러 내분비교란물질이 peroxisome proliferator-activated receptor(γ PPAR γ)에 결합하여 지방 세포 증식과 분화 촉진, 지질 축적 증가 혹은 비만 유전자 발현 조절 등의 작용을 통해 비만과 관련되는 것으로 보고되고 있다. 또한 내분비교란물질은 스테로이드 호르몬 수용체를 통해서 지질 항상성에 영향을 미칠 수 있다.

가. 소아 비만

1) 과불화화합물

여러 개의 출생 코호트에서 과불화화합물(PFAS)에 대한 산전 노출과 소아비만과의 연관성이 보고되고 있다(Starling et al., 2019). 10개의 코호트 연구를 기반으로 한 메타분석에서 태아기 및 출생 초기 PFOA 노출은 아동 과체중 위험도 25% 증가(95% CI: 1.04~1.50, $I^2 = 40.5\%$) 및 아동기 체질량지수(BMI z-score)의 유의한 증가($\beta = 0.10$, 95% CI: 0.03, 0.17; $I^2 = 27.9\%$)와 관련되어 있었다(Liu et al., 2018a). 이 연구에서 PFOA 노출과 BMI의 상관성은 여아에게서만 유의하였다. 소비자 제품에서 long-chain PFAS가 perfluorobutane sulfonic acid와 같은 short-chain PFAS로 점점 대체되고 있으나, 중국 상하이의 출생 코호트 연구에서는 short-chain PFAS 역시 비만과 관련된 것으로 보고되었다(Chen et al., 2019).

2) 프탈레이트

출생 전 프탈레이트 노출과 소아 지방도의 연관성은 다양한 결과를 보여주고 있다(Bowman et al., 2019; Valvi et al., 2015; Yang et al., 2017a). 프탈레이트에 대한 연관성은 여아에서 강한 것으로 보인다. 3개의 연구에서는 출생 전 프탈레이트 노출과 BMI z-score의 연관성은 여아에게서만 유의하였고, 소녀들을 대상으로 한 종적 연구에서는 어린 시절(6~8세) 프탈레이트에 대한 노출과 후속 추적기간 동안 BMI 및 허리둘레 증가 사이의 연관성을 보고하였다(Deierlein et al., 2016). 한편 또 다른 두 연구에서는 태아기 프탈레이트 노출과

지방 증가 사이에 연관성은 있었으나, 성별에 따른 차이는 없었다(Buckley et al., 2016; Harley et al., 2017). 프탈레이트가 지방도에 미치는 영향은 연구에 따라 다르게 나타나는데, 이는 프탈레이트가 같은 화학적 특성을 갖는 하나의 화학물질이 아니라 매우 다양한 구조와 특성을 가지는 화학물질들로 존재하며, 물질별로 서로 다른 항안드로겐 및 항에스트로겐 특성과 각기 다른 PPAR 수용체 활성을 갖기 때문으로 생각된다(Kaya et al., 2006; Philips et al., 2017).

3) 비스페놀

출생 전 BPA 노출과 소아 지방도의 연관성 역시 연구마다 다른 결과를 보고하고 있다. 4개의 코호트에서 태아기 BPA 노출과 소아 지방도 증가가 연관이 있다고 보고하지만(Braun et al., 2019; Hoepner et al., 2016; Valvi et al., 2013; Yang et al., 2017a), 또 다른 2개의 연구에서는 유의한 결과를 보이지 않았다(Deierlein et al., 2017; Maserejian et al., 2012). 이 외 다른 화학물질에서는 출생 전 노출과 출생 후 성장과의 연관성을 평가한 종적 연구가 거의 없다(Kahn et al., 2020).

4) 폴리염화비페닐(PCB)

여러 연구에서 태아가 PCB에 노출될 경우 출생 후 대사증후군, 이상지질혈증, 당불내성 및 기타 비만 관련 대사 장애가 발생할 수 있음을 보고하고 있다(Valvi et al., 2012; Yang et al., 2017b). 재태기간 중 PCB 노출은 남아보다 여아에게서 비만과의 연관성이 뚜렷하게 보이고, 이는 PCB의 영향이 성별에 따라 다를 수 있음을 시사한다(Hertz-Picciotto et al., 2005). 344명의 어린이를 대상으로 수행된 또 다른 연구에서도 PCB 노출은 과체중 위험도를 증가시켰고, 이러한 연관성은 여아에게서 뚜렷하게 관찰되었다(Valvi et al., 2012).

나. 성인 비만

1) 비스페놀

몇몇 역학 연구에서 BPA와 비만의 연관성이 보고되었으나(Gore et al., 2015; Ranciere et al., 2015; Song et al., 2014a), 결과가 일관되지는 않다(Lakind et al., 2014). 미국 NHS(Nurses' Health Study) 및 NHSII의 2형 당뇨병에 대한 전향적 환자-대조군 연구의 대조군을 이용한 10년간 추적관찰 결과에서 소변 BPA 농도가 높은 여성이 더 많은 체중 증가를 보였다(Song et al., 2014a). 또한 12개의 연구를 기반으로 한 메타분석에서 비만에 대한 통합교차비(pooled OR)는 1.67(95% CI: 1.41~1.98), 허리둘레 증가에 대해서는 1.48(95% CI: 1.25~1.76)로 비만 및 복부비만과 유의한 상관성을 보였다(Ranciere et al., 2015). 국내에서도 국민보건환경기초조사 3기(Korean National Environmental Health Survey(KoNEHS) 2015-2017) 자료를 기반으로 한 분석에서 소변 BPA 농도와 비만의 연관성이 관찰되었고, 소변 BPA 농도가 증가할수록 BMI가 증가하는 경향을 보였다(Lee et al., 2021a).

BPA의 건강상 위해에 대한 우려가 커지면서 대체물질의 사용이 증가하고 있는데, 대표적인 것이 BPS와 BPF이다. 하지만 최근 BPS 혹은 BPF 노출 역시 비만과의 상관성이 보고되고 있다. 미국 National Health and Nutrition Examination Surveys(NHANES) 2013~2016을 이용하여 6~19세 소아 청소년에게서 BPA, BPS, BPF와 비만의 연관성을 평가한 연구에서 소변 BPS 농도는 비만(OR, 1.16; 95% CI: 1.02 to 1.32) 및 복부 비만(OR, 1.13; 95% CI, 1.02 to 1.27), BPF는 측정되는 군에서 복부 비만(OR, 1.29; 95% CI, 1.01 to 1.64) 및 BMI z-score(beta = 0.10; 95% CI, 0.01 to 0.20)와 유의한 연관성을 보였다(Jacobson et al., 2019). 국내에서도 국민보건환경기초조사 3기에서 처음으로 소변 BPS와 BPF가 측정되었고, BPS와 BPF의 검출률이 각각 55.2%와 44.1%로 낮게 측정되었다. 이는 건강영향평가에 충분하지 못한 한계점이 있으나, BPS가 측정되는 대상자의 BPS가 증가함에 따라 BMI 30 이상의 비만 오즈비(odds ratio)가 유의하게 증가하는 것으로 나타났다(Moon et al., 2023).

<표 1> Summary of major epidemiologic studies that investigated association between urinary bisphenols and obesity among adults worldwide

Data Source	Concentration	Association with obesity	Reference
BPA			
KoNEHS Cycle 3	Median 1.32ng/mL(IQR, 0.52-2.77) BPA in quartiles(ng/mL): Q1 ≤ 0.50; Q2: 0.50 < - ≤1.27; Q3: 1.27 < - ≤ 2.70; Q4: > 2.70	Q2 vs. Q1: OR = 1.29(0.98, 1.70) Q3 vs. Q1: OR = 1.36(1.01, 1.82) Q4 vs. Q1: OR = 1.62(1.27, 2.06)	Lee et al., 2021a
US NHNAES 2013~2014	Median 1.3ng/mL(IQR, 0.6-2.5) BPA in quartiles(ng/mL): Q1: < 0.6; Q2: 0.6-1.3; Q3: 1.3-2.6; Q4: > 2.6	Q4 vs. Q1: OR = 1.78(1.10-2.89)	Liu et al., 2017
US NHANES 2003~2006	Geometric mean 2.05μg/g creatinine(IQR, 1.18-3.33) BPA in quartiles(ng/mL): Q1: ≤ 1.1; Q2: 1.2-2.3; Q3: 2.4-4.6; Q4: ≥ 4.7	Q2 vs. Q1: OR = 1.85(1.22-2.79) Q3 vs. Q1: OR = 1.60(1.05-2.44) Q4 vs. Q1: OR = 1.76(1.06-2.94)	Carwile & Michels, 2011
US NHANES 2003~2008	BPA in quartiles(ng/mL): Q1: < 1.10; Q2: 1.10-2.10; Q3: 2.11-4.20; Q4: > 4.20	Q2 vs. Q1: OR = 1.40(1.10-1.76) Q3 vs. Q1: OR = 1.59(1.25-2.02) Q4 vs. Q1: OR = 1.69(1.30-2.20) p for trend < 0.0001 All associations were consistent across gender and race-ethnic groups	Shankar et al., 2012
China, Songnan Community (n = 3390, 140 yr or older)	Median 0.81ng/mL(IQR, 0.47-1.43) BPA in quartiles(ng/mL): Q1: ≤ 0.47; Q2: 0.48-0.81; Q3: 0.82-1.43; Q4: > 1.43	Q2 vs. Q1: OR = 1.14(0.87-1.50) Q3 vs. Q1: OR = 1.19(0.90-1.57) Q4 vs. Q1: OR = 1.50(1.15-1.97)	Wang et al., 2012

Data Source	Concentration	Association with obesity	Reference
BPS and BPF			
US NHANES 2013~2014 (n=1521, 20 yr or older)	BPS: 0.4ng/mL(IQR, 0.1-0.9)	Q2 vs. Q1: OR = 1.10(0.78-1.55)	Liu et al., 2017
	Q1: < 0.2; Q2: 0.2-0.4; Q3:	Q3 vs. Q1: OR = 1.26(0.90-1.75)	
	0.4-1.0; Q4: > 1.0	Q4 vs. Q1: OR = 1.22(0.81-1.83)	
		OR per unit 1.08(0.94-1.24)	
	BPF: 0.3 ng/mL(IQR, 0.1-1.1)	Q2 vs. Q1: OR = 0.79(0.50-1.26)	
	Q1: < 0.14; Q2: 0.14-0.4; Q3:	Q3 vs. Q1: OR = 0.92(0.62-1.38)	
	0.4-1.0; Q4: > 1.0	Q4 vs. Q1: OR = 1.02(0.70-1.47)	
		OR per unit 1.02(0.89-1.16)	

2) 프탈레이트

프탈레이트는 PPAR γ 를 유도하여 지방세포분화를 촉진할 수 있고(Hurst & Waxman 2003; Yin et al., 2016), 비만을 유발할 수 있는 물질(obesogen)로 제시되었다(Heindel, 2019). 사람에서 프탈레이트 노출과 체중 증가와의 상관성을 보고하는 여러 연구 결과가 있다(Lind et al., 2012a; Song et al., 2014b). 폐경 여성의 소변 내 di-2-ethylhexyl phthalate(DEHP) 대사체(metabolites), mono-isobutyl phthalate (MiBP), MBzP, MCNP, MCOP, MCPP는 BMI와 양의 상관성이, 소변 내 MEP와 BMI는 음의 상관성이 보고되었다(Diaz Santana et al., 2019). 미국 NHANES(1999~2004)에서 성인 여성의 소변 내 monobutyl phthalate(MBP)와 MEHP 농도는 BMI와 양의 상관관계를 보였다(Yaghjian et al., 2015). 하지만 12~59세의 청소년기 소녀와 성인 여성을 대상으로 한 다른 연구에서는 소변 내 MEHP가 BMI와 음의 상관관계를, 60~80세 여성에게서도 음의 상관관계를 보였다(Hatch et al., 2008). 국내에서는 국민보건환경기초조사 3기 자료를 기반으로 한 분석에서 DEHP 대사체와 mono-benzyl phthalate(MBzP)의 비만과의 연관성이 보고되었다(Lee et al., 2021a).

<표 2> Association between phthalate metabolites and obesity in human studies

References	Data Source	n	Association
Lee et al., 2021a	KoNEHS	3781 (n=3779 for MnBP)	Positive association with BMI or obesity: DEHP metabolites, MBzP
Diaz Santana et al., 2019	Postmenopausal women in Women's Health Initiative participants	997	Higher OR for overweight or obesity: MiBP, Σ DiBP, MCPP, MEHP, MEHHP, MEOHP, MECPP, Σ DEHP, MCOP, MCNP Lower OR for overweight or obesity: MEP, MHBP
Yaghjian et al., 2015	Adult women from US NHANES 1999~2004	WC: n = 1281 (n = 621 for MECPP); BMI: n = 1289 (n = 634 for MECPP)	Positive association with BMI and WC: MBP

References	Data Source	n	Association
Buser et al., 2014	US NHANES 2007~2010	NA	Higher OR for obesity in all adults: HMW, Σ DEHP, MECPP, MEHHP, MEOHP, MCNP, MCOP
Song et al., 2014b	Nurses' Health Study (NHS) and NHSII	977	Positive association with baseline BMI: phthalic acid Inverse association with baseline BMI: sum of butyl phthalates Faster prospective weight gain: phthalic acid, MBzP, sum of butyl phthalates, total phthalates
Hatch et al., 2008	US NHANES 1999~2002	4369 (n = 2286 for MEHHP and MEOHP)	Positive association with BMI in males aged 20 to 59 years old: MBzP, MEHHP Positive association with BMI in males aged 60 to 80 years old and females aged 12 to 19 years old: MEP Inverse association with BMI in both males and females aged 60 to 80 year olds: MBP Inverse association with BMI in females aged 12 to 80 years old: MEHP
Ribeiro et al., 2019	29 studies	프탈레이트	포함된 연구의 대다수는 프탈레이트와 비만 측정치 사이에 연관성이 있었으나, 통계적으로 유의하지 않은 연관성을 보고함. MEP: 어린이와 성인 모두에게 비만과 연관성이 있는 경향이 있었으나, 유의미한 연관성이 보이지 않았음. MEHP: 어린이와 성인 모두에게 음의 연관성이 보였으나, 통계적 유의성에 도달하지는 않았음. MECPP: 성인에서 비만과 유의미한 연관성이 보임.
Golestanzadeh et al., 2019	35 studies(17 코호트 연구, 15 단면 연구, 3 사례 대조군 연구)	어린이 및 청소년 (18세 미만)	프탈레이트는 BMI 및 BMI-z 점수와 유의한 연관성이 있었음. 출생체중 간에는 전반적으로 연관성이 없는 것으로 나타났으나, MEP는 출생체중의 감소에 유의한 연관성을 보임.

BMI, body mass index; KoNEHS, Korean National Environmental Health Survey; NA, not available; NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey; OR, odds ratio; WC, waist circumference.

3) Polycyclic Aromatic Hydrocarbon(PAH)

PAH와 비만의 관련성을 보고한 연구는 매우 제한적이다. 국내의 국민보건환경기초조사 3기 자료를 기반으로 한 분석에서 소변 내 2-hydroxynaphthalene(2-NAP)과 PAH 대사체 농도는 체질량지수 25kg/m² 이상의 비만 위험도 증가와 관련되어 있었고, 체질량지수와 유의한 양의 상관관계를 보였다(Lee et al., 2022).

<표 3> Association between PAHs and metabolic disorders in human studies

References	Data Source	n	Chemicals	Association with DM or obesity
Lee et al., 2022	KoNEHS 2015~2017	3781	2-NAP 2-OHFlu 1-OHPhe 1-OHP	2-NAP, sum of PAHs : higher risk of obesity 2-NAP, 2-OHFlu, sum of PAHs: positively associated with BMI 2-OHFlu: higher risk of DM 2-NAP: lower risk of DM
Stallings-Smith et al., 2018	US NHANES 2005~2014	8664	1-NAP, 2-NAP 2-OHFlu, 3-OHFlu, 9-OHFlu 1-OHPhe, 2-OHPhe, 3-OHPhe, 1-OHP	2-NAP, 2-OHFlu, 9-OHFlu, 2-OHPhe, and a summed variable of all low molecular weight PAHs showed a positive association with DM
Ranjbar et al., 2015	US NHANES 2001~2008	4765	1-NAP, 2-NAP 2-OHFlu, 3-OHFlu, 1-OHPhe, 2-OHPhe, 3-OHPhe 1-OHP	2-OHPhe: positively associated with obesity 1-NAP: lower risk of obesity 2-NAP, 2-OHFlu, 3-OHFlu, 2-NAP: greater likelihood of MetS 1-NAP, 2-NAP, 2-OHPhe, 1-OHP: greater likelihood of T2DM 1-NAP, 2-NAP, 2-OHFlu, 3-OHFlu, 2-OHPhe: greater likelihood of dyslipidemia 2-NAP, 2-OHPhe: positively associated with hypertension
Alshaarawy et al., 2014	US NHANES 2001~2006, merged	2769	1-NAP, 2-NAP 2-OHFlu, 3-OHFlu, 1-OHPhe, 2-OHPhe, 3-OHPhe, 1-OHP	positive association between urinary biomarkers of 1 and 2- NAP, 2-OHFlu, 2-OHPhe and summed low molecular weight(LMW) PAH biomarkers, and DM
Yang et al., 2014	General Chinese population(Wuhan community)	2824	1-NAP, 2-NAP 2-OHFlu, 9-OHFlu 1-OHPhe, 2-OHPhe, 3-OHPhe, 4-OHPhe, 9-OHPhe 6-hydroxychrysene 3-hydroxybenzo[a]pyrene	2-OHFlu, 1-OHPhe, 2-OHPhe, and 4-OHPhe were associated with elevated risk of DM

References	Data Source	n	Chemicals	Association with DM or obesity
Bushnik et al., 2019	Canadian Health Measures Survey 2009~2015 children aged 3-18 years	3667	Naphthalene(sum of 1-NAP and 2-NAP) Fluorene(sum of 2-OHFlu, 3-OHFlu, and 9-OHFlu) Phenanthrene(sum of 1-OHPhe, 2-OHPhe, 3-OHPhe, 4-OHPhe, and 9-OHPhe) Pyrene(1-OHP)	BMI, WC, and WHR were positively associated with total PAH and naphthalene metabolites in the total population aged 3-18.

DM, diabetes mellitus; KoNEHS, Korean National Environmental Health Survey; NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey; NAP, hydroxynaphthalene; OHFlu, hydroxyfluorene; OHPhe, hydroxyphenanthrene; OHP, hydroxypyrene
WC, waist circumferences; WHR, waist-to -hip ratio

4) 파라벤

파라벤은 PPAR γ 를 비롯한 PPAR 수용체의 리간드로 작용할 수 있기 때문에(Hu et al., 2013), preadipocyte differentiation과 adipogenesis를 유도하고, 지방 축적을 촉진하여 비만과 연관성이 있을 수 있다(Hu et al., 2013; Nowak et al., 2018). 하지만 파라벤과 비만의 연관성에 대한 역학 연구는 제한적이다(Kim & Chevrier, 2020; Quiros-Alcala et al., 2018). 현재까지 보고된 파라벤과 비만의 연관성 결과는 일관되지 않는다(표 4). 건강하고 젊은 성인 여성 소수를 대상으로 한 연구에서 메틸 파라벤(MP) 및 프로필 파라벤(PP)의 혈장 수치는 BMI가 25~34.9kg/m²인 여성이 날씬한 여성보다 더 높은 경향이 있었다(Kolatorova et al., 2018). 이와 달리 미국 NHANES 2007~2014에서는 성인의 메틸 파라벤(MP), 에틸 파라벤(EP), 프로필 파라벤(PP) 및 부틸 파라벤(BP) 농도와 체질량 지수가 역상관관계를 보였다(Quiros-Alcala et al., 2018). Canadian Health Measures Survey에서도 메틸 파라벤은 여성의 비만과 역의 연관성이 있었다(Kim & Chevrier, 2020). 국내에서는 국민보건환경기초조사 3기 자료를 기반으로 한 분석에서 한국인 성인의 소변 에틸 파라벤(EP) 농도가 높을수록 비만의 위험도가 증가하였고, BMI와 양의 상관관계를 보였다(Lee et al., 2021a).

<표 4> Association between parabens and obesity in human studies

References	Data Source	n	Association
Lee et al., 2021a	KoNEHS	3,779	Positive association with BMI and obesity: EP
Quiros-Alcala et al., 2018	US NHANES 2007~2014	4,730 adults 1,324 children	Inverse association with BMI or WC: MP, EP, PP, BP
Kim & Chevrier, 2020	Canadian Health Measures Survey 2014~2015	2,564 aged 3~79 years	Inverse association with obesity(women): MP
Deierlein et al., 2017	Breast Cancer and the Environment Research Program 2004~2007	1,017 girls aged 6~8 years	No association

References	Data Source	n	Association
Guo et al., 2017	Sheyang Maternal and Child Health Care Centre	436 children at 3 years of age	Positive association with weight and height(total and male): EP Positive association with height(total and male): molar sum of parabens

5) 과불화화합물

과불화화합물(PFAS)과 비만 혹은 체중 증가의 연관성에 대해서는 많은 연구가 이루어지지 않았고, 결과도 혼재되어 있다. 2년간의 에너지제한식사의 효과를 평가한 POUNDS LOST 무작위배정 임상연구에서는 30~70세의 과체중 혹은 비만인 621명의 대상자에게서 기저 혈중 과불화화합물 농도를 측정하였다. 흥미로운 점은 기저 혈중 과불화화합물 농도가 높았던 사람에게서 체중 감소 후 다시 체중이 증가하는 사례가 많이 발생했는데, 특히 PFOS와 PFNA의 농도가 높았던 사람에게서 체중감소시기의 기초대사율 감소가 더 컸고, 체중증가시기동안 기초대사율의 증가가 더 적게 나타나, 과불화화합물이 사람의 체중 조절에 미치는 새로운 기전을 제시하고 있다(Liu et al., 2018b). 중국 성인 남성을 대상으로 시행된 횡단연구에서 혈청 PFHxS, PFOA, PFNA는 대사증후군이 있는 사람에서 유의하게 높았고, 특히 혈중 PFNA와 PFOA는 비만과 유의한 상관성을 보였다(Yang et al., 2018). 하지만 생선섭취량이 많은 미국의 노인 남성 낚시꾼들을 대상으로 한 연구에서는 오히려 BMI와 과불화화합물 농도가 역상관관계를 보였다(Christensen et al., 2016). 786명의 한국인 성인의 10년간 혈중 13 과불화화합물의 농도 변화를 평가한 연구에서 혈청 과불화화합물 농도는 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 중성지방과 양의 상관관계를, HDL 콜레스테롤과는 음의 상관관계를 보였으나 체질량지수와는 유의한 상관성이 없었다(Seo et al., 2018).

6) 폴리염화비페닐(PCB)

미국 NHANES 1999~2002년 자료를 기반한 연구에서 비당뇨병 성인 721명에게서 측정한 PCB의 혈중 농도는 허리둘레와 유의한 양의 상관관계가 있었다(Lee et al., 2007). 또한 12,313명의 참가자를 대상으로 8.1년간 추적 관찰한 Seguimiento Universidad de Navarra(SUN) Project에서 PCB 섭취 수준이 높은 대상자가 비만이 될 위험이 더 높았으며, 이는 PCB 노출과 비만 발생 간의 연관성을 시사하고 있다(Donat-Vargas et al., 2014).



<참고문헌>

- Alshaarawy, O., Zhu M., Ducatman A. M., Conway B. & Andrew M. E.(2014). "Urinary polycyclic aromatic hydrocarbon biomarkers and diabetes mellitus", *Occupational & Environmental Medicine*, Vol.71, pp. 437-441.
- Bowman, A., Peterson, K. E., Dolinoy, D. C., Meeker, J. D., Sanchez, B. N., Mercado-Garcia, A., Téllez-Rojo, M. M. & Goodrich, J. M.(2019). "Phthalate Exposures, DNA Methylation and Adiposity in Mexican Children Through Adolescence", *Frontiers in Public Health*, Vol.7, pp. 162.
- Braun, J. M., Li, N., Arbuckle, T. E., Dodds, L., Massarelli, I., Fraser, W. D., Lanphear, B. P. & Muckle, G.(2019). "Association between gestational urinary bisphenol a concentrations and adiposity in young children: The MIREC study", *Environmental Research*, Vol.172, pp. 454-461.
- Buckley, J. P., Engel, S. M., Braun, J. M., Whyatt, R. M., Daniels, J. L., Mendez, M. A., Richardson, D. B., Xu, Y., Calafat, A. M., Wolff, M. S., Lanphear, B. P., Herring, A. H. & Rundle, A. G.(2016). "Prenatal Phthalate Exposures and Body Mass Index Among 4- to 7-Year-old Children: A Pooled Analysis", *Epidemiology*, Vol.27, pp. 449-458.
- Buser, M.C., Murray, H.E. & Scinicariello, F.(2014). "Age and sex differences in childhood and adulthood obesity association with phthalates: analyses of NHANES 2007-2010", *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, Vol.217, pp. 687-694.
- Bushnik, T., Wong, S.L., Holloway, A.C. & Thomson, E.M.(2019). "Association of urinary polycyclic aromatic hydrocarbons and obesity in children aged 3-18: Canadian Health Measures Survey 2009-2015", *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, Vol.11, pp. 623-631
- Carwile, J.L. & Michels, K.B.(2011). "Urinary bisphenol A and obesity: NHANES 2003-2006", *Environmental Research*, Vol.111, pp. 825-830.
- Chen, Q., Zhang, X., Zhao, Y., Lu, W., Wu, J., Zhao, S., Zhang, J. & Huang, L.(2019). "Prenatal exposure to perfluorobutanesulfonic acid and childhood adiposity: A prospective birth cohort study in Shanghai, China", *Chemosphere*, Vol.226, pp. 17-23.
- Christensen, K. Y., Raymond, M., Thompson, B. A. & Anderson, H. A.(2016). "Perfluoroalkyl substances in older male anglers in Wisconsin", *Environment International*, Vol.91, pp. 312-318.
- Deierlein, A. L., Wolff, M. S., Pajak, A., Pinney, S. M., Windham, G. C., Galvez,

- M. P., Silva, M. J., Calafat, A. M., Kushi, L. H., Biro, F. M. & Teitelbaum, S. L.(2016). "Longitudinal Associations of Phthalate Exposures During Childhood and Body Size Measurements in Young Girls", *Epidemiology*, Vol.27, pp. 492-499.
- Deierlein, A. L., Wolff, M. S., Pajak, A., Pinney, S. M., Windham, G. C., Galvez, M. P., Rybak, M., Calafat, A. M., Kushi, L. H., Biro, F. M. & Teitelbaum, S. L.(2017). "Phenol Concentrations During Childhood and Subsequent Measures of Adiposity Among Young Girls", *American Journal of Epidemiology*, Vol.186, pp. 581-592.
- Diaz Santana, M. V., Hankinson, S. E., Bigelow, C., Sturgeon, S. R., Zoeller, R. T., Tinker, L., E Manson, J. A., Calafat, A. M., Meliker, J. R. & Reeves, K. W.(2019). "Urinary concentrations of phthalate biomarkers and weight change among postmenopausal women: a prospective cohort study", *Environmental Health*, Vol.18, pp. 20.
- Donat-Vargas, C., Gea, A., Sayon-Orea, C., Carlos, S., Martinez-Gonzalez, M. A. & Bes-Rastrollo, M.(2014). "Association between dietary intakes of PCBs and the risk of obesity: The SUN project", *Journal of Epidemiology and Community Health*, Vol.68, pp. 834-841.
- Gore, A. C., Chappell, V. A., Fenton, S. E., Flaws, J. A., Nadal, A., Prins, G. S., Toppari, J. & Zoeller, R. T.(2015). "Edc-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals", *Endocrine Reviews*, Vol.36, pp. E1-E150.
- Harley, K. G., Berger, K., Rauch, S., Kogut, K., Henn, B. C., Calafat, A. M., Huen, K., Eskenazi, B. & Holland, N.(2017). "Association of prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and childhood BMI and obesity", *Pediatric Research*, Vol.82, pp. 405-415.
- Hatch, E. E., Nelson, J. W., Qureshi, M. M., Weinberg, J., Moore, L. L., Singer, M. & Webster, T. F.(2008). "Association of urinary phthalate metabolite concentrations with body mass index and waist circumference: a cross-sectional study of NHANES data, 1999-2002", *Environmental Health*, Vol.7, pp. 27.
- Heindel, J. J.(2019). "History of the Obesogen Field: Looking Back to Look Forward", *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, Vol.10, pp.14.
- Hertz-Picciotto, I., Charles, M. J., James, R. A., Keller, J. A., Willman, E. & Teplin, S.(2005). "In utero polychlorinated biphenyl exposures in relation to fetal and early childhood growth", *Epidemiology*, Vol.16, pp. 648-656.
- Hoepfner, L. A., Whyatt, R. M., Widen, E. M., Hassoun, A., Oberfield, S. E., Mueller, N. T., Diaz, D., Calafat, A. M., Perera, F. P. & Rundle, A.

- G.(2016). "Bisphenol A and Adiposity in an Inner-City Birth Cohort", *Environmental Health Perspectives*, Vol.124, pp. 1644-1650.
- Hu, P., Chen, X., Whitener, R. J., Boder, E. T., Jones, J. O., Porollo, A., Chen, J. & Zhao, L.(2013). "Effects of parabens on adipocyte differentiation", *Toxicological Sciences*, Vol.131, pp. 56-70.
- Hurst, C. H. & Waxman, D. J.(2003). "Activation of PPARalpha and PPARgamma by environmental phthalate monoesters", *Toxicological Sciences*, Vol.74, pp. 297-308.
- Jacobson, M. H., Woodward, M., Bao, W., Liu, B. & Trasande, L.(2019). "Urinary Bisphenols and Obesity Prevalence Among U.S. Children and Adolescents", *Journal of the Endocrine Society*, Vol.3, pp. 1715-1726.
- Kahn, L. G., Philippat, C., Nakayama, S. F., Slama, R. & Trasande, L.(2020). "Endocrine-disrupting chemicals: Implications for human health", *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, Vol.8, pp. 703-718.
- Kaya, T., Mohr, S. C., Waxman, D. J. & Vajda, S.(2006). "Computational screening of phthalate monoesters for binding to PPARgamma", *Chemical Research in Toxicology*, Vol.19, pp. 999-1009.
- Kim, J. & Chevrier, J.(2020). "Exposure to parabens and prevalence of obesity and metabolic syndrome: An analysis of the Canadian Health Measures Survey", *Science of the Total Environment*, Vol.713, pp. 135116.
- Kolatorova, L., Sramkova, M., Vitku, J., Vcelak, J., Lischkova, O., Starka, L., Duskova, M.(2018). "Parabens and their relation to obesity", *Physiological Research*, Vol.67, pp. S465-S472.
- Lakind, J. S., Goodman, M. & Mattison, D. R.(2014). "Bisphenol A and indicators of obesity, glucose metabolism/type 2 diabetes and cardiovascular disease: A systematic review of epidemiologic research", *Critical Reviews in Toxicology*, Vol.44, pp. 121-150.
- Lee, D-H., Lee, I-K., Porta, M., Steffes, M. & Jacobs, D R.(2007). "Relationship between serum concentrations of persistent organic pollutants and the prevalence of metabolic syndrome among non-diabetic adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002", *Diabetologia*, Vol.50, pp. 1841-1851.
- Lee, I., Park, Y. J., Kim, M. J., Kim, S., Choi, S., Park, J., Cho, Y. H., Hong, S., Yoo, J., Park, H., Cheon, G. J., Choi, K. & Moon, M. K.(2021a). "Associations of urinary concentrations of phthalate metabolites, bisphenol A, and parabens with obesity and diabetes mellitus in a Korean adult population: Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2015-2017", *Environment International*, Vol.146, pp. 106227.

- Lee, I., Park, H., Kim, M. J., Kim, S., Choi, S., Park, J., Cho, Y. H., Hong, S., Yoo, J., Cheon, G. J., Choi, K., Park, Y. J. & Moon, M. K.(2022). "Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and volatile organic compounds is associated with a risk of obesity and diabetes mellitus among Korean adults: Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2015-2017", *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, Vol.240, pp. 113886.
- Lind, P. M., Roos, V., Ronn, M., Johansson, L., Ahlstrom, H., Kullberg, J., Lind, L.(2012a). "Serum concentrations of phthalate metabolites are related to abdominal fat distribution two years later in elderly women", *Environmental Health*, Vol.11, pp. 21.
- Liu, B., Lehmler, H.J., Sun, Y., Xu, G., Liu, Y., Zong, G., Sun, Q., Hu, F.B., Wallace, R.B. & Bao, W.(2017). "Bisphenol A substitutes and obesity in US adults: Analysis of a population-based, cross-sectional study", *Lancet Planet Health*, Vol.1, pp. e114-e122.
- Liu, P., Yang, F., Wang, Y. & Yuan, Z.(2018a). "Perfluorooctanoic Acid (PFOA) Exposure in Early Life Increases Risk of Childhood Adiposity: A Meta-analysis of Prospective Cohort Studies", *International Journal of Environmental Research and Public Health*, Vol.15, pp. 2070.
- Liu, G., Dhana, K., Furtado, J. D., Rood, J., Zong, G., Liang, L., Qi, L., Bray, G. A., DeJonge, L., Coull, B., Grandjean, P. & Sun, Q.(2018b). "Perfluoroalkyl substances and changes in body weight and resting metabolic rate in response to weight-loss diets: A prospective study", *PLoS Medicine*, Vol.15, pp. e1002502.
- Maserejian, N. N., Hauser, R., Tavares, M., Trachtenberg, F. L., Shrader, P. & McKinlay, S.(2012). "Dental composites and amalgam and physical development in children", *Journal of Dental Research*, Vol.91, pp. 1019-1025.
- Moon, M. K., Kim, M. J., Lee, I., Kim, S., Choi, S., Park, J., Cho, Y. H., Hong, S., Yoo, J., Park, H., Cheon, G. J., Park, Y. J. & Choi, K.(2023). "Exposure to Bisphenol A, S, and F and its Association with Obesity and Diabetes Mellitus in General Adults of Korea: Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2015-2017", *Exposure and Health*, Vol.15, pp. 53-67.
- Nowak, K., Ratajczak-Wrona, W., Gorska, M. & Jablonska, E.(2018). "Parabens and their effects on the endocrine system", *Molecular and Cellular Endocrinology*, Vol.474, pp. 238-251.
- Philips, E. M., Jaddoe, V. W. V. & Trasande, L.(2017). "Effects of early

- exposure to phthalates and bisphenols on cardiometabolic outcomes in pregnancy and childhood”, *Reproductive Toxicology*, Vol.68, pp. 105-118.
- Quiros-Alcala, L., Buckley, J. P. & Boyle, M.(2018). “Parabens and measures of adiposity among adults and children from the U.S. general population: NHANES 2007-2014”, *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, Vol.221, pp. 652-660.
- Ranciere, F., Lyons, J. G., Loh, V. H., Botton, J., Galloway, T., Wang, T., Shaw, J. E. & Magliano, D. J.(2015). “Bisphenol A and the risk of cardiometabolic disorders: A systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence”, *Environmental Health*, Vol.14, pp. 46.
- Ranjbar, M., Rotondi, M. A., Ardern, C. I. & Kuk, J. L.(2015). “Urinary Biomarkers of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Are Associated with Cardiometabolic Health Risk”, *PLoS One*, Vol.10, pp. e0137536.
- Ribeiro, C., Mendes, V., Peleteiro, B., Delgado, I., Araújo, J., Aggerbeck, M., Annesi-Maesano, I., Sarigiannis, D., Ramos, E., (2019). “Association between the exposure to phthalates and adiposity: A meta-analysis in children and adults” *Environ Res*, Vol.179(Pt A), 108780.
- Seo, S-H., Son, M-H., Choi, S-D., Lee, D-H. & Chang, Y-S.(2018). “Influence of exposure to perfluoroalkyl substances (PFASs) on the Korean general population: 10-year trend and health effects”, *Environment International*, Vol.113, pp. 149-161.
- Shankar, A., Teppala, S. & Sabanayagam, C.(2012). “Urinary bisphenol a levels and measures of obesity: results from the national health and nutrition examination survey 2003-2008”, *ISRN Endocrinology*, Vol.308, pp. 1113-1121.
- Song, Y., Choi, M. S., Lee, J. Y. & Jang, D. J.(2014a). “Regional background concentrations of heavy metals (Cr, Co, Ni, Cu, Zn, Pb) in coastal sediments of the South Sea of Korea”, *Science of the Total Environment*, Vol.482-483, pp. 80-91.
- Song, Y., Hauser, R., Hu, F. B., Franke, A. A., Liu S. & Sun, Q.(2014b). “Urinary concentrations of bisphenol A and phthalate metabolites and weight change: a prospective investigation in US women”, *International Journal of Obesity (Lond)*, Vol.38, pp. 1532-1537.
- Stallings-Smith, S., Mease, A., Johnson, T. M. & Arikawa, A. Y.(2018). “Exploring the association between polycyclic aromatic hydrocarbons and diabetes among adults in the United States”, *Environmental Research*, Vol.166, pp. 588-594.

- Starling, A. P., Adgate, J. L., Hamman, R. F., Kechris, K., Calafat, A. M. & Dabelea, D.(2019). "Prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances and infant growth and adiposity: the Healthy Start Study", *Environment International*, Vol.131, pp. 104983.
- Valvi, D., Mendez, M. A., Martinez, D., Grimalt, J. O., Torrent, M., Sunyer, J. & Vrijheid, M.(2012). "Prenatal concentrations of polychlorinated biphenyls, DDE, and DDT and overweight in children: a prospective birth cohort study", *Environmental Health Perspectives*, Vol.120, pp. 451-457.
- Valvi, D., Casas, M., Mendez, M. A., Ballesteros-Gomez, A., Luque, N., Rubio, S., Sunyer, J. & Vrijheid, M.(2013). "Prenatal bisphenol a urine concentrations and early rapid growth and overweight risk in the offspring", *Epidemiology*, Vol.24, pp. 791-799.
- Valvi, D., Casas, M., Romaguera, D., Monfort, N., Ventura, R., Martinez, D., Sunyer, J. & Vrijheid, M.(2015). "Prenatal Phthalate Exposure and Childhood Growth and Blood Pressure: Evidence from the Spanish INMA-Sabadell Birth Cohort Study", *Environmental Health Perspectives*, Vol.123, pp. 1022-1029.
- Wang, T., Li, M., Chen, B., Xu, M., Xu, Y., Huang, Y., Lu, J., Chen, Y., Wang, W., Li, X., Liu, Y., Bi, Y., Lai, S. & Ning, G.(2012). "Urinary bisphenol A (BPA) concentration associates with obesity and insulin resistance", *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol. 97, pp. E223-E227.
- Yaghjian, L., Sites, S., Ruan, Y. & Chang, S. H.(2015). "Associations of urinary phthalates with body mass index, waist circumference and serum lipids among females: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004", *International Journal of Obesity (Lond)*, Vol.39, pp. 994-1000.
- Yang, L., Zhou, Y., Sun, H., Lai, H., Liu, C., Yan, K., Yuan, J., Wu, T., Chen, W. & Zhang, X.(2014). "Dose-response relationship between polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites and risk of diabetes in the general Chinese population", *Environmental Pollution*, Vol.195, pp. 24-30.
- Yang, T. C., Peterson, K. E., Meeker, J. D., Sanchez, B. N., Zhang, Z., Cantoral, A., Solano, M. & Tellez-Rojo, M. M.(2017a). "Bisphenol A and phthalates in utero and in childhood: association with child BMI z-score and adiposity", *Environmental Research*, Vol.156, pp. 326-333.
- Yang, C., Kong, A. P. S., Cai, Z. & Chung, A. C. K.(2017b). "Persistent Organic Pollutants as Risk Factors for Obesity and Diabetes", *Current Diabetes Reports*, Vol.17, pp. 132.
- Yang, Q., Guo, X., Sun, P., Chen, Y., Zhang, W. & Gao, A.(2018). "Association

of serum levels of perfluoroalkyl substances (PFASs) with the metabolic syndrome (MetS) in chinese male adults: A cross-sectional study”, Science of the Total Environment, Vol.621, pp. 1542-1549.

Yin, L., Yu, K. S., Lu, K. & Yu, X.(2016). “Benzyl butyl phthalate promotes adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes: A High Content Cellomics and metabolomic analysis”, Toxicology in Vitro, Vol.32, pp. 297-309.



02 내분비교란물질과 당뇨병

가. 임신 중 노출과 임신성 당뇨병

6개의 코호트 연구와 2개의 환자-대조군 연구에서 임신 중 과불화화합물 노출과 임신당뇨병 및 내당능장애와의 연관성이 제시되었다. 4건의 연구에서 임신 중 프탈레이트 노출이 내당능장애, 포도당 농도 변화 또는 임신당뇨병과 관련 있음이 확인되었지만, 캐나다 코호트 연구 1건에서는 임신당뇨병과의 연관성이 확인되지 않았다.

POPs와 임신당뇨병과의 연관성을 평가한 메타분석에서는 PCB(8개 연구; OR 1.14(1.00-1.31), PBDE(4개 연구; OR 1.32(1.15-1.53)), 프탈레이트(7개 연구; OR 1.10(1.03-1.16)), 과불화화합물(11개 연구; OR 1.09(1.02-1.16))가 임신당뇨병과 유의한 연관성을 보였다.

비스페놀과 파라벤도 임신당뇨병을 유발할 수 있는 화학 물질로 확인되었지만 이러한 연관성에 대한 근거는 부족하다.

나. 성인 노출과 당뇨병

1) 비스페놀 A(BPA)

여러 환자-대조군 연구와 전향적 Nurses' Health Study에서 BPA 노출과 당뇨병 위험 증가의 연관성이 나타났다(Duan et al., 2019; Kolatorova et al., 2018; Murphy et al., 2019; Sun et al., 2014). 2건의 소규모(n < 25) 증례 연구에서는 미국 규제 당국이 안전하다고 간주하는 낮은 농도에서도 포도당 자극 인슐린 반응의 변화가 나타남을 보여주었다(Hagobian et al., 2017; Stahlhut et al., 2018). 한 메타 분석에서는 BPA 노출 시 2형 당뇨병의 통합 상대 위험도가 1.45(95% CI: 1.13-1.87)로 나타났다(Song et al., 2016). 프랑스의 한 환자-코호트 연구에서는 BPA 글루쿠로나이드 및 비스페놀 S(BPS) 글루쿠로나이드가 측정되는 사람을 대조군과 비교하였을 때, 2형 당뇨병 위험이 거의 두 배로 증가하는 것으로 확인되었다(Ranciere et al., 2019). 국내 보건환경기초조사 3기 자료를 이용한 연구에서도 소변 BPA 농도가 높은 사람에게서 당뇨병 오즈비가 유의하게 높았다(the fourth vs. the first quartile: OR(95% CI) = 1.65(1.06, 2.59))(Lee et al., 2021a).

2) 프탈레이트

2건의 환자 대조군 연구(Duan et al., 2019; Svensson et al., 2011)와 2건의 코호트 연구(Lind et al., 2012b; Sun et al., 2014)에서 프탈레이트에 대한 노출이 2형 당뇨병의 위험 요인으로 확인되었다. 7개의 연구 12,319명의 대상자를 포함한 메타분석에서는 요중 프탈레이트, 특히 MMP, MnBP, MiBP, MCPP 및 DEHP 대사산물이 당뇨병과 연관이 있었다(Zhang et al., 2022). 또한 대부분의 연구에서 프탈레이트, 특히

ΣDEHP는 HOMA-IR 및 공복 혈당과 연관관계를 보였다. 하지만 국내 보건환경기초조사 3기 자료를 이용한 연구에서 한국인 성인의 프탈레이트 노출 정도와 당뇨병 발생 위험은 유의한 연관성을 보이지 않았다(Lee et al., 2021a).

3) 파라벤

파라벤과 당뇨병의 연관성에 대한 연구는 매우 제한적이다. 사우디아라비아에서 시행된 소규모환자 대조군 연구에서 당뇨병 환자의 요중 파라벤 농도가 비당뇨병대조군에 비해 높았으며, 요중 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤 농도가 높은 4분위군에 속한 사람들이 가장 낮은 첫 번째 사분위수에 해당하는 사람들에 비해 당뇨병 발생 확률이 6배 이상 증가한 것으로 보고하였다(Kolatorova et al., 2018). 중년 여성에게서 시행된 대규모 전향적 코호트 연구에서는 요중 파라벤 농도와 당뇨병 발생 사이에 역의 연관성이 관찰되었다(Lee et al., 2021b). 또한 2005~2014년 미국 NHANES 자료를 이용한 연구에서도 프로필, 부틸, 에틸 및 메틸 파라벤의 농도가 높을수록 당뇨병 유병률이 낮았다(Ward et al., 2020). 하지만 한국인 성인에서는 메틸 파라벤과 에틸 파라벤의 노출 정도가 높은 사람에게서 당뇨병 위험이 높았고, 특히 에틸 파라벤은 비당뇨병 성인에서 HbA1c와 유의한 양의 상관성을 보였다(Lee et al., 2021a). 한국인에게서 에틸 파라벤 농도와 비만 및 당뇨병 사이의 연관성이 나타난 것은 한국인의 에틸 파라벤 노출 수준이 미국이나 캐나다에 비해 높은 것에 기인할 수도 있을 것으로 논의되었다.

4) Polycyclic Aromatic Hydrocarbon(PAH)

여러 연구에서 PAH와 당뇨병의 연관성이 보고되었다. 미국 NHANES를 이용한 몇 편의 연구에서 미국 성인의 요중 PAH 농도와 당뇨병의 연관성이 보고되었다(Alshaarawy et al., 2014; Ranjbar et al., 2015; Stallings-Smith et al., 2018). 2005~2014 미국 NHANES 자료를 분석한 연구에서 2-hydroxynaphthalene, 2-hydroxyfluorene, 9-hydroxyfluorene, 2-hydroxyphenanthrene, 저분자량 PAH의 합은 당뇨병 위험 증가와 관련되어 있었다(aOR = 1.73; 95% CI: 1.17-2.55)(Stallings-Smith et al., 2018). 중국에서 수행된 지역 사회 기반 연구에서 요중 PAH 대사산물 농도가 높을수록 용량 의존적으로 당뇨병 위험이 증가함을 보고하였다(Yang et al., 2014). 특히 55세 미만의 여성, 비흡연자, 정상체중인 사람에게서 이러한 연관성이 더욱 뚜렷하게 나타났다(Yang et al., 2014). 또한 24,406명의 대상자를 포함한 6개의 단면 연구 메타 분석에서 요중 PAH 대사산물이 높은 사람의 당뇨병 오즈비가 증가하는 것이 확인되었다(Khosravipour & Khosravipour, 2020). 한국인에게서도 PAH 대사산물인 2-hydroxyfluorene의 요중 농도가 증가함에 따라 당뇨병의 위험이 증가하였다(Lee et al., 2022).

5) Polychlorinated Dibenzodioxin(PCDD)

PCDD 노출 수준이 높은 사람에게서 혈청 PCDD 농도와 2형 당뇨병 발생률(Bertazzi et al., 1998; Calvert et al., 1999; Huang et al., 2015), 인슐린저항성(Chang et al., 2010; Chang et al., 2016), 고혈당(Calvert et al., 1999; Chen et al., 2006; Henriksen et al., 1997; Longnecker & Michalek, 2000) 및 2형 당뇨병 사망 위험 증가(Consonni et al., 2008; Pesatori et al., 1998)의 연관성이 보고되었다. 일반

인구에서도 혈청 PCDD 수치가 2형 당뇨병 위험 증가의 연관성이 보고되었다(Everett et al., 2007; Fierens et al., 2003; Goodman et al., 2015; Lee et al., 2006; Uemura et al., 2008). 혈장 인슐린 데이터는 제한적이지만 고용량 PCDD에 노출된 사람에게서 공복 및 포도당 자극 혈청 인슐린 수치가 증가함이 보고되었다(Cranmer et al., 2000; Henriksen et al., 1997; Michalek et al., 1999). 역학 연구에서 고용량의 PCDD에 급격하게 노출된 사람에게서 포도당항상성 장애 발생의 위험이 증가함을 시사하지만, 이러한 연관성은 보다 낮은 농도로 노출된 일반 인구에서는 논란이 있다.

6) 과불화화합물

과불화화합물(PFAS) 노출과 성인 당뇨병의 연관성에 대한 연구 결과가 모두 일치하지는 않지만, 많은 연구에서 연관성이 보고되고 있다.

과불화화합물로 오염된 식수에 지속적으로 노출된 워싱턴 인근 거주자에게서 과불화화합물 노출과 당뇨병은 관련이 없는 것으로 나타났다(Conway et al., 2016; Karnes et al., 2014). Diabetes Prevention Program(DPP)에서 생활 방식 중재 또는 위약에 무작위 배정된 957명의 참가자에게서 9개의 과불화화합물 기저 혈장 농도를 측정하고, 포도당대사관련 지표와 당뇨병의 연관성을 평가하였다(Cardenas et al., 2017). 기저 단면 분석에서 높은 혈장 PFOS와 PFOA 농도는 인슐린저항성 지표인 HOMA-IR, 인슐린분비능(HOMA-beta), 공복 프로인슐린 및 당화혈색소와 유의한 양의 상관성을 보였다. 하지만 혈장 과불화화합물 농도와 추적관찰기간의 당뇨병 발생률 간에 유의한 연관성은 없었다(Cardenas et al., 2017). 2년 후 과불화화합물 농도 변화와 당뇨병의 연관성을 평가한 추적 연구에서 PFOA 농도 2배 증가는 위약군에서만 14%로 당뇨병의 위험 증가와 관련되어 있었고, 생활습관중재군에서는 이러한 연관성이 관찰되지 않았다(Cardenas et al., 2019). 또한 N-ethyl-perfluorooctane sulfonamido acetic acid와 perfluorodimethylhexane sulfonic acid는 미세혈관합병증의 발생 위험 증가와도 관련되어 있었다(Cardenas et al., 2019).

스웨덴에서 70세 이상 노인에게서 수행된 연구인 Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors(PIVUS) study에서 PFNA 및 PFOA와 당뇨병의 유의한 연관성이 보고되었다(Lind et al., 2014). 미국 NHSII 연구를 이용한 prospective nested case-control study에서 높은 혈장 PFOS와 PFOA 농도는 2형 당뇨병 발생 위험과 관련되어 있었다(Sun et al., 2018). Wisconsin에 거주하는 어류 섭취량이 많은 50세 이상의 남성을 대상으로 한 바이오모니터링 연구에서 과불화화합물 노출은 당뇨병의 위험 증가 및 콜레스테롤 증가와 관련되어 있었다(Christensen et al., 2016). 2003~2012 미국 NHANES에 참여한 20세 이상 성인 7,904명의 자료를 이용한 분석에서 성인 남성의 혈청 PFOA 농도와 당뇨병 유병률 사이에 유의한 상관성이 있었다(OR: 2.66, 95% CI: 1.63-4.35; P for trend=0.001)(He et al., 2018). 하지만 여성에게서는 유의한 연관성이 관찰되지 않았다. 또한 다른 과불화화합물인 PFOS, PFHxS, PFNA 농도와 당뇨병 사이에는 유의한 연관성이 관찰되지 않았다.

한국인에게서도 혈청 과불화화합물 농도와 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 중성지방농도의 양의 상관성이, HDL 콜레스테롤과는 음의 상관성이 보고되었다. 또한 당뇨병이 있는 사람이 비당뇨병 대상자에 비해 perfluorohexane sulfonate, perfluorododecanoic acid 농도가 유의하게 높았다(Seo et al., 2018).

22개의 연구를 대상으로 한 메타분석의 코호트 연구에서는 과불화화합물과 2형 당뇨병과의 유의한 연관성이 관찰되었으나, 증례 대조군 및 단면 연구에서는 유의한 연관성이 관찰되지 않았다(Gui et al., 2023). 용량 반응 메타분석에서는 PFOA 노출과 당뇨병 위험 사이에 낮은 노출 농도 범위에서는 급격한 양의 상관관계가 관찰되고, 높은 노출 농도 범위에서는 완만한 양의 상관관계가 보이는 포물선형의 연관성이 관찰되었다(Gui et al., 2023).

7) 폴리염화비페닐(PCB)

많은 역학 연구에서 PCB가 당뇨병의 위험 요인이라는 근거를 보여주고 있다. 예를 들어 PCB로 오염된 폐기물 부지 근처에 거주하는 사람들에게서 당뇨병으로 인한 입원율이 높았다(Kouznetsova et al., 2007). Aniston에 거주하는 여성에게서 혈청 PCB 수치와 당뇨병의 유의한 연관성이 있었고, 25년 동안 추적 관찰한 별도의 연구에서는 PCB 수치가 더 높은 여성에게서 당뇨병 발생률이 더 높은 것으로 나타났다(incidence density ratio 2.33 [95% CI: 1.25-4.34])(Vasiliu et al., 2006). 유사하게, 대만의 Yucheng 중독 사건에서는 PCB가 함유된 미강유에 노출된 여성에게서 당뇨병 발생 위험이 증가했으며(odds ratio [OR] 2.1 [95% CI: 1.1-4.5]), 다이옥신 유사 PCB 노출의 피부 증상인 염소여드름이 발생한 여성에서는 당뇨병의 발생 위험이 훨씬 더 높았다(OR 5.5 [95% CI: 2.1-13.4])(Li et al., 2008; Wang et al., 2008). 미국 NHS 연구와 6개의 전향적 연구의 메타 분석에서는 총 PCB가 당뇨병 발생과 유의한 관련이 있음을 보여주었다(OR 1.70 [95% CI: 1.28-2.27])(Wu et al., 2013). 이 외 여러 코호트 연구에서도 PCB 노출과 당뇨병 사이의 연관성을 뒷받침하고 있다(Lee et al., 2010; Lee et al., 2011). 대체적으로 많은 연구에서 PCB와 당뇨병 위험이 연관성이 있고, 특히 여성에게서 뚜렷함을 보고하고 있다. 한 메타 분석에서도 총 PCB 농도가 당뇨병 위험 증가와 관련이 있는 것으로 나타났다(relative risk [RR] 2.39 [95% CI: 1.86-3.08])(Song et al., 2016).

<표 5> Prospective studies documenting associations between PCBs exposure and diabetes risk

Reference	Population	Outcome and comparison	Effect estimate (95% CI)
Vasiliu et al., 2006	1,384 subjects without diabetes in the Michigan polybrominated biphenyls cohort followed for 25 years	Incident diabetes in women with the highest vs. lowest serum PCB levels	IDR(incidence density ratio): 2.33(1.25-4.34)*
Wang et al., 2008	378 subjects and 370 matched referents from the Yucheng poisoning in Taiwan in the 1970s	Incident diabetes in women who consumed rice bran oil laced with PCBs as well as a subgroup who developed chloracne, a manifestation of dioxin-like PCB exposure	OR: 2.1(1.1-4.5)*; Chloracne OR: 5.5(2.1-13.4)*
Turyk et al., 2009	471 Great Lakes sport fish consumers without diabetes followed from 1994/1995 to 2005	Incident diabetes among the highest vs. lowest tertile of PCB levels	Total PCBs IRR: 1.8(0.6-5.0); PCB 118 IRR: 1.3(0.5-3.0)

Reference	Population	Outcome and comparison	Effect estimate (95% CI)
Wu et al., 2013	Two case-control studies of women without diabetes from the NHS and a meta-analysis of pooled data with six additional prospective studies	Incident diabetes after pooling of data and comparing highest PCB exposure group with the referent	Pooled OR: 1.70(1.28-2.27)*
Rignell-Hydbom et al., 2009	Case-control study of women age 50~59 years in southern Sweden	Incident diabetes in 39 patients and matched control subjects after > 6 years of follow-up comparing the highest quartile of PCB levels with the referent	OR: 1.6(0.61-4.0)
Lee et al., 2010	90 patients and control subjects in a nested case-control study followed for ~18 years	Incident diabetes comparing second sextile or quartile with the referent for a summary measure of 16 POPs, including 12 PCBs as well as individual PCBs	PCB sum OR: 5.3*; PCB 187 OR: 2.8(1.1-7.4)*
Lee et al., 2011	725 participants from the PIVUS study	Incident diabetes comparing a summary measure of 14 PCBs across quintiles with the referent	Quintile 2 OR: 4.5(0.9-23.5); Quintile 3 OR: 5.1(1.0-26.0); Quintile 4 OR: 8.8(1.8-42.7)*; Quintile 5 OR: 7.5(1.4-38.8)*; Ptrend, 0.01
Song et al., 2016	Meta-analysis of 13 cross-sectional and 8 prospective studies published before 8 March 2014 examining links between PCBs and diabetes risk	Pooled diabetes risk in the highest vs. lowest exposure groups for PCBs	RR: 2.39(1.86-3.08)*

8) 유기염소계 농약 (Organochlorine Pesticides, OCP)

OCP는 광범위하게 사용되다가 환경에 잔류하고 인간과 야생 동물에 대한 독성이 확인되어 미국의 경우 1970년대 이후 사용 금지되었다. 하지만 몇몇 OCP와 그 대사산물들은 미국 인구에서 여전히 측정된다. 여러 역학 연구로부터 OCP 노출과 당뇨병 및 대사 증후군과의 연관성을 확인할 수 있다(표 6).

1999~2004 미국 NHANES 자료로 8가지의 살충제 및 살충제 대사체와 당뇨병 및 전당뇨병의 연관성을 분석한 연구에서 6종류의 살충제(beta-hexachlorocyclohexane, p,p'-DDE, p,p'-DDT, oxychlordane, trans-nonachlor, heptachlor epoxide)가 당뇨병과 연관성이 있었다(Everett & Matheson, 2010). 이 6가지 살충제 중 4개 이상이 증가된 경우 아무것도 증가되지 않은 사람에 비해 당뇨병 오즈비가 4.99(95% CI: 1.97-12.61)로 나타났다. 당뇨병과의 연관성은 heptachlor epoxide, oxychlordane > p,p'-DDT > beta-hexachlorocyclohexane, p,p'-DDE, trans-nonachlor의 순서로 나타났다(Everett & Matheson, 2010). Mirex와 dieldrin은 당뇨병과 유의한 연관성을 보이지 않았다(Everett & Matheson: 2010). 1999~2006년 Centers for Disease Control(CDC) National Health와 NHANES 코호트를 이용한 또

다른 연구에서 heptachlor epoxide(adjusted OR in three combined cohorts of 1.7 for a 1 SD change in exposure amount; $p < 0.001$)와 당뇨병의 유의한 연관성이 보고되었다(Patel et al., 2010). 미국 NHS 연구와 6개의 전향적 연구의 메타 분석에서 혈장 헥사클로로벤젠(hexachlorobenzene, HCB)은 2형 당뇨병 발생 위험 증가와 관련이 있었고, 메타 분석에서도 같은 결과가 확인되었다(OR 2.00 [95% CI: 1.13-3.53])(Wu et al., 2013). 스웨덴 여성을 대상으로 한 연구에서는 dichlordiphenyltrichloroethane(DDT)의 대사산물인 dichlorodiphenyldichloroethylene(DDE) 농도가 높은 사람에게서 당뇨병 발생률이 높았다(OR 5.5 [95% CI: 1.2-25])(26). 환자 대조군 코호트 연구에서 약 20년간의 추적 관찰 결과 OCP인 trans-nonachlor, oxychlordane, mirex는 당뇨병 발생과 비선형적으로 관련되어 있었다(Lee et al., 2010). PIVUS 연구에서 trans-nonachlor와 3가지 OCP의 summary index도 75세의 당뇨병과 양의 연관성을 보였다(Lee et al., 2011). Flemish 바이오모니터링 프로그램에서 2004~2005년에 측정된 OCP 수치는 2011년 자가 보고 당뇨병과 관련이 있었다(Van Larebeke et al., 2015). 마지막으로 농약 살포자와 그 배우자에 대한 대규모 전향적 코호트인 Agricultural Health Study에서 OCP의 일종인 dieldrin은 당뇨병 발생 위험과 관련되어 있었다(Hazard ratio [HR] 1.99 [95% CI: 1.12-3.54])(Duan et al., 2019; Starling et al., 2014). 또한 11개의 단면 연구와 6개의 전향적 연구를 포함한 메타 분석에서도 OCP 노출과 당뇨병 사이에 강한 양의 상관관계가 있었다(Pooled diabetes risk in the highest vs. lowest exposure groups; RR 2.30 [95% CI: 1.81-2.93])(Song et al., 2016).

<표 6> Prospective studies documenting associations between OCPs exposure and diabetes risk

Reference	Population	Outcome and comparison	Effect estimate (95% CI)
Wu et al., 2013	Two case-control studies of women without diabetes from the NHS and a meta-analysis of pooled data with six additional prospective studies	Incident diabetes comparing highest tertile of plasma HCB levels in NHS and highest to lowest exposure group in pooled prospective studies	NHS OR: 3.14(1.28-7.67)*; Pooled OR: 2.00(1.13-3.53)*
Turyk et al., 2009	471 Great Lakes sport fish consumers without diabetes followed from 1994/1995 to 2005	Incident diabetes comparing tertiles of serum DDE levels with the referent	Tertile 2 IRR: 5.5(1.2-25.1)*; Tertile 3 IRR: 7.1(1.6-31.9)*
Rignell-Hydbom et al., 2009	Case-control study of women age 50~59years in southern Sweden	Incident diabetes in 39 patients and matched control subjects after \$6 years of follow-up comparing the highest quartile of DDE levels with the referent	OR: 5.5(1.2-25)*
Lee et al., 2010	90 patients and control subjects in a nested case-control study followed for ~ 18 years	Incident diabetes comparing second sextile with the referent for summary measure of 16 POPs (including 3 OC pesticides) or second quartile with the referent for trans- nonachlor	Sum OR: 5.4 (1.6-18.4)*; Trans-nonachlor OR: 4.3 (1.5-12.6)*

Reference	Population	Outcome and comparison	Effect estimate (95% CI)
Lee et al., 2011	725 participants from the PIVUS study	Incident diabetes comparing quintiles of OC pesticides or summary measure of three OC pesticides with the referent	Quintile 5 sum OC pesticides OR: 3.4 (1.0-11.7); P _{trend} = 0.03; Quintile 4 trans-nonachlor OR: 4.2 (1.3-13.3)*; P _{trend} = 0.03
Van Larebeke et al., 2015	973 participants of the Flemish Environment and Health Survey	Risk of incident diabetes calculated for a doubling of serum or comparing 90th percentile with 10th percentile of levels for HCB(men and women) or DDE (men only)	Doubled HCB OR: 1.61(1.07-2.42)*; 90th vs. 10th percentile HCB OR: 6.27*; Doubled DDE OR: 1.66(1.09-2.53)*; 90th vs. 10th percentile DDE OR: 5.39*
Starling et al., 2014	13,637 women from the Agricultural Health Study	Incident diabetes for ever use of the OC pesticide dieldrin	HR: 1.99(1.12-3.54)*
Song et al., 2016	Meta-analysis of 11 cross-sectional and 6 prospective studies published before 8 March 2014 examining links among various pesticides and diabetes risk	Pooled diabetes risk in the highest vs. lowest exposure groups for pesticides	RR: 2.30(1.81-2.93)*

9) 유기인계 농약(Organophosphate Pesticides, OPP)

일반 인구에서 OPP 노출 관련 역학 연구는 매우 제한적이다. 직업에 의한 OPP 노출과 2형 당뇨병 위험 증가(Juntarawijit & Juntarawijit 2018; Montgomery et al., 2008), 공복 고혈당(Raafat et al., 2012) 및 인슐린저항성(Raafat et al., 2012)의 연관성에 대한 연구가 증가하고 있다. 말라티온에 노출된 농부들에게서 공복 인슐린 수치가 대조군에 비해 2배 높았다고 보고한 연구가 있다(Raafat et al., 2012).

10) 난연제

고용량 난연제 노출과 당뇨병 위험 증가 또는 포도당항상성 장애 사이의 연관성을 조사한 역학 연구는 없다. 하지만 여러 연구에서 소방관에게서 당뇨병 위험이 증가한다고 보고되고 있다(Gendron et al., 2018; Moffatt et al., 2021; Nagaya et al., 2006). 이것이 난연제에 대한 높은 노출과 관련이 있는지는 불분명하다. 일반 인구에서 난연제와 2형 당뇨병 위험의 연관성에 대한 연구 결과는 일관되지 않는다. 그러나 혈청 polybromodiphenylether(PBDE)(Lim et al., 2008; Zhang et al., 2016), PBB(Lee et al., 2010) 농도와 2형 당뇨병 위험이 연관되었다는 보고가 있었고, 식사 중 Hexabromocyclododecane(HBCD) 및 PBDE 노출량과 2형 당뇨병 위험 증가의 연관성이 보고되었다(Ongono et al., 2019). 혈청 브로민계 난연제(brominated flame retardants, BFR)는 공복 고혈당(Cordier et al., 2020), 대사증후군(Lim et al., 2008), 인슐린저항성 지표(Helaleh et al., 2018) 등과 연관되어 있다. 하지만 다른 연구에서는 BFR 노출과 2형 당뇨병 위험 사이에 연관성이 없다고 보고한 연구들도 있다(Airaksinen et al., 2011; Lee et al., 2011; Turyk et al., 2015; Vasiliu et al., 2006).

Chlorinated Flame Retardants(CFR)와 당뇨병 위험 사이의 연관성을 평가한 역학 연구는 없다(Hoyeck et al., 2022).

요중 organophosphorus flame retardants(OPFR) 대사체 농도와 2형 당뇨병 발생률(Ji et al., 2021), 고혈당, 대사증후군(Luo et al., 2020b)과의 관련성이 보고되었다. 요중 OPFR 대사체 농도는 공복 인슐린과 반비례관계가 있었다(Luo et al., 2020a). OPFR 사용이 증가함에 따라 OPFR 노출과 2형 당뇨병의 연관성에 대한 지속적인 연구가 필요하다.



<참고문헌>

- Airaksinen, R., Rantakokko, P., Eriksson, J. G., Blomstedt, P., Kajantie, E. & Kiviranta, H.(2011). "Association between type 2 diabetes and exposure to persistent organic pollutants", *Diabetes Care*, Vol.34, pp. 1972-1979.
- Alshaarawy, O., Zhu M., Ducatman A. M., Conway B. & Andrew M. E.(2014). "Urinary polycyclic aromatic hydrocarbon biomarkers and diabetes mellitus", *Occupational & Environmental Medicine*, Vol.71, pp. 437-441.
- Bertazzi, P. A., Bernucci, I., Brambilla, G., Consonni, D. & Pesatori, A. C.(1998). "The seveso studies on early and long-term effects of dioxin exposure: a review", *Environmental Health Perspectives*, Vol.106, pp. 625-633.
- Calvert, G. M., Sweeney, M. H., Deddens, J. & Wall, D. K.(1999). "Evaluation of diabetes mellitus, serum glucose, and thyroid function among united states workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin", *Occupational & Environmental Medicine*, Vol.56, pp. 270-276.
- Cardenas, A, Gold, DR, Hauser, R, Kleinman, KP, Hivert, M-F., Calafat, A. M., Ye, X., Webster, T. F., Horton, E. S. & Oken, E.(2017). "Plasma Concentrations of Per- and Polyfluoroalkyl Substances at Baseline and Associations with Glycemic Indicators and Diabetes Incidence among High-Risk Adults in the Diabetes Prevention Program Trial", *Environmental Health Perspectives*, Vol.125, pp. 107001.
- Cardenas, A., Hivert, M-F., Gold, D. R., Hauser, R., Kleinman, K. P., Lin, P-I. D., Fleisch, A. F., Calafat, A. M., Ye, X., Webster, T. F., Horton, E. S. & Oken, E.(2019). "Associations of Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances With Incident Diabetes and Microvascular Disease", *Diabetes*

- Care, Vol.42, pp. 1824-1832.
- Chang, J-W., Chen, H-L., Su, H-J., Liao, P-C., Guo, H-R. & Lee, C-C.(2010). "Dioxin exposure and insulin resistance in Taiwanese living near a highly contaminated area", *Epidemiology*, Vol.21, pp. 56-61.
- Chang, J-W., Chen, H-L., Su, H-J. & Lee, C-C.(2016). "Abdominal Obesity and Insulin Resistance in People Exposed to Moderate-to-High Levels of Dioxin", *PLoS One*, Vol.11, pp. e0145818.
- Chen, H-L., Su, H-J., Guo, Y-L., Liao, P-C., Hung, C-F. & Lee, C-C.(2006). "Biochemistry examinations and health disorder evaluation of Taiwanese living near incinerators and with low serum PCDD/Fs levels", *Science of the Total Environment*, Vol.366, pp. 538-548.
- Christensen, K. Y., Raymond, M., Thompson, B. A. & Anderson, H. A.(2016). "Perfluoroalkyl substances in older male anglers in Wisconsin", *Environment International*, Vol.91, pp. 312-318.
- Consonni, D., Pesatori, A. C., Zocchetti, C., Sindaco, R., D'Oro, L. C., Rubagotti, M. & Bertazzi, P. A.(2008). "Mortality in a population exposed to dioxin after the Seveso, Italy, accident in 1976: 25 years of follow-up", *American Journal of Epidemiology*, Vol.167, pp. 847-858.
- Conway, B., Innes, K. E. & Long, D.(2016). "Perfluoroalkyl substances and beta cell deficient diabetes", *Journal of Diabetes Complications*, Vol.30, pp. 993-998.
- Cordier, S., Anassour-Laouan-Sidi, E., Lemire, M., Costet, N., Lucas, M. & Ayotte, P.(2020). "Association between exposure to persistent organic pollutants and mercury, and glucose metabolism in two Canadian Indigenous populations", *Environmental Research*, Vol.184, pp. 109345.
- Cranmer, M., Louie, S., Kennedy, R. H., Kern, P. A. & Fonseca, V. A.(2000). "Exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) is associated with hyperinsulinemia and insulin resistance", *Toxicological Sciences*, Vol.56, pp. 431-436.
- Duan, Y., Sun, H., Han, L. & Chen, L.(2019). "Association between phthalate exposure and glycosylated hemoglobin, fasting glucose, and type 2 diabetes mellitus: A case-control study in China", *Science of the Total Environment*, Vol.670, pp. 41-49.
- Everett, C. J., Frithsen, I. L., Diaz, V. A., Koopman, R. J., Simpson Jr, W. M.(2007). "Association of a polychlorinated dibenzo-p-dioxin, a polychlorinated biphenyl, and DDT with diabetes in the 1999-2002 National Health and Nutrition Examination Survey", *Environmental Research*, Vol.103, pp. 413-418.

- Everett, C. J. & Matheson, E. M.(2010). "Biomarkers of pesticide exposure and diabetes in the 1999-2004 national health and nutrition examination survey", *Environment International*, Vol.36, pp. 398-401.
- Fierens, S., Mairesse, H., Heilier, J-F., De Burbure, C., Focant, J-F., Eppe, G., De Pauw, E. & Bernard, A.(2003). "Dioxin/polychlorinated biphenyl body burden, diabetes and endometriosis: Findings in a population-based study in Belgium", *Biomarkers*, Vol.8, pp. 529-534.
- Gendron, P., Lajoie, C., Laurencelle, L. & Trudeau, F.(2018). "Cardiovascular Disease Risk Factors in Québec Male Firefighters", *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, Vol.60, pp. e300-e306.
- Goodman, M., Narayan, K. M., Flanders, D., Chang, E. T., Adami, H-O., Boffetta, P. & Mandel, J. S.(2015). "Dose-response relationship between serum 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and diabetes mellitus: a meta-analysis", *American Journal of Epidemiology*, Vol.181, pp. 374-384.
- Gui, S-Y., Qiao, J-C., Xu, K-X., Li, Z-L., Chen, Y-N., Wu, K-J., Jiang, Z-X. & Hu, C-Y.(2023). "Association between per- and polyfluoroalkyl substances exposure and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis", *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, Vol.33, pp. 40-55.
- Hagobian, T., Smouse, A., Streeter, M., Wurst, C., Schaffner, A. & Phelan, S.(2017). "Randomized Intervention Trial to Decrease Bisphenol A Urine Concentrations in Women: Pilot Study", *Journal of Women's Health (Larchmt)*, Vol.26, pp. 128-132.
- He, X., Liu, Y., Xu, B., Gu, L. & Tang, W.(2018). "PFOA is associated with diabetes and metabolic alteration in US men: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2012", *Science of the Total Environment*, Vol.625, pp. 566-574.
- Helaleh, M., Diboun, I., Al-Tamimi, N., Al-Sulaiti, H., Al-Emadi, M., Madani, A., Mazloun, N. A., Latiff, A. & Elrayess, M. A.(2018). "Association of polybrominated diphenyl ethers in two fat compartments with increased risk of insulin resistance in obese individuals", *Chemosphere*, Vol.209, pp. 268-276.
- Henriksen, G. L., Ketchum, N. S., Michalek, J. E. & Swaby, J. A.(1997). "Serum dioxin and diabetes mellitus in veterans of Operation Ranch Hand", *Epidemiology*, Vol.8, pp. 252-258.
- Hoyeck, M. P., Matteo, G., MacFarlane, E. M., Perera, I. & Bruin, J. E.(2022). "Persistent organic pollutants and β -cell toxicity: a comprehensive review", *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*,

- Vol.322, pp. E383-E413.
- Huang, C-Y., Wu, C-L., Yang, Y-C., Chang, J-W., Kuo, Y-C., Cheng, Y-Y., Wu, J-S., Lee, C-C. & Guo, H-R.(2015). "Association between Dioxin and Diabetes Mellitus in an Endemic Area of Exposure in Taiwan: A Population-Based Study", *Medicine (Baltimore)*, Vol.94, pp. e1730.
- Ji, Y., Yao, Y., Duan, Y., Zhao, H., Hong, Y., Cai, Z. & Sun, H.(2021). "Association between urinary organophosphate flame retardant diesters and steroid hormones: A metabolomic study on type 2 diabetes mellitus cases and controls", *Science of the Total Environment*, Vol.756, pp. 143836.
- Juntarawijit, C. & Juntarawijit, Y.(2018). "Association between diabetes and pesticides: A case-control study among Thai farmers", *Environmental Health and Preventive Medicine*, Vol.23, pp. 3.
- Karnes, C., Winquist, A. & Steenland, K.(2014). "Incidence of type II diabetes in a cohort with substantial exposure to perfluorooctanoic acid", *Environmental Research*, Vol.128, pp. 78-83.
- Khosravipour, M. & Khosravipour, H.(2020). "The association between urinary metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons and diabetes: A systematic review and meta-analysis study", *Chemosphere*, Vol.247, pp. 125680.
- Kouznetsova, M., Huang, X., Ma, J., Lessner, L. & Carpenter, D. O.(2007). "Increased rate of hospitalization for diabetes and residential proximity of hazardous waste sites", *Environmental Health Perspectives*, Vol.115, pp. 75-79.
- Lee D-H, Lee I-K, Song K, Steffes M, Toscano W., Baker, B. A. & Jacobs, D R.(2006). "A strong dose-response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: results from the National Health and Examination Survey 1999-2002", *Diabetes Care*, Vol.29, pp. 1638-1644.
- Lee, D-H., Steffes, M. W., Sjodin, A., Jones, R. S., Needham, L. L. & Jacobs, D R.(2010). "Low dose of some persistent organic pollutants predicts type 2 diabetes: a nested case-control study", *Environmental Health Perspectives*, Vol.118, pp. 1235-1242.
- Lee, D-H., Lind, P. M., Jacobs, D. R., Salihovic, S., van Bavel, B. & Lars, Lind.(2011). "Polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in plasma predict development of type 2 diabetes in the elderly: The prospective investigation of the vasculature in Uppsala seniors (PIVUS) study", *Diabetes Care*, Vol.34, pp. 1778-1784.

- Lee, I., Park, Y. J., Kim, M. J., Kim, S., Choi, S., Park, J., Cho, Y. H., Hong, S., Yoo, J., Park, H., Cheon, G. J., Choi, K. & Moon, M. K.(2021a). "Associations of urinary concentrations of phthalate metabolites, bisphenol A, and parabens with obesity and diabetes mellitus in a Korean adult population: Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2015-2017", *Environment International*, Vol.146, pp. 106227.
- Lee, S., Karvonen-Gutierrez, C., Mukherjee, B., Herman, W. H., Harlow, S. D. & Park, S. K.(2021b). "Urinary concentrations of phenols and parabens and incident diabetes in midlife women: The Study of Women's Health Across the Nation", *Environmental Epidemiology*, Vol.5, pp. e171.
- Lee, I., Park, H., Kim, M. J., Kim, S., Choi, S., Park, J., Cho, Y. H., Hong, S., Yoo, J., Cheon, G. J., Choi, K., Park, Y. J. & Moon, M. K.(2022). "Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and volatile organic compounds is associated with a risk of obesity and diabetes mellitus among Korean adults: Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2015-2017", *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, Vol.240, pp. 113886.
- Li, B., Wang, C., Ye, K., Yu, A., Chen, Y.. & Zuo, Z.(2008). "Differential gene expression in the brain of *Sebastiscus marmoratus* in response to exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs)", *Marine Environmental Research*, Vol.66, pp. 548-552.
- Lim, J-S., Lee, D-H. & Jacobs, D. R.(2008). "Association of brominated flame retardants with diabetes and metabolic syndrome in the U.S. population, 2003-2004", *Diabetes Care*, Vol.31, pp. 1802-1807.
- Lind, L., Zethelius, B., Salihovic, S., van Bavel, B. & Lind, P. M.(2014). "Circulating levels of perfluoroalkyl substances and prevalent diabetes in the elderly", *Diabetologia*, Vol.57, pp. 473-479.
- Lind, P. M., Zethelius, B. & Lind, L.(2012b). "Circulating levels of phthalate metabolites are associated with prevalent diabetes in the elderly", *Diabetes Care*, Vol.35, pp. 1519-1524.
- Longnecker, M. P. & Michalek, J. E.(2000). "Serum dioxin level in relation to diabetes mellitus among Air Force veterans with background levels of exposure", *Epidemiology*, Vol.11, pp. 44-48.
- Luo, K., Aimuzi, R., Wang, Y., Nian, M. & Zhang, J.(2020a). "Urinary organophosphate esters metabolites, glucose homeostasis and prediabetes in adolescents", *Environmental Pollution*, Vol.267, pp. 115607.
- Luo, K., Zhang, R., Aimuzi, R., Wang, Y., Nian, M. & Zhang, J.(2020b). "Exposure to Organophosphate esters and metabolic syndrome in adults",

- Environment International, Vol.143, pp. 105941.
- Michalek, J. E., Akhtar, F. Z. & Kiel, J. L.(1999). "Serum dioxin, insulin, fasting glucose, and sex hormone-binding globulin in veterans of Operation Ranch Hand", The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism, Vol.84, pp. 1540-1543.
- Moffatt, S. M., Stewart, D. F., Jack, K., Dudar, M. D., Bode, E. D., Mathias, K. C. & Smith, D. L.(2021). "Cardiometabolic health among United States firefighters by age", Preventive Medicine Reports, Vol.23, pp. 101492.
- Montgomery, M. P., Kamel, F., Saldana, T. M., Alavanja, M. C. & Sandler, D. P.(2008). "Incident diabetes and pesticide exposure among licensed pesticide applicators: Agricultural Health Study, 1993-2003", American Journal of Epidemiology, Vol.167, pp. 1235-1246.
- Moon, M. K., Kim, M. J., Lee, I., Kim, S., Choi, S., Park, J., Cho, Y. H., Hong, S., Yoo, J., Park, H., Cheon, G. J., Park, Y. J. & Choi, K.(2023). "Exposure to Bisphenol A, S, and F and its Association with Obesity and Diabetes Mellitus in General Adults of Korea: Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2015-2017", Exposure and Health, Vol.15, pp. 53-67.
- Murphy, L., Merida-Ortega, A., Cebrian, M. E., Hernandez-Garciadiego, L., Gomez-Ruiz, H., Gamboa-Loira, B. & Lopez-Carrillo, L.(2019). "Exposure to bisphenol A and diabetes risk in Mexican women", Environmental Science and Pollution Research International, Vol.26, pp. 26332-26338.
- Nagaya, T., Yoshida, H., Takahashi, H. & Kawai, M.(2006). "Policemen and firefighters have increased risk for type-2 diabetes mellitus probably due to their large body mass index: A follow-up study in Japanese men", American Journal of Industrial Medicine, Vol.49, pp. 30-35.
- Ongono, J. S., Dow, C., Gambaretti, J., Severi, G., Boutron-Ruault, M-C., Bonnet, F., Fagherazzi, G. & Mancini, F. R.(2019). "Dietary exposure to brominated flame retardants and risk of type 2 diabetes in the french E3N cohort", Environment International, Vol.123, pp. 54-60.
- Patel, C. J., Bhattacharya, J. & Butte, A. J.(2010). "An Environment-Wide Association Study (EWAS) on type 2 diabetes mellitus", PLoS One, Vol.5, pp. e10746.
- Pesatori, A. C., Zocchetti, C., Guercilena, S., Consonni, D., Turrini, D. & Bertazzi, P. A.(1998). "Dioxin exposure and non-malignant health effects: a mortality study", Occupational & Environmental Medicine, Vol.55, pp. 126-131.
- Raafat, N., Abass, M. A. & Salem, H. M.(2012). "Malathion exposure and insulin

- resistance among a group of farmers in Al-Sharkia governorate”, *Clinical Biochemistry*, Vol.45, pp. 1591-1595.
- Ranciere, F., Botton, J., Slama, R., Lacroix, M. Z., Debrauwer, L., Charles, M. A., Roussel, R., Balkau, B. & Magliano, D. J.(2019). “Exposure to Bisphenol A and Bisphenol S and Incident Type 2 Diabetes: A Case-Cohort Study in the French Cohort D.E.S.I.R”, *Environmental Health Perspectives*, Vol.127, pp. 107013.
- Ranjbar, M., Rotondi, M. A., Ardern, C. I. & Kuk, J. L.(2015). “Urinary Biomarkers of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Are Associated with Cardiometabolic Health Risk”, *PLoS One*, Vol.10, pp. e0137536.
- Rignell-Hydbom, A., Lidfeldt, J., Kiviranta, H., Rantakokko, P., Samsioe, G., Agardh, C.D. & Rylander, L.(2009). “Exposure to p,p’-DDE: a risk factor for type 2 diabetes”, *PLoS One*, Vol.4, p. e7503.
- Song, Y., Chou, E. L., Baecker, A., You, N-C. Y., Song Y., Sun, Q. & Liu, S.(2016). “Endocrine-disrupting chemicals, risk of type 2 diabetes, and diabetes-related metabolic traits: A systematic review and meta-analysis”, *Journal of Diabetes*, Vol.8, pp. 516-532.
- Stahlhut, R. W., Myers, J. P., Taylor, J. A., Nadal, A., Dyer, J. A. & Saal, F. S. V.(2018). “Experimental BPA Exposure and Glucose-Stimulated Insulin Response in Adult Men and Women”, *Journal of the Endocrine Society*, Vol.2, pp. 1173-1187.
- Stallings-Smith, S., Mease, A., Johnson, T. M. & Arikawa, A. Y.(2018). “Exploring the association between polycyclic aromatic hydrocarbons and diabetes among adults in the United States”, *Environmental Research*, Vol.166, pp. 588-594.
- Starling, A. P., Umbach, D. M., Kamel, F., Long, S., Sandler, D. P. & Hoppin, J. A.(2014). “Pesticide use and incident diabetes among wives of farmers in the Agricultural Health Study”, *Occupational & Environmental Medicine*, Vol.71, pp. 629-635.
- Sun, Q., Cornelis, M. C., Townsend, M. K., Tobias, D. K., Eliassen, A. H., Franke, A. A., Hauser, R. & Hu, F. B.(2014). “Association of urinary concentrations of bisphenol A and phthalate metabolites with risk of type 2 diabetes: a prospective investigation in the Nurses’ Health Study (NHS) and NHSII cohorts”, *Environmental Health Perspectives*, Vol.122, pp. 616-623.
- Sun, Q., Zong, G., Valvi, D., Nielsen, F., Coull, B. & Grandjean, P.(2018). “Plasma Concentrations of Perfluoroalkyl Substances and Risk of Type 2 Diabetes: A Prospective Investigation among U.S. Women”, *Environmental*

- Health Perspectives, Vol.126, pp. 037001.
- Svensson, K., Hernandez-Ramirez, R. U., Burguete-Garcia, A., Cebrian, M. E., Calafat, A. M., Needham, L. L., Claudio, L. & Lopez-Carrillo, L.(2011). "Phthalate exposure associated with self-reported diabetes among Mexican women", *Environmental Research*, Vol.111, pp. 792-796.
- Turyk, M., Anderson, H., Knobeloch, L., Imm, P. & Persky, V.(2009). "Organochlorine exposure and incidence of diabetes in a cohort of Great Lakes sport fish consumers", *Environmental Health Perspectives*, Vol.117, pp. 1076-1082.
- Turyk, M., Fantuzzi, G., Persky, V., Freels, S., Lambertino, A., Pini, M., Rhodes, D. H. & Anderson, H. A.(2015). "Persistent organic pollutants and biomarkers of diabetes risk in a cohort of Great Lakes sport caught fish consumers", *Environmental Research*, Vol.140, pp. 335-344.
- Uemura, H., Arisawa, K., Hiyoshi, M., Satoh, H., Sumiyoshi, Y., Morinaga, K., Kodama, K., Suzuki, T., Nagai, M. & Suzuki, T.(2008). "Associations of environmental exposure to dioxins with prevalent diabetes among general inhabitants in Japan", *Environmental Research*, Vol.108, pp. 63-68.
- Van Larebeke, N., Sioen, I., Hond, E. D., Nelen, V., Van de Mieroop, E., Nawrot, T., Bruckers, L., Schoeters, G. & Baeyens, W.(2015). "Internal exposure to organochlorine pollutants and cadmium and self-reported health status: a prospective study", *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, Vol.218, pp. 232-245.
- Vasiliu, O., Cameron, L., Gardiner, J., Deguire, P. & Karmaus, W.(2006). "Polybrominated biphenyls, polychlorinated biphenyls, body weight, and incidence of adult-onset diabetes mellitus", *Epidemiology*, Vol.17, pp. 352-359.
- Wang, S-L., Tsai, P-C., Yang, C-Y. & Guo, Y. L.(2008). "Increased risk of diabetes and polychlorinated biphenyls and dioxins: a 24-year follow-up study of the Yucheng cohort", *Diabetes Care*, Vol.31, pp. 1574-1579.
- Ward, J. B., Casagrande, S. S. & Cowie, C. C.(2020). "Urinary phenols and parabens and diabetes among US adults, NHANES 2005-2014", *Nutrition Metabolism & Cardiovascular Diseases*, Vol.30, pp. 768-776.
- Wu, H., Bertrand, K. A., Choi, A. L., Hu, F. B., Laden, F., Grandjean, P. & Sun, Q.(2013). "Persistent organic pollutants and type 2 diabetes: a prospective analysis in the nurses' health study and meta-analysis", *Environmental Health Perspectives*, Vol.121, pp. 153-161.
- Yang, L., Zhou, Y., Sun, H., Lai, H., Liu, C., Yan, K., Yuan, J., Wu, T., Chen,

- W. & Zhang, X.(2014). "Dose-response relationship between polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites and risk of diabetes in the general Chinese population", *Environmental Pollution*, Vol.195, pp. 24-30.
- Zhang, H., Ben, Y., Han, Y., Zhang, Y., Li, Y. & Chen, X.(2022). "Phthalate exposure and risk of diabetes mellitus: Implications from a systematic review and meta-analysis", *Environmental Research*, Vol.204, pp. 112109.
- Zhang, Z., Li, S., Liu, L., Wang, L., Xiao, X., Sun, Z., Wang, X., Wang, C., Wang, M., Li, L., Xu, Q., Gao, W. & Wang, S-L.(2016). "Environmental exposure to BDE47 is associated with increased diabetes prevalence: Evidence from community-based case-control studies and an animal experiment", *Scientific Reports*, Vol.6, pp. 27854.
-

03 내분비교란물질과 갑상선질환

여러 가지 화학물질들이 갑상선 기능과의 관련성이 연구되었다. 갑상선 기능은 혈액 중의 갑상선호르몬(T4, T3)과 갑상선자극호르몬(TSH)을 측정함으로써 평가할 수 있다. 이에 많은 연구에 혈중 또는 요중 화학물질 농도와 갑상선호르몬 또는 갑상선자극호르몬과의 연관성을 분석하여 보고하였고 그 중 메타분석 결과들을 정리하였다(표 7).

<표 7> 내분비교란물질과 갑상선호르몬

참고문헌	화학물질	연구대상	연구형태	메타분석 결과
Chen et al., 2021	페놀류 Triclosan	임산부	코호트 연구	임신 중 트리클로산 노출은 산모의 갑상선호르몬 수치에 유의한 영향을 미치지 않았음.
Kim et al., 2019	프탈레이트류 MEHP, MEHHP, MEOHP	성인, 소아, 임산부	코호트 연구, 단면연구	MEHP, MEHHP는 total T4와 음의 상관관계가 있었음. MEOHP는 TSH의 증가와 연관이 있었음.
Little et al., 2022	폴리염화비페닐류 (PCB)		단면 연구	ΣPCB, PCB-153, PCB-180는 total T3 및 free T3 사이에 유의한 음의 상관관계가 있었음. TSH는 PCB-105와 양의 상관관계가 있는 것으로 관찰됨.
Zhao et al., 2015	난연제 PBDE	성인, 소아, 신생아		PBDE 노출과 갑상선 기능 변화 사이의 관계는 대략적인 U자형의 연관성을 보였음.
Kim et al., 2018 Zhang et al., 2023	과불화화합물 PFOA, PFOS, PFHxS	성인, 임산부, 태아, 신생아	코호트 연구, 단면 연구	과불화화합물은 TT4와 음의 상관관계가 있었음. TSH의 변화와 PFOS, PFOA, PFDA 노출 사이에는 양의 상관관계가 있는 것으로 나타났으나, 다른 갑상선호르몬의 변화와 과불화화합물 노출 사이에는 유의미한 상관관계가 관찰되지 않았음.

혈중 과불화화합물 농도와 갑상선호르몬 농도의 관련성을 분석한 다수의 연구 결과가 있다. 과불화화합물의 경우 코호트 연구에서 임신 중 과불화화합물의 노출이 영아의 갑상선호르몬에 영향을 미친다는 연구 결과들이 있다(표 8). 일반 성인 대상 연구를 메타분석한 결과 혈중 PFOS 농도가 높을수록 갑상선호르몬(freeT4) 감소와 관련이 있었고, 혈중 PFOA와 PFHxS 농도가 높을수록 갑상선호르몬(total T4)의 감소와 관련이 있었다(Kim et al., 2018). 임산부 대한 연구를 메타분석한 결과 혈중 PFOS, PFOA 농도가 높을수록 갑상선자극호르몬(TSH)의 증가와 관련이 있었다(Zhang et al., 2023). 우리나라에서도 Ji(2012)가 시흥 코호트 자료를 가지고 분석한 결과, 혈중 PFTTrDA 농도가 높을수록 갑상선호르몬(total T4) 감소, 갑상선자극호르몬 증가와 관련이 있음을 보고한 바 있다. 이로 미루어 보아 과불화화합물 노출은 갑상선 기능을 저하시킨다고 판단된다.

<표 8> 과불화화합물과 갑상선에 대한 전향적인 코호트 연구

Reference	Population	Chemical	TFT	Outcome (linear regression model)
Preston et al., 2018 (후속 연구 결과 Preston et al., 2020)	Infant(n=465)	(maternal blood) PFOA, PFOS, PFNA, PFHxS, EtFOSAA, MeFOSAA	(neonate heel blood) TT4	PFHxS and TT4↓(male)
Liang et al., 2020	Neonate(n=300)	(maternal blood) PFHxS, PFOS, PFOA, PFNA, PFDA, PFUDa, PFDoA, PFTrDA	(cord blood) TSH, TT4, FT4, TT3, FT3	PFOS and TT3↑, FT3↑ PFOA and TT3↑, FT3↑ PFNA and TT3↑, TT4↓, TSH↓ PFDA and TT3↑, FT3↑, TT4↓, TSH↓ PFUDa and TT3↑, TT4↓, TSH↓ PFDoA and TT3↑
Lebeaux et al., 2020	Neonate(n=256)	(maternal blood) PFOA, PFOS, PFNA, PFHxS	(cord blood) TSH, TT4, FT4, TT3, FT3	no association
Kato et al., 2016	Infant(n=392)	(maternal blood) PFOS, PFOA	(infant) TSH, FT4	PFOS and TSH ↑
Wang et al., 2014	Neonate(n=116)	(maternal blood) PFHxS, PFOA, PFOS, PFNA, PFDeA, PFUnDA, PFDoDA, PFHpA, PFHxA	(cord blood) TSH, TT4, FT4, TT3	PFNA and TT4↓, TSH↓ PFDeA and TSH↓ PFUnDA and TT4↓, TSH↓ PFDoDA and TT4↓, TSH↓

소변 중 프탈레이트 농도와 갑상선호르몬 농도의 관련성을 분석한 다수의 연구 결과가 있다. 일반 성인 대상 연구를 메타분석한 결과, 요중 MEHP와 MEHHP 농도가 높을수록 갑상선호르몬(total T4) 감소와 관련이 있었다. 또한 MEOHP 농도가 높을수록 갑상선자극호르몬 증가와 관련이 있었다. 우리나라에서도 Choi(2020)가 국민환경보건기초조사연구 3기 자료를 가지고 분석한 결과 프탈레이트 대체제들이 갑상선호르몬과 관련이 있음을 보고한 바 있다.

일반 성인 대상 연구를 메타분석한 결과 PCB 농도가 높을수록 갑상선호르몬(total T3, free T3) 감소와 관련이 있었고, PCB-105가 높을수록 갑상선자극호르몬 증가와 관련이 있었다(Little et al., 2022).



<참고문헌>

- Chen, D., Liu, J., Yan, W., Fang, K., Xia, Y., Lv, W. & Shi, Z.(2021). "Associations of Prenatal Exposure to Triclosan and Maternal Thyroid Hormone Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis", *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. Vol.11, p.. 607055.
- Choi, S., Kim, M.J., Park, Y.J., Kim, S., Choi, K., Cheon, G.J., Cho, Y.H., Jeon, H.L., Yoo, J. & Park, J.(2020). "Thyroxine-binding globulin, peripheral deiodinase activity, and thyroid autoantibody status in association of phthalates and phenolic compounds with thyroid hormones in adult population", *Environment International*, Vol.140, p. 105783.
- Kato, S., Itoh, S., Yuasa, M., Baba, T., Miyashita, C., Sasaki, S., Nakajima, S., Uno, A., Nakazawa, H., Iwasaki, Y., Okada, E. & Kishi, R.(2016). "Association of perfluorinated chemical exposure in utero with maternal and infant thyroid hormone levels in the Sapporo cohort of Hokkaido Study on the Environment and Children's Health", *Environmental Health and Preventive Medicine*. Vol.21, pp. 334-344.
- Kim, M.J., Moon, S., Oh, B.C., Jung, D., Ji, K., Choi, K. & Park, Y.J.(2018). "Association between perfluoroalkyl substances exposure and thyroid function in adults: A meta-analysis", *PLoS One*, Vol.13, p. e0197244.
- Kim, M.J., Moon, S., Oh, B.C., Jung, D., Choi, K. & Park, Y.J.(2019). "Association Between Diethylhexyl Phthalate Exposure and Thyroid Function: A Meta-Analysis", *Thyroid*, Vol.29, pp. 183-192.
- Ji, K., Kim, S., Kho, Y., Paek, D., Sakong, J., Ha, J., Kim, S. & Choi, K.(2012). "Serum concentrations of major perfluorinated compounds among the general population in Korea: dietary sources and potential impact on thyroid hormones", *Environment International*, Vol.45, pp. 78-85.
- Lebeaux, R.M., Doherty, B.T., Gallagher, L.G., Zoeller, R.T., Hoofnagle, A.N., Calafat, A.M., Karagas, M.R., Yoltan, K., Chen, A., Lanphear, B.P., Braun, J.M. & Romano, M.E.(2020). "Maternal serum perfluoroalkyl substance mixtures and thyroid hormone concentrations in maternal and cord sera: The HOME Study", *Environmental Research*, Vol.185, p. 109395.
- Liang, H., Wang, Z., Miao, M., Tian, Y., Zhou, Y., Wen, S., Chen, Y., Sun, X. & Yuan, W.(2020). "Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and thyroid hormone concentrations in cord plasma in a Chinese birth cohort", *Environmental Health*, Vol.19, p. 127.

- Little, C.C., Barlow, J., Alsen, M. & van Gerwen, M.(2022). “Association between polychlorinated biphenyl exposure and thyroid hormones: a systematic review and meta-analysis”, *Journal of Environmental Science and Health, part C. Toxicology and Carcinogenesis*, Vol.40, pp. 248-267
- Preston, E.V., Webster, T.F., Oken, E., Claus Henn, B., McClean, M.D., Rifas-Shiman, S.L., Pearce, E.N., Braverman, L.E., Calafat, A.M., Ye, X. & Sagiv, S.K.(2018). “Maternal Plasma per- and Polyfluoroalkyl Substance Concentrations in Early Pregnancy and Maternal and Neonatal Thyroid Function in a Prospective Birth Cohort: Project Viva (USA)”, *Environmental Health Perspective*, Vol.126, p. 027013.
- Preston, E.V., Webster, T.F., Claus Henn, B., McClean, M.D., Gennings, C., Oken, E., Rifas-Shiman, S.L., Pearce, E.N., Calafat, A.M., Fleisch, A.F. & Sagiv, S.K.(2020). “Prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances and maternal and neonatal thyroid function in the Project Viva Cohort: A mixtures approach”, *Environmental International*. Vol.139, p. 105728.
- Wang, Y., Rogan, W.J., Chen, P.C., Lien, G.W., Chen, H.Y., Tseng, Y.C., Longnecker, M.P. & Wang, S.L.(2014). “Association between maternal serum perfluoroalkyl substances during pregnancy and maternal and cord thyroid hormones: Taiwan maternal and infant cohort study”, *Environmental Health Perspective*, Vol.122, pp. 529-534.
- Zhang, L., Liang, J. & Gao, A.(2023). “Contact to perfluoroalkyl substances and thyroid health effects: A meta-analysis directing on pregnancy”, *Chemosphere*, Vol.315, p. 137748.
- Zhao, X., Wang, H., Li, J., Shan, Z., Teng, W. & Teng, X.(2015). “The Correlation between Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) and Thyroid Hormones in the General Population: A Meta-Analysis.” *PLoS One*. Vol.10, p. e0126989.



04 내분비교란물질과 생식

가. 다낭성 난소 증후군

내분비교란물질 노출과 다낭성 난소 증후군의 연관성을 조사한 연구는 매우 드물며, 수행된 연구의 대부분은 제한된 참가자를 대상으로 수행된 소규모 연구로 BPA에 대한 연구가 주로 수행되었다. 일부 역학 연구에서 성인 여성의 BPA와 다낭성 난소 증후군의 연관성을 조사한 결과, 다낭성 난소 증후군 환자의 혈청과 난포액에서 더 높은 BPA가 검출되었다(Franks, 2019, Legro et al., 1999). 또한 한 사례 대조 연구(다낭성 난소 증후군 여성 71명, 다낭성 난소 증후군 없는 여성 100명)에서는 혈청 BPA 수치와 테스토스테론, 안드로스테네디온, 인슐린저항성 증가 사이의 연관성을 보고하였다(Kandaraki et al., 2011). 9개의 연구(다낭성 난소 증후군 여성 493명, 다낭성 난소 증후군 없는 여성 440명)를 포함한 최근의 메타 분석에서는 다낭성 난소 증후군에서 대조군과 비교하여 유의하게 높은 BPA의 수치가 관찰되었다(Hu et al., 2018). 이 메타분석에 포함된 연구의 대부분은 문헌 질평가에서 중간 이상의 높은 질의 연구였으며, 출판편향성이 없었고 및 민감도 분석에서 역시 결과의 안정성을 보였다. 하지만 연구간 다낭성 난소 증후군의 진단이 일관되지 않고, 성호르몬 측정과 인슐린저항성과 같은 임상특성에 대한 자료가 부족하였다. 이와 같이 일부 연관성이 있는 결과가 보고되었으나 진행된 연구의 한계점을 고려할 때, 결론을 제시하기에는 제한적이다.

나. 자궁내막증

1) 비스페놀 A(BPA)

현재까지 BPA 노출과 자궁내막증 위험의 연관성에 대한 역학적 연구는 많이 이루어지지 않았다. Cobellis(2009) 등은 69명의 여성을 대상으로 한 사례 대조군 연구에서 혈청 BPA 농도와 자궁내막증 발생과 연관성을 보고하였다. Rashidi(2017) 등도 100명의 여성을 대상으로 한 사례 대조군 연구에서 유의한 결과를 보고하였다. 하지만 이와는 대조적으로 일부 다른 연구에서는 BPA와 자궁내막증 사이의 연관성을 증명하지 못하였다(Buck Louis et al., 2012, Upson et al., 2013a). 또한 4가지 연구를 포함한 메타 분석에서 역시 유의한 연관성이 관찰되지 않았다(Wen et al., 2019). 하지만 대부분의 연구가 제한된 참가자를 대상으로 수행된 소규모 연구로, BPA와 자궁내막증에 대한 보다 대규모의 잘 설계된 역학 연구가 필요하다.

2) 프탈레이트

프탈레이트와 자궁내막증에 대한 많은 연구가 수행되었으며, 유의한 연관성을 보였다. 국내 전향적 사례-대조군 연구에서는 자궁내막증이 진행된 여성은 자궁내막증이 진행되지 않은 여성에 비해 혈장 내 MEHP 및 DEHP 수치가 유의하게 높았다(Kim et al., 2011). 또 다른 사례-대조군 연구에서 자궁내막증 여성은 대조군에 비해 소변 내 총 mono-n-butyl phthalate 수치가 유의하게 높았다(Huang et al., 2010). NHANES에서는 MBP와 자궁내막증 위험 증가 사이에 연관성이 있는 것으로 나타났으며(Weuve et al., 2010),

‘Natural History, Diagnosis, and Outcomes Study’에서도 6가지 프탈레이트 대사물질이 자궁내막증 발병 확률을 유의하게 2배 증가시켰다(Buck Louis et al., 2013). 하지만 이와는 대조적으로, 프탈레이트 농도와 자궁내막증 위험 사이에 역관계를 보고한 연구도 있었으며(Upson et al. 2013b), 유의하지 않은 결과를 보인 연구도 있었다(Itoh et al., 2009). 연구 간 상반된 결과를 고려하여 수행된 최근 14개의 연구에 대한 메타분석 연구에서는 연구 간에 이질성은 있으나, 자궁내막증이 있는 여성은 자궁내막증이 없는 여성에 비해 소변 내 MBP, MEOHP, MEHHP 수치가 높고 혈중 BBP, DEHP, DnBP, MEHP 수치가 더 높은 것으로 보고되었다(Conforti et al., 2021). 하지만 MBzP의 경우 자궁내막증이 없는 환자에서 더 높은 수치가 관찰되었는데, 이는 안드로겐 수용체가 MBzP에 의해 자극될 수 있기 때문일 수 있으나, 보다 추가적인 연구가 필요하다(Engel et al., 2017). 30개의 문헌을 분석한 다른 메타분석에서는 전체 내분비교란물질의 노출은 유의하게 자궁내막증의 위험을 증가시켰으며, 물질별 세부 분석에서 프탈레이트 대상 연구 6개의 세부 메타분석에서 유의한 결과를 보였다(Wen et al., 2019). 그중 DEHP에서 유의한 연관성이 발견되었다(Wen et al., 2019). 또한 8개의 연구를 이용한 메타분석에서는 MEHHP가 자궁내막증의 위험과 연관이 있음을 보고하였으며, 특히 아시아 지역의 연구에서 유의한 연관성이 보고되었다(Cai et al., 2019).

3) 유기염소계 농약(OCP)

많은 역학 연구에서 유기염소계 살충제와 자궁내막증 사이의 연관성을 조사했지만, 그 결과는 일관되지 않았다. 미국의 대규모 의료 시스템에 등록된 여성을 대상으로 한 사례 대조군 연구에 따르면 β -HCH의 혈청 농도가 자궁내막증과 양의 상관관계가 있는 것으로 나타났다(Upson et al. 2013a). 복강경 검사를 받은 18~40세 여성을 대상으로 한 연구에서는 방향족 살균제, trans-노나클로르, HCB와 자궁내막증 위험 증가 사이에 유의미한 연관성이 있는 것으로 보고되었다(Cooney et al., 2010). ENDO study에서 POP β -HCH는 자궁내막증과 유의한 상관관계가 있는 것으로 나타났다(Buck Louis et al., 2012). 8편의 연구를 포함한 메타분석에서는 유기염소계 살충제가 자궁내막증의 위험과 유의한 연관성이 있음을 보고하였다(Wen et al., 2019). 또한 5편의 연구를 포함한 메타분석에서도 연구 간 이질성이 있으나 전반적으로 보통의 증거 수준으로 유의한 연관성이 보고되었다(Cano-Sancho et al., 2019).

4) 폴리염화비페닐(PCB)/다이옥신

PCB 및 다이옥신과 자궁내막증 위험의 연관성은 인구 이질성, 화학물질 농도 정량화 및 보고에 있어 실험실 간 차이로 인하여 연구 간 일관성이 부족하다. 이탈리아에서 실시된 사례 대조 연구에 따르면 다이옥신 유사 PCB와 자궁내막증 위험 증가 사이에 연관성이 있는 것으로 나타났다(Porpora et al., 2009, Vichi et al., 2012). 이와 대조적으로 미국의 또 다른 사례 대조군 연구에서는 총 에스트로겐성 PCB 농도는 자궁내막증과 관련이 없었으며, PCB 170, PCB 201, PCB 196은 모두 유의미하게 기준치보다 낮았다(Trabert et al., 2010). 하지만 PCB를 대상으로 한 연구 12편을 메타분석한 최근의 연구에 따르면, PCB는 자궁내막증의 위험과 유의한 연관성이 있었다(Wen et al., 2019). 또한 PCB 연구 9편, 다이옥신 연구 10편을 메타분석한 연구에서는 PCB와 다이옥신이 보통의 증거 수준으로 자궁내막증과 유의한 연관성이 있음이 보고되었다(Cano-Sancho et al., 2019).

다. 자궁근종

몇몇 연구에서 내분비교란물질과 자궁근종 사이의 연관성에 대한 연구가 진행되었다. 중국의 사례 대조 연구에 따르면 자궁근종이 있는 여성은 자궁근종이 없는 여성에 비해 BPA, 노닐페놀, 옥틸페놀의 평균 농도와 분포 범위가 더 높은 것으로 나타났다(Shen et al., 2013, Zhou et al., 2013). 하지만 국내의 한 연구에서는 중등도 또는 중증 근종이 있는 여성의 BPA 수치가 경증 또는 자궁내막증이 없는 여성과 비교하여 BPA 수치가 증가한 경향이 관찰되었으나, 통계적인 유의성은 없었다($p = 0.06$)(Han et al., 2011). 여러 연구가 프탈레이트 노출과 여성의 자궁근종의 연관성에 초점을 맞추어 진행되었다. NHANES의 1,227명의 여성을 대상으로 한 분석에서는 MBP가 자궁근종 위험 증가와 연관성이 있는 것으로 나타났지만 MEHP, MEHHP, MEOHP는 자궁근종과 역의 상관관계가 보고되었다(Weuve et al., 2010). 또 다른 역학 연구에서는 자궁근종이 있는 여성은 총 요중 MEHP 수치가 유의하게 높았다(Huang et al., 2010). 5개의 연구를 메타분석한 연구에서는 요중 총 프탈레이트 대사체는 자궁근종의 위험과 유의한 결과를 보이지 않았으나, 물질별 분석에서는 DEHP가 자궁근종과 유의한 결과를 보였다(Fu et al., 2017).

라. 불임

1) BPA/프탈레이트

BPA 및 프탈레이트와 불임의 연관성에 대한 연구는 제한적이다. 체외 수정을 받은 137명의 여성을 대상으로 한 연구에서는 소변 내 BPA 농도가 높은 사분위수에서 착상 실패 확률이 유의하게 증가하였다(Ehrlich et al., 2012). 또 다른 연구에서는 불임 여성이 가임 여성에 비해 BPA 수치가 더 높았다(Caserta et al., 2013). 한편 보조 생식 클리닉에서 모집한 56쌍의 부부의 소변 내 프탈레이트 수치는 한 명 이상의 자녀를 둔 56쌍의 부부에 비해 더 높았다(Tranfo et al., 2012).

2) 살충제

살충제 노출과 인간의 불임에 대한 데이터는 논란이 있다. 몇몇 연구에서는 살충제 노출이 생식능력 감소 또는 불임과 관련이 있는 것으로 나타난 반면, 다른 연구에서는 그러한 연관성이 없는 것으로 나타났다. 체외 수정 시술을 받은 720명의 여성을 대상으로 한 연구에서는 HCB 수치가 높을수록 착상 실패 확률이 크게 증가하였다(Mahalingaiah et al., 2012). 브라질에서 진행된 한 연구에 따르면, p,p'-DDE는 불임 여성의 100%에서 검출되었으며, 임신한 여성과 비교하여 유의하게 높은 수치가 검출되었다(Bastos et al., 2013). 반면, 또 다른 연구 사례 대조군 연구에서는 혈청 또는 난포액의 p,p-DDE 수치가 수정률 또는 임신 결과와 관련이 없는 것으로 보고되었다(Al-Saleh et al., 2009). 또한 원예업에 종사하는 여성은 표준 인구(595명)에 비해 불임 확률이 높지 않았다(Hougaard et al., 2009).

3) 과불화화합물(PFAS)

과불화화합물이 여성 생식능력에 미치는 영향을 조사한 연구는 제한적이고, 일관된 결과가 보고되지 않았다. 총 5,468명의 여성을 대상으로 한 13개의 연구를 이용한 메타분석이 최근 진행되었으며, 각 연구별 과불화화합물의 최고, 최저 노출 수준을 비교하여 생식능력 및 불임에 미치는 영향을 보고하였다(Wang et al., 2023a). 이 메타분석에서는 PFOA가 생식능력을 유의하게 감소시켰으며, 불임의 위험을 증가시켰음을 보고하였고, PFOS의 경우 불임과의 유의한 결과는 확인하지 못하였으나, 생식능력의 저하에 대해서는 유의한 결과를 보고하였다. 하지만 포함된 연구들이 배우자의 영향을 고려하지 않았으며 연구 간의 이질성이 존재하여 결과의 해석이 주의가 필요하다.

마. 여성 성적 발달(성조숙증)

1) 비스페놀 A(BPA)

BPA와 성적 발달에 대한 역학 연구는 제한적이었으나, 연구 간 다양한 결과가 보고되었다. 터키의 한 연구에서는 BPA와 특발성 중추성 성조숙증의 연관성을 보고하였다(Durmaz et al., 2014). 반면 국내 한 연구에서는 BPA와 성조숙증 간 연관성이 없음을 보고한 바 있으며(Lee et al., 2014), 다른 연구에서도 BPA 노출이 유방 또는 음모 발달 촉진과 관련이 없는 것으로 보고하였다(Wolff et al., 2010, Wolff et al., 2009). 6개의 연구를 이용한 최근의 메타분석에 따르면 출생 후 BPA 노출은 초경, 유방 발육, 음모 발생 연령과 유의한 연관성이 없었다(Ulbjerg et al., 2022).

2) 프탈레이트

프탈레이트와 성적 발달에 대한 연구 간 다양한 결과가 보고되었다. 대만의 여아 104명을 대상으로 한 사례 대조 연구에서는 성조숙증이 있는 여아에게서 요중 프탈레이트 대사산물이 유의하게 높았다(Janesick et al., 2012). 미국의 여아 1,151명을 대상으로 한 연구에서는 고분자 프탈레이트 대사체는 음모 발달과 약한 연관성이 있었으며(Wolff et al., 2010), 호주의 임신 코호트 연구에서는 전체 DEHP 대사산물의 총합이 통계적으로 유의하지는 않지만 빠른 초경 연령과 연관성이 있는 경향을 보였다($P = 0.069$)(Hart et al., 2014). 반면 다른 연구에서는 프탈레이트 노출이 사춘기 지연과 관련이 있을 수 있다고 보고하였다. 미국의 1,239명의 여아를 대상으로 한 연구에서 소변 내 DEHP 대사체의 농도는 음모 발달 지연과 관련이 있으며, MBP 수치는 첫 유방 발달 시기의 고령과 관련이 있는 것으로 나타났다(Wolff et al., 2014). 덴마크의 한 연구에 따르면 MBP, MBzP, DEHP 대사체, DINP 대사체의 수치가 가장 높을수록 사춘기 연령이 늦어지는 것과 관련이 있다고 보고하였다(Frederiksen et al., 2012). 또한 일부 연구는 프탈레이트와 성적 발달 사이의 연관성을 확인하지 못하였다(Lomenick et al., 2010, Mouritsen et al., 2013). 총 2,223명을 포함한 13개의 연구를 이용한 메타분석에 따르면, 성조숙증군에서 성조숙증이 없는 대조군보다 유의하게 높은 DEHP 및 DBP 수치가 관찰되었다(Wen et al., 2015). 하지만 MEHP, MBP, MEOHP, MECPP, MMP, MBzP MEP의 경우는 성조숙증군과 대조군 간에 차이가 발견되지 않았다. 최근 수행된 다른 메타 분석에서는 프탈레이트에 대한 출생 후 노출은 유방 발육을 빠르게 하지만, 초경의 연령과는 연관이 없었고, 음모의 발생을 지연시키는 결과를

보고하였다(Ulfbjerg et al., 2022). 이와 같은 결과는 프탈레이트의 항안드로겐의 성질로 인한 것일 수 있다. 하지만 연구 간 이질성이 있고 노출과 결과 사이의 증거가 부족하여 결론을 내기 어려우며, 보다 대규모의 종단 역학 연구가 필요하다.

바. 남성 생식

1) 비스페놀 A(BPA)

동물 모델의 결과에 따르면 BPA는 정자 형성과 정액의 질에 해로운 영향을 미칠 수 있으나(Qiu et al., 2013, Jin et al., 2013), BPA가 남성 생식 능력에 미치는 실제 영향은 여전히 논쟁 중이다. 다양한 역학 연구에서 소변 내 BPA 농도는 FSH 및 LH와 양의 상관관계가 있었다(Mendiola et al., 2010, Lassen et al., 2014, Liang et al., 2017, Adoamnei et al., 2018). 덴마크 일반 인구의 젊은 남성 308명을 대상으로 실시한 또 다른 연구에서는 BPA 농도가 최하위 사분위수 이상인 사람은 최하위 사분위수에 비해 혈청 LH 농도가 더 높았다(Lassen et al., 2014). 중국의 18~55세 남성 560명을 대상으로 한 연구에서는 흡연자의 경우 요중 BPA 수치가 높을수록 LH 및 FSH 수치가 증가하는 것으로 나타났다(Liang et al., 2017). 스페인의 건강하고 젊은 대학생 215명을 대상으로 한 연구에서는 요중 BPA 농도와 순환하는 LH 수치 사이에 유의미한 양의 상관관계가 있는 것으로 나타났다(Adoamnei et al., 2018).

이러한 연구 결과는 전체적으로 시상하부-뇌하수체 수준에서의 간섭이 아니라 고환 기능에 대한 BPA의 직접적인 악영향을 시사한다. 그럼에도 불구하고 정액 매개 변수를 평가한 역학 연구는 일관되지 않은 결과를 보고하고 있다(Castellini et al., 2020). 이는 조사 대상자의 질병 상태 및 직업·환경에 따른 노출 정도의 이질성 때문일 수 있다. 또한 정액에 대한 연구가 노출과 결과 평가 사이에 오랜 시간이 소요되는 점을 고려하면, POPs와는 다르게 BPA와 같이 빠르게 대사되는 물질의 경우 남성기능에 대한 영향의 평가가 부정확할 수 있다. 최근 9개의 연구를 포함한 메타분석에서는 BPA와 정액 내 정자의 농도 및 정자 수, 정자의 형태는 유의한 연관성이 없었으며, 정자의 운동성은 유의하게 저하시켰다(Castellini et al., 2022).

2) 프탈레이트

프탈레이트 노출이 남성 생식기능에 악영향을 미치는지 여부는 아직 명확하지 않다. 하지만 내분비교란물질에 대한 노출이 남성 생식기능에 잠재적으로 부정적인 영향을 미친다는 증거가 증가하고 있으며(Walker et al., 2021), 여러 역학 연구에서 정액의 질과 같은 남성 생식기능 저하가 혈액, 소변, 모유, 모발에서 측정된 프탈레이트의 농도와 연관이 있음을 보고하였다(Wang et al., 2023a, Cai et al., 2015). 역학 연구에 따르면 MBP, MBzP, DEHP, MEP, MMP, MEHP 등 프탈레이트 대사산물에 노출되면 정자 농도 감소(Chang et al., 2017, Al-Saleh et al., 2019, Wang et al., 2020b), 정자 운동성 저하(Chang et al., 2017, Al-Saleh et al., 2019, Thurston et al., 2016), 이상 정자 수 증가(Al-Saleh et al., 2019, Pan et al., 2015), 정자 부피 변화(Specht et al., 2014, Wang et al., 2020c)를 포함한 정자 질 저하로 이어질 수 있는 것으로 나타났다. 12개의 연구를 이용한 최근의 메타분석에 따르면, 요중 MBP와 MBzP는 정액 농도의 감소와 유의한 연관성이 있었으나, 정자 운동성 및 정자 형태와는 유의한 결과를 보이지 않았다. 또한 MEP, MMP, MEHP와

정액 농도, 정자 운동성, 정자 형태 등 남성 생식기능 평가 변수 간에는 유의미한 상관관계가 없었다. 정액 내 DEHP 농도는 정액 농도의 감소와 유의하였다(Wang et al., 2023b). 하지만 14개의 연구를 이용한 다른 메타분석에서 MBP와 MBzP는 정액 농도를 감소시켰고, MBP와 MEHP는 정자 운동속도를 유의하게 감소시켰다(Cai et al., 2015).

3) 폴리염화비페닐(PCB)

성인의 PCB 노출과 정액의 질 사이의 연관성은 다양하게 보고되고 있다[19]. 정자의 농도나 수의 경우 다양한 연구에서 연관성을 확인하지 못하였다(Haugen et al., 2011, Toft et al., 2006, Hauser et al., 2003a, Richthoff et al., 2003). 하지만 대만 식품 사고로 인한 고농도 PCB 및 디벤조퓨란에 자궁 내 노출 후 태어난 아이들에 대한 후속 연구에 따르면 성인이 되었을 때 정자의 형태와 운동성이 손상된 것으로 나타났다(Guo et al., 2000). 또한 일부 연구에서 PCB가 정자 DNA 완전성의 손상과 연관성이 있음이 보고되었으며(Rozati et al., 2002, Hauser et al., 2003b, Stronati et al., 2006, Rignell-Hydbom et al., 2006), 다양한 연구에서 정자 운동성의 감소와 연관성을 보고하였다(Toft et al., 2006, Richthoff et al., 2003, Bonde et al., 2008, Rignell-Hydbom et al., 2004). 미국의 한 역학 연구에서는 식품 오염으로 인한 고용량의 PCB가 정자 운동성 및 형태와 용량 반응 관계를 나타냈다고 보고하였다(Hsu et al., 2003). 또한 저용량의 PCB에 대한 환경 노출 역시 정자 운동성 감소와 연관성이 있었다(Hauser, 2006).

4) 살충제

살충제 노출과 관련된 정자의 질에 대한 역학 데이터는 제한적이고 결과 간 이질성이 있다. 최근 몇 년 동안 살충제와 남성 생식 건강에 미치는 악영향에 대한 상당한 연구가 진행되었으나, 일부 연관성을 뒷받침할 증거가 충분하지 않다는 연구 결과도 보고되었다. 유럽연합이 지원한 한 연구에서는 p,p'-DDE의 노출 수준과 생식능력 사이에 어떠한 상관관계도 보여주지 못하였으며(Giwerzman et al., 2007), 남아프리카에서 실시한 소규모 단면 직업 연구에서도 DDT 노출과 생식 결과 사이에 유의미한 연관성이 거의 없는 것으로 나타났다(Dalvie et al., 2004). 또한, 일부 연구에서 살충제에 대한 직업적 노출이 남성의 생식기능에 악영향을 미친다는 증거는 보고되지 않았다(Larsen et al. 1999, Thonneau et al., 1999). 하지만 살충제의 노출이 남성 생식기능에 미치는 유의한 악영향에 대한 많은 연구가 보고되었다. 반면 DDT 사용량과 수준이 높은 말라리아 풍토병 지역에서 수행된 두 건의 연구에서 DDE 노출은 정자 운동성 및 총 정자 수와 반비례하고(Aneck-Hahn et al., 2007), 정자 염색질 응축 및 형태 결함(De Jager et al., 2006)과 유의한 상관관계가 있는 것으로 보고되었다. 정자 운동성 저하의 연관성은 말라리아 풍토병 지역만큼 DDE 수치가 높지 않은 지역에서도 역시 보고되었다(Toft et al., 2006, Stronati et al., 2006). 또한 일반 인구의 대상 연구에서도 살충제 노출과 정자 질 저하 사이의 연관성이 보고되었다(Swan et al., 2003, Meeker et al., 2004). 미국의 불임클리닉에서 실시한 또 다른 연구에서는 p,p'-DDE 혈청 농도와 정자 농도, 운동성 감소 사이에 유의미한 연관성이 있었다(Messaros et al., 2009). 4편의 연구를 포함한 메타분석에서는 유기염소계 살충제가 유의하게 정자의 질 감소와 연관이 있었다(Wang et al., 2016).

5) 과불화화합물

일부 연구에서 과불화화합물 노출이 일반 인구의 정액의 질과 관련이 있을 수 있다고 보고하였으나, 그 결과는 일관되지 않았다. 불임 남성 또는 일반 남성을 대상으로 한 여러 연구에서 과불화화합물 노출이 정자 농도, 정자 수, 총 정자 운동성 및 정자 DNA 단편화와 상관관계가 있는 것으로 나타났으나(Ma et al., 2021, Pan et al., 2019, Song et al., 2018, Vested et al., 2013), 다른 연구에서는 과불화화합물 노출과 정액 품질 사이에 유의미한 상관관계가 발견되지 않았다(Joensen et al., 2009, Petersen et al., 2018). 최근 2,190명이 포함된 7편의 논문을 이용하여 수행된 메타분석에서는 PFOA와 PFNA가 정자의 진행성·운동성 저하와 연관성이 있음을 보고하였다(Wang et al., 2023c).



<참고문헌>

- Adoamnei E, Mendiola J, Vela-Soria F, Fernández MF, Olea N, Jørgensen N, Swan SH, Torres-Cantero AM(2018). “Urinary bisphenol A concentrations are associated with reproductive parameters in young men.” *Environ Res*, Vol.161, pp. 122-128
- Al-Saleh I, Coskun S, El-Doush I, et al(2009). “Outcome of in-vitro fertilization treatment and DDT levels in serum and follicular fluid.” *Med Sci Monit*, Vol.15, pp. BR320-BR333
- Al-Saleh I, Coskun S, Al-Doush I, Al-Rajudi T, Abduljabbar M, Al-Rouqi R, Palawan H, Al-Hassan S(2019). “The relationships between urinary phthalate metabolites, reproductive hormones and sperm parameters in men attending in vitro fertilization clinic.” *Sci Total Environ*, Vol.658, pp. 982-995
- Aneck-Hahn NH, Schulenburg GW, Bornman MS, Farias P, de Jager C(2007). “Impaired semen quality associated with environmental DDT exposure in young men living in a malaria area in the Limpopo Province, South Africa.” *J Androl*, Vol.28, pp. 423-434
- Bastos AM, Souza Mdo C, Almeida Filho GL, Krauss TM, Pavesi T, Silva LE(2013). “Organochlorine compound levels in fertile and infertile women from Rio de Janeiro, Brazil.” *Arq Bras Endocrinol Metabol*, Vol.57, pp. 346-353
- Bonde JP, Toft G, Rylander L, et al(2008). “Fertility and markers of male reproductive function in Inuit and European populations spanning large

- contrasts in blood levels of persistent organochlorines.” *Environ Health Perspect*, Vol.116, pp. 269-277
- Buck Louis GM, Chen Z, Peterson CM, et al(2012). “Persistent lipophilic environmental chemicals and endometriosis: the ENDO Study.” *Environ Health Persp*, vol.120, pp. 811-816
- Buck Louis GM, Peterson CM, Chen Z, et al(2013). “Bisphenol A and phthalates and endometriosis: the Endometriosis: Natural History, Diagnosis and Outcomes Study.” *Fertil Steril*, Vol.100, pp.162-169
- Cai H, Zheng W, Zheng P, Wang S, Tan H, He G, et al(2015). “Human urinary/seminal phthalates or their metabolite levels and semen quality: A meta-analysis.” *Environmental research*, Vol.142, pp.486-494
- Cai W, Yang J, Liu Y, Bi Y, Wang H(2019). “Association between Phthalate Metabolites and Risk of Endometriosis: A Meta-Analysis.” *Int J Environ Res Public Health*, Vol.16 No.19, p. 3678
- Cano-Sancho G, Ploteau S, Matta K, Adoamnei E, Louis GB, Mendiola J, Darai E, Squifflet J, Le Bizec B, Antignac JP(2019). “Human epidemiological evidence about the associations between exposure to organochlorine chemicals and endometriosis: Systematic review and meta-analysis.” *Environ Int*. Vol.123, pp. 209-223
- Caserta D, Bordi G, Ciardo F, et al(2013). “The influence of endocrine disruptors in a selected population of infertile women.” *Gynecol Endocrinol*, Vol.29, pp. 444-447
- Castellini C, Totaro M, Parisi A, D’Andrea S, Lucente L, Cordeschi G, Francavilla S, Francavilla F, Barbonetti A.(2020). “Bisphenol A and Male Fertility: Myths and Realities.” *Front Endocrinol (Lausanne)*, Vol. 11
- Castellini C, Muselli M, Parisi A, Totaro M, Tienforti D, Cordeschi G, Giorgio Baroni M, Maccarrone M, Necozone S, Francavilla S, Barbonetti A(2022). “Association between urinary bisphenol A concentrations and semen quality: A meta-analytic study.” *Biochem Pharmacol*, Vol.197, p. 114896
- Chang WH, Wu MH, Pan HA, Guo PL, Lee CC(2017). “Sperm quality and insulin-like factor 3: associations with urinary and seminal levels of phthalate metabolites in adult males.” *Chemosphere*, Vol.173, pp. 594-602
- Cobellis L, Colacurci N, Trabucco E, Carpentiero C, Grumetto L(2009). “Measurement of bisphenol A and bisphenol B levels in human blood sera from healthy and endometriotic women.” *Biomed Chromatogr*, Vol.23, pp. 1186-1190
- Conforti A, Carbone L, Simeon V, Chiodini P, Marrone V, Bagnulo F, Cariati F, Strina I, Alviggi C(2021). “Unravelling the link between phthalate

- exposure and endometriosis in humans: a systematic review and meta-analysis of the literature.” *J Assist Reprod Genet*, Vol.38 No.10, pp. 2543-2557
- Cooney MA, Buck Louis GM, Hediger ML, Vexler A, Kostyniak PJ(2010). “Organochlorine pesticides and endometriosis.” *Reprod Toxicol*, Vol.30, pp. 365-369
- Dalvie M. A. et al(2004). “The long-term effects of DDT exposure on semen, fertility, and sexual function of malaria vector-control workers in Limpopo Province, South Africa.” *Environ Res*, Vol.96, pp. 1-8
- De Jager C, Farias P, Barraza-Villarreal A, et al(2006). “Reduced seminal parameters associated with environmental DDT exposure and p,p'-DDE concentrations in men in Chiapas, Mexico: a cross-sectional study.” *J Androl*, Vol.27, pp. 16-27
- Durmaz E, Asçı A, Erkekoglu P, Akçurin S, Gümüşel BK, Bircan I(2014). “Urinary bisphenol A levels in girls with idiopathic central precocious puberty.” *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, Vol.6, pp. 16-21
- Ehrlich S, Williams PL, Missmer SA, et al(2012). “Urinary bisphenol A concentrations and implantation failure among women undergoing in vitro fertilization.” *Environ Health Perspect*, Vol.120, pp. 978-983
- Engel A, Buhrke T, Imber F, Jessel S, Seidel A, Völkel W, Lampen A(2017). “Agonistic and antagonistic effects of phthalates and their urinary metabolites on the steroid hormone receptors ER α , ER β , and AR.” *Toxicol Lett*, Vol.277, pp. 54-63
- Franks S(1995). “Polycystic ovary syndrome.” *N Engl J Med*, Vol.333, pp. 853-861
- Frederiksen H, Sørensen K, Mouritsen A, et al(2012). “High urinary phthalate concentration associated with delayed pubarche in girls.” *Int J Androl*, Vol.35, pp. 216-226
- Fu Z, Zhao F, Chen K, Xu J, Li P, Xia D, Wu Y(2017). “Association between urinary phthalate metabolites and risk of breast cancer and uterine leiomyoma.” *Reprod Toxicol*, Vol.74, pp. 134-142
- Giwerzman A., Rylander L. & Lundberg Giwerzman Y(2007). “Influence of endocrine disruptors on human male fertility.” *Reprod Biomed Online*, vol. 15, pp. 633-642
- Guo YL, Hsu PC, Hsu CC, Lambert GH(2000). “Semen quality after prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans.” *Lancet*, Vol.356 pp. 1240-1241
- Han MS, Byun JC, Park JE, Kim JY, Chung JY, Kim JM(2011). “Bisphenol-A concentrations from leiomyoma patients by LC/MS.” *Toxicol Res*, Vol.27,

pp. 49-52

- Hart R, Doherty DA, Frederiksen H, et al(2014). "The influence of antenatal exposure to phthalates on subsequent female reproductive development in adolescence: a pilot study." *Reproduction*, Vol.147, pp. 379-390
- Haugen TB, Tefre T, Malm G, et al(2011). "Differences in serum levels of CB-153 and p,p'-DDE, and reproductive parameters between men living south and north in Norway." *Reprod Toxicol*, Vol.32, pp. 261-267
- Hauser R, Singh NP, Chen Z, Pothier L, Altshul L(2003a). "Lack of an association between environmental exposure to polychlorinated biphenyls and p,p'-DDE and DNA damage in human sperm measured using the neutral comet assay." *Hum Reprod*, Vol.18, pp. 2525-2533
- Hauser R, Chen Z, Pothier L, Ryan L, Altshul L(2003b). "The relationship between human semen parameters and environmental exposure to polychlorinated biphenyls and p,p'-DDE." *Environ Health Perspect*, Vol.111, pp. 1505-1511
- Hauser R(2006). "The environment and male fertility: recent research on emerging chemicals and semen quality." *Semin Reprod Med*, Vol.24, pp. 156-167
- Hougaard KS, Hannerz H, Feveile H, Bonde JP, Burr H(2009). "Infertility among women working in horticulture. A follow-up study in the Danish Occupational Hospitalization Register." *Fertil Steril*, Vol.91, pp. 1385-1387
- Hsu P. C. et al(2003). "Sperm changes in men exposed to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans." *JAMA*, Vol.289, pp. 2943-2944
- Hu Y, Wen S, Yuan D, Peng L, Zeng R, Yang Z, Liu Q, Xu L, Kang D(2018). "The association between the environmental endocrine disruptor bisphenol A and polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis." *Gynecol Endocrinol*, Vol.34 No.5, pp. 370-377
- Huang PC, Tsai EM, Li WF, et al(2010). "Association between phthalate exposure and glutathione S-transferase M1 polymorphism in adenomyosis, leiomyoma and endometriosis." *Hum Reprod*, Vol.25, pp. 986-994
- Huang PC, Tsai EM, Li WF, et al(2010). "Association between phthalate exposure and glutathione S-transferase M1 polymorphism in adenomyosis, leiomyoma and endometriosis." *Hum Reprod*, Vol.25, pp. 986-994
- Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, Sasaki H, Tanaka T, Tsugane S(2009). "Urinary phthalate monoesters and endometriosis in infertile Japanese women." *Sci Total Environ*, Vol.408, pp. 37-42

- Janesick A, Blumberg B(2012). "Obesogens, stem cells and the developmental programming of obesity." *Int J Androl*, Vol.35, pp. 437-448
- Jin P, Wang X, Chang F, Bai Y, Li Y, Zhou R, Chen L(2013). "Low dose bisphenol A impairs spermatogenesis by suppressing reproductive hormone production and promoting germ cell apoptosis in adult rats." *J Biomed Res*, Vol.27 No.2, pp. 135-144
- Joensen UN, Bossi R, Leffers H, Jensen AA, Skakkebaek NE, Jorgensen N(2009). "Do perfluoroalkyl compounds impair human semen quality?" *Environ Health Perspect*, Vol.117, pp. 923-927
- Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Livadas S, et al(2011). "Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): elevated serum levels of bisphenol A in women with PCOS." *J Clin Endocrinol Metab*, Vol.96, pp. E480-E484
- Kim SH, Chun S, Jang JY, Chae HD, Kim CH, Kang BM(2011). "Increased plasma levels of phthalate esters in women with advanced-stage endometriosis: a prospective case-control study." *Fertil Steril*, Vol.95, pp. 357-359
- Larsen S. B., Giwercman A., Spano M. & Bonde J. P(1999). "Seminal characteristics following exposure to pesticides among agricultural workers. Asclepios." *Scand J Work Environ Health*. Vol.25, Suppl 1, 74-78
- Lassen TH, Frederiksen H, Jensen TK, Petersen JH, Joensen UN, Main KM, Skakkebaek NE, Juul A, Jørgensen N, Andersson AM. (2014). "Urinary bisphenol A levels in young men: association with reproductive hormones and semen quality." *Environ Health Perspect*, Vol.122 No.5, pp. 478-484
- Lee SH, Kang SM, Choi MH, et al(2014). "Changes in steroid metabolism among girls with precocious puberty may not be associated with urinary levels of bisphenol A." *Reprod Toxicol*, Vol.44, pp. 1-6
- Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A(1999). "Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women." *J Clin Endocrinol Metab*, Vol.84, pp. 165-169
- Liang H, Xu W, Chen J, Shi H, Zhu J, Liu X, Wang J, Miao M, Yuan W(2017). "The Association between Exposure to Environmental Bisphenol A and Gonadotropic Hormone Levels among Men." *PLoS One*, Vol.12 No.1, p. e0169217
- Lomenick JP, Calafat AM, Melguizo Castro MS, et al(2010). "Phthalate exposure and precocious puberty in females." *J Pediatr*, Vol.156, pp. 221-225

- Ma X, Cui L, Chen L, Zhang J, Zhang X, Kang Q, Jin F, Ye Y(2021). "Parental plasma concentrations of perfluoroalkyl substances and in vitro fertilization outcomes." *Environ Pollut*, Vol.269, p.116159
- Mahalingaiah S, Missmer SA, Maity A, et al(2012). "Association of hexachlorobenzene (HCB), dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT), and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) with in vitro fertilization (IVF) outcomes." *Environ Health Perspect*, Vol.120, pp. 316-320
- Martínez-Zamora MA, Mattioli L, Parera J, et al(2015). "Increased levels of dioxin-like substances in adipose tissue in patients with deep infiltrating endometriosis." *Hum Reprod*, Vol.30, pp. 1059-1068
- Meeker J. D. et al(2004). "The relationship of urinary metabolites of carbaryl/naphthalene and chlorpyrifos with human semen quality." *Environ Health Perspect*, Vol.112, pp. 1665-1670
- Mendiola J, Jørgensen N, Andersson AM, Calafat AM, Ye X, Redmon JB, Drobnis EZ, Wang C, Sparks A, Thurston SW, Liu F, Swan SH(2010). "Are environmental levels of bisphenol a associated with reproductive function in fertile men?" *Environ Health Perspect*, Vol.118 No.9, pp. 1286-1291
- Messaros B. M. et al(2009). "Negative effects of serum p,p'-DDE on sperm parameters and modification by genetic polymorphisms." *Environ Res*, Vol.109, pp. 457-464
- Mouritsen A, Frederiksen H, Sørensen K, et al(2013). "Urinary phthalates from 168 girls and boys measured twice a year during a 5-year period: associations with adrenal androgen levels and puberty." *J Clin Endocrinol Metab.*, Vol.98, pp. 3755-3764
- Pan Y, Jing J, Dong F, Yao Q, Zhang W, Zhang H, Yao B, Dai J(2015). "Association between phthalate metabolites and biomarkers of reproductive function in 1066 Chinese men of reproductive age." *J Hazard Mater*, Vol.300, pp. 729-736
- Pan Y, Cui Q, Wang J, Sheng N, Jing J, Yao B, Dai J(2019). "Profiles of emerging and legacy per-/polyfluoroalkyl substances in matched serum and semen samples: new implications for human semen quality." *Environ Health Perspect*, Vol.127, p. 127005
- Petersen MS, Halling J, Jorgensen N, Nielsen F, Grandjean P, Jensen TK, Weihe P(2018). "Reproductive function in a population of young faroese men with elevated exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and perfluorinated alkylate substances (PFAS)." *Int J Environ Res Public Health*, Vol.15 No.9, p. 1880
- Porpora MG, Medda E, Abballe A, et al(2009). "Endometriosis and

- organochlorinated environmental pollutants: a case-control study on Italian women of reproductive age.” *Environ Health Perspect*, Vol.117, pp. 1070-1075
- Qiu LL, Wang X, Zhang XH, Zhang Z, Gu J, Liu L, Wang Y, Wang X, Wang SL.(2013). “Wang Decreased androgen receptor expression may contribute to spermatogenesis failure in rats exposed to low concentration of bisphenol A.” *Toxicol Lett*, Vol.219 No.2, pp. 116-124
- Rashidi BH, Amanlou M, Lak TB, et al(2017). “A case-control study of bisphenol A and endometrioma among subgroup of Iranian women.” *J Res Med Sci*, Vol.22, p. 7
- Richthoff J, Rylander L, Jönsson BA, et al(2003). “Serum levels of 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) in relation to markers of reproductive function in young males from the general Swedish population.” *Environ Health Perspect*, Vol.111, pp. 409-413
- Rignell-Hydbom A, Rylander L, Giwercman A, et al(2005). “Exposure to PCBs and p,p'-DDE and human sperm chromatin integrity.” *Environ Health Perspect*, Vol.113, pp. 175-179
- Rignell-Hydbom A, Rylander L, Giwercman A, Jönsson BA, Nilsson-Ehle P, Hagmar L(2004). “Exposure to CB-153 and p,p'-DDE and male reproductive function.” *Hum Reprod*, Vol.19, pp. 2066-2075
- Rozati R, Reddy PP, Reddanna P, Mujtaba R(2002). “Role of environmental estrogens in the deterioration of male factor fertility.” *Fertil Steril*, Vol.78, pp. 1187-1194
- Shen Y, Xu Q, Ren M, Feng X, Cai Y, Gao Y(2013). “Measurement of phenolic environmental estrogens in women with uterine leiomyoma.” *PLoS One*, Vol.8, p. e79838
- Song X, Tang S, Zhu H, Chen Z, Zang Z, Zhang Y, Niu X, Wang X, Yin H, Zeng F, He C(2018). “Biomonitoring PFAAs in blood and semen samples: Investigation of a potential link between PFAAs exposure and semen mobility in China.” *Environ Int*, Vol.113, pp. 50-54
- Specht IO, Toft G, Hougaard KS, Lindh CH, Lenters V, Jönsson BA, Heederik D, Giwercman A, Bonde JP (2014) Associations between serum phthalates and biomarkers of reproductive function in 589 adult men. *Environ Int* 66:146-156
- Stronati A, Manicardi GC, Cecati M, et al(2006). “Relationships between sperm DNA fragmentation, sperm apoptotic markers and serum levels of CB-153 and p,p'-DDE in European and Inuit populations.” *Reproduction*, Vol.132, pp. 949-958

- Swan S. H. et al(2003). "Semen quality in relation to biomarkers of pesticide exposure." *Environ Health Perspect*, Vol.111, pp. 1478-1484
- Thonneau P. et al(1999). "Effects of pesticide exposure on time to pregnancy: results of a multicenter study in France and Denmark. ASCLEPIOS Study Group." *Am J Epidemiol*, Vol.150, pp. 157-163
- Thurston SW, Mendiola J, Bellamy AR, Levine H, Wang C, Sparks A, Redmon JB, Drobnis EZ, Swan SH(2016). "Phthalate exposure and sperm quality in fertile US men." *Andrology*, Vol.4, pp. 632-638
- Toft G, Rignell-Hydbom A, Tyrkiel E, et al(2006). "Semen quality and exposure to persistent organochlorine pollutants." *Epidemiology*, Vol.17, pp. 450-458
- Trabert B, De Roos AJ, Schwartz SM, et al(2010). "Non-dioxin-like polychlorinated biphenyls and risk of endometriosis." *Environ Health Perspect*, Vol.118, pp. 1280-1285
- Tranfo G, Caporossi L, Paci E, et al(2012). "Urinary phthalate monoesters concentration in couples with infertility problems." *Toxicol Lett*, Vol.213, pp. 15-20
- Uldbjerg CS, Koch T, Lim YH, et al(2022). "Prenatal and postnatal exposures to endocrine disrupting chemicals and timing of pubertal onset in girls and boys: a systematic review and meta-analysis." *Hum Reprod Update*, Vol.28 No.5, pp. 687-716
- Upton K, De Roos AJ, Thompson ML, et al(2013). "Organochlorine pesticides and risk of endometriosis: findings from a population-based case-control study." *Environ Health Persp*, Vol.121, pp. 1319-1324
- Upton K, De Roos AJ, Thompson ML, et al(2013a). "Organochlorine pesticides and risk of endometriosis: findings from a population-based case-control study." *Environ Health Perspect*, Vol.121, pp. 1319-1324
- Upton K, Sathyanarayana S, De Roos AJ, et al(2013b). "Phthalates and risk of endometriosis." *Environ Res*, Vol.126, pp. 91-97
- Vested A, Giwercman A, Bonde JP, Toft G(2014), "Persistent organic pollutants and male reproductive health." *Asian J Androl*, Vol.16, pp. 71-80
- Vested A, Ramlau-Hansen CH, Olsen SF, Bonde JP, Kristensen SL, Halldorsson TI, Becher G, Haug LS, Ernst EH, Toft G(2013), "Associations of in utero exposure to perfluorinated alkyl acids with human semen quality and reproductive hormones in adult men." *Environ Health Perspect*, Vol.121, p. 453-458
- Vichi S, Medda E, Ingelido AM, et al(2012). "Glutathione transferase polymorphisms and risk of endometriosis associated with polychlorinated

- biphenyls exposure in Italian women: a gene-environment interaction." *Fertil Steril*, vol.97, pp. 143-1151
- Walker C, Garza S, Papadopoulos V, Culty M(2021). "Impact of endocrine-disrupting chemicals on steroidogenesis and consequences on testicular function." *Mol Cell Endocrinol*, Vol.527, p. 111215
- Wang C, Yang L, Wang S, Zhang Z, Yu Y, Wang M, Cromie M, Gao W, Wang SL(2016). "The classic EDCs, phthalate esters and organochlorines, in relation to abnormal sperm quality: a systematic review with meta-analysis." *Sci Rep*, Vol.25 No.6, p. 19982
- Wang L, Zaixing Wu, Gong M, Ying Xu, Zhang Y(2020a). "Non-dietary exposure to phthalates for pre-school children in kindergarten in Beijing, China." *Build Environ*, Vol.167, p. 106438
- Wang B, Qin X, Xiao N, Yao Y, Duan Y, Cui X, Zhang S, Luo H, Sun H(2020b). "Phthalate exposure and sperm quality in infertile male population from Tianjin, China: associations and potential mediation by reproductive hormones." *Sci Total Environ*, Vol.744, p. 140673
- Wang W, Hong X, Zhao F, Wu J, Wang B(2023a). "The effects of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances on female fertility: A systematic review and meta-analysis." *Environ Res*, Vol.216 No.3, p. 114718
- Wang H, He H, Wei Y, Gao X, Zhang T, Zhai J(2023b). "Do phthalates and their metabolites cause poor semen quality? A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies on risk of decline in sperm quality." *Environ Sci Pollut Res Int*, Vol.30 No.12, pp. 34214-34228
- Wang H, Wei K, Wu Z, Liu F, Wang D, Peng X, Liu Y, Xu J, Jiang A, Zhang Y(2023c). "Association between per- and polyfluoroalkyl substances and semen quality." *Environ Sci Pollut Res Int*, Vol.30 No.10, pp. 27884-27894
- Wen X, Xiong Y, Qu X, Jin L, Zhou C, Zhang M, Zhang Y(2019.). "The risk of endometriosis after exposure to endocrine-disrupting chemicals: a meta-analysis of 30 epidemiology studies." *Gynecol Endocrinol*, Vol.35 No.8, pp. 645-650
- Wen Y, Liu SD, Lei X, Ling YS, Luo Y, Liu Q(2015). "Association of PAEs with Precocious Puberty in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis." *International journal of environmental research and public health*, Vol.12 No.12, pp. 15254-15268
- Weuve J, Hauser R, Calafat AM, Missmer SA, Wise LA(2010). "Association of exposure to phthalates with endometriosis and uterine leiomyomata: findings from NHANES, 1999-2004." *Environ Health Perspect*, Vol.118, pp. 825-832

- Weuve J, Hauser R, Calafat AM, Missmer SA, Wise LA(2010). "Association of exposure to phthalates with endometriosis and uterine leiomyomata: findings from NHANES, 1999-2004." Environ Health Perspect, Vol.118, pp. 825-832
- Wolff MS, Britton JA, Boguski L, et al(2008). "Environmental exposures and puberty in inner-city girls." Environ Res, Vol.107, pp. 393-400
- Wolff MS, Teitelbaum SL, McGovern K, et al(2014). "Phthalate exposure and pubertal development in a longitudinal study of US girls." Hum Reprod, Vol.29, pp. 1558-1566
- Wolff MS, Teitelbaum SL, Pinney SM, et al(2010). "Investigation of relationships between urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols and pubertal stages in girls." Environ Health Perspect, Vol.118, pp. 1039-1046
- Zhou F, Zhang L, Liu A, et al(2013). "Measurement of phenolic environmental estrogens in human urine samples by HPLC-MS/MS and primary discussion the possible linkage with uterine leiomyoma." J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, Vol.938, pp. 80-85



05 내분비교란물질과 내분비계 암

가. 유방암

1) 비스페놀 A(BPA)

실험실 연구 결과에서 BPA의 노출이 유방암의 발병과 진행에 연관이 있다는 연구가 보고되었으나(Segovia-Mendoza et al., 2020), 역학 연구는 아직 제한적이며, 유의한 연관성이 보고되지 않고 있다. 국내의 한 연구에서는 유방암과 대조군 사이에 혈중 BPA 수치의 유의한 차이는 관찰되지 않았으며(Yang et al., 2009), 미국 NHANES 참여자 2,145명을 대상으로 수행된 연구에서도 BPA와 유방암 사이의 연관성이 관찰되지 않았다(Morgan et al., 2017). 유방암 환자 711명과 대조군 598명을 분석한 미국의 다른 연구에서 역시 BPA와 유방암 발생의 위험과 유의한 연관성이 확인되지 않았으며, 유방암 환자의 사망과 연관성도 관찰되지 않았다(Parada et al., 2019). 폴란드의 다른 연구에서도 BPA는 유방암의 위험을 유의하게 증가시키지 않았다(Trabert et al., 2014). 5개의 연구를 이용한 최근의 메타분석에서도 유의한 연관성이 관찰되지 않았다(Liu et al., 2021).

2) 프탈레이트

프탈레이트와 유방암 사이의 연관성에 대한 연구는 제한적이며, 일부 보고되고 있지만 연구 간 결론이 일치하지 않아 연관성에 대한 일반적인 합의는 이루어지지 않았다. 알래스카의 사례 대조 연구에서는 MEHP가 유방암과 관련이 있는 것으로 보고되었다(Holmes et al., 2014). 또 다른 연구에서는 소변 내 MEP 농도와 유방암 위험 증가 사이의 상관관계가 관찰된 반면, MBzP와 MCPP는 유방암 발생의 감소와 관련이 있는 것으로 보고되었다(Lopez-Carrillo et al., 2010). 그러나 미국 NHANES 참여자 2,501명을 대상으로 한 연구에서는 프탈레이트와 유방암 사이에 유의한 연관성은 관찰되지 않았다(Morgan et al., 2017). 4건의 연구를 이용한 메타분석에서는 DEHP와 유방암 발생의 유의한 관계가 관찰되었으며, MBP/MiBP는 유방암의 위험 감소와 연관이 있었다(Fu et al., 2017). 6개의 연구를 이용하여 각각의 프탈레이트 대사체의 위험비를 추정한 또 다른 메타분석에서는 MEP, MEHHP, MEHP, MEOHP, MCPP는 유방암의 발생과 유의한 연관성이 관찰되지 않았으며, MBP는 유의하지는 않지만 유방암의 발생을 감소시키는 경향을 보였고, MBzP와 MiBP는 유의하게 유방암의 발생 감소와 연관이 있었다(Liu et al., 2021). 이는 MBzP가 PPAR- γ 를 활성화를 통해 지방 세포 분화, 지질 축적 및 유방암 세포의 성장 감소와 연관이 있을 수 있으며, ADAM33 발현 조절을 통하여 유방암 발생 위험을 감소시킬 것으로 추정된다(Hurst et al., 2003, Mueller et al., 1998, Elstner et al., 1998, Yang et al., 2018).

3) 폴리염화비페닐(PCB)

유방암 위험과 총 PCB의 관계를 조사하기 위해 많은 역학 연구가 수행되었다. 일부 연구에서는 유방암 위험이 증가한다고 보고했지만(Cohn et al., 2012, Recio-Vega et al., 2011), 대부분의 결과는 연관성이 명확하지 않은 것으로 나타났다(Gatto et al., 2007, Holmes et al., 2014, Itoh et al., 2009). 그러나 PCB 동족체의 생화학적 및 독성 영향의 특성은 주로 구조에 의해 결정되며, 서로 다른 PCB 동족체는 때때로 상충되는 작용을 할 수 있다. 일부 PCB 동족체는 에스트로겐 작용제로 작용하는 반면, 다른 일부는 항에스트로겐 작용을 할 수 있다(Lasserre et al., 2009, Lind et al., 1999, Qian et al., 2015, Zhang et al., 2014). 따라서 총 PCB와 유방암 사이의 관계는 개별 PCB 동족체와 유방암 사이의 실제 관계를 반영하지 않을 가능성이 있다(Wolff et al., 1995). 16개의 연구를 이용하여 9개의 PCB 동족체의 영향을 규명한 메타분석에서는 다이옥신 유사 PCB 동족체의 경우 유의한 연관성을 보이지 않았으며, PCB 99, PCB 183, PCB 187에서 유의하게 유방암의 위험을 증가시켰다(Leng et al., 2016). 이는 cytochrome P450 enzyme의 CYP2B family의 유도로 인한 것으로 추정된다. 또 다른 25개의 연구를 이용한 메타분석에서 에스트로겐 작용을 하는 PCB 계열(PCB 44, 49, 52, 101, 174, 177, 187, 201)은 유방암과 유의한 연관성이 없었으며, 다이옥신 유사 PCB 계열(PCB 66, 74, 77, 105, 118, 126, 128, 138, 156, 167, 169, 170) 및 CYP1A, CYP2B 유도 작용을 가진 PCB 계열(PCB 99, 153, 180, 183, 196, 203)은 유방암 위험을 증가시켰다(Zhang et al., 2015).

나. 자궁내막암과 난소암

내분비교란물질과 자궁내막암 및 난소암에 대한 역학 연구는 제한적이다. 대규모의 다국적 코호트에서는 다이옥신의 직업적 노출이 자궁내막암의 위험을 증가시킨다고 보고한 바 있으며, 미국의 대규모 코호트 역시 살충제에 직업적으로 노출된 여성의 난소암 발생률이 높았다(Gore et al., 2015). 또한 미국의 듀폰 테플론 공장 근처에 거주하는 주민들의 난소암 발병률은 높은 PFOA 수치와 연관이 있었다(Gore et al., 2015).

다. 고환암

내분비교란물질이 고환암 위험에 미치는 영향에 대해서는 아직 합의된 바가 없다. 스웨덴에서 시행된 사례 대조군 연구에서는 고환암 환자의 어머니에게서 측정된 PCB의 합계, HCB, 트랜스 노나클로르단, 시스 노나클로르단, PBDE이 유의하게 고환암의 위험과 연관이 있었다(Hardell et al., 2004, Hardell et al., 2006, Hardell et al., 2015). 이 연구에서 DDE와 p,p'-DDE는 유의한 연관성을 보이지 않았다(Hardell et al., 2006). 하지만 미국의 또 다른 연구에서 p,p'-DDE는 고환암과 유의한 연관성이 있었으며, 트랜스 노나클로르단 및 시스 노나클로르단 역시 유의한 연관성을 보였다(McGlynn et al., 2008). 10개의 연구를 이용한 최근의 메타분석에서는 산모의 내분비교란물질 복합노출이 남성 자손의 고환암 발생 위험과 유의한 연관성이 있다고 보고하였다(Bräuner et al., 2021). 세부적으로는 유기염소(p,p'-DDE, p,p-DDT, HCB, 클로르단, HCCT, MC6 등) 및 유기할로젠그룹(PCB, PBDE)에서 유의한 결과를 보고하였다(Bräuner et al., 2021).

라. 전립선암

내분비 교란물질과 전립선암의 연관성은 연구간 일관된 결과가 보고되고 있지 않았다. 90,688명의 전립선암 환자가 포함된 168개의 연구에 대한 메타분석에서는 살충제의 직업적 노출이 유의하게 전립선암의 위험과 연관이 있음을 보고하였다(Krstev et al., 2019). 세부 분석에서는 OCP가 유의한 연관성이 있었으나, 유기인계 물질은 유의한 연관성이 관찰되지 않았다. 또한 6,932명에 대한 8개의 연구를 이용한 메타분석에서 역시 전체 잔류성유기오염물질(PCB, p,p'DDE, OCP, 트랜스-노나클로르단)이 유의하게 전립선암의 위험을 증가시켰고, 물질별로는 PCB와 트랜스-노나클로르단이 유의한 결과를 보였다(Lim et al., 2015). 반면 2,989명이 포함된 7개의 연구를 이용한 또 다른 메타분석에서 PCB는 유의한 연관성을 보이지 않았으나, PCB 44, PCB 52, PCB 101은 전립선암의 위험 감소와 유의한 연관성을 보였다(Pourhassan et al., 2022). 하지만 Wolff(1997)등의 기준으로 PCB 동족체를 분류한 세부 분석에서는 유의한 결과를 보이는 그룹은 없었다. 또한 10개의 연구를 이용한 메타분석에서 역시 OCP는 전립선암과 유의한 연관이 관찰되지 않았다(Lewis-Mikhael et al., 2015).



<참고문헌>

- Bräuner EV, Lim YH, Koch T, Uldbjerg CS, Gregersen LS, Pedersen MK, Frederiksen H, Petersen JH, Coull BA, Andersson AM, Hickey M, Skakkebaek NE, Hauser R, Juul A(2021). "Endocrine Disrupting Chemicals and Risk of Testicular Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis." *J Clin Endocrinol Metab*, Vol.106 No.12, pp. e4834-e4860
- Cohn BA, Terry MB, Plumb M, Cirillo PM(2012). "Exposure to polychlorinated biphenyl (PCB) congeners measured shortly after giving birth and subsequent risk of maternal breast cancer before age 50." *Breast Cancer Res Treat*, Vol.136 No.1, pp. 267-275
- Elstner E., Muller C., Koshizuka K., Williamson E.A., Park D., Asou H., Shintaku P., Said J.W., Heber D., Koeffler H.P(1998). "Ligands for peroxisome proliferator-activated receptor γ and retinoic acid receptor inhibit growth and induce apoptosis of human breast cancer cells in vitro and in BNX mice." *Proc Natl Acad Sci USA*, Vol.95, pp. 8806-8811
- Fu Z, Zhao F, Chen K, Xu J, Li P, Xia D, et al(2017). "Association between urinary phthalate metabolites and risk of breast cancer and uterine leiomyoma." *Reproductive toxicology*, Vol74, pp. 134-42
- Gatto NM, Longnecker MP, Press MF, Sullivan-Halley J, McKean-Cowdin R, Bernstein L(2007). "Serum organochlorines and breast cancer: a case-control study among African-American women." *Cancer Causes Control*, Vol.18 No.1, pp. 29-39
- Gore, A. C., Chappell, V. A., Fenton, S. E., Flaws, J. A., Nadal, A., Prins, G. S., Toppari, J. & Zoeller, R. T.(2015). "EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals", *Endocrine Reviews*, Vol.36, pp. E1-E150.
- Hardell L, Bavel B, Lindström G, Eriksson M, Carlberg M(2006). "In utero exposure to persistent organic pollutants in relation to testicular cancer risk." *Int J Androl*, Vol.29 No.1, pp. 228-34
- Hardell L, van Bavel B, Lindström G, Carlberg M, Dreifaldt AC, Wijkström H, Starkhammar H, Eriksson M, Hallquist A, Kolmert T(2015). "Increased concentrations of polychlorinated biphenyls, hexachlorobenzene, and chlordanes in mothers of men with testicular cancer." *Environ Health Perspect*, Vol.111 No.7, pp. 930-4
- Hardell L, Van Bavel B, Lindström G, Carlberg M, Eriksson M, Dreifaldt AC,

- Wijkström H, Starkhammar H, Hallquist A, Kolmert T(2004). "Concentrations of polychlorinated biphenyls in blood and the risk for testicular cancer." *Int J Androl*, Vol.27 No.5, pp.282-90
- Holmes A.K., Koller K.R., Kieszak S.M., Sjodin A., Calafat A.M., Sacco F.D., Varner D.W., Lanier A.P., Rubin C.H(2014). "Case-control study of breast cancer and exposure to synthetic environmental chemicals among Alaska Native women." *Int. J. Circumpolar Health*, Vol.73, p. 25760
- Holmes AK, Koller KR, Kieszak SM, Sjodin A, Calafat AM, Sacco FD, Varner DW, Lanier AP, Rubin CH(2014). "Case-control study of breast cancer and exposure to synthetic environmental chemicals among Alaska Native women." *Int J Circumpolar Health*. Vol.73 No.1, p. 25760
- Hurst C.H., Waxman D.J(2003). "Activation of PPARalpha and PPARgamma by environmental phthalate monoesters." *Toxicol Sci*, Vol.74, pp. 297-308
- Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Tsugane S(2009). "Serum organochlorines and breast cancer risk in Japanese women: a case-control study." *Cancer Causes Control*, Vol.20 No.5, pp. 567-80
- Krstev S, Knutsson A(2019). "Occupational Risk Factors for Prostate Cancer: A Meta-analysis." *J Cancer Prev*. Vol.24 No.2, pp.91-111.
- Lasserre JP, Fack F, Revets D, Planchon S, Renaut J, Hoffmann L, Gutleb AC, Muller CP, Bohn T(2009). "Effects of the endocrine disruptors atrazine and PCB 153 on the protein expression of MCF-7 human cells." *J Proteome Res*, Vol.8 No.12, pp. 5485-96
- Leng L, Li J, Luo XM, Kim JY, Li YM, Guo XM, Chen X, Yang QY, Li G, Tang NJ(2016). "Polychlorinated biphenyls and breast cancer: A congener-specific meta-analysis." *Environ Int*, Vol.88, pp. 133-141
- Lewis-Mikhael AM, Olmedo-Requena R, Martínez-Ruiz V, Bueno-Cavanillas A, Jiménez-Moleón JJ(2015). "Organochlorine pesticides and prostate cancer, Is there an association? A meta-analysis of epidemiological evidence." *Cancer Causes Control*. Vol.26 No.10, pp.1375-92.
- Lim JE, Park SH, Jee SH, Park H(2015). "Body concentrations of persistent organic pollutants and prostate cancer: a meta-analysis." *Environ Sci Pollut Res Int*. Vol.22 No.15, pp. 11275-84.
- Lind PM, Eriksen EF, Sahlin L, Edlund M, Orberg J(1999). "Effects of the antiestrogenic environmental pollutant 3,3',4,4', 5-pentachlorobiphenyl (PCB #126) in rat bone and uterus: diverging effects in ovariectomized and intact animals." *Toxicol Appl Pharmacol*, Vol.154 No.3, pp. 236-44
- Liu G, Cai W, Liu H, Jiang H, Bi Y, Wang H(2021). "The Association of

- Bisphenol A and Phthalates with Risk of Breast Cancer: A Meta-Analysis.” *Int J Environ Res Public Health*, Vol.18 No.5, p. 2375
- Lopez-Carrillo L., Hernandez-Ramirez R.U., Calafat A.M., Torres-Sanchez L., Galvan-Portillo M., Needham L.L., Ruiz-Ramos R., Cebrian M.E(2010). “Exposure to phthalates and breast cancer risk in northern Mexico. *Environ. Health Perspect*, Vol.118, p. 539-544
- McGlynn KA, Quraishi SM, Graubard BI, Weber JP, Rubertone MV, Erickson RL(2008). “Persistent organochlorine pesticides and risk of testicular germ cell tumors.” *J Natl Cancer Inst*, Vol.100 No.9, pp. 663-71
- Morgan M., Deoraj A., Felty Q., Roy D(2017). “Environmental estrogen-like endocrine disrupting chemicals and breast cancer.” *Mol. Cell. Endocrinol*, Vol.457, pp. 89-102
- Mueller E., Sarraf P., Tontonoz P., Evans R.M., Martin K.J., Zhang M., Fletcher C., Singer S., Spiegelman B.M(1998). “Terminal Differentiation of Human Breast Cancer through PPAR γ ” *Mol Cell*, Vol.1, pp.465-470
- Parada H Jr, Gammon MD, Ettore HL, Chen J, Calafat AM, Neugut AI, Santella RM, Wolff MS, Teitelbaum SL(2019). “Urinary concentrations of environmental phenols and their associations with breast cancer incidence and mortality following breast cancer.” *Environ Int*, vol.130, p. 104890
- Pourhassan B, Pourbabaki R, Omid F, Kalantary S, Beigzadeh Z(2022). “Meta-Analysis of Body Concentration of Polychlorinated Biphenyls and Prostate Cancer.” *Toxicol Ind Health*. Vol.38 No.11, pp.757-772
- Qian Y, Zhang S, Guo W, Ma J, Chen Y, Wang L, Zhao M, Liu S(2015). “Polychlorinated biphenyls (PCBs) inhibit hepcidin expression through an estrogen-like effect associated with disordered systemic iron homeostasis.” *Chem Res Toxicol*, Vol.28 No.4, pp. 629-40
- Recio-Vega R, Velazco-Rodriguez V, Ocampo-Gómez G, Hernandez-Gonzalez S, Ruiz-Flores P, Lopez-Marquez F(2011). “Serum levels of polychlorinated biphenyls in Mexican women and breast cancer risk.” *J Appl Toxicol*, Vol.31 No.3, pp. 270-8
- Segovia-Mendoza M., Gómez De León C.T., García-Becerra R., Ambrosio J., Nava-Castro K.E., Morales-Montor J(2020). “The chemical environmental pollutants BPA and BPS induce alterations of the proteomic profile of different phenotypes of human breast cancer cells: A proposed interactome.” *Environ Res*, Vol.191, p. 109960
- Trabert B, Falk RT, Figueroa JD, Graubard BI, Garcia-Closas M, Lissowska J, Peplonska B, Fox SD, Brinton LA(2014). “Urinary bisphenol A-glucuronide

- and postmenopausal breast cancer in Poland.” *Cancer Causes Control*, Vol.25 No.12, pp. 1587-1593
- Wolff MS, Camann D, Gammon M, et al. (1997) “Proposed PCB congener groupings for epidemiological studies.” *Environmental Health Perspectives* Vol.105, pp. 13-14.
- Wolff MS, Toniolo PG(1995). “Environmental organochlorine exposure as a potential etiologic factor in breast cancer.” *Environ Health Perspect*, Vol.103 Suppl 7(Suppl 7), pp. 141-5
- Yang M, Ryu JH, Jeon R, Kang D, Yoo KY(2009). “Effects of bisphenol A on breast cancer and its risk factors. *Arch Toxicol*.” Vol.83 No.3, pp. 281-285
- Yang P.J., Hou M.F., Tsai E.M., Liang S.S., Chiu C.C., Ou-Yang F., Kan J.Y., Peng C.Y., Wang T.N(2018). “Breast cancer is associated with methylation and expression of the a disintegrin and metalloproteinase domain 33 (ADAM33) gene affected by endocrinedisrupting chemicals.” *Oncol Rep*, Vol.40, pp. 2766-2777
- Zhang J, Huang Y, Wang X, Lin K, Wu K(2015). “Environmental Polychlorinated Biphenyl Exposure and Breast Cancer Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies.” *PLoS One*, Vol.10 No.11, p. e0142513
- Zhang Q, Lu M, Wang C, Du J, Zhou P, Zhao M(2014). “Characterization of estrogen receptor α activities in polychlorinated biphenyls by in vitro dual-luciferase reporter gene assay.” *Environ Pollut*, Vol.189, pp. 169-75



06 내분비교란물질과 임신 및 출산

...

가. 조산

1) 프탈레이트

조산과 관련된 태아기 프탈레이트 노출에 대한 이전의 역학 연구는 제한적이고 일관된 결과를 보이지 않았다. 미국의 283명의 여성을 대상으로 한 임신 코호트 연구에서 MEHP 및 MEOHP는 41주 이후 분만 확률을 높이고 조산 확률을 낮추는 결과를 보고하였다(Adibi et al., 2009). 반면, 멕시코의 대규모 출산 코호트 연구에서는 소변 내 MBP 및 MBzP 수치가 조산의 위험과 유의한 연관성이 있었다(Meeker et al., 2009). 아프리카계 미국인 또는 도미니카 여성 311명을 대상으로 한 연구에서 역시 소변 내 MEHP 농도가 가장 높은 사분위수 농도와 가장 낮은 사분위수 농도를 가진 여성의 임신 기간이 더 짧은 것으로 보고되었으며(Whyatt et al., 2009), 미국의 또 다른 사례 대조 연구에서는 역시 MEHP, MECPP, 총 DEHP 대사체가 조산 확률 증가와 관련이 있었다(Ferguson et al., 2014). 1,090명의 여성을 대상으로 한 PROTECT 출산 코호트에서는 DBP, DIBP가 조산의 위험과 관련이 있다고 보고 하였으며(Ferguson et al., 2019), 중국의 한 연구에서 산모의 DEHP, BBP, DEP 노출과 재태 연령의 감소 사이에 유의미한 연관성이 보고되었다(Huang et al., 2014). 최근 9개의 연구를 이용한 메타분석에서는 프탈레이트 노출이 조산과 유의미한 관련이 있는 것으로 나타났으며, 물질별로는 MEP, MECPP, MBzP, DEHP의 노출이 조산과 유의미한 관련이 있었다(Wu et al., 2022a). 7개의 전향적 연구에 대한 메타분석에서 역시 DEHP가 조산과 유의한 연관성이 있음을 보고하였으나(Wang et al., 2022), 또 다른 메타분석에서는 프탈레이트와 조산 사이에 유의한 결과를 확인하지 못하였다(Zhong et al., 2021).

2) 과불화화합물

과불화화합물과 조산 사이의 연관성에 대한 연구는 점점 더 많이 보고되고 있지만, 연구 간 결론이 일치하지 않아 연관성에 대한 일반적인 합의는 이루어지지 않았다. 일부 연구에서는 과불화화합물 노출과 조산의 연관성을 보고하였다. 미국 433명의 임신부를 대상으로 수행된 연구에서는 PFNA가 조산의 위험을 유의하게 증가시켰음을 보고하였다(Gardener et al., 2021). 중국의 한 출생 코호트에서는 PFOS와 그 대체제인 6:2 Cl-PFESA의 모체 혈청 농도가 높을수록 조산과 유의미한 관련이 있었다(Chu et al., 2020). 3,535명의 산모와 영아 쌍이 포함된 Danish National Birth Cohort에서는 PFOA 및 PFOS 노출이 높은 사분위수에서는 조산 위험이 거의 2배 증가하는 것으로 보고되었다(Meng et al., 2018). 미국의 한 출생 코호트에서 역시 높은 사분위수에서 PFOS와 PFNA가 조산의 위험과 유의한 연관성이 있음을 보고하였다(Sagiv et al., 2018). 반면 다른 연구에서는 혈청 내 PFOA, PFOS 및 PFHxS의 농도를 조사한 결과 이러한 과불화화합물 노출이 임신 기간에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않는 것으로 보고하였다(Hamm et al., 2010). 10개의 조산 관련 연구를 이용한 최근의 메타분석에서는 임신 중 PFOS 노출이 조산 위험 증가와 선형적 연관성이 있는 것으로

보고하였다. PFOA 노출은 조산 위험과 역 U자형 연관성을 보였다(Gao et al., 2021). 16개의 연구를 이용한 또 다른 메타분석에서 역시 PFOS 노출이 조산의 위험과 연관성이 있음을 보고하였다(Deji et al., 2021).

나. 유산

1) 프탈레이트

프탈레이트 노출과 자연 유산 사이의 연관성에 대한 증거가 점점 더 많아지고 있지만, 그 결과는 일관되지 않았으며, 연관성에 대한 합의에 도달하지 못하였다. 중국의 한 소규모 연구에서는 원인 불명의 재발성 유산을 경험한 여성의 소변에서 MEHP와 MiBP의 수치가 더 높다는 사실을 보고하였다(Peng et al., 2016). 미국에서 보조생식술을 받은 임신부 256명에 대한 전향적 연구에서는 소변 내 DEHP 대사산물의 수치가 높을수록 유산의 위험이 유의하게 증가하였음을 보고하였다(Messerlian et al., 2016). 또 다른 한 사례-대조군 연구에 따르면 유산을 한 여성에서 DEHP와 DMP의 수치가 유의하게 높게 측정되었다(Yi et al., 2016). 대만의 재발성 유산환자를 대상으로 수행된 사례-대조군 연구에서는 DEHP 대사산물의 합과 유산은 유의한 결과는 관찰되지 않았으나, DBP 대사산물의 합에 대해서는 유의한 연관성을 보고하였다(Liao et al., 2018). 이와는 대조적으로 중국의 보조 생식술을 받은 여성 663명을 대상으로 수행된 한 연구에서는 요중 프탈레이트 수치가 유산 발생과 연관성이 없음을 보고하였다(Deng et al., 2020). 4,713명이 참여한 8건의 연구를 이용한 최근 메타분석에서는 MBP, MEHP, MEHHP, MEOHP 및 DEHP 총합과 유산의 위험이 연관이 있음을 보고하였다(Zhang et al., 2020).

2) 과불화화합물

과불화화합물과 유산 사이의 연관성에 대한 연구는 일부 보고되고 있지만, 연구 간 결론이 일치하지 않아 연관성에 대한 일반적인 합의는 이루어지지 않았다. Danish National Birth Cohort에서는 임신 중 PFOA 및 PFHpS 노출 수준이 높을수록 유산 위험이 증가한다는 사실을 보고하였다(Liew et al., 2020). 덴마크의 또 다른 코호트 연구에서도 임신 중 PFNA 및 PFDA에 노출된 최상위 삼분위수가 최하위 삼분위수에 비해 유산 발생 위험이 높음을 보고하였다(Jensen et al., 2015). 하지만 6건의 연구를 이용한 메타분석에서는 과불화화합물과 유산 사이에는 유의미한 연관성이 발견되지 않았다(Deji et al., 2021).

다. 전자간증/임신성 고혈압

1) 프탈레이트

임신성 고혈압 질환에 대한 프탈레이트의 영향에 대한 연구는 제한적이다. 프랑스의 604명의 임신부가 참여한 코호트 연구에서는 MBP와 MEP의 노출이 임신성 고혈압 발생의 위험 증가와 유의한 연관성이 있음을 보고하였다(Soomro et al., 2021). 중국의 한 연구에서는 MiBP가 남성 자녀를 둔 임신부의 혈압 상승과 MiBP가 연관성이 있음을 보고하였다(Han et al., 2020). 미국의 전향적 임신부 코호트 참여자 668명을

대상으로 한 연구에서는 임신 1기 MEP 및 MCP, 임신 3기 MiBP의 수치와 임신성 고혈압 발생 위험이 유의한 연관성이 있음을 보고하였으며, 임신 1기 MBP, MEP, DEHP 대사산물의 합계는 각각 임신 기간 동안 수축기 혈압 증가와 관련이 있었다(Bedell et al., 2020). 전향적 출산 코호트에 참여한 저위험 임신부 369명에 대한 분석에서는 임신 초·중기 MBzP 노출이 이완기 혈압의 증가 및 임신성 고혈압 발생 위험의 증가와 관련이 있었다(Werner et al., 2015). 또 다른 전향적 코호트 연구에서는 임신 첫 주에 MEP에 노출이 전자간증 발병 위험 증가와 관련이 있음을 보고하였다(Cantonwine et al., 2016). 한편 1,396명이 참여한 전향적 코호트 연구에서는 프탈레이트 대사체 수치와 임신성 고혈압 장애 사이의 연관성은 관찰되지 않았다(Philips et al., 2019). 4개의 연구를 이용한 최근의 메타분석은 MEP는 임신성 고혈압의 위험과 유의한 연관성이 있었으나 DEHP, MBzP, MCP에서는 연관성이 없다는 결과를 보고하였다(Hirke et al., 2023).

2) 과불화화합물

최근 몇 년 동안 과불화화합물 노출과 임신성 고혈압 질환의 위험의 연관성에 대한 역학 연구가 늘어나고 있다. 많은 연구가 과불화화합물과 임신성 고혈압 질환의 연관성에 대한 유의한 결과를 제시하고 있으나, 아직 관련 연구들 사이에서 일관된 결론에 도달하지 못했다. 스웨덴의 1,773명을 대상으로 수행된 연구에 따르면, PFOS 및 PFNA 노출이 두 배로 증가하면 자간전증 위험이 각각 약 38~53% 유의하게 증가하였다(Wikström et al., 2019). 미국의 출생 코호트 연구에서는 PFDA 및 PFOS가 임신 후기 전자간증의 위험과 유의한 연관성이 있었다(Bommarito et al., 2021). 중국의 한 연구에서는 PFBS가 유의하게 전자간증의 위험과 관련이 있었으며(Huang et al., 2019), 미국의 다른 역학 연구에 따르면 5,262명의 임신부 자료를 분석한 결과 PFOS는 자간전증의 위험과 유의한 연관성이 있었다(Stein et al., 2009). 반면, 1,436명이 포함된 덴마크의 Odense Child Cohort에서는 과불화화합물 노출과 전자간증 및 임신성 고혈압 사이에 명확한 연관성은 발견되지 않았다(Birukov et al., 2021). 중국의 3,220명이 포함된 대규모의 전향적 코호트에서도 역시 임신 초기의 모체 혈장 과불화화합물 농도는 전자간증 및 임신성 고혈압과 관련이 없었다(Huo et al., 2020). 14개의 연구를 이용한 최근의 메타분석에서는 PFOA, PFOS, PFNA가 전자간증 위험의 증가와 관련이 있었고, PFOA, PFHxS, MEP는 임신성 고혈압과 관련이 있었다(Hirke et al., 2023). 15개의 연구를 이용한 다른 메타분석에서도 PFOA, PFOS, PFHxS는 전자간증의 위험과 유의한 연관성이 있었으며, PFOS는 임신성 고혈압 질환과 관련이 있었다(Hu et al., 2023).

라. 출생체중

1) 비스페놀

일부 연구에서 태아기 페놀의 태아 발달의 연관성을 제시했지만, 이러한 결과는 드물고 일관성이 없다. 산전 BPA 노출이 출생체중에 미치는 영향에 대한 역학 연구는 역시 아직 제한적이며 그 결과가 일관되지 않았다. 국내의 산모와 어린이를 대상으로 한 다기관 출생 코호트 연구에서는 산전 BPA 노출은 특히 남자 신생아의 출생체중 및 신체길이 증가와 관련이 있는 것으로 나타났다(Lee et al., 2014). 반면 네덜란드에서 진행된 Generation R 연구에서는 태아기 BPA 노출이 태아의 체중 및 머리둘레 감소와 관련이 있었다(Snijder

et al., 2013). 대만의 임신부 96명을 대상으로 한 출산 코호트 연구에서는 산모의 BPA 수치가 높을수록 남자 신생아의 저체중아 위험이 증가한다고 보고하였다(Chou et al., 2011). 미국의 산모-영아 200쌍을 대상으로 한 연구에서는 저체중 출생아의 태반 BPA 농도가 정상 체중 출생아에 비해 유의하게 높았다고 보고하였다(Troisi et al., 2014). 반면 일부 연구에서는 산모의 BPA 농도와 출생체중 사이에 U자형 관계를 보고하였으며(Philippat et al., 2012), 여러 연구에서 BPA와 출생체중과의 연관성이 없었음을 보고하였다(Padmanabhan et al., 2008, Tang et al., 2013, Casas et al., 2016, Smarr et al., 2015, Philippat et al., 2014). 8개의 연구를 이용한 메타분석에 따르면, 산전 BPA 노출과 출생 후 체중의 연관성은 통계적으로 관련이 없는 것으로 나타났다(Hu et al., 2018). 또한 9개의 연구를 이용한 최근의 메타분석에서도 유의성은 관찰되지 않았다(Zhong et al., 2020). Triclosan과 출생체중에 대한 역학 연구 역시 보고되고 있다. 404명의 여성으로 구성된 다민족 코호트에서는 Triclosan 수치와 남성 신생아의 신체 길이 및 출생체중 감소와 관계가 있음을 발견하였다(M.S. Wolff et al., 2008). 보스턴 출생 코호트에서는 산모의 폐놀 노출과 태아 체중 감소 사이에 유의미한 연관성이 관찰되었다(Ferguson et al., 2016). 12개의 연구를 이용한 메타분석에서는 트리클로산 노출은 출생체중과 유의한 연관성이 없었으며(Zhong et al., 2020), 15개의 연구를 이용한 다른 메타분석에서도 유의한 결과를 보이지 않았다(Khoshhali et al., 2020).

파라벤 역시 8개의 연구를 이용한 메타분석에서 출생체중과 유의한 연관성을 보이지 않았다(Zhong et al., 2020).

2) 프탈레이트

프탈레이트와 출생체중의 연관성 연구는 제한적이며, 그 결과가 일관되지 않았다. 한 역학 연구에서는 프탈레이트 노출이 임신 중 태아 성장 장애 및 태반 무게 감소(670)와 관련이 있는 것으로 보고하였다(Snijder et al., 2012). 하지만 프랑스 모자 코호트 연구에서는 프탈레이트는 출생체중과 관련이 없었으며(Philippat et al., 2012), 일본 임신부 149명을 대상으로 한 연구에서 역시 연관성이 없었다(Suzuki et al., 2010).

3) 폴리염화비페닐(PCB)

여러 연구에서 PCB 노출과 출생체중의 관계에 대해 일관되지 않은 결과를 보고하였다. 일부 연구에서는 PCB와 출생체중 감소와 상관관계가 있다고 보고하였으나(Karmaus et al., 2004, Murphy et al., 2010, Patandin et al., 1998, Rylander et al., 1998, Wojtyniak et al., 1998), 다른 연구에서는 PCB와 출생체중 사이의 관계가 명확하지 않다는 결과를 보고하였다(Gladen et al., 2003, Grandjean et al., 2001, Longnecker et al., 2005, Mendez et al., 2010, Vartiainen et al., 1998). 12개 유럽 출생 코호트의 15개 연구 집단에 등록된 7,990명을 포함한 메타분석에서는 PCB-153이 1 μ g/L 증가할 때마다 출생체중이 150g(95% 신뢰 구간: -250~-50g) 감소하였다(Govarts et al., 2012). 또한 8,054명이 포함된 9개의 연구를 이용한 메타분석에서 역시 PCB의 노출이 출생체중 감소와 유의한 연관성이 있었다(Zou et al., 2019).

4) 과불화화합물

매년 과불화화합물과 출생체중과 관련한 연구 수가 꾸준히 증가하고 있으며, 이러한 연구의 대부분은 PFOS 또는 PFOA에 초점을 맞추어 수행되었다. 보고된 연구들은 서로 간 일관되지 않은 결과를 보고하고 있다. 일본의 연구에서는 출생 전 산모의 PFOS 노출은 여아의 출생체중 감소와 유의한 연관성이 있음을 보고하였으며(Kishi et al., 2015), 덴마크의 임신부 1,400명과 신생아를 대상으로 한 출생 코호트 연구에서도 산모의 PFOS 노출과 신생아 출생체중 감소와 유의한 상관관계가 있는 것으로 보고되었다(Fei et al., 2008). 중국에서 수행된 321쌍의 산모와 영아를 대상으로 한 연구에서도 비슷한 결과가 확인되었다(Li et al., 2017a, Li et al., 2017b). 그러나 일부 연구에서는 산모의 과불화화합물 노출과 자녀의 출생체중 사이에 유의미한 연관성을 발견하지 못하였다(Bach et al., 2016). 최근 46개의 연구를 이용한 메타분석에서는 PFOS, PFOA, PFNA, PFUnDA, PFDA를 포함한 과불화화합물 노출이 출생체중 감소와 중간 정도의 증거 수준으로 유의미한 관련이 있음을 보고하였다(Gui et al., 2022). 또 다른 메타분석에서 역시 PFNA가 체중감소와 연관성을 보고하였으며(Wright et al., 2023), PFOS가 유의하게 저체중아 출산과 연관성이 있음을 보고하였다(Cao et al., 2021).

5) 브로민계 난연제

여러 연구에서 PBDE 노출과 출생체중의 관계에 대해 일관되지 않은 결과를 보고하였다. 일부 연구에서 PBDE는 출생체중 감소와 연관성이 있는 것으로 보고되었다(Chao et al., 2007, Harley et al., 2011). 그러나 다른 역학 연구에서는 PBDE 노출과 출생체중 사이의 관계가 발견되지 않았다(Tan et al., 2009, Miranda et al., 2015, Chen et al., 2015). 이러한 상반된 결과는 동물 실험 연구에서도 관찰되었다(Du et al., 2015, Kim et al., 2009). 7개의 연구를 이용한 메타분석 연구에서는 PBDE가 1ng/g-lipid 증가할 때마다 출생체중이 50.6g(95% 신뢰 구간 -95.9~-5.3g) 감소 하였다(Zhao et al., 2017).

마. 선천성 기형

일부 연구에서 태아기에 내분비 교란물질에 노출되면 신생아에서 요도하열과 잠복고환 발생률이 증가하는 것으로 보고되었다. 이는 항안드로젠 활성으로 인해 임신 초기에 남성 생식선의 정상적인 발달과 호르몬 대사에 교란이 발생하기 때문으로 추정된다(Sharpe et al., 2004). 스페인 그라나다 지방의 살충제 노출에 따른 고환고정술의 비율을 조사한 연구에서는 살충제를 광범위하게 사용하는 지역에서 고환고정술의 비율이 증가하였음을 보고하였다(García-Rodríguez et al., 1996). 또 다른 연구에서도 잠복고환으로 고환 절제술을 받은 남자아이의 지방 조직은 대조군보다 HCE와 HCB 수치가 높게 측정되었다(Hosie et al., 2000). 또한 말초 혈청, 제대혈 혈청, 태반 및 모유에서 내분비교란물질에 대한 여러 사례 대조 연구가 보고되었다. 핀란드-덴마크 연구에 따르면 잠복고환 남아가 섭취하는 모유에서 정상 남아에 비해 8가지 염소화 살충제 수치가 더 높게 측정되었다(Damgaard et al., 2006). 미국의 3개의 코호트를 공동 추적 조사한 연구에서는 DES가 잠복고환의 위험과 유의한 연관성이 있었다(Palmer et al., 2009). 캐나다의 사례 대조군 연구에서는 요도하열이 있는 태아의 산모는 임신 중에 훨씬 더 높은 수준의 PBDE에 노출되었다고 보고하였다(Poon et al., 2018). 반면 미국의 출생 코호트인 Collaborative Perinatal Project에서는 p,p'-DDE는 요도하열,

잠복고환 및 다지증의 위험과 유의한 연관성을 보이지 않았으며(Longnecker et al., 2002), HCE, HCB, β -HCH 역시 잠복고환의 위험과 유의한 결과를 보이지 않았다(Pierik et al., 2007). 또한 trans-nonachlor 및 oxychlordan 역시 요도하열과 잠복고환의 위험과 연관성이 없었다(Trabert et al., 2012). 하지만 16개의 연구를 이용한 최근의 메타분석에 따르면, 전반적인 내분비교란물질의 노출은 요도하열과 유의한 연관성이 관찰되었다(Wu et al., 2022b). 잠복고환의 경우 전체 내분비교란물질에 대한 분석은 유의한 결과를 보이지 못하였으나, 페놀류에 대한 세부 분석에서는 유의한 위험의 증가가 보고되었다(Wu et al., 2022a). 또한 항문생식기 간 거리에 대한 10개의 연구를 이용한 메타분석에서는 DEHP 대사산물의 총합, MBP, MEP 및 MiBP에 대한 노출과 남아의 항문생식기간거리의 단축 사이의 유의미한 연관성이 있었으며(Zarean et al., 2019), 다른 메타분석에서도 산모의 요중 DEHP 대사체 농도 증가는 남아의 항문생식기 간 거리 감소와 관련이 있었다(Dorman et al., 2018).



<참고문헌>

- Adibi JJ, Hauser R, Williams PL, et al(2009). “Maternal urinary metabolites of di-(2-ethylhexyl) phthalate in relation to the timing of labor in a US multicenter pregnancy cohort study.” *Am J Epidemiol*, Vol.169, pp. 1015-1024
- Bach CC, Bech BH, Nohr EA, Olsen J, Matthiesen NB, Bonefeld-Jorgensen EC, Bossi R, Henriksen TB(2016). “Perfluoroalkyl acids in maternal serum and indices of fetal growth: the Aarhus Birth Cohort.” *Environ Health Perspect*, Vol.124, No.6, pp. 848-854
- Bedell SM, Lyden GR, Sathyanarayana S, Barrett ES, Ferguson KK, Santilli A(2020), “Bush NR, Swan SH, McElrath TF, Nguyen RHN. First- and Third-Trimester Urinary Phthalate Metabolites in the Development of Hypertensive Diseases of Pregnancy.” *Int J Environ Res Public Health*, Vol.18 No.20, p.10627
- Birukov A, Andersen LB, Andersen MS, Nielsen JH, Nielsen F, Kyhl HB, Jørgensen JS, Grandjean P, Dechend R, Jensen TK(2021). “Exposure to perfluoroalkyl substances and blood pressure in pregnancy among 1436 women from the Odense Child Cohort.” *Environ Int*, Vol.151, p. 106442
- Bommarito PA, Ferguson KK, Meeker JD, McElrath TF, Cantonwine DE(2021). “Maternal Levels of Perfluoroalkyl Substances (PFAS) during Early Pregnancy in Relation to Preeclampsia Subtypes and Biomarkers of

- Preeclampsia Risk.” *Environ Health Perspect*, Vol.129 No.10, p. 107004
- Cantonwine DE, Meeker JD, Ferguson KK, Mukherjee B, Hauser R, McElrath TF(2016). “Urinary Concentrations of Bisphenol A and Phthalate Metabolites Measured during Pregnancy and Risk of Preeclampsia.” *Environ Health Perspect*, Vol.124 No.10, pp. 1651-1655
- Cao T, Qu A, Li Z, Wang W, Liu R, Wang X, Nie Y, Sun S, Zhang X, Liu X(2021). “The relationship between maternal perfluoroalkylated substances exposure and low birth weight of offspring: a systematic review and meta-analysis.” *Environ Sci Pollut Res Int*, Vol.28 No.47, pp. 67053-67065
- Casas M, Valvi D, Ballesteros-Gomez A, Gascon M, Fernández MF, Garcia-Esteban R, Iñiguez C, Martínez D, Murcia M, Monfort N, Luque N, Rubio S, Ventura R, Sunyer J, Vrijheid M(2016). “Exposure to bisphenol a and phthalates during pregnancy and ultrasound measures of fetal growth in the INMA-Sabadell cohort.” *Environ Health Perspect*, Vol.124 No.4, pp. 521-528
- Chao H.R., Wang S.L., Lee W.J., Wang Y.F., Papke O(2007). “Levels of polybrominated diphenyl ethers (PDBEs) in breast milk from central Taiwan and their relation to infant birth outcome and maternal menstruation effects.” *Environ Int*, Vol.33, pp. 239-245
- Chen L., Wang C., Cui C., Ding G., Zhou Y., Jin J., Gao Y., Tian Y(2015). “Prenatal exposure to polybrominated diphenyl ethers and birth outcomes.” *Environ Pollut*, Vol.206, pp. 32-37
- Chou WC, Chen JL, Lin CF, Chen YC, Shih FC, Chuang CY(2011). “Biomonitoring of bisphenol A concentrations in maternal and umbilical cord blood in regard to birth outcomes and adipokine expression: a birth cohort study in Taiwan.” *Environ. Health*, Vol.10, p. 94
- Chu C, Zhou Y, Li QQ, Bloom MS, Lin S, Yu YJ, Chen D, Yu HY, Hu LW, Yang BY, Zeng XW, Dong GH(2020). “Are perfluorooctane sulfonate alternatives safer? New insights from a birth cohort study.” *Environ Int*, Vol.135, p. 105365
- Damgaard IN, Skakkebaek NE, Toppari J, et al(2006). “Persistent pesticides in human breast milk and cryptorchidism.” *Environ Health Perspect*, Vol.114, pp. 1133-1138
- Deji Z, Liu P, Wang X, Zhang X, Luo Y, Huang Z(2021). “Association between maternal exposure to perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and risks of adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis.” *Sci Total Environ*, Vol.783, p. 146984

- Deng T, Du Y, Wang Y, Teng X, Hua X, Yuan X, Yao Y, Guo N, Li Y(2020). "The associations of urinary phthalate metabolites with the intermediate and pregnancy outcomes of women receiving IVF/ICSI treatments: A prospective single-center study." *Ecotoxicol Environ Saf*, Vol.188, p. 109884
- Dorman DC, Chiu W, Hales BF, Hauser R, Johnson KJ, Mantus E, et al(2018). "Systematic reviews and meta-analyses of human and animal evidence of prenatal diethylhexyl phthalate exposure and changes in male anogenital distance." *Journal of toxicology and environmental health Part B Critical reviews*, Vol.21 No4, pp. 207-26
- Du P., Li Z., Du L., Zhang H., Zhou Y., Sun W., Xiao X., He Y., Sun B., Yu Y., et al(2015). "The effects of PBDE-209 exposure during pregnancy on placental ET-1 and eNOS expression and the birth weight of offspring." *Int J Dev Neurosci*, Vol.43, pp. 86-91
- Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE, Olsen J(2008). "Fetal growth indicators and perfluorinated chemicals: a study in the Danish National Birth Cohort." *Am J Epidemiol* Vol.168 No.1, pp. 66-72
- Ferguson KK, McElrath TF, Meeker JD(2014). "Environmental phthalate exposure and preterm birth." *JAMA Pediatr*, Vol.168, pp. 61-67
- Ferguson KK, Meeker JD, Cantonwine DE, Chen YH, Mukherjee B, McElrath TF(2016). "Urinary phthalate metabolite and bisphenol A associations with ultrasound and delivery indices of fetal growth." *Environ Int*, Vol. 94, pp. 531-537
- Ferguson KK, Rosen EM, Rosario Z, Feric Z, Calafat AM, McElrath TF, Vélez Vega C, Cordero JF, Alshawabkeh A, Meeker JD(2019), "Environmental phthalate exposure and preterm birth in the PROTECT birth cohort." *Environ Int*, Vo.132, p. 105099
- Gao X, Ni W, Zhu S, Wu Y, Cui Y, Ma J, Liu Y, Qiao J, Ye Y, Yang P, Liu C, Zeng F(2021). "Per- and polyfluoroalkyl substances exposure during pregnancy and adverse pregnancy and birth outcomes: A systematic review and meta-analysis." *Environ Res*, Vol.201, p. 111632
- Gardener H, Sun Q, Grandjean P(2021). "PFAS concentration during pregnancy in relation to cardiometabolic health and birth outcomes." *Environ Res*, Vol.192, p. 110287
- Gladen BC, Shkiryak-Nyzhnyk ZA, Chyslovska N, et al(2003). "Persistent organochlorine compounds and birth weight." *Ann Epidemiol*, Vol.13, pp. 151-7
- Govarts E, Nieuwenhuijsen M, Schoeters G, Ballester F, Bloemen K, de Boer M, Chevrier C, Eggesbø M, Guxens M, Krämer U, Legler J, Martínez D,

- Palkovicova L, Patelarou E, Ranft U, Rautio A, Petersen MS, Slama R, Stigum H, Toft G, Trnovec T, Vandentorren S, Weihe P, Kuperus NW, Wilhelm M, Wittsiepe J, Bonde JP; OBELIX; ENRIECO(2012). "Birth weight and prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE): a meta-analysis within 12 European Birth Cohorts." *Environ Health Perspect*, Vol.120 No.2, pp. 162-70
- García-Rodríguez J, García-Martín M, Nogueras-Ocaña M, de Dios Luna-del-Castillo J, Espigares García M, Olea N, Lardelli-Claret P(1996). "Exposure to pesticides and cryptorchidism: geographical evidence of a possible association." *Environ Health Perspect*, Vol.104 No.10, pp. 1090-5
- Grandjean P, Bjerre KS, Weihe P, et al(2001). "Birthweight in a fishing community: significance of essential fatty acids and marine food contaminants." *Int J Epidemiol*, Vol.30, pp. 1272-8
- Gui SY, Chen YN, Wu KJ, Liu W, Wang WJ, Liang HR, Jiang ZX, Li ZL, Hu CY(2022). "Association Between Exposure to Per- and Polyfluoroalkyl Substances and Birth Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Front Public Health*, Vol.10, p. 855348
- Hamm, M.P., Cherry, N.M., Chan, E., Martin, J.W., Burstyn, I(2010). "Maternal exposure to perfluorinated acids and fetal growth." *J Expo Sci Environ Epidemiol*, Vol.20, pp. 589-597
- Han X, Li J, Wang Y, Xu S, Li Y, Liu H, Zhou Y, Zhao H, Fang J, Cai Z, Xia W(2020). "Association between phthalate exposure and blood pressure during pregnancy." *Ecotoxicol Environ Saf*, Vol.189, p. 109944
- Harley K.G., Chevrier J., Aguilar Schall R., Sjodin A., Bradman A., Eskenazi B(2011). "Association of prenatal exposure to polybrominated diphenyl ethers and infant birth weight." *Am J Epidemiol*, Vol.174, pp. 885-892
- Hirke A, Varghese B, Varade S, Adela R(2023). "Exposure to endocrine-disrupting chemicals and risk of gestational hypertension and preeclampsia: A systematic review and meta-analysis." *Environ Pollut*, Vol.317, p. 120828
- Hirke A, Varghese B, Varade S, Adela R(2023). "Exposure to endocrine-disrupting chemicals and risk of gestational hypertension and preeclampsia: A systematic review and meta-analysis." *Environ Pollut*, Vol.317, p. 120828
- Hosie S, Loff S, Witt K, Niessen K, Waag KL(2000). "Is there a correlation between organochlorine compounds and undescended testes?" *Eur J Pediatr Surg*, Vol.10 No.5, p. 304-9

- Hu CY, Li FL, Hua XG, Jiang W, Mao C, Zhang XJ(2018). "The association between prenatal bisphenol A exposure and birth weight: a meta-analysis." *Reprod Toxicol*, Vol.79, pp. 21-31
- Hu CY, Qiao JC, Gui SY, Xu KX, Dzhambov AM, Zhang XJ(2023). "Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and hypertensive disorders of pregnancy: A systematic review and meta-analysis." *Environ Res*, Vol.231, p. 116064
- Huang R, Chen Q, Zhang L, Luo K, Chen L, Zhao S, Feng L, Zhang J(2019). "Prenatal exposure to perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and the risk of hypertensive disorders of pregnancy." *Environ Health*, Vol.18 No.1, p. 5
- Huang Y, Li J, Garcia JM, Lin H, Wang Y, Yan P, Wang L, Tan Y, Luo J, Qiu Z, Chen JA, Shu W(2014). "Phthalate levels in cord blood are associated with preterm delivery and fetal growth parameters in Chinese women." *PLoS One*, Vol.9 No.2, p. e87430
- Huo X, Huang R, Gan Y, Luo K, Aimuzi R, Nian M, Ao J, Feng L, Tian Y, Wang W, Ye W, Zhang J(2020). "Shanghai Birth Cohort. Perfluoroalkyl substances in early pregnancy and risk of hypertensive disorders of pregnancy: A prospective cohort study." *Environ Int*, Vol.138, p. 105656
- Jensen TK, Andersen LB, Kyhl HB, Nielsen F, Christesen HT, Grandjean P(2015). "Association between perfluorinated compound exposure and miscarriage in Danish pregnant women." *PLoS One*, Vol.10 No.4, p. e0123496
- Karmaus W, Zhu X(2004). "Maternal concentration of polychlorinated biphenyls and dichloro diphenyl dichlor ethylene and birth weight in Michigan fish eaters: a cohort study." *Environ Health*, Vol.31, p. 10
- Khoshhali M, Amin MM, Fatehizadeh A, Ebrahimi A, Taheri E, Kelishadi R(2020). "Impact of prenatal triclosan exposure on gestational age and anthropometric measures at birth: A systematic review and meta-analysis." *J Res Med Sci*, Vol.25, p. 61
- Kim T.H., Lee Y.J., Lee E., Kim M.S., Kwack S.J., Kim K.B., Chung K.K., Kang T.S., Han S.Y., Lee J., et al(2009). "Effects of gestational exposure to decabromodiphenyl ether on reproductive parameters, thyroid hormone levels, and neuronal development in sprague-dawley rats offspring." *J Toxicol Environ Health A*, Vol.72, pp. 1296-1303
- Kishi R, Nakajima T, Goudarzi H, Kobayashi S, Sasaki S, Okada E, Miyashita C, Itoh S, Araki A, Ikeno T, Iwasaki Y, Nakazawa H(2015). "The association of prenatal exposure to perfluorinated chemicals with

- maternal essential and long-chain polyunsaturated fatty acids during pregnancy and the birth weight of their offspring: the Hokkaido study.” *Environ Health Perspect*, Vol.123 No.10, pp. 1038-1045
- Lee BE, Park H, Hong YC, et al(2014). “Prenatal bisphenol A and birth outcomes: MOCEH (Mothers and Children’s Environmental Health) study.” *Int J Hyg Environ Health*, Vol.217, pp. 328-334
- Li M, Zeng XW, Qian ZM, Vaughn MG, Sauve S, Paul G, Lin S, Lu L, Hu LW, Yang BY, Zhou Y, Qin XD, Xu SL, Bao WW, Zhang YZ, Yuan P, Wang J, Zhang C, Tian YP, Nian M, Xiao X, Fu C, Dong GH(2017b). “Isomers of perfluorooctanesulfonate (PFOS) in cord serum and birth outcomes in China: Guangzhou Birth Cohort Study.” *Environ Int*, Vol.102, pp. 1-8
- Li Y, Cheng Y, Xie Z, Zeng F(2017a). “Perfluorinated alkyl substances in serum of the southern Chinese general population and potential impact on thyroid hormones.” *Sci Rep*, Vol.7, p 43380
- Liao KW, Kuo PL, Huang HB, Chang JW, Chiang HC, Huang PC(2018). “Increased risk of phthalates exposure for recurrent pregnancy loss in reproductive-aged women.” *Environ Pollut*, Vol.241, pp. 969-977
- Liew Z, Luo J, Nohr EA, Bech BH, Bossi R, Arah OA, Olsen J(2020). “Maternal Plasma Perfluoroalkyl Substances and Miscarriage: A Nested Case-Control Study in the Danish National Birth Cohort.” *Environ Health Perspect*, Vol.128 No.4, p. 47007
- Longnecker MP, Klebanoff MA, Brock JW, Zhou H, Gray KA, Needham LL, Wilcox AJ(2002). “Maternal serum level of 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene and risk of cryptorchidism, hypospadias, and polythelia among male offspring.” *Am J Epidemiol*, Vol.155 No.4, pp. 313-22
- Longnecker MP, Klebanoff MA, Brock JW, et al(2005). “Maternal levels of polychlorinated biphenyls in relation to preterm and small-for-gestational-age birth.” *Epidemiology*, Vol.16, pp. 641-7
- Meeker JD, Hu H, Cantonwine DE, et al(2009). 2009 Vol.117, pp. 1587-1592
- Mendez MA, Plana E, Guxens M, et al(2010). “Seafood consumption in pregnancy and infant size at birth: results from a prospective Spanish cohort.” *J Epidemiol Community Health*, Vol.64, pp. 216-22
- Meng Q, Inoue K, Ritz B, Olsen J, Liew Z(2018). “Prenatal Exposure to Perfluoroalkyl Substances and Birth Outcomes: An Updated Analysis from the Danish National Birth Cohort.” *Int J Environ Res Public Health*, Vol.15 No.9, p. 1832
- Messerlian C, Wylie BJ, Mínguez-Alarcón L, Williams PL, Ford JB, Souter IC,

- Calafat AM, Hauser R(2016). "Earth Study Team. Urinary Concentrations of Phthalate Metabolites and Pregnancy Loss Among Women Conceiving with Medically Assisted Reproduction." *Epidemiology*, Vol.27 No.6, pp. 879-88
- Miranda M.L., Anthopolos R., Wolkin A., Stapleton H.M(2015). "Associations of birth outcomes with maternal polybrominated diphenyl ethers and thyroid hormones during pregnancy." *Environ Int*, Vol.85, pp. 244-253
- Murphy LE, Gollenberg AL, Buck Louis GM, et al(2010). "Maternal serum preconception polychlorinated biphenyl concentrations and infant birth weight." *Environ Health Perspect*, Vol.118, pp. 297-302
- Padmanabhan V, Siefert K, Ransom S, Johnson T, Pinkerton J, Anderson L, Tao L, Kannan K(2008). "Maternal bisphenol-A levels at delivery: a looming problem?" *J. Perinatol*, Vol.28 No.4 ,pp. 258-263
- Palmer JR, Herbst AL, Noller KL, Boggs DA, Troisi R, Titus-Ernstoff L, Hatch EE, Wise LA, Strohsnitter WC, Hoover RN(2009). "Urogenital abnormalities in men exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study." *Environ Health*, Vol.8, p.37
- Patandin S, Koopman-Esseboom C, de Ridder MA, et al(1998). "Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on birth size and growth in Dutch children." *Pediatr Res*, Vol.44, pp. 538-545
- Peng F, Ji W, Zhu F, Peng D, Yang M, Liu R, Pu Y, Yin L(2016). "A study on phthalate metabolites, bisphenol A and nonylphenol in the urine of Chinese women with unexplained recurrent spontaneous abortion." *Environ Res*, Vol.150, p. 622-628
- Philippat C, Botton J, Calafat AM, Ye X, Charles MA, Slama R; EDEN Study Group(2014). "Prenatal exposure to phenols and growth in boys." *Epidemiology*, Vol.25 No.5, pp. 625-635
- Philippat C, Mortamais M, Chevrier C, Petit C, Calafat AM, Ye X, Silva MJ, Brambilla C, Pin I, Charles MA, Cordier S, Slama R(2012). "Exposure to phthalates and phenols during pregnancy and offspring size at birth. *Environ.*" *Health Perspect*, Vol.120 No.3 ,pp. 464-470
- Philips EM, Trasande L, Kahn LG, Gaillard R, Steegers EAP, Jaddoe VWV(2019). "Early pregnancy bisphenol and phthalate metabolite levels, maternal hemodynamics and gestational hypertensive disorders." *Hum Reprod*, Vol.34 No.2, pp. 365-373
- Pierik FH, Klebanoff MA, Brock JW, Longnecker MP(2007). "Maternal pregnancy serum level of heptachlor epoxide, hexachlorobenzene, and

- beta-hexachlorocyclohexane and risk of cryptorchidism in offspring.” Environ Res, Vol.105 No.3, pp. 364-9
- Poon S, Koren G, Carnevale A, Aleksa K, Ling J, Ozsarfati J, Kapur BM, Bagli D(2018). “Association of In Utero Exposure to Polybrominated Diphenyl Ethers With the Risk of Hypospadias.” JAMA Pediatr, Vol.172 No.9, pp. 851-856
- Rylander L, Stromberg U, Dyremark E, et al(1998). “Polychlorinated biphenyls in blood plasma among Swedish female fish consumers in relation to low birth weight.” Am J Epidemiol, Vol.147, pp. 493-502
- Sagiv SK, Rifas-Shiman SL, Fleisch AF, Webster TF, Calafat AM, Ye X, Gillman MW, Oken E(2018). “Early-Pregnancy Plasma Concentrations of Perfluoroalkyl Substances and Birth Outcomes in Project Viva: Confounded by Pregnancy Hemodynamics?” Am J Epidemiol, Vol.187 No.4, pp. 793-802
- Sharpe RM, Irvine DS(2004). “How strong is the evidence of a link between environmental chemicals and adverse effects on human reproductive health?” BMJ, Vol.328 No.7437, pp. 447-51
- Smarr MM, Grantz KL, Sundaram R, Maisog JM, Kannan K, Louis GM(2015). “Parental urinary biomarkers of preconception exposure to bisphenol A and phthalates in relation to birth outcomes.” Environ Health, vol.14, p. 73
- Snijder CA, Heederik D, Pierik FH, et al(2013). “Fetal growth and prenatal exposure to bisphenol A: the generation R study.” Environ Health Perspect, Vol.121, pp. 393-398
- Snijder CA, te Velde E, Roeleveld N, Burdorf A(2012). “Occupational exposure to chemical substances and time to pregnancy: a systematic review.” Hum Reprod Update, Vol.18, pp. 284-300
- Soomro MH, Maesano CN, Heude B, Bornehag CG, Annesi-Maesano I(2021). “The association between maternal urinary phthalate metabolites concentrations and pregnancy induced hypertension: Results from the EDEN Mother-Child Cohort.” J Gynecol Obstet Hum Reprod, Vol.50 No.10, p. 102216
- Stein CR, Savitz DA, Dougan M(2009). “Serum levels of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate and pregnancy outcome.” Am J Epidemiol, vol.170 No.7, pp. 837-46
- Suzuki Y, Niwa M, Yoshinaga J, Mizumoto Y, Serizawa S, Shiraishi H(2010). “Prenatal exposure to phthalate esters and PAHs and birth outcomes.” Environ Int, Vol.36, pp. 699-704

- Tan J., Loganath A., Chong Y.S., Obbard J.P.(2009). "Exposure to persistent organic pollutants in utero and related maternal characteristics on birth outcomes: A multivariate data analysis approach." *Chemosphere*, Vol.74, pp. 428-433
- Tang R, Chen MJ, Ding GD, Chen XJ, Han XM, Zhou K, Chen LM, Xia YK, Tian Y, Wang XR(2013). "Associations of prenatal exposure to phenols with birth outcomes." *Environ Pollut*, Vol.178, pp. 115-120
- Trabert B, Longnecker MP, Brock JW, Klebanoff MA, McGlynn KA(2012). "Maternal pregnancy levels of trans-nonachlor and oxychlorodane and prevalence of cryptorchidism and hypospadias in boys." *Environ Health Perspect*, Vol.120 No.3, pp. 478-82
- Troisi J, Mikelson C, Richards S, Symes S, Adair D, Zullo F, Guida M(2014). "Placental concentrations of bisphenol A and birth weight from births in the Southeastern U.S." *Placenta*, Vol.35 No.11, pp. 947-952
- Vartiainen T, Jaakkola JJ, Saarikoski S, et al(1998). "Birth weight and sex of children and the correlation to the body burden of PCDDs/PCDFs and PCBs of the mother." *Environ Health Perspect*, Vol.106, pp. 61-6
- Wang X, Wang LL, Tian YK, Xiong SM, Liu YJ, Zhang HN, et al(2022). "Association between exposures to phthalate metabolites and preterm birth and spontaneous preterm birth: A systematic review and meta-analysis." *Reproductive toxicology*, Vol.113 p. 1-9
- Werner EF, Braun JM, Yolton K, Khoury JC, Lanphear BP(2015). "The association between maternal urinary phthalate concentrations and blood pressure in pregnancy: The HOME Study." *Environ Health*, Vol.14, p.75
- Whyatt RM, Adibi JJ, Calafat AM, et al(2009). "Prenatal di(2-ethylhexyl)phthalate exposure and length of gestation among an inner-city cohort." *Pediatrics*, Vol.124, p. e1213-e1220
- Wikström S, Lindh CH, Shu H, Bornehag CG(2019). "Early pregnancy serum levels of perfluoroalkyl substances and risk of preeclampsia in Swedish women." *Sci Rep*, Vol.9 No.1, p. 9179
- Wojtyniak BJ, Rabczenko D, Jonsson BA, et al(1998). "Association of maternal serum concentrations of 2,2', 4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) and 1,1-dichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl)-ethylene (p,p'-DDE) levels with birth weight, gestational age and preterm births in Inuit and European populations." *Environ Health*, Vol.956, p. 10
- Wolff MS, Engel SM, Berkowitz GS, Ye X, Silva MJ, Zhu C, Wetmur J, Calafat AM(2008). "Prenatal phenol and phthalate exposures and birth outcomes." *Environ Health Perspect*, Vol.116, p. 1092e1097

- Wright JM, Lee AL, Rappazzo KM, Ru H, Radke EG, Bateson TF(2023). "Systematic review and meta-analysis of birth weight and PFNA exposures." *Environmental research*, Vol.222, p. 115357
- Wu Y, Wang J, Wei Y, Chen J, Kang L, Long C, Wu S, Shen L, Wei G(2022a). "Maternal exposure to endocrine disrupting chemicals (EDCs) and preterm birth: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis." *Environ Pollut*, Vol.292, p.118264.
- Wu, Y., Wang, J., Wei, Y., Chen, J., Kang, L., Long, C., Wu, S., Shen, L. & Wei, G.(2022b). "Contribution of prenatal endocrine-disrupting chemical exposure to genital anomalies in males: The pooled results from current evidence", *Chemosphere*, Vol.286, pp. 131844.
- Yi H, Gu H, Zhou T, Chen Y, Wang G, Jin Y, Yuan W, Zhao H, Zhang L(2016). "A pilot study on association between phthalate exposure and missed miscarriage." *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, Vol.20 No.9, pp. 1894-902
- Zarean M, Keikha M, Feizi A, Kazemitabae M, Kelishadi R(2019). "The role of exposure to phthalates in variations of anogenital distance: A systematic review and meta-analysis." *Environ Pollut*, Vol.247, pp. 172-179
- Zhang H, Gao F, Ben Y, Su Y(2020). "Association between phthalate exposure and risk of spontaneous pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis." *Environ Pollut*, Vol.267, p. 115446
- Zhao X, Peng S, Xiang Y, Yang Y, Li J, Shan Z, Teng W(2017). "Correlation between Prenatal Exposure to Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) and Infant Birth Outcomes: A Meta-Analysis and an Experimental Study." *Int J Environ Res Public Health*, Vol.14 No.3, p. 268
- Zhong Q, Liu HL, Fu H, Niu QS, Wu HB, Huang F(2021). "Prenatal exposure to phthalates with preterm birth and gestational age: A systematic review and meta-analysis." *Chemosphere*, Vol.282, p. 130991
- Zhong Q, Peng M, He J, Yang W, Huang F(2020). "Association of prenatal exposure to phenols and parabens with birth size: A systematic review and meta-analysis." *Sci Total Environ*, Vol.703, p. 134720
- Zou H, Lin Y, Yang L, Ou C, Geng F, Wang Y, Chen W, Niu Y, Liang R, Su Q, Sun Y(2019). "Neonatal Weight and Prenatal Exposure to Polychlorinated Biphenyls: A Meta-Analysis." *Asian Pac J Cancer Prev*, Vol.20 No.11, pp. 3251-3258

내분비교란물질 관리를 위한 정책개발 기획연구

위원장 박경수
서울대의대

Table of Contents

1. 화학물질과 내분비교란물질
2. 인체 노출 현황
3. 화학물질에 의한 내분비 교란 기전
4. 내분비교란물질의 건강 영향
5. 법률과 규제 현황
6. 독성과 안전성 평가 기술
7. 내분비교란물질 관련 연구 및 관리사업의 현황
8. 내분비교란물질에 대한 정책 제언

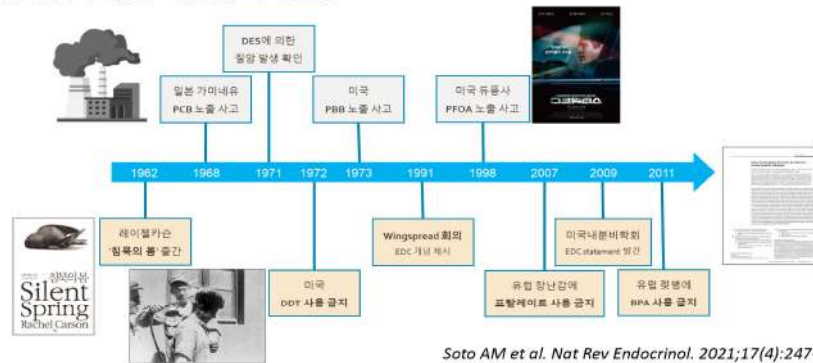
01. 화학물질과 내분비교란물질

화학물질 사용의 증가

우리나라 뿐만 아니라 전세계적으로 사용하는 화학물질의 종류와 수가 증가하고 있지만, 다수의 화학물질들이 건강 영향이 제대로 밝혀지지 않은 채 사용되고 있음.

내분비교란물질 Endocrine disrupting chemical (EDC)

호르몬 작용을 방해할 수 있는 외인성 화학물질



내분비교란물질 관리를 위한 정책개발 기획연구

3

01. 화학물질과 내분비교란물질

대표적인 내분비교란물질의 종류와 예

- 비스페놀 (Bisphenols) — BPA (bisphenol A) — 음식포장용기
- 프탈레이트 (Phthalates) — DEHP (diethyl phthalate) — 플라스틱 제품
- 파라벤 (Parabens)
- 유기염소계농약 (Organochlorine pesticides, OCPs) — p,p'-DDT — 살충제, 제초제
- 유기인계 농약 (Organophosphate pesticides, OPPs)
- 폴리염화비페닐류 (Polychlorinated biphenyls, PCBs) — 산업용품
- 다이옥신류 (Dioxins)
- 난연제 (Flame retardants) — PBDE (polybrominated diphenyl ethers) — 건축자재
- 과불화화합물 (per- and polyfluoroalkyl substance, PFAS) — PFOA (perfluorooctanoic acid) — 의류

➡ 생활 속에서 다양한 노출원들이 존재하고,
다양한 노출경로 (경구 섭취, 흡입, 피부 접촉 등)를 통해 노출됨

Acree. IntechOpen. 2012

내분비교란물질 관리를 위한 정책개발 기획연구

4

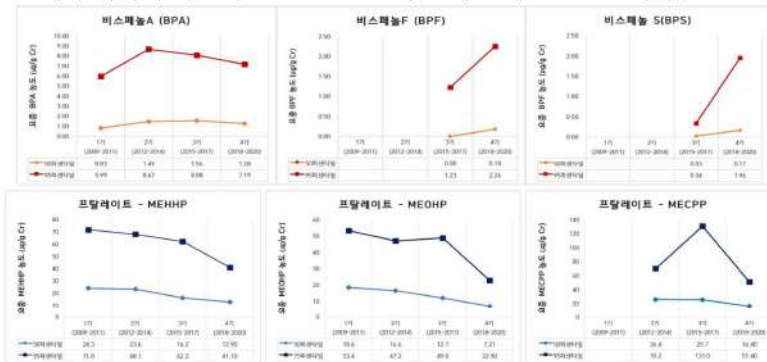
02. 인체 노출 현황

바이오모니터링 연구 Biomonitoring study

혈액이나 소변과 같은 생체 시료에서 화학물질을 측정하여 인체 노출 현황을 평가함.

우리나라 내분비교란물질 노출 수준

우리나라의 가장 대표적인 바이오모니터링 연구가 **국민환경보건기초조사 연구**임.
이 연구를 통해 우리나라 내분비교란물질 노출 수준과 변화를 관찰할 수 있음.



내분비교란물질 관리를 위한 정책개발 기획연구

5

03. 화학물질에 의한 내분비 교란 기전

작용 기전의 다양성과 복잡성

내분비교란물질은 호르몬의 합성, 운반, 작용 및 대사 과정 모두에 영향을 미칠 수 있음.
한 가지 물질이 여러 세포나 호르몬에 영향을 미칠 수도 있고, 여러 가지 물질들이 상호 간섭 작용을 보일 수 있음.

내분비교란물질의 10가지 핵심 특성

- ① 호르몬 수용체에 결합하거나 활성화함
- ② 호르몬 수용체의 작용을 억제함(길항 작용)
- ③ 호르몬 수용체 발현을 변화시킴
- ④ 호르몬 반응 세포에서 신호 전달을 변화시킴
- ⑤ 호르몬 생성 세포 또는 호르몬 반응 세포에서 후성유전학적 변형(epigenetic modification)을 유도함
- ⑥ 호르몬 합성을 변화시킴
- ⑦ 세포막을 통한 호르몬 운반을 변화시킴
- ⑧ 결합단백질에 영향을 미쳐 호르몬 분포 또는 혈중 농도를 변화시킴
- ⑨ 호르몬 대사 또는 제거를 변화시킴
- ⑩ 호르몬 생성 세포 또는 호르몬 반응 세포의 운명을 바꿈

Merrill MA et al. Nat Rev Endocrinol. 2020;16:45-57.

내분비교란물질 관리를 위한 정책개발 기획연구

6

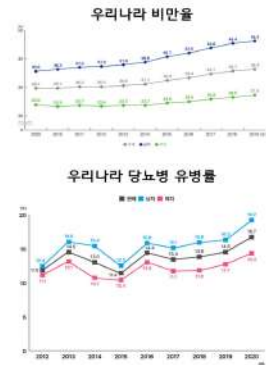
04. 내분비교란물질의 건강 영향

내분비대사질환의 증가

우리나라 뿐만 아니라 전세계적으로 내분비대사질환이 증가하고 있음.
우리나라 비만율, 당뇨 유병율 지속적으로 증가
출산율 감소/난임자수 증가, 자궁내막증이나 성조숙증 같은 질환 증가.

내분비교란물질의 건강 영향

내분비교란물질은 다양한 내분비대사질환의 발생과 관련 있음.
내분비교란물질은 태아의 생식과 발달에도 영향을 미칠 수 있음.



1) 비만과 당뇨

- p,p'-DDE, hexachlorobenzene, PFOA 노출과 **소아 비만**이 관련성이 있음이 보고됨.
- 비스페놀 A, 프탈레이트 노출과 **성인 비만**과 관련성이 있다는 결과가 있으나 일관되지 않음.
- PCB, 다이옥신, 비스페놀 A 노출과 **당뇨병**이 관련성이 있음이 보고됨.

대한비만학회, 2021 Obesity Fact Sheet
대한당뇨병학회, Diabetes Fact Sheet In Korea 2022.

04. 내분비교란물질의 건강 영향

2) 여성 생식

- 비스페놀 A 노출과 **다낭성난소증후군**이 관련성이 있음이 보고됨.
- 프탈레이트, 유기염소계 농약(OCP) 노출과 **자궁내막증**이 관련성이 있음이 보고됨.
- 과불화화합물 노출과 **생식능력 저하**, **불임**이 관련성이 있음이 보고됨.
- 프탈레이트 노출과 **성조숙증**이 관련성이 있음이 보고됨.



3) 남성 생식

- 비스페놀 A, 프탈레이트, 과불화화합물 노출과 **정자 운동성 저하**와 관련성이 있음이 보고됨.

4) 내분비암

- 연구가 많지는 않지만 일부 내분비교란물질들은 유방암, 자궁내막암, 난소암, 고환암, 전립선암 발생과의 관련성을 시사하는 연구 결과들이 있음.

Ahn C et al. Int J Mol Sci 2023;24:5342

04. 내분비교란물질의 건강 영향

5) 갑상선기능 이상

- 과불화화합물, 프탈레이트, PCB 노출과 **갑상선호르몬 감소**와 관련성이 있음이 보고됨.

6) 임신과 출산

- 임신 중 프탈레이트, 과불화화합물 노출과 **조산**과 관련성이 있음이 보고됨.
- 임신 중 과불화화합물 노출과 **전자간증**과 관련성이 있음이 보고됨.
- 임신 중 PCB, 과불화화합물, 난연제(PBDE) 노출과 **출생체중 감소**와 관련성이 있음이 보고됨.

7) 신경행동학적 발달 장애

- 임신 중 프탈레이트 노출과 **아이 정신 발달 지수 저하**와 관련성이 있음.
- 임신 중 과불화화합물 노출과 **주의력 결핍 과잉 행동 장애, 자폐 스펙트럼 장애**와 관련성이 있음.

04. 내분비교란물질의 건강 영향

내분비교란물질의 건강 영향

- 내분비교란물질은 **저농도로 장기간 노출**된 이후 건강 영향이 나타나기 때문에 **실험적인 방법**으로 밝히기 쉽지 않음.
- 주로 **역학 연구**들을 통해 내분비교란물질과 다양한 내분비대사질환의 발생과 관련성이 보고되고 있으나 연구마다 결과가 상이함.
- 기존의 역학 연구, 실험 연구를 바탕으로 내분비교란물질의 건강 영향에 대한 근거를 정리, 검토하는 것이 필요.

내분비교란물질 관련 사회적 비용

- 내분비교란물질은 여러가지 내분비대사질환을 유발함.
- 내분비교란물질로 인한 사회적 비용은 미국에서는 3400억 달러(GDP 2.33%), 유럽에서는 1630억 유로 (GDP 1.28%)로 추정하고 있음.
- 내분비교란물질로 인해 막대한 사회적 비용이 발생하고 있음.

Attina TM et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2016;4:996-1003.
Trasande L et al. Andrology 2016;4:565-572.

05. 법률과 규제 현황

우리 나라 화학물질 관련 법률

화학물질 관련 법률은 관리 대상과 소관 부처에 따라 여러가지가 존재하나 주로는 **환경부**와 관련한 아래 법률이 주요함.

- (1) 화학물질의 등록 및 평가 등에 관한 법률(화평법)
- (2) 화학물질관리법(화관법)
- (3) 생활화학제품 및 살생물제의 안전관리에 관한 법률 (화학제품안전법)

화학물질의 등록 및 평가 등에 관한 법률

중점관리물질

- (가) 사람 또는 동물에게 암, 돌연변이, 생식능력 이상 또는 **내분비계 장애**를 일으키거나 일으킬 우려가 있는 물질
- (나) 사람 또는 동식물의 체내에 축적성이 높고, 환경 중에 장기간 잔류하는 물질
- (다) 사람에게 노출되는 경우 폐, 간, 신장 등의 장기에 손상을 일으킬 수 있는 물질
- (라) 사람 또는 동식물에게 가목부터 다목까지의 물질과 동등한 수준 또는 그 이상의 심각한 위해를 줄 수 있는 물질

2022년 내분비교란물질이 추가됨. 현재 669종의 중점관리물질 중 **17종이 내분비교란물질**

05. 법률과 규제 현황

유럽 연합 화학물질 관련 법률

신화학물질관리제도 (Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals, **REACH**)

- **고위험성 우려물질** (Substance of very high concern, **SVHC**)
발암성, 돌연변이성, 생식독성(CMR), 잔류성, 생물농축성, 독성(PBT) 및 고잔류성, 고농축성(vPvB), **내분비계 장애**(ED) 등의 특성이 있어 위해가 예상되는 물질들
현재 SVHC 474종 중 **112종이 내분비교란물질**
- 고위험성 우려물질 (SVHC) → 후보 물질(Candidate list for eventual inclusion in the authorisation list)
→ 허가물질 (현재 7종이 내분비교란물질)

미국 화학물질 관련 법률

내분비교란물질 스크리닝 프로그램(Endocrine Disruptor Screening Program, **EDSP**) 2009, 2013
잠재적 내분비교란물질 132종을 선정하여 평가 중

일본 화학물질 관련 법률

환경적 내분비교란물질에 관한 전략적 계획(Strategic Programs on Environmental Endocrine Disruptors, **SPEED**) 1997, 2005, 2010, 2016
잠재적 내분비교란물질 72종을 선정하여 평가 중

05. 법률과 규제 현황

내분비교란물질 관련 규제에 대한 동향과 전망

- 화학물질의 **만성적 영향**에 대한 관심 고조. 내분비교란물질처럼 저농도로 장기간 노출되어 건강 영향을 미치는 화학물질에 대한 규제가 강화될 예정.
- 유럽 연합의 경우 화학물질의 내분비 교란 영향에 대한 증거가 충분하지 않더라도 내분비 교란물질이 의심되는 물질을 규제할 수 있도록 법률을 제정하고 있음. **내분비교란물질의 심물질로**의 규제 확대가 예상됨.

06. 독성과 안전성 평가 기술

내분비계 교란 영향 평가체계

- 경제협력개발기구(OECD)에서 주로 화학물질 안전성 확인과 규제를 위한 시험방법을 제정함. **OECD 시험법** 중 내분비 교란 관련 시험법은 12개로 대부분이 **성호르몬과 갑상선호르몬 교란 영향 평가에 국한**되어 있음.
- 우리나라 국립환경과학원에서 고시로 지정된 화학물질 시험방법 중 내분비 교란 관련 시험법은 10개가 있고 이 또한 주로 성호르몬과 관련되어 있음.

평가체계의 제한점

- 내분비 교란 영향을 평가할 수 있는 시험법이 **제한적**. 주로 성호르몬 교란과 관련 있음.
- 개별화학물질의 영향 평가를 주로 하고 있음. **여러 가지 화학물질의 혼합노출**에 따른 영향 평가나 관리가 이루어지지 않고 있음.

07. 내분비교란물질 관련 연구 및 관리사업의 현황

국내 바이오모니터링 연구

연구명	연구시기	생체시료	화학물질
국민환경보건기초조사 (KoNEHS)	1기(2009-2011) 2기(2012-2014) 3기(2015-2017) 4기(2018-2020)	혈액, 소변	중금속(4종), 페놀류 (4종), 프탈레이트 (10종), 파라벤 (5종), PAHs (4종), 과불화화합물 (5종), 휘발성 유기화합물 (6종), 살충제 (1종)
국민건강영양조사 (KNHANES)	1기(1998) 2기(2001) 3기(2005) 4기(2008) 5기(2012-2018) 6기(2019-2021)	혈액, 소변	중금속(6종)
국민 생체시료 유해물질 실태조사 (KorSEP)	1기(2005) 2기(2007) 3기(2008)	혈액, 소변	중금속(6종), BPA, 프탈레이트(3종), PAHs (2종)
산모 영유아의 환경유해인자 노출 및 건강 연구 (MOCEH)	1기(2006-2010) 2기(2011-2014)	혈액, 소변 모유, 제대혈, 태반	중금속(4종), BPA, 프탈레이트(3종), PAHs (2종), 휘발성 유기화합물 (1종)
어린이 환경보건 출생 코호트 (KoCHENS)	2015-2019	혈액, 소변 제대혈	중금속(3종), 페놀류 (4종), 프탈레이트(8종), 파라벤 (3종),
어린이·청소년의 건강실태조사 (KorEHS-C)	2012-2014	혈액, 소변	중금속(3종), 페놀류(2종), 프탈레이트(5종), PAHs(4종), 살충제(1종), VOCs (5종)
국민 생체시료 유해물질 실태조사 (KorSEP)	1기(2005) 2기(2007) 3기(2008)	혈액, 소변	중금속(6종), BPA, 프탈레이트(3종), PAHs (2종)

07. 내분비교란물질 관련 연구 및 관리사업의 현황

국외 바이오모니터링 연구

연구명	대상자	시료	임상 정보	화학물질
미국 NHANES	일반인구 (성인, 어린이)	혈액, 소변	설문: 식이/건강관련 신체 계측 및 이학적 검사 임상검사 (혈액/소변) 사망 및 원인 환경 모니터링: 집먼지, 실내공기, 식수	중금속류, 잔류성 유기오염물질, 프탈레이트, 비스페놀 A, 파라벤, 과불화화합물, 난연물질, 휘발성 유기화합물, 다환방향족탄화수소류, 폴리염화비페닐계, 펜타클로로벤젠, 기타염소계페놀류 등 200여종을 기수에 따라 다양하게 측정
캐나다 CHMS	일반인구 (성인, 어린이)	혈액, 소변	설문: 식이/건강관련 신체 계측 및 이학적 검사 임상검사 (혈액/소변) 환경 모니터링: 실내공기, 식수	잔류성 유기오염물질, 폴리염화비페닐계, 브롬계 난연물질, 과불화화합물, 유기인계 농약류, 프탈레이트류, 피레스로이드계 살충제, 페녹시계 제초제, 환경성페놀류 등 259종
독일 GerES	일반인구 (성인, 어린이)	혈액, 소변 모발	설문 환경 모니터링: 집먼지, 실내공기, 식수, 소음, 곰팡이 생물학적 모니터링	중금속류, 잔류성 유기오염물질, 휘발성유기화합물, 다환방향족탄화수소류, 폴리염화비페닐계, 과불화화합물, 브롬계 난연물질, 프탈레이트류, 환경성페놀류, 제초제, 살충제 및 농약류
유럽연합HBM4EU	일반인구	혈액, 소변	설문지: 식이/건강관련 생물학적 모니터링	중금속, 살충제, 페놀류, 프탈레이트, 난연제, 자외선차단제, 과불화화합물, 다환방향족탄화수소류
일본 JECS	임산부, 배우자 신생아	혈액, 소변 모발, 제대혈	설문 환경 모니터링: 실내공기, 주변 공기, 소음 생물학적 모니터링	중금속, 잔류성유기오염물질, 폴리염화비페닐계, 유기인계 농약류, 과불화화합물, 브롬계 난연물질, 프탈레이트 대사체, 페놀류, 다환방향족탄화수소류
중국 China-NHBP	일반인구	혈액, 소변	설문 생리적 계측 및 이학적 검사 생물학적 모니터링	중금속, 과불화화합물, 프탈레이트, 다환방향족탄화수소류, 페놀 및 벤젠 대사체

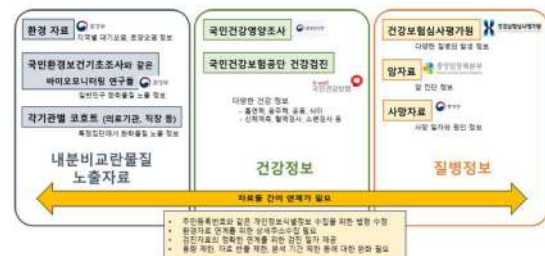
07. 내분비교란물질 관련 연구 및 관리사업의 현황

국내외 바이오모니터링 비교

	한국 KoNEHS	미국 NHANES	캐나다 CHMS	유럽 HBM4EU
시행년도	2009년 시작, 3년 주기	1999년 시작, 2년 주기	2007년 시작, 2~3년 주기	2006년 (나라별 상이)
대상연령	3세 이상~성인	3세 이상~성인	3세 이상~성인	6세 이상~성인
대상자수	6,000명 정도 (매 기수, 항목별 상이)	2,500~5,000명 (항목별 상이)	5,600~6,400명 (항목별 상이)	100~1,500명 이상 (나라별 상이)
환경유해물질	18~33종	400여종	259종	17종 152개
생체시료	혈액, 소변	혈액, 소변, 모유, 태변 등	혈액, 소변	혈액, 소변
특이사항		건강검진, 사망 자료 환경 모니터링	환경 모니터링	다국가 연구(28개국) 생물학적 모니터링

국내 바이오모니터링 연구의 제한점

- 분절적 평가체계의 연계
- 건강 영향과 연계한 질병 감시망의 고도화



내분비교란물질 관리를 위한 정책개발 기획연구

17

08. 내분비교란물질에 대한 정책 제언

1) 대규모 바이오모니터링 코호트 연구

- 국가 바이오모니터링 연구에서 다양한 내분비교란물질 측정, 환경 모니터링 추가 등
- 국가 바이오모니터링 연구에서 임상 검사 다양화, 타 부처와 건강 및 질병 정보 연계
(예. 건강보험공단, 건강보험심사평가원)
- 전향적 국가 코호트 형태의 바이오모니터링 연구 필요
: 저농도로 장기간 노출되는 내분비교란물질 특성 고려, 생애 주기별/시대별 노출 확인

2) 내분비교란물질의 관리와 규제의 과학적 근거 확립

- 다양한 내분비계 교란 영향 평가 시험법 마련
- 내분비교란물질의 노출원과 노출 경로에 관한 연구 필요
- 역학 연구를 바탕으로 건강 영향 근거 마련, 이전 연구 결과에 대한 체계적 고찰이 필요
: 실험연구만으로 내분비계 교란 영향을 파악하는데 한계

내분비교란물질 관리를 위한 정책개발 기획연구

18

08. 내분비교란물질에 대한 정책 제언

3) 내분비교란물질의 관리 및 규제

- 내분비교란물질 규제를 위한 추가적인 법률 마련
: 유럽 연합을 포함한 세계적인 추세 반영, 중점관리물질 추가 선정, 화평법 이외의 법률에서도 내분비교란물질 다루어야 함.
- 내분비교란물질에 대한 통합적 관리 체계 구축
환경-보건-농업-산업 분야의 다부처 협력이 필요하고, 이를 통합적으로 관리할 부서가 필요함.

4) 국민의 환경보건 문해력(environmental health literacy) 향상

- 내분비교란물질에 대한 사회적 인식 수준 향상: 교육, 홍보
- 내분비교란물질에 대한 노출 저감 방안 마련 및 전파



식품의약품안전처, 유해물질 간편정보지, 2020
식품의약품안전처, 임신 여성의 생선 안전섭취 요령, 2015

KAST Research Report 2023
한림연구보고서 151

내분비교란물질 관리를 위한 정책개발 기획연구

Policy study for the management
of endocrine disrupting chemicals

발 행 일 2023년 11월
발 행 처 한국과학기술한림원
발 행 인 유욱준
전화 031) 726-7900
팩스 031) 726-7909
홈페이지 <http://www.kast.or.kr>
E-mail kast@kast.or.kr
편집/인쇄 경성문화사 02) 786-2999
I S S N 2799-5135
977279951300951 (세트)

- 이 책의 저작권은 한국과학기술한림원에 있습니다.
- 한국과학기술한림원의 동의 없이 내용의 일부를 인용하거나 발췌하는 것을 금합니다.

내분비교란물질 관리를 위한 정책개발 기획연구



이 사업은 복권기금 및 과학기술진흥기금 지원을 통한 사업으로
우리나라 사회적 가치 증진에 기여하고 있습니다.