



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

보건학박사 학위논문

한국 성인의 프탈레이트 및
비스페놀A 노출수준과 내분비계
영향과의 관계

Association between Exposure to Phthalates and
Bisphenol A and Endocrine System in Korean
Adult Population

2016년 8월

서울대학교 대학원
보건학과 환경보건학전공
박 충 희

국문초록

한국 성인의 프탈레이트 및 비스페놀A 노출수준과 내분비계 영향과의 관계

서울대학교 대학원

보건학과 환경보건학전공

박충희

프탈레이트와 비스페놀 A는 플라스틱 제조과정에서 원료 또는 가소제로 사용이 되며, 플라스틱 제품은 일반 생활용품, 건축자재, 장난감, 의료용품 및 화장품을 포함한 개인위생용품 등을 제조하는 데 사용된다. 플라스틱은 일상생활에서 매우 다양하게 사용되는 물질이며, 광범위한 사용목적과 사용량으로 인하여 플라스틱 제조에 사용된 프탈레이트와 비스페놀 A는 대기, 집안 먼지 등 모든 환경매체에서 검출이 되고 있으며, 다양한 경로를 통하여 인체로 노출이 된다.

많은 동물실험 연구에서 프탈레이트와 비스페놀 A는 일반 인구집단의 노출수준인 저 농도에서도 대사기능, 갑상선 및 성 호르몬과 관련된 내분비계에 장애를 일으킨다고 알려져 있다. 세계적으로 비만 유행율의 증가추세와 이에 따른 대사증후군의 증가가 현대 사회의 중요한 보건문제에서 나타나고 있어, 프탈레이트 및 비스페놀 A의 노출요인을 파악하고, 대사증후군과 관련이 있는 내분비계 및 비만에 미치는 영향을 확인하는 것은 환경보건학적으로 매우 중요하다. 그러나 프탈레이트와 비스페놀 A의 일반 인구집단에서의 노출수준을 평가하고 노출요인을 분석한 연구는 매우 제한적이며, 호르몬을 포함하는 내분비계에 미치는 영향, 그리고 비만 등 건강영향에 대

한 연구는 거의 없다.

본 연구의 목적은 한국 성인에서의 내분비계 장애 추정물질인 프탈레이트와 비스페놀 A의 노출수준과 그 영향요인을 확인하고, 내분비계 기능의 하나인 갑상선 호르몬에 미치는 영향을 분석하는 것이다. 또한, 프탈레이트와 비스페놀 A와 건강영향지표 중 하나인 비만과의 관련성을 평가하는 것이다.

첫 번째 연구에서는 국민환경보건기초조사 결과를 분석하여 우리나라 성인의 프탈레이트 및 비스페놀 A의 노출수준과 인구학적 및 사회경제학적 특성에 따른 노출수준을 평가하였다. 프탈레이트와 비스페놀 A의 노출수준은 성, 연령, 가구월 소득, 교육수준, 가구형태 및 거주지 유형과 관련이 있었다. 프탈레이트와 비스페놀 A는 모두 여성이 남성보다 높은 것으로 나타났다. DEHP 및 DBP는 연령이 증가함에 따라 노출수준도 증가함을 확인하였으나, BBP 및 비스페놀 A는 연령과의 관련성은 상대적으로 약하였다. 가구월소득과 교육수준은 모든 프탈레이트 대사체와 관련이 있었으나, 비스페놀 A와는 관련성을 확인하지 못하였다. 생활습관 요인인 매니큐어 사용여부는 프탈레이트의 노출수준을 높이는 것으로 나타났으나, 비스페놀 A와는 관련성이 없었다. 사회경제요인 점수와 프탈레이트 및 비스페놀 A의 노출수준을 분석한 결과, 사회경제요인 점수가 낮은 그룹이 사회경제요인 점수가 높은 그룹에 비하여 프탈레이트의 노출수준이 높은 것으로 나타났으며, 사회경제요인 점수와 직선적인 관련성이 있음을 확인하였다. 반면에, 비스페놀 A의 경우, 사회경제요인 점수가 높은 그룹이 사회경제요인 점수가 낮은 그룹에 비하여 비스페놀 A의 노출수준이 높은 것으로 나타났다. 이 결과는 인구 및 사회경제적 요인이 프탈레이트 및 비스페놀 A의 노출수준에 영향을 미치는 것을 확인한 것이다.

두 번째 연구에서는 프탈레이트 및 비스페놀 A 노출수준이 갑상선자극

호르몬 (TSH), 총 T4 및 T3 호르몬 수준에 미치는 영향을 분석하였다. DEHP 대사체는 TSH와 유의한 양의 상관성을, MBzP와 비스페놀 A는 TSH와 역상관이 있음을 확인하였다. T4 호르몬은 DEHP 대사체와 유의한 음의 상관성을 나타내었다. T3 호르몬은 MBzP, MnBP와 유의한 음의 상관성을 나타내었다. 이 결과를 쉽게 설명하면, 프탈레이트 및 비스페놀 A의 4분위 농도변화에 따른 갑상선 호르몬의 퍼센트 변화로 표현하면, DEHP 대사체 중 MEOHP의 사분의 농도변화에 따라 TSH가 3.7%증가하며, MEHHP의 사분의 농도 증가 시 T4는 1.7% 감소하였다. 또한, 비스페놀 A의 사분위 농도 변화에 따라 TSH는 4.6% 감소하였다. 프탈레이트와 비스페놀 A의 노출수준에 따른 갑상선 호르몬의 변화는 성별에 따라 다른 결과를 확인하였다. 성별로 분석하였을 때, 고분자량 프탈레이트 대사체의 합과 TSH와의 상관성은 남성에서는 유의하였으나, 여성에서는 관련성이 경계수준으로 약해졌으며, T4 호르몬에서는 남성에서만 유의한 음의 상관성이 나타났다. 프탈레이트 및 비스페놀 A농도를 5분위수로 하여 분석한 결과, DEHP 대사체는 TSH에서는 유의한 직선성이 나타났고, T4 호르몬과는 4분위 농도에서 평탄부를 갖는 비 직선성임을 확인하였다. 이러한 결과는 프탈레이트와 비스페놀 A가 신체 기초대사량 또는 체중항상성 유지와 관련이 있는 갑상선 호르몬 수준에 영향을 미치는 것을 확인한 것이다.

세 번째 연구에서는 프탈레이트와 비스페놀 A 노출에 의한 최종 건강영향지표로 체질량지수 (BMI)와의 상관성을 분석하였다. BMI는 요 중 MBzP 농도와 유의한 양의 상관성이, 비스페놀 A는 경계수준에서 양의 상관성이 있음을 확인하였다. BMI는 MnBP 농도와 유의한 음의 상관성이 나타났다. 성별에 따른 BMI와의 상관성을 분석한 결과, MBzP, BPA 모두 여성에서만 유의한 양의 상관성을, MnBP는 남여 모두 유의한 음의 상관성을 나타내었다. 연령대에 따라 BMI와 프탈레이트와 비스페놀 A와의 상관성을 분석한

결과, MBzP는 60세 이상 그룹에서 경계수준의 양의 상관성을 나타내었으나, MnBP는 모든 연령대에서 유의한 음의 상관성이 있음을 확인하였다.

본 연구는 우리나라의 대표적인 바이오모니터링 프로그램인 ‘국민환경보건 기초조사’ 결과를 이용하여, 우리나라 성인의 프탈레이트 및 비스페놀 A의 노출수준을 대표하며, 내분비계 등 건강영향 결과를 일반화할 수 있다는 장점이 있다. 본 연구 결과, 우리나라 성인인구 집단에서의 프탈레이트와 비스페놀 A의 노출수준과 그 영향요인을 확인하고, 내분비계 및 비만에 미치는 영향을 분석하였다. 프탈레이트 및 비스페놀 A가 체내 갑상선 호르몬에 영향을 미치며, 갑상선 호르몬계를 포함하는 다양한 내분비계는 대사장애 및 체중조절 등 비만과 관련이 있음을 확인하였다. 본 연구에서는 프탈레이트 및 비스페놀 A의 노출수준이 인구집단의 특성 및 사회경제요인에 의하여 영향을 받는다는 것을 제시하고 있어, 인구학적 특성에 따른 세부적인 사회경제요인을 분석함으로써 프탈레이트 및 비스페놀 A의 노출 영향요인 및 취약 인구집단을 확인하고, 노출을 저감시키기 위한 정책수립에 활용이 가능할 것이다.

주요어: 프탈레이트, 비스페놀 A, 노출요인, 갑상선 호르몬, 체질량지수, 바이오모니터링

학 번: 2006-31000

- 목 차 -

국문요약	i
목 차	v
표 목 차	vii
그림목차	xi
제1장. 서론	1
1. 배경	1
1.1 프탈레이트 및 비스페놀 A의 특성	1
1.2 프탈레이트 및 비스페놀 A의 건강영향 기전	4
1.3 프탈레이트 및 비스페놀 A의 인체노출	8
1.4 국민환경보건기초조사 (바이오모니터링)	10
2. 목적	13
제2장. 프탈레이트, 비스페놀A의 노출수준 및 영향요인 연구	14
1. 서론	14
2. 연구방법	16
3. 연구결과	21
4. 고찰	32
5. 소결	37

제3장 프탈레이트, 비스페놀 A 노출과 갑상선 호르몬 (TSH, T4, T3)과의 상관성 연구	39
1. 서론	39
2. 연구방법	41
3. 연구결과	43
4. 고찰	58
5. 소결	62
제4장. 프탈레이트, 비스페놀 A와 체질량지수 (Body Mass Index)와의 상관성 연구	63
1. 서론	63
2. 연구방법	65
3. 연구결과	67
4. 고찰	78
5. 소결	82
제5장. 결 론	83
참고문헌	86
부 록	102
Abstract	111

표 목 차

Table 1-1. Physical properties and main uses of phthalates and bisphenol A	3
Table 1-2. Previous study results for phthalate metabolites and bisphenol A and thyroid hormones	6
Table 1-3. Previous study results for phthalate metabolites and bisphenol A and body mass index (BMI)	7
Table 2-1. Weighted distribution of demographic and socioeconomic characteristics of the study population, KoNHES (2009~2014) ..	22
Table 2-2. Selected percentiles of phthalate metabolites and bisphenol A concentration in Korean adult population	24
Table 2-3. Spearman correlation matrix of phthalates, bisphenol A and socioeconomic status variables	25
Table 2-4. Geometric means and adjusted proportional changes in urinary phthalate metabolites and bisphenol A by socio-demographic characteristics in Korean adult population	27
Table 2-5. Association between socioeconomic status factor score and levels of phthalate metabolites and bisphenol A	31
Table 2-6. The levels of urinary phthalates and bisphenol A in Korea, US and Canada	34

Table 3-1. Weighted distribution of demographic and socioeconomic characteristics of participants	44
Table 3-2. Selected percentiles of serum thyroid hormones (TSH, T4, T3), urinary phthalate metabolites and bisphenol A in Korean adult population	46
Table 3-3. Geometric mean (95% CI) of TSH, T4, T3 of Korean by sex, age and socioeconomic status	47
Table 3-4. Spearman correlation matrix for thyroid hormones, phthalate metabolites and bisphenol A	48
Table 3-5. Adjusted regression coefficients (95% CI) for change in ln-transformed serum thyroid measure in relation to a unit increase in ln-transformed molar concentration of urinary phthalate metabolites and bisphenol A	50
Table 3-6. Percent changes (95% CI) of serum thyroid measure in relation to an interquartile range (IQR) increase in urinary phthalate metabolites and bisphenol A	52
Table 3-7. Spearman correlations between concentrations of urinary phthalate metabolites and bisphenol A	53
Table 3-8. Association between ln-transformed molar concentrations of urinary phthalate metabolites and bisphenol A and ln-transformed serum thyroid hormones in the sensitivity analysis	54
Table 4-1. Weighted distribution of demographic and socioeconomic characteristics of study population	68

Table 4-2. Geometric mean (95% CI) of body mass index by socioeconomic status in Korean adult population	69
Table 4-3 Geometric mean (95% CI) of urinary phthalate metabolites and bisphenol A by sex, age, and body mass index categories in Korea adult population	70
Table 4-4. Spearman correlation matrix of body mass index, phthalate metabolites and bisphenol A	72
Table 4-5. Adjusted regression coefficient (95% CI) for the association between ln-transformed urinary phthalate metabolites, bisphenol A molar concentration and ln-transformed body mass index among Korean adult population (creatinine included as a covariate)	73
Table 4-6. Adjusted regression coefficient (95% CI) by sex for the association between ln-transformed urinary phthalate metabolites, bisphenol A molar concentration and ln-transformed body mass index among Korean adult population (creatinine included as a covariate)	74
Table 4-7. Adjusted regression coefficient (95% CI) for the association between ln-transformed urinary phthalate metabolites, bisphenol A molar concentration and ln-transformed body mass index among Korean adult population	76
Table 4-8. Adjusted regression coefficient (95% CI) by sex for the association between ln-transformed urinary phthalate metabolites, bisphenol A molar concentration and ln-transformed body mass index among Korean adult population	77
Table 4-9. Biological effects of phthalate potentially to obesity	80

Table S1. Distribution of high molecular weight phthalate metabolite (HMW-P, sum of MEHHP, MEOHP, MECPP, MBzP) concentration by demographic and socioeconomic status in Korean adult population (the second stage of KoNHES)	102
Table S2. Distribution of total DEHP metabolite (sum of MEHHP, MEOHP, MECPP) concentration by demographic and socioeconomic status in Korean adult population (the second stage of KoNHES)	103
Table S3. Distribution of urinary MEHHP concentration by demographic status in Korean Adults	104
Table S4. Distribution of urinary MEOHP concentration by demographic status in Korean Adults	105
Table S5. Distribution of urinary MECPP concentration by demographic status in Korean Adults	106
Table S6. Distribution of MBzP concentration by demographic and socioeconomic status in Korean adult population (the second stage of KoNHES)	107
Table S7. Distribution of MnBP concentration by demographic and socioeconomic status in Korean adult population (the second stage of KoNHES)	108
Table S8. Distribution of urinary MnBP concentration by demographic and socioeconomic status in Korean Adults	109
Table S9. Distribution of urinary BPA concentration by demographic and socioeconomic status in Korean Adult	110

그림 목차

Figure 1-1. Scheme of ambient and biological monitoring	11
Figure 2-1. Trends of urinary phthalates exposure level by years	33
Figure 3-1. Regression coefficients (95%CI) for a change in TSH associated with increasing quintile of phthalate metabolites and bisphenol A molar concentration	55
Figure 3-2. Regression coefficients (95%CI) for a change in total T4 associated with increasing quintile of phthalate metabolites and bisphenol A molar concentration	56
Figure 3-3. Regression coefficients (95%CI) for a change in total T3 associated with increasing quintile of phthalate metabolite and bisphenol A molar concentration	57

제1장. 서론

1. 배 경

1.1 프탈레이트 및 비스페놀 A의 특성

프탈레이트와 비스페놀 A는 플라스틱 제조과정에서 원료 또는 가소제로 사용되는 화학물질이며, 플라스틱은 현대 문명에서 다양한 용도와 목적으로 사용되는 물질이다. 플라스틱은 생활 및 산업용품, 음식용기 및 개인 위생용품 등에 광범위하게 사용되고 있으며, 이로 인하여 프탈레이트와 비스페놀 A는 음식, 집 먼지 등을 포함하는 다양한 매체에서 검출이 되고 있다 (Wormuth et al., 2006).

프탈레이트는 1차적으로 PVC (polyvinyl chloride) 생산과정에서 가소제로 사용되며, PVC는 의료용구, 고무호스, 장난감, 건축자재, 자동차 내장재 등의 제품뿐만 아니라 각종 매니큐어, 향수, 헤어스프레이 등과 같은 개인 위생용품, 잉크 도료, 의류, 카펫 등 생활용품에 이르기까지 광범위하게 사용되고 있다 (Table 1-1) (Cadogan et al., 1996). 프탈레이트는 분자량에 따라서 고분자량 및 저분자량 프탈레이트 등 2그룹으로 나눌 수 있다 (Wittassek et al., 2011). 고분자량 프탈레이트 (High Molecular Weight phthalates, HMW-P)에는 di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), butyl benzyl phthalate (BBzP), di-iso-nonyl phthalate (DiNP), di-iso-decyl phthalate (DiDP)와 di-octyl phthalate (DOP) 등이 있으며, 생활용품, 자동차용품 및 의료용품 등과 같은 다양한 제품의 생산에 사용 된다 (Gayathri et al., 2004; Schettler, 2006). 특히, DEHP는 장난감, 음식용기 등의 제조에 사용되고 있어 보건학적으로 관심이 큰 물질이다 (Fromme et al., 2007; Wormuth et al., 2006). 저분자량 프탈레이트

(Low Molecular Weight, LMW-P)에는 dimethyl phthalate (DMP), di-ethyl phthalate (DEP), di-n-butyl phthalate (DBP)와 di-iso-butyl phthalate (DiBP) 등이 있으며, 샴푸, 화장품, 로션 및 기타 개인위생용품 등에 사용이 되는 셀룰로즈 아세테이트 (cellulose acetate) 제조과정에서 가소제나 용매로 사용된다 (Guo et al., 2012; Hauser and Calafat, 2005; Latini et al., 2005; Sathyanarayana, 2008; Yen et al., 2011; Zhou et al., 2011).

비스페놀 A (BPA, *p,p'*-isopropylidenebisphenol)는 에폭시레진과 폴리 카보네이트 (polycarbonate, PC) 플라스틱 제조에 이용되며, 식품 및 음료 수 용기의 내부 코팅물질 및 영수증 감광용지에 사용되는 물질이다 (Le et al., 2008; Swedenborg et al., 2009). 또한 비스페놀 A는 대기 중에서도 검출이 되는 등 다양한 매체에 검출이 되고 있다 (Geens et al., 2009).

제품에 포함된 프탈레이트와 비스페놀 A는 화학적으로 결합되어 있지 않기 때문에, 일반적인 사용 환경에서 제품에서 환경 중으로 쉽게 방출된다. 이러한 이유로 많은 연구에서, 대기, 수질 등 환경매체, 오염된 음식물, 집 안 먼지 및 일반인구 집단에서도 광범위하게 검출이 된다고 보고하고 있다 (CDC, 2010).

Table 1-1. Physical properties and main uses of phthalate and bisphenol A.

Chemicals			Metabolite	Uses
Full name	Abbreviation	M.W.		
Di-2-ethylhexyl phthalate	DEHP	390.6	Mono-(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP) Mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate (MEHHP) Mono-(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate (MEOHP) Mono-(2-ethyl-5-carboxypentyl) phthalate (MECPP)	- PVC: flooring, roofing, wall coverings, tubes, containers, car seats, trim, food packaging, toys, medical devices
Butyl benzyl phthalate	BBP	418.6	Mono-benzyl phthalate (MBzP)	- perfume, hair sprays, adhesives, floor tiles, food conveyor belts, and artificial leather
Di-n-butyl phthalate	DBP	278.3	Mono-n-butyl phthalate (MBP, MnBP)	- PVC: film, sheeting coated products, flooring, roofing, wall coverings, hoses, tubing, cables, car undercoating and sealants - non-PVC: adhesives, paints, printing ink, Lubricants, nail polish and perfumes
Bisphenol A (<i>p,p'</i> -isopropylidene bisphenol)	BPA	228.3		- BPA-based PC: water bottles, sport equipments, CDs - Epoxy resin: water pipes, inside coating of food and beverage cans

M.W. : Molecular weight

1.2 프탈레이트 및 비스페놀 A의 건강영향 기전

프탈레이트와 비스페놀 A의 건강영향 기전은 인슐린 같은 펩타이드 호르몬에 반응하는 세포막에 결합된 수용체 (membrane-bounded receptor)와 성호르몬 같은 저분자량 친지질성 (small lipophilic) 호르몬과 반응하여 활성화되는 nuclear receptor (NR)와 관련이 있는 것으로 알려져 있다 (Casals-Casas et al., 2011). 특히, nuclear receptor 중 peroxisome proliferator activated receptor (PPAR), thyroid hormone receptor, androgen/estrogen receptors (ERs), glucocorticoid receptor (GR), aryl hydrocarbon receptor (AhR)와 반응하여 지방세포생성 과정 (adipogenesis), 체중 및 인슐린 수준에 영향을 준다고 보고하고 있다.

이러한 건강영향 기전과 관련된 기존의 연구결과에서도 EDCs은 지방세포형성 (adipogenesis) 및 지질대사 (lipid metabolism)와 관련이 있는 peroxisome proliferator activated receptor (PPARs)에 결합하여 체중 항상성 (weight homeosis)을 교란시키는 것으로 알려져 있다 (Grun & Blumberg, 2009). 성호르몬은 지방의 양과 신체 부위의 분포와 관련이 있는데, 프탈레이트는 남성호르몬 억제 효과 (anti-androgenic effects)를 보인다고 보고하고 있다 (Meeker et al. 2009). 성인의 남성호르몬 (androgen) 수준은 낮은 체질량지수 (BMI)와 관련이 있으며 (Gapstur et al., 2002), 여성호르몬 (oestrogen)은 여성의 비만과 역상관성을 갖는다는 연구도 있다 (Bjorntorp, 1996). 또한, 갑상선 호르몬은 기초대사 (basal metabolism) 유지에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 갑상선 호르몬 수준의 감소가 체질량지수의 증가와 유의한 관련성이 있으며 (Knudsen et al., 2005), 갑상선 기능을 교란시키는 물질로 프탈레이트, 비스페놀 A, PBDEs 등을 포함한 EDCs가 있다고 보고하였다 (Zoller, 2007).

기존의 연구결과를 종합하여 보면, EDCs의 인체영향 기전은 첫째, 태아

시기의 EDCs 노출은 태아시기 영양상태가 인체에 프로그램 되어 성인시기에 영향이 나타난다는 “thrifty phenotype”이나 Barker hypothesis (Gluckman et al., 2008), 둘째, 지방세포의 대사과정을 조절하는 PPAR-gamma에 의한 영향 (Evans et al., 2004), 셋째, 성호르몬의 인체 수준에 의한 영향, 넷째, 인체의 기초 대사량을 조절하는 갑상선 호르몬의 교란 등으로 제시하고 있다 (Hatch et al., 2010).

프탈레이트 및 비스페놀 A의 노출의 갑상선 기능 및 비만에 미치는 건강 영향의 기전은 많은 동물실험과 소규모 인구대상 연구에서 확인이 되고 있다. 내분비계 호르몬인 갑상선호르몬은 태아와 아이들의 신체발달, 두뇌발달, 체세포성장, 체내 대사과정, 에너지 대사, 신체 및 기관의 발달, 세포의 성장 및 생식기능에 관하는 것으로 알려졌다 (Colborn et al., 2002; Zoeller et al., 2003; Heimeier et al., 2009).

비만은 당뇨 및 심혈관질환의 발병위험도를 높이는 대사증후군의 각 요소의 증가와 관련이 있는데, 비만의 위해성을 증가시키는 요인은 일차적으로 섭취 칼로리의 증가와 신체활동 시간의 저하가 원인이나, 최근에는 내분비계 장애추정물질도 비만의 원인중 하나라는 연구결과가 지속적으로 나오고 있다 (Hatch et al., 2008). 기존의 건강영향 연구에서, 프탈레이트와 비스페놀 A의 노출과 인슐린 저항성 (Hatch et al. 2010), 당뇨병과 간 기능 이상, 비만을 포함하는 대사증후군과의 관련성 등을 보고하고 있다 (Lang et al., 2008; Hugo et al., 2008; Srinivas et al., 2012). 비만과 관련하여, 인체로 유입된 프탈레이트와 비스페놀 A는 갑상선 호르몬 수용체에 결합하여 갑상선 호르몬 조절체계에 영향을 주며, 갑상선 호르몬 수준의 변화는 인체의 기초대사량과 지질 대사과정에 영향을 주는 것으로 알려져 있다.

프탈레이트 및 비스페놀 A의 노출수준과 건강영향에 대한 연구는 주로 동물실험을 위주로 이루어지고 있으며, 사람대상 연구는 매우 드문 편이다.

특히, 인구집단 대상연구는 미국의 NHANES와 일부 코호트 연구 등 매우 제한적으로 진행되고 있다. 프탈레이트와 비스페놀 A가 갑상선 호르몬 및 비만에 미치는 기존의 인구대상 연구 결과를 표 1-2와 1-3에 나타내었다.

Table 1-2. Previous study results for phthalate metabolites and bisphenol A and thyroid hormones.

Authors	Population (n)	Results
Meeker et al., 2007	Fertility center visited man (478)	MEHP vs free T4, T3 : inverse relationship
Huang et al., 2007	pregnant women (76)	MBP (MnBP) vs free T4, T4 : inverse
Meeker et al., 2010	Fertility center visited man (167)	BPA vs TSH : inverse
Boas et al., 2010	Children, 4-9 (845)	MBzP, DEHP vs free T3, T3 : inverse (only before creatinine adjust)
Meeker et al., 2011	NHANES (1760)	Adults : DEHP vs free T4, T4, T3 : inverse DEHP vs TSH : positive Adolescent : DEHP vs T3, TSH : positive
Wu et al., 2013	Children, (60)	stop eating contaminated food after 6 months, T3 was decrease
Chevrier et al., 2013	pregnant women (601)	BPA vs T4 :inverse mother BPA vs male infant TSH : inverse
Wang et al., 2013	aged over 40 (3394)	BPA vs free T3 : increase BPA vs TSH : decrease

Table 1-3. Previous study results for phthalate metabolites and bisphenol A and body mass index (BMI).

Authors	Population (n)	Results
Hatch et al., 2008	NHANES 1999-2002 (5149)	MEP : adult male (age 20-59, 60-80) ↑ female (age 12-19, 20-59) ↑ MBP : male(20-59) ↑, male(60-80) ↓, female(60-80) ↓ MBzP : male(20-59) ↑, male(60-80) ↓ MEHP : male(60-80) ↓, female(12-19, 20-59, 60-80) ↓ MEHHP : male(20-59) ↑
Wang et al., 2012	Children, aged 8-15 (259)	BPA : all ($\beta=0.017$, $p=0.026$) aged 8-11 ($\beta=0.017$, $p=0.081$)
Wang et al., 2013	Children, aged 8-15 (259)	MEHP ($\beta=0.048$, $p=0.021$) MMP ($\beta=-0.033$, $p=0.055$) MEP ($\beta=0.022$, $p=0.011$) Σ LMW-P ($\beta=0.032$, $p=0.088$)
Trasande et al., 2013	Children aged 6-19 (2884)	BMI z-score : - LMW-P all($\beta=0.07$, $p<0.05$), black($\beta=0.09$, $p<0.05$) MEP all($\beta=0.08$, $p<0.05$), OR for over weight group : - LMW-P : black(1.21, $p<0.01$) MEP :1.18 ($p<0.05$) OR for obesity group : - LMW-P : black(1.22, $p<0.01$) MEP : 1.19 ($p<0.01$), MBP : 1.21 ($p<0.05$)
Buser et al., 2014	NHANES 2007~2010, aged 6 or over	LMW-P : higher OR for obesity (male, children, adolescent) HMW-P : higher OR for obesity (all, adults) - DEHP : higher OR for obesity (all, female) higher OR for obesity (male age >60)

1.3 프탈레이트 및 비스페놀 A의 인체노출

사람의 생활과 밀접한 관련이 있는 프탈레이트와 비스페놀 A는 다양한 노출경로를 통하여 체내로 흡수된다. 프탈레이트와 비스페놀 A는 경구, 호흡 및 피부뿐만 아니라 태아시기에 자궁 내에서도 태반을 통하여 인체노출이 일어나며, 흡수된 프탈레이트와 비스페놀 A는 6시간에서 24시간 이내의 반감기를 갖고 소변을 통하여 배출 된다 (Koch et al., 2005; Volkel et al., 2002). DEHP는 프탈레이트에 오염된 음식물과 음료수 그리고 어린이들이 장난감을 입에 무는 행동 등을 통한 경구노출, 화장품 및 개인위생용품의 사용을 통한 경피노출, PVC, 매니큐어, 헤어스프레이의 사용과정에서 호흡을 통하여 노출이 된다. 프탈레이트는 대사가 매우 빠르게 일어나 소변 중의 대사체 농도는 매체 중 원 물질 농도보다 높은 농도로 나타나고, 대사체의 측정을 통하여 시료채취 및 이송과정 등에서의 오염 등을 확인할 수 있어 소변이 인체노출을 평가하는 중요한 매질로 알려져 있다. 또한, 일시 뇨 (spot-urine)에서 검출되는 농도는 일반인구 집단의 평균적인 노출수준을 반영하는 것으로 알려져 있다 (Christensen et al., 2012; Ye et al., 2011).

프탈레이트와 비스페놀 A의 노출수준에 대한 국가단위의 생체모니터링은 우리나라를 포함하여 독일, 미국 및 캐나다 등에서 진행되고 있다 (KoNHES: Korean National Environmental Health Survey, GerES: German Environmental survey, NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey, CHMS: Canadian Health Measures Survey).

미국에서는 국민건강영양조사 (NHANES)와 연계한 국가단위의 바이오모니터링 프로그램을 1999년부터 진행하고 있으며, 1999년에서 2002년까지의 조사에서 요 중 프탈레이트 7종의 대사체를 분석하였는데, MEHP를 제외하면 조사대상자 95%이상에서 검출한계 이상으로 검출되었으며, MEHP는 80%이상에서 검출되었다 (Richard et al. 2007). 또한, 미국 NHANES

IV에서는 조사대상자의 소변 중 비스페놀 A의 검출률은 93%였다 (Calafat et al., 2008). 캐나다에서는 2007년부터 2년 주기로 CHMS를 진행하고 있으며, 이 프로그램의 일환인 생체모니터링 분야에 프탈레이트 대사체 11종과 비스페놀 A의 분석이 포함되어 있다. CHMS 결과에서, 6세부터 79세까지 조사 참여자에서 프탈레이트는 거의 100% 검출되고 있으며, 비스페놀 A는 90~95%이상에서 검출한계 이상으로 검출되고 있다.

우리나라에서는 2009년부터 환경보건법에 근거한 국가단위의 바이오모니터링을 진행하고 있으며, DEHP, BBP, DBP 대사체와 비스페놀 A는 모두 조사 참여자의 99% 이상에서 검출되고 있다 (Park et al., 2016). 우리나라 성인의 요 중 DEHP의 대사체인 MEHHP와 MEOHP는 미국과 비슷한 수준이었으며, DBP의 대사체인 MnBP의 평균은 44.7 $\mu\text{g}/\ell$ 로 미국의 17.2 $\mu\text{g}/\ell$ 보다 높은 것으로 나타났다. 우리나라 성인의 요 중 bisphenol A의 평균은 0.75 $\mu\text{g}/\ell$ 이었으며, 미국 1.99 $\mu\text{g}/\ell$, 캐나다 1.16 $\mu\text{g}/\ell$ 보다는 낮은 수준 이었다 (CDC 2015; Health Canada 2013; 국립환경과학원 2009).

프탈레이트와 비스페놀 A는 모든 환경매체에서 검출이 되고 있으며, 일반인구의 노출수준에서 건강에 미치는 영향이 지속적으로 보고되고 있다.

이에 따라, DEHP, BBzP와 DnBP는 EU국가 내에서 장난감 및 어린이 용품 (EC 2005), 화장품 (EC, 2009), 음식과 접촉하는 재질에서 (EC 2007) 사용이 금지되었다. 또한, 비스페놀 A는 유아용 젖병과 화장품에서의 사용이 금지되었다 (EC 2009, 2011). 우리나라에서는 랩과 기구 및 용기포장 제조 시 DEHP의 사용을, 젖병 제조 시에 DBP, BBP의 사용을 금지하고 있는 PVC 및 화장품류에 대한 관리기준 있다 (식약처 2010a, 2010b). 비스페놀 A는 중합원료 물질인 폴리카보네이트 (PC), 폴리아릴술폰 (PASF), 에폭시 수지 (epoxy resin)에 대한 제품 함량 기준을 제시하고 있다 (식약처 2010a) 환경부에서는 DEHP, DBP, BBP의 성분량에 따라 취급제한 물질이

나 유독 및 관찰물질로 분류하여 관리하고 있다 (국립환경과학원 2010; 환경부 2007).

1.4 국민환경보건기초조사 (바이오모니터링)

바이오모니터링은 혈액이나 인체조직 등 인간의 생체 중 화학물질이나 그 대사체를 측정하는 것이다. 이러한 바이오모니터링은 새로운 화학물질의 노출, 노출의 변화와 경향, 일반 인구집단에서의 화학물질의 노출분포를 확인하거나 고 노출 인구집단과 민감 집단의 분류, 저비용으로 특정 오염지역의 환경위해성을 결정하는데 매우 중요한 역할을 한다 (Angerer et al., 2007). 또한, 바이오모니터링은 오염물질의 독성기전이나 인체 내에서의 대사과정을 구명하는데 사용할 수도 있다. 따라서 바이오모니터링은 환경보건 분야 연구자 뿐 만아니라 정책결정자에게도 유용한 도구이다.

현재 바이오모니터링은 노출량감시, 생화학적 영향감시, 생물학적 영향감시 등으로 분화되고 있다 (Angerer and Gundel, 1996; Commission HBM 1996). 또한, 국가단위의 바이오모니터링은 주어진 환경오염 수준에서 일반 인구집단의 현재의 배경노출 수준의 상위 한계 농도를 특정할 수 있다는 장점이 있다.

국가단위의 바이오모니터링 프로그램을 진행하는 국가는, 독일, 미국 및 캐나다 등 매우 제한적이다 (Becker et al., 2002, 2003; Casteleyn et al., 2007; CDC 2015; Haines et al., 2012; Health Canada 2013).

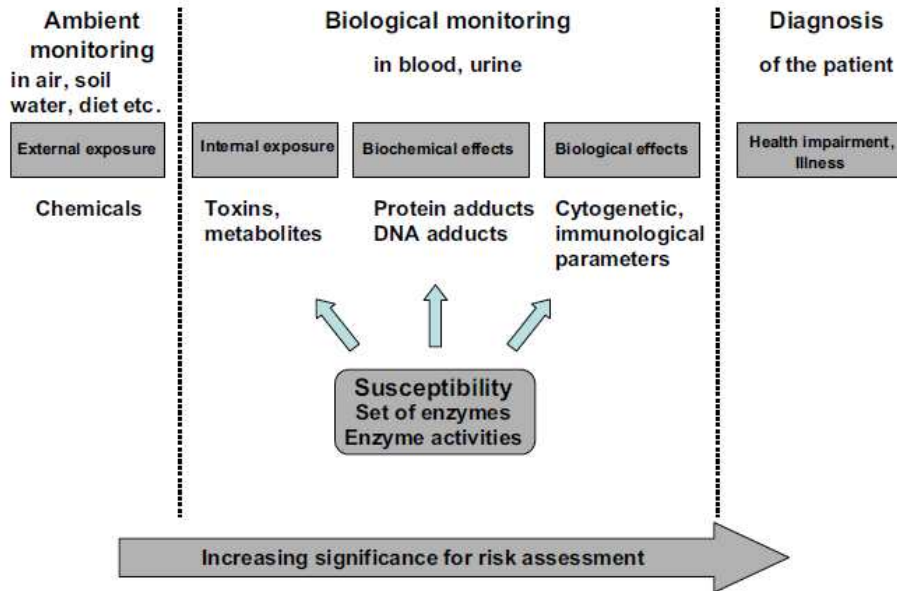


Figure 1-1. Scheme of ambient and biological monitoring
(source : Angerer and Gundel, 1996)

우리나라의 대표적인 바이오모니터링 프로그램인 국민환경보건기초조사 (KoNEHS)는 우리나라 일반국민의 체내 환경오염물질의 노출수준을 분석하고, 노출과 관련된 요인을 분석하는 전국 대표성을 갖는 조사이다. 국민환경보건기초조사의 목적은 생체 내 유해물질의 지리적 분포를 모니터링하고 화학물질 노출의 시간적 변화를 관찰하며 노출요인을 분석하는 것이다. 국민환경보건기초조사의 결과는 국가의 환경보건정책을 수립하는데 활용이 되며, 또한 정책이행의 효과를 판단하는데 사용될 수 있다.

환경보건법에 근거한 국민환경보건기초조사는 3년 단위의 조사로 구성되었다. 2009년부터 2011년까지 제1기 조사가 진행되었으며, 2012년부터 2014년까지 2기 조사가 완료되었다. 표본은 전국대표성, 인구분포 및 지리적 특성을 반영하도록 설계되었으며, 각 단계별로 만 19세 이상 성인 총

6,000명이 조사에 참여하였다.

조사항목은 혈액 및 소변 중 중금속 6종, 요 중 다환방향족탄화수소 (PAHs), 프탈레이트 (DEHP, BBP, DBP), 피레쓰로이드계 살충제 (3-PBA), 휘발성유기화합물질 (VOCs), 환경담배연기 (ETS) 대사체 및 환경성 페놀인 비스페놀 A 등 총 18종을 분석하였다. 제2기 조사에서는 대상물질을 총 21종으로 확대하였으며, 환경유해물질과 건강상태와의 관련성을 파악하기 위하여 혈액 검사 5종 (혈액 내 혈구 수 (WBC, RBC, PLT, Hb, Hct)), 일반 화학검사 5종 (AST(SGOT), ALT(SGPT), γ -GTP, β 2-MG, creatinine), 혈장단백검사 1종 (면역글로블린), 지질검사 4종 (총콜레스테롤, HDL콜레스테롤, 중성지방, 총 지질), 내분비검사 4종 (난포자극호르몬, 트리요오드타이론, 티록신, 갑상선자극호르몬) 등 총 19종의 임상검사를 하였다. 또한, 환경유해물질의 노출원과 노출경로 분석을 위한 설문조사를 포함하고 있으며, 조사 대상자의 인구·사회·경제학적 특성과 거주지 실내·외 환경, 생활습관 및 식습관 등 10개 부문 총 142개 문항으로 구성되었다.

기기분석 과정에서의 표준화를 위하여 표준분석법을 마련하였으며, 시료의 이송 및 분취과정에서의 오염과 시료 손상을 확인하기 위한 cold chain system 적용, 조사과정에서의 정도관리를 위한 국내외 정도관리 프로그램에 참여, 정도관리를 위한 내부지침을 마련하여 진행하고 있다. 또한 이 프로그램은 국립환경과학원의 기관 생명윤리위원회의 심의를 통과하였다.

본 연구는 국립환경과학원에서 2009년부터 2014년까지 진행한 국민환경보건기초조사의 요 중 프탈레이트 대사체 5종 (MEHHP, MEOHP, MECPP, MBzP, MnBP) 및 비스페놀 A의 분석 자료와 이들의 노출요인 확인을 위한 설문조사, 신장 (m)과 체중 (kg) 측정자료, 그리고 혈청 중 갑상선 호르몬 3종 (TSH, T4, T3)의 측정 자료를 이용하였다.

2. 목적

본 연구의 목적은 국민환경보건기초조사 결과를 바탕으로 내분비계 장애 추정물질인 프탈레이트와 비스페놀 A의 우리나라 국민의 노출수준과 그 영향요인을 파악하고, 프탈레이트와 비스페놀 A의 노출로 인한 건강영향을 확인하기 위하여, 내분비계 호르몬과의 상관성을 분석, 그리고 체질량지수 (BMI)와의 관련성을 확인하는 것이다. 본 연구의 세부 주제는 다음과 같다.

- 1) 우리나라 성인의 프탈레이트 및 비스페놀 A의 노출수준을 파악하고, 그 영향요인을 확인한다.
- 2) 프탈레이트 대사체와 비스페놀 A의 노출수준과 내분비계 기능 중 하나인 갑상선 호르몬 (TSH, T4, T3)에 미치는 영향을 분석한다.
- 3) 프탈레이트 및 비스페놀 A와 건강영향 지표로써 체질량지수 (BMI)와의 상관성을 분석한다.

제2장 프탈레이트, 비스페놀A의 노출수준 및 영향요인 연구

1. 서론

플라스틱은 현대 문명에서 가장 넓게 쓰이는 물질 중 하나이며, 플라스틱 제조에 사용되는 프탈레이트 및 비스페놀 A (BPA)는 음식용기, 소비자용품 및 개인 위생용품 등에 광범위하게 함유되어 있으며, 이로 인하여 다양한 환경매체에서 검출이 되고 있으나, 다양한 노출원과 노출경로에 대하여 자세히 알려져 있지는 않다 (Gayathri et al., 2004; Wormuth et al., 2006).

프탈레이트는 1차적으로 PVC 생산과정에서 가소제로 사용되며, PVC는 의료용구, 고무호스, 장난감, 건축자재, 자동차 내장재 등의 제품뿐만 아니라 각종 매니큐어, 향수, 헤어스프레이 등과 같은 개인위생용품, 잉크 도료, 의류, 카펫 등 생활용품에 이르기까지 광범위하게 사용되고 있다 (EPA 1981; Cadogan et al., 1996). 프탈레이트는 분자량에 따라서 고분자량 및 저분자량 프탈레이트 등 2그룹으로 분류된다 (Wittassek et al., 2011). 프탈레이트의 분자량에 따라 다양한 용도로 사용된다. (Schettler, 2006; Guo et al., 2012; Hauser and Calafat, 2005; Latini et al., 2005; Sathyanarayana, 2008; Yen et al., 2011; Zhou et al., 2011). 특히, DEHP는 장난감, 음식용기 등과 관련이 있어서 보건학적 관심이 큰 물질이다 (Fromme et al., 2007; Wormuth et al., 2006). 비스페놀 A는 에폭시 레진과 polycarbonate (PC) 플라스틱 제조에 이용되며, 식품 및 음료수 용기의 내부 코팅물질 및 영수증 감광용지에 사용되는 물질이다 (Le et al., 2008; Swedenborg et al., 2009).

프탈레이트와 비스페놀 A는 내분비계 장애추정물질 (Endocrine Disrupting Chemicals, EDCs)로 알려져 있으며, 지방세포 대사과정, 성호르몬 및 갑상선호르몬, 비만등과 관련이 있다는 보고가 있다 (Grun & Blumberg, 2009; Knudsen et al., 2005; Meeker et al., 2009). 인간 대상 연구에서, 비만 및 인슐린 저항성과 관련성 (Hatch et al., 2010), 당뇨병과 간 기능 이상, 비만을 포함하는 대사증후군과의 관련성 등을 보고하고 있다 (Lang et al., 2008; Hugo et al., 2008; Srinivas et al., 2012).

프탈레이트와 비스페놀 A는 경구, 호흡 및 피부뿐만 아니라 태아시기에 태반을 통하여 자궁 내에서도 인체에 노출이 되며 (Volkel et al., 2002), DEHP는 프탈레이트에 오염된 음식물과 음료수 그리고 어린이들이 장난감을 입에 무는 행동 등을 통한 경구노출, 화장품 및 개인위생용품의 사용을 통한 경피노출, PVC, 매니큐어, 헤어스프레이의 사용과정에서 호흡을 통하여 노출이 된다. 또한, 치과재료, 의료장비 등에 의해 인체에 노출 될 수 있으며 (Geens et al., 2012), 오염된 식품노출이 가장 주요한 노출 요인으로 보고되고 있다 (Wilson et al., 2007; Goetz et al., 2010).

프탈레이트와 비스페놀 A의 노출은 광범위하게 일어나고 있으나, 인체노출량에 대한 인구집단 또는 인구학적 특성에 대하여는 거의 알려져 있지 않다. 인구집단을 대상으로 한 미국의 NHANES 연구에서 성, 연령 등 인구학적 특성과 인종에 따라 노출수준에 차이가 있었으며 (Silva et al., 2004), 사회경제 수준에 따라 노출량에 차이가 있다 (Koo et al., 2002).

다양한 종류의 프탈레이트는 다양한 용도의 제품에 사용이 되어, 이들 제품의 사용패턴, 노출량은 인구집단 특성에 따라 차이가 있고, 이는 사회경제수준과 관련이 있어, 프탈레이트 노출수준과 사회경제 수준간의 관련성이 프탈레이트 노출의 중요한 문제이다. 많은 연구결과가 식습관 및 의약품 소비 등 개인습성, 습관의 차이는 사회경제수준과 관련이 있음을 보여준다

(Deshmukh-Taslar et al., 2007; Robinson et al., 2004; Cobaugh et al., 2008).

본 연구의 목적은 우리나라의 대표적 바이오모니터링 프로그램인 국민환경보건기초조사의 결과를 바탕으로, 프탈레이트 대사체 및 비스페놀 A의 인구 및 사회경제학적 변수에 따른 노출수준을 평가하고, 이들의 노출과 관련된 잠재적인 영향요인을 확인하는 것이다.

2. 연구방법

연구설계

국민환경보건기초조사는 우리나라 성인의 체내 환경오염물질의 노출수준을 추정하기 위한 바이오모니터링 프로그램으로, 제1기 조사 (2009~2011)와 제2기 조사 (2012-2014)가 진행되었다. 대상 인구는 통계청 인구주택총 조사를 기준으로 집단생활을 하는 인구를 제외한 총인구를 대상으로 하였다. 전국 대표 추정치를 구하기 위하여 기존의 바이오모니터링 결과를 바탕으로 약 6,000명을 연구대상 인구수로 결정하였다. 표본설계는 성, 연령, 지역 및 경제수준을 고려한 2단계 비례층화 추출방법을 사용하였다. 1단계 층화기준은 특별시, 광역시 및 시도와 해안지역을 기준으로 하였으며, 2단계 층화는 서울지역은 4개의 층으로 구분한 후 아파트 비율에 따라 아파트, 일반주택 거주 지역으로, 읍면동 단위는 농사비율에 따라 농림어업조사구와 비 농림어업조사구로, 해안지역은 동해, 남해, 서해로 분류하고, 지정조사구로 대기 중금속측정망 설치지역을 추가하여 총 60개의 층으로 설계를 하였다. 조사대상인구의 배분을 위하여, 제1기 조사는 2005년 인구주택 총 조사의 조사구 중 350개의 표본 조사구를, 제2기 조사는 2010년 인구주택 총 조사의 조사구 중 총 400개의 표본 조사구를 선정하였다. 표본설계에 따라 선정된 조사구를 제1기 조사 300개와 제2기 조사 350개, 인구수의 제공근

비례방법으로 층화기준에 따라 배분하고, 50개의 조사구는 전국의 대기 중 금속 측정망이 있는 지역에 배분하였다. 조사대상자 총 6,000명으로 조사구 당 15명~20명 내외를 조사하는 것을 목표로 하였다. 조사기간은 3년 단위로, 매년 전국 133개 조사구에서 2,000명, 3년간 총 6,000명을 모집하였다 (Park et al., 2016).

조사대상자의 섭외는 모집요원을 이용하였으며, 조사구에 방문한 모집요원은 계통적 무작위 추출방법에 따라 가구를 방문하였다. 가구방문은 조사가 이루어지기 3일에서 일주일 전에 이루어졌으며, 모집요원인 거주민에게 신분증을 보여주고, 조사목적이 인쇄된 팸플릿을 활용하여 조사의 목적을 간략하게 설명하였다. 참가 자격이 있다고 판단된 주민을 대상으로 조사 참여여부를 확인하고, 조사에 참여의사가 있는 주민의 성, 연령, 주소 및 가구원 관계 등 간략한 설문을 하고, 이들을 참가대상인원으로 확정하였다. 또한, 참여대상 인원에게 조사가 이루어지는 시간과 장소를 알려주고, 조사 당일 식사조건 등에 대한 안내를 하였다. 참여율을 높이기 위하여 현지조사원들은 조사전날 참가대상자에게 전화하여 조사 참여를 확인하였다. 조사당일에 참여자가 마을회관이나 보건소 등 조사지점에 방문하면 조사자는 조사와 관련된 조사 과정 및 내용, 개인정보 및 민감 정보에 대한 보호방안을 설명하고 동의서에 서명을 받았다. 이후 설문요원이 인구, 사회경제, 가족, 실내 및 실외 환경상태, 직업력, 생활습관 등 화학물질 노출과 관련이 있는 10개 분야, 총 142개 문항으로 구성된 설문지로 대면설문을 하였다. 설문이 종료된 후, 의사의 감독 하에 간호사나 임상병리사가 혈액과 소변을 채취하였다. 생체시료 채취과정에서 필드블랭크 시료를 추가하여 시료채취 및 이송과정에서의 오염여부를 확인하였다. 채취된 시료는 온도기록장치가 설치된 아이스박스를 이용하여 4°C 이하에서 당일 배송을 원칙으로 분취기관에 이송하였다. 또한 모든 설문지와 생체시료는 개인정보 및 관리를 위하

여 바코드시스템을 활용하였다. 현지조사 및 생체시료 분석결과는 개인정보가 암호화된 관리프로그램을 이용하여 개인정보의 보안성을 강화하였다. 본 연구는 국립환경과학원 기관 생명윤리심의위원회의 심의를 통과하였다.

생체시료 중 환경유해물질 분석 항목은 총 21종으로 혈액 및 요 중 중금속 3종 (혈액 중 납, 수은, 요 중 수은, 카드뮴)과 요 중 다환방향족 탄화수소류 (PAHs) 대사체 4종 (2-naphthol, 1-hydroxy pyrene, 1-hydroxy phenanthrene, 2-hydroxy fluorene), 휘발성유기화합물 (VOCs) 대사체 5종 (t,t-huconic acid; benzene, hippuric acid; toluene, phenyl glyoxylic acid; ethyl benzene, methyl hippuric acid; xylene, mandelic acid; styrene), 프탈레이트 (phthalate) 대사체 5종(MEOHP, MEHHP, MECPP, MBzP, MnBP), 환경성 페놀류 2종 (bisphenol A, triclosan), pyrethroid계 농약류 대사체 1종 (3-PBA), 환경담배연기 (ETS) 1종 (cotinine)이다. 그리고, 임상검사는 혈액검사 5종(WBC, RBC, PLT, Hb, Hct), 일반화학검사 5종 (AST(SGOT), ALT(SGPT), r-GTP, β 2-MG, 크레아티닌), 혈장단백검사 1종 (면역글로블린), 지질검사 4종 (총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 중성지방, 총 지질), 내분비검사 4종 (난포자극호르몬, 트리요오드타이로닌, 티록신, 갑상선자극호르몬) 등 총 19종이 조사되었다. 제1기 조사에서는 총 18종의 화학물질을 분석하였으며, 임상검사는 없었다.

기기분석 및 정도관리

현지조사에서 채취된 혈액 및 요 시료는 당일 배송을 원칙으로 냉장보관 온도를 유지하여 분취기관으로 이송하였고, 생체시료 분석항목별 분취지침에 따른 조건 하에서 24시간 이내에 분취하여 냉동보관 하였다. 분취된 시료는 2주 단위로 해당 분석전문기관으로 운송하여 기기분석을 하였다. 시료

의 채취와 분석은 국립환경과학원에서 확정된 표준절차에 따라 진행되었다 (Lee et al., 2012). 요 중 프탈레이트 대사체와 비스페놀 A는 HPLC-MS/MS를 이용하여 진행되었다 (NIER 2006, 2008).

외부정도관리를 위하여 분석에 참여한 모든 기관은 독일의 G-EQUAS 프로그램과 산업안전보건연구원의 특수건강진단 정도관리에 참여하였으며, 모든 기관이 두개의 프로그램을 통과하였다. 내부정도관리는 G-EQUAS, Bio-Rad, ClinCheck I과 II, NIST의 표준물질을 이용하여 국립환경과학원의 정도관리 지침에 따르도록 하였다. 분석과정에서 배치 당 시료 수, 표준곡선 작성, 반복측정 시료의 변이계수(CV, 10%), 내부표준물질 사용, 상대표준편차 (RSD, 10%) 등은 권고기준에 따랐다.

통계분석

본 연구는 2단계 층화 계통추출방법으로 설계되어, 추출 및 무응답 확률 차이와 2010년 인구주택 총 조사의 사후 층화를 보정하기 위하여 표본설계 가중치를 이용하였다. 측정값이 정규분포를 하지 않는 경우에는 로그변환을 하였고, 검출한계 미만의 값은 MDL의 1/2 또는 $1/\sqrt{2}$ 로 대체하였다. 요 중 대사체의 노출수준을 평가하기 위하여 요 중 크레아티닌 농도로 보정을 하는 것이 일반적이나, 본 연구에서는 회귀분석 모델에 요 중 크레아티닌 농도를 독립변수로 추가하여 bias를 제어하였다 (Barr et al., 2005).

프탈레이트와 비스페놀 A의 노출수준은 프탈레이트 대사체의 경우, 분자량에 따른 노출원이 다르기 때문에 고분자량 프탈레이트 (High molecular weight phthalate, HMW-P) 농도 (DEHP 대사체 3종 및 BBP 대사체 농도의 합), 총 DEHP 대사체 농도의 합, DBP, bisphenol A의 농도에 따른 분석을 하였다. 전체 조사대상자 6478명 중 DEHP, BBP 대사체의 결측값이 있는 인원을 제외하고 총 6249명을 분석대상자로 확정하였다. 분석에

사용된 변수 중, 가구 월 소득은 가구소득 분위를 이용하였으며 (Low: 150만원 미만 또는 1,330달러 미만, MidLow: 150만원~290만원, MidHigh: 290만원~400만원, High: 400만원 이상), 교육수준은 3단계로 (중학교 미만, 중학교에서 고등학교, 고등학교 초과) 구분하였다. 다만, 본 연구에서 프탈레이트와 비스페놀 A의 노출수준을 분석하는 단계에는 기초조사 2기 결과 이외에 1기 자료를 포함하여 분석하였다.

빈도표는 전체 표본의 인구학적 및 사회경제학적 변수에 따른 특성을 보여주기 위하여 작성하였다. 프탈레이트 대사체와 비스페놀 A의 농도는 로그노말 분포를 보이기 때문에 성, 연령, 사회경제 각각의 변수에 따라 표본 설계 기반 기하평균과 95% 신뢰구간을 산출하였다. 프탈레이트 대사체, 비스페놀 A와 관련이 있는 인구학적, 사회경제적 변수를 확인하기 위하여 표본설계를 반영한 다중회귀분석을 사용하였다. 우선, 프탈레이트 대사체 및 비스페놀 A 등의 단일 요인과 성, 연령, 요 중 크레아티닌을 공변량으로 포함하여 분석하였으며 (model 1), 이 결과에서 유의한 변수와 프탈레이트 대사체, 비스페놀 A의 노출과 관련이 있다고 평가되는 변수를 모두 추가하여 회귀분석을 진행하였다 (model 2).

프탈레이트 대사체, 비스페놀 A 농도와 개개의 사회경제변수와 관련성 분석뿐만 아니라 사회경제변수를 포괄하는 변수와이 관련성 분석을 추가적으로 진행하였다. 차원축약잠재변수 (unidimensional summary measure)를 만들기 위하여 개별변수에 대한 회귀분석에서 유의한 변수와 노출과 관련이 있다고 평가되는 변수를 포함하여 요인분석을 하였다. 이러한 요인분석은 개별 사회경제변수간의 공유분산을 설명할 수 있으며, 개별 변수로 분석한 결과보다 좀 더 다양성 (variability)이 있으며, 임의측정에러 (random measure error)를 줄일 수 있다 (Kim and Mueller, 1978). 통계분석은 SAS 소프트웨어 9.3버전을 사용하였다

3. 연구결과

제1기 국민환경보건기초조사의 참여율은 74.5%이었으며, 제2기 조사의 참여율은 62.1%이었다. 국민환경보건기초조사 제1기 및 제2기에 참여한 대상자의 표본설계를 고려한 인구학적, 사회경제학적 특성은 표 2-1과 같다. 1기 조사와 2기 조사에 성, 연령 분포는 비슷한 것으로 나타났으며, 2기 조사를 기준으로 30~50대가 각각 20% 내외의 참여율을 나타냈으며, 남자 여자 모두 40대가 가장 많았다. 교육수준은 중등교육 미만이 13.9%, 중등 및 고등 교육이 40.3%, 2년제 이상 대학 교육을 받은 사람은 45.8%로 나타났다. 가구 월 소득은 2015년 소득분위에 따라 분류하였으며, 고소득으로 분류된 월 400만원 (3,560 US\$) 이상이 36.8%로 가장 많았으며, 150만원 (1,330 US\$)에서 290만원 (2,580 US\$) 사이가 23.9%, 290만원에서 400만원 사이와 150만원 미만이 약 19%로 비슷하였다. 과거에 흡연을 하였거나 현재 흡연을 하는 사람은 약 37%였으며, 현재에도 흡연을 하고 있다고 응답한 사람은 21.5%로 나타났다.

Table 2-1. Weighted distribution of demographic and socioeconomic characteristics of the study population, KoNHES (2009~2014).

	1st stage (2009-2011)	2nd stage (2012-2014)
Total	6311 (100)	6249 (100)
Sex		
Male	2928 (48.9)	2689 (49.4)
Female	3383 (51.1)	3560 (50.6)
Age (years)		
20-29	747 (18.8)	513 (17.6)
30-39	1184 (21.0)	1014 (19.8)
40-49	1336 (22.1)	1194 (21.5)
50-59	1496 (17.7)	1391 (19.5)
60-69	1113 (10.8)	1292 (11.1)
70 +	435 (9.4)	845 (10.6)
Education		
< Middle school	1217 (16.0)	1364 (13.9)
Middle~High school	2947 (43.0)	2736 (40.3)
> High school	2147 (41.0)	2149 (45.8)
Household Income (US\$/month)		
Low (<1,330)	1733 (19.5)	1733 (19.5)
MidLow (1,330~2,580)	1584 (23.9)	1584 (23.9)
MidHigh (2,580~3,560)	1053 (19.8)	1053 (19.8)
High (≥3,560)	1875 (36.8)	1875 (36.8)
Smoking status		
Never	3817 (58.5)	4102 (62.6)
Former	1077 (16.9)	1032 (15.9)
Current	1417 (24.6)	1115 (21.5)
Residential area		
Urban	4975 (92.0)	4908 (93.0)
Rural	429 (6.55)	474 (5.82)
Costal	400 (1.28)	224 (1.12)
APM	507 (0.14)	643 (0.02)

APM : Air Pollution Monitoring Station Installed area

조사대상자 전체의 HMW-P, DEHP, MBzP, MnBP 및 BPA의 기하평균과 분위 농도는 표 2-2와 같다. HMW-P의 기하평균은 56.5 $\mu\text{g}/\text{l}$ 이며, 남자가 58.2 $\mu\text{g}/\text{l}$, 여자가 55.0 $\mu\text{g}/\text{l}$ 로 남자가 높은 수준이었으며, 20~30대 연령층에서 약 53 $\mu\text{g}/\text{l}$ 로 낮았고, 연령이 증가함에 따라 HMW-P의 농도도 증가하여 70대 이상에서 가장 높은 약 65 $\mu\text{g}/\text{l}$ 수준을 나타내었다. 월수입이 가장 낮은 그룹에서 HMW-P의 농도가 약 64 $\mu\text{g}/\text{l}$ 으로 가장 높았으며, 월수입이 증가함에 따라 감소하는 경향을 보이고, 월 400만원 이상인 그룹에서 약 53 $\mu\text{g}/\text{l}$ 으로 가장 낮았다. 거주 지역별로는 대기 중금속측정망이 설치된 지역에 거주하는 주민이 다른 지역보다 높은 64.9 $\mu\text{g}/\text{l}$ 수준을 보였고 도시지역이 56.3 $\mu\text{g}/\text{l}$ 로 가장 낮았다 (Table S1). 이러한 경향은 DEHP 대사체에서도 나타나고 있으나, MBzP, MnBP에서는 경향이 낮아졌다 (Table S2, S5, S6).

비스페놀 A의 경우, 연령이 증가함에 따라 노출수준은 감소하였고, 월수입이 증가할수록 증가하고 있어, 프탈레이트 대사체와는 반대의 경향이었으며, 지역별로는 도시지역과 대기 중금속 측정망 설치 지역에 거주하는 주민이 높은 농도수준을 나타내었다 (표 S8).

프탈레이트 및 비스페놀 A의 농도와 지역구분, 가옥형태, 음식용기, 가구 월수입, 흡연상태, 매니큐어 사용, 학력수준 등 변수를 스피어만 상관분석을 한 결과, 가구형태, 가구 월 소득, 교육수준 $r=0.3$ 이상으로 유의하였다 (표 2-3).

프탈레이트 및 비스페놀 A의 노출수준과 영향요인을 확인하기 위하여 기초조사 2기 자료를 사용하여 성, 연령 및 요 중 크레아티닌 농도를 공변량으로 회귀분석을 한 결과 (Model 1), HMW-P, DEHP 대사체 전체의 농도는 가구형태, 사용하는 식품용기, 직접 재배한 농산물 섭취 여부, 가구 월

소득, 향수, 세정제 및 매니큐어 사용 유무, 학력수준, 캔 음식 섭취 여부와 유의하거나 경계수준에서 유의하였으며, MBzP는 가구형태, 식품용기, 직접 재배한 농산물 섭취 여부, 가구 월 소득, 향균제품 사용 여부, 캔 음식 섭취 여부 및 결혼 상태와 유의하였다. MnBP는 식품용기, 농산물 직접재배, 가구 월 소득, 운동 상태, 헤어스프레이 및 매니큐어 사용여부, 캔 음식 섭취 및 학력수준이 유의한 변수로 나타났다. 비스페놀 A는 MnBP와 유사한 변수 들이 유의하였다.

Table 2-2. Selected percentiles of phthalate metabolites and bisphenol A concentration in Korean adult population

		N	GM	95% CI of GM	percentile			
					25th	50th	75th	95th
HMW-P ¹	2 nd	6,249	56.5	54.3~58.8	31.7	61.0	99.6	209
	1 st	-	-	-	-	-	-	-
Total DEHP ²	2 nd	6,249	52.2	50.2~54.3	32.0	56.4	92.0	193
	1 st	-	-	-	-	-	-	-
MEHHP	2 nd	6,249	18.0	17.3~18.8	10.7	19.3	32.1	73.0
	1 st	6,274	20.6	19.8~21.5	12.0	21.6	35.8	77.3
MEOHP	2 nd	6,249	12.5	12.0~13.1	7.6	13.2	22.3	48.4
	1 st	6,274	15.5	14.9~16.1	9.4	16.5	27.3	57.8
MECPP	2 nd	6,249	20.7	19.9~21.5	12.7	21.3	34.8	70.7
	1 st	-	-	-	-	-	-	-
MBzP	2 nd	6,249	2.82	2.63~3.02	1.32	2.80	5.84	19.27
	1 st	-	-	-	-	-	-	-
MnBP	2 nd	6,231	24.5	23.1~26.0	13.7	25.3	44.8	106.0
	1 st	6,274	44.7	42.4~47.0	24.7	46.0	84.0	208.0
Bisphenol A	2 nd	6,114	1.116	1.046~1.191	0.498	1.150	2.570	8.285
	1 st	6,266	0.748	0.707~0.791	0.307	0.704	1.561	5.865

1: HMW-P: MEHHP + MEOHP + MECPP + MBzP

2: total DEHP: MEHHP + MEOHP + MECPP

1st : the first stage of KoNHES (2009-2011)

2nd : the second stage of KoNHES (2012-2014)

Table 2-3. Spearman correlation matrix for phthalates, bisphenol A concentrations and socioeconomic status variables.

		Total DEHP	MBzP	MnBP	BPA	House Type	Food container	House income	Smoking status	Nail Polish	Education	Residential area
HMW-P	ρ	0.992	0.648	0.709	0.458	-0.086	0.036	-0.080	0.025	-0.012	-0.082	0.036
	p	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	0.004	<.0001	0.048	0.362	<.0001	0.005
Total DEHP	ρ		0.581	0.694	0.452	-0.084	0.035	-0.077	0.022	-0.011	-0.082	0.037
	p		<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	0.005	<.0001	0.089	0.395	<.0001	0.003
MBzP	ρ			0.601	0.355	-0.090	0.025	-0.073	0.058	-0.013	-0.053	0.020
	p			<.0001	<.0001	<.0001	0.046	<.0001	<.0001	0.289	<.0001	0.116
MnBP	ρ				0.463	-0.022	-0.023	-0.026	0.025	0.009	0.001	0.005
	p				<.0001	0.080	0.070	0.043	0.048	0.495	0.919	0.706
BPA	ρ					0.041	-0.026	0.119	0.009	0.038	0.130	-0.049
	p					0.002	0.040	<.0001	0.473	0.003	<.0001	0.000
House type	ρ						-0.080	0.360	-0.015	0.039	0.364	-0.125
	p						<.0001	<.0001	0.245	0.002	<.0001	<.0001
Food container	ρ							-0.130	0.006	-0.009	-0.093	0.022
	p							<.0001	0.626	0.489	<.0001	0.080
House income	ρ								0.006	0.075	0.517	-0.098
	p								0.631	<.0001	<.0001	<.0001
Smoking Status	ρ									-0.223	0.065	-0.007
	p									<.0001	<.0001	0.607
Nail polish	ρ										0.040	-0.021
	p										0.002	0.096
Education	ρ											-0.123
	p											<.0001

분석대상 변수 중, 가구형태는 소득과 상관성이 높았으나 가구의 형태에 따라 프탈레이트와 비스페놀 A의 노출경로인 실내공기 또는 먼지의 노출에 영향이 있을 것으로, 교육수준은 생활습관과 관련이 클 것으로 판단되어 이들 변수를 포함하여 분석하였다 (model 2). 회귀모델에서 공변량으로 보정한 후의 프탈레이트 대사체와 비스페놀 A 농도와 인구 및 사회경제 변수에 따른 adjusted proportion change는 표 2-4에 있다. 모든 프탈레이트 대사체 (OR: 1.19~1.35)와 비스페놀 A (OR:1.22)는 여성에서 유의하게 높았으며, 특히 MnBP (OR=1.35; 95% CI=1.26~1.44, P<0.001)는 성별에 의한 영향이 가장 큰 것으로 나타났다. 연령대에 따라 DEHP 대사체와 MnBP는 연령에 따라 증가하는 경향이 나타났으나 MBzP와 비스페놀 A는 연령과 유의하지 않았다.

그 외에 사회경제 변수에서 HMW-P는 도시대기측정망 설치지역 (OR=1.10; 95% CI=1.02~1.18, P=0.02), 가구 월 소득 (OR:0.92~0.88), 매니큐어 사용여부 (OR=1.07), 교육수준 (OR:0.92~0.85)과 관련이 있었으며, DEHP 대사체, MBzP, MnBP 또한 비슷한 경향이였다. 반면에 비스페놀 A는 농촌지역 (OR=0.79; 95% CI=0.70~0.90), 매니큐어 사용여부 (OR=1.14; 95% CI=1.02~1.27)과 관련이 있었다. 매니큐어 사용의 경우, 남성을 제외하고 여성만을 대상으로 분석하여도 유의하였다.

가구유형의 경우, 단독주택에 비하여 아파트가 HMW-P와 DEHP 대사체에서 유의하였으며, 흡연상태는 모든 분석대상 물질에서 차이가 없었다.

Table 2-4. Geometric means (GM, 95% CI) and adjusted proportional changes (APC, 95% CI) in urinary phthalate metabolites and bisphenol A by socio-demographic characteristics in Korean adult population

(µg/l)

	HMW-P		Total DEHP	
	GM (95% CI)	APC (95% CI)	GM	APC (95% CI)
Sex				
Male	58.2 (55.5-61.0)	1.00 (ref)	53.5 (51.0-56.2)	1.00 (ref)
Female	55.0 (52.5-57.6)	1.28 (1.22-1.35)	50.9 (48.6-53.3)	1.29 (1.22-1.36)
Age				
19-29	54.2 (48.7-60.3)	1.00 (ref)	50.0 (44.9-55.7)	1.00 (ref)
30-39	53.0 (49.6-56.7)	1.07 (0.99-1.16)	48.8 (45.6-52.2)	1.07 (0.98-1.16)
40-49	55.3 (51.6-59.3)	1.20 (1.11-1.31)	51.0 (47.4-54.8)	1.20 (1.11-1.31)
50-59	57.5 (54.4-60.9)	1.29 (1.18-1.41)	53.3 (50.4-56.3)	1.29 (1.18-1.42)
60-69	60.1 (56.0-64.6)	1.32 (1.21-1.45)	55.7 (51.9-59.8)	1.33 (1.22-1.46)
≥70	65.0 (59.8-70.6)	1.47 (1.33-1.63)	60.1 (55.3-65.4)	1.49 (1.34-1.65)
Household Income				
Low	64.4 (59.7-69.4)	1.00 (ref)	59.1 (54.9-63.6)	1.00 (ref)
MidLow	58.4 (54.8-62.2)	0.92 (0.85-0.99)	54.1 (50.8-57.6)	0.93 (0.86-1.01)
MidHigh	53.7 (49.7-58.0)	0.92 (0.84-1.00)	49.5 (45.9-53.5)	0.93 (0.85-1.01)
High	53.1 (50.0-56.4)	0.88 (0.81-0.96)	49.1 (46.3-52.2)	0.89 (0.82-0.97)
Education				
<Middle	65.1 (60.5-70.1)	1.00 (ref)	60.4 (56.2-64.8)	1.00 (ref)
Mid~High	57.7 (55.0-60.6)	0.92 (0.87-0.97)	53.3 (50.8-55.9)	0.92 (0.87-0.97)
> High	53.2 (50.3-56.2)	0.84 (0.79-0.90)	49.0 (46.4-51.9)	0.84 (0.79-0.90)
House type				
Detached	62.2 (58.5-66.0)	1.00 (ref)	57.4 (54.1-61.0)	1.00 (ref)
Villa	59.1 (54.0-64.6)	0.97 (0.91-1.04)	54.6 (49.9-59.6)	0.98 (0.91-1.04)
Apartment	53.2 (50.2-56.2)	0.94 (0.88-1.00)	49.0 (46.4-51.9)	0.94 (0.88-0.99)
Use Nail polish				
No	56.3 (54.0-58.7)	1.00 (ref)	52.0 (49.8-54.2)	1.00 (ref)
Yes	57.9 (53.2-62.9)	1.07 (1.01-1.13)	53.4 (49.2-58.1)	1.06 (1.00-1.13)
Smoking status				
Never	55.6 (53.1-58.2)	1.00 (ref)	51.4 (49.1~53.8)	1.00 (ref)
Former	58.7 (54.6-63.2)	0.97 (0.91-1.03)	53.9 (50.1~58.1)	0.96 (0.90-1.02)
Current	57.8 (54.4-61.4)	0.98 (0.93-1.03)	53.2 (50.1~56.6)	0.98 (0.92-1.03)
Residential area				
Rural	56.3 (54.0-58.7)	1.00 (ref)	52.0 (49.8-54.2)	1.00 (ref)
Urban	59.7 (53.1-67.0)	1.02 (0.93-1.13)	55.5 (49.5-62.2)	1.03 (0.94-1.14)
Costal	59.2 (46.4-75.6)	1.00 (0.89-1.15)	55.1 (43.0-70.6)	1.02 (0.90-1.17)
APM	64.9 (59.1-71.3)	1.09 (1.01-1.18)	59.9 (54.8-65.6)	1.10 (1.02-1.18)

Bold font indicates statistical significance at the 0.05 level, italic font indicates at 0.10 level. urinary creatinine was added as a covariate in regression analysis.

Table. continue

	MBzP		MnBP	
	GM (95% CI)	APC (95% CI)	GM (95% CI)	APC (95% CI)
Sex				
Male	3.05 (2.83-3.30)	1.00 (ref)	25.4 (23.8-27.1)	1.00 (ref)
Female	2.61 (2.41-2.82)	1.19 (1.10-1.30)	23.6 (22.2-25.2)	1.35 (1.26-1.45)
Age				
19-29	2.97 (2.56-3.44)	1.00 (ref)	24.5 (22.0-27.4)	1.00 (ref)
30-39	2.74 (2.47-3.04)	1.01 (0.89-1.15)	23.7 (21.7-25.8)	1.08 (0.99-1.18)
40-49	2.76 (2.50-3.03)	1.10 (0.95-1.26)	25.0 (22.8-27.3)	1.26 (1.15-1.38)
50-59	2.65 (2.39-2.93)	1.06 (0.94-1.20)	23.3 (21.6-25.1)	1.26 (1.15-1.38)
60-69	2.91 (2.64-3.21)	1.10 (0.95-1.27)	26.6 (23.9-29.7)	1.45 (1.30-1.62)
≥70	3.10 (2.76-3.47)	1.18 (1.00-1.40)	25.1 (22.6-27.9)	1.44 (1.28-1.62)
Household Income				
< 150	3.34 (2.95-3.77)	1.00 (ref)	26.4 (23.7-29.4)	1.00 (ref)
150-290	2.94 (2.69-3.21)	0.84 (0.73-0.98)	24.9 (23.0-26.9)	0.90 (0.82-1.00)
290-400	2.79 (2.47-3.16)	0.86 (0.73-1.02)	23.0 (20.9-25.4)	0.90 (0.80-1.00)
≥400	2.53 (2.26-2.84)	0.76 (0.64-0.89)	24.1 (22.3-26.0)	0.88 (0.79-0.99)
Education				
< Middle	3.13 (2.81-3.50)	1.00 (ref)	25.8 (23.3-28.5)	1.00 (ref)
Mid~High	2.86 (3.64-3.10)	0.92 (0.83-1.01)	23.8 (22.0-25.8)	0.93 (0.86-1.01)
> High	2.70 (2.45-2.97)	0.83 (0.74-0.94)	24.7 (23.1-26.5)	0.95 (0.86-1.05)
House type				
Detached	3.20 (2.91-3.51)	1.00 (ref)	25.6 (23.2-28.2)	1.00 (ref)
Villa	2.99 (2.59-3.44)	0.93 (0.82-1.05)	25.2 (21.8-29.1)	0.98 (0.86-1.11)
Apart.	2.60 (2.34-2.88)	0.89 (0.78-1.01)	23.7 (22.0-25.5)	0.97 (0.87-1.08)
Use Nail polish				
No	2.81 (2.61~3.01)	1.00 (ref)	24.2 (22.8-25.7)	1.00 (ref)
Yes	2.89 (2.57~3.24)	1.11 (1.01-1.23)	26.0 (23.6-28.5)	1.10 (1.04-1.16)
Smoking status				
Never	2.67 (2.46-2.88)	1.00 (ref)	23.9 (22.4-25.5)	1.00 (ref)
Former	3.10 (2.81-3.43)	1.05 (0.94-1.16)	26.3 (24.0-28.9)	1.02 (0.94-1.10)
Current	3.09 (2.82-3.39)	1.03 (0.93-1.15)	24.9 (23.1-26.9)	0.99 (0.92-1.07)
Residential area				
Rural	2.82 (2.62-3.03)	1.00 (ref)	24.6 (23.1-26.1)	1.00 (ref)
Urban	2.86 (2.36-3.47)	0.97 (0.80-1.17)	23.3 (18.6-29.1)	0.95 (0.78-1.16)
Costal	2.90 (2.17-3.87)	0.96 (0.78-1.19)	24.2 (17.7-33.1)	0.97 (0.79-1.21)
APM	3.18 (2.59-3.92)	1.07 (0.89-1.29)	27.2 (22.9-32.2)	1.04 (0.90-1.20)

Table. continue

	Bisphenol A	
	GM (95% CI)	APC (95% CI)
Sex		
Male	1.16 (1.07-1.25)	1.0 (ref)
Female	1.08 (1.00-1.16)	1.33 (1.20-1.47)
Age		
19-29	1.33 (1.15-1.54)	1.0 (ref)
30-39	1.25 (1.11-1.41)	1.06 (0.92-1.22)
40-49	1.19 (1.06-1.33)	1.08 (0.94-1.25)
50-59	1.11 (1.01-1.23)	1.12 (0.98-1.29)
60-69	0.91 (0.83-1.01)	1.02 (0.87-1.18)
≥70	0.72 (0.65-0.79)	0.87 (0.75-1.02)
Household Income		
< 150	0.89 (0.80-0.98)	1.0 (ref)
150-290	1.12 (1.01-1.24)	1.00 (0.89-1.11)
290-400	1.13 (0.99-1.28)	1.04 (0.91-1.18)
≥400	1.25 (1.13-1.37)	1.08 (0.95-1.22)
Education		
< Middle	0.77 (0.70-0.86)	1.0 (ref)
Mid-Hhigh	1.12 (1.03-1.21)	1.09 (0.96-1.24)
> High	1.25 (1.14-1.36)	1.12 (1.00-1.26)
House type		
Detached	1.02 (0.92-1.13)	1.0 (ref)
Villa	1.29 (1.10-1.53)	1.09 (0.95-1.26)
Apart.	1.10 (1.01-1.20)	0.92 (0.82-1.04)
Use Nail polish		
No	1.09 (1.02-1.17)	1.0 (ref)
Yes	1.25 (1.10-1.43)	1.08 (0.97-1.21)
Smoking status		
Never	1.10 (1.03-1.19)	1.0 (ref)
Former	1.13 (1.02-1.25)	1.00 (0.89-1.12)
Current	1.14 (1.04-1.26)	0.94 (0.83-1.06)
Residential area		
Rural	1.14 (1.07-1.23)	1.0 (ref)
Urban	0.83 (0.74-0.93)	0.82 (0.71-0.96)
Costal	0.67 (0.54-0.84)	0.73 (0.55-0.97)
APM	1.23 (1.01-1.50)	1.03 (0.87-1.23)

표 2-4의 사회경제 변수를 이용하여 요인분석을 한 결과, 2개의 요인으로 분류되었으며, 이 중 Eigenvalue가 1이상인 요인은 1개 ($r > 0.6$: 학력, 가구 월 소득, 집 형태)로 사회경제수준을 반영하는 변수의 집합인 것으로 나타났다. 나머지 요인은 개인습관과 관련이 있는 2개의 변수로 분류되었으나 Eigenvalue가 1미만이어서, 분석에서 제외하였다. 분류된 사회경제요인을 요인점수 기준으로 4분위수로 범주화하여 프탈레이트 대사체 및 비스페놀 A농도와 관련성을 분석하였다 (표 2-5).

사회경제요인 변수에 따라 HMW-P, DEHP 대사체, MBzP, MnBP 및 비스페놀 A 모두 경제요인 점수와 관련이 있었으나, 프탈레이트 대사체는 사회경제 점수가 높아질수록 감소하는 경향을, 반면에 비스페놀 A는 사회경제요인 점수가 증가할수록 증가하였다.

Table 2-5. Associations between socioeconomic factor score with levels of phthalate metabolites and bisphenol A

	Multiplicative Differences in Concentration (95% CI)				
	HMW-P	Total DEHP	MBzP	MnBP	Bisphenol A
Socioeconomic factor score					
(Low status)					
1 st Quartile	1.0 (ref)	1.0 (ref)	1.0 (ref)	1.0 (ref)	1.0 (ref)
2 nd Quartile	0.91 (0.88-0.95)	0.91 (0.87-0.95)	0.91 (0.85-0.98)	<i>0.96 (0.91-1.00)</i>	1.14 (1.05-1.23)
3 rd Quartile	0.88 (0.84-0.92)	0.88 (0.84-0.92)	0.84 (0.78-0.91)	0.91 (0.86-0.96)	1.17 (1.07-1.27)
4 th Quartile	0.80 (0.76-0.84)	0.81 (0.77-0.85)	0.68 (0.63-0.74)	0.92 (0.87-0.98)	1.16 (1.06-1.27)
(High status)					
Trend (p-value)	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p=0.002

Covariates : sex, age, urinary creatinine

Bold font indicates statistical significance at the 0.05 level, and italic font indicates at 0.10 level.

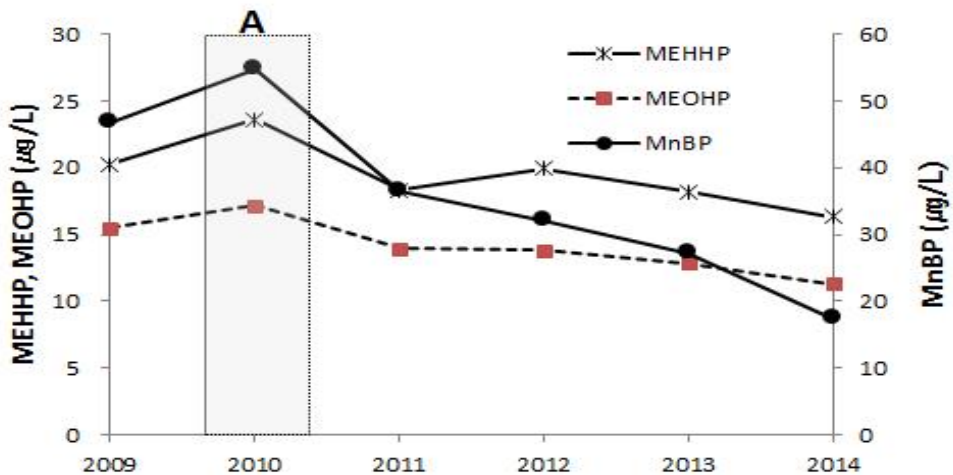
4. 고찰

본 연구에서는 전국 대표성을 갖는 제1기 및 제2기 국민환경보건기초조사의 요 중 프탈레이트 대사체와 비스페놀 A의 노출수준을 분석하였으며, 2기 조사결과를 이용하여 프탈레이트와 비스페놀 A 노출의 영향요인을 분석하였다.

제1기 조사와 2기 조사결과를 비교하여 보면, DEHP대사체인 MEHHP와 MEOHP의 노출수준은 2기의 결과는 1기의 결과에 비하여 비슷하거나 약간 낮은 수준이었으나, MnBP의 평균농도는 2기가 1기에 비하여 약 50% 수준이었다. 비스페놀 A 평균농도는 2기가 1기에 비하여 약 50% 정도 높은 수준이었으나, 다만, 2기 조사에서 분석조건의 변경이 있어 직접 비교는 어렵다 (표 S3, S4, S7, S8). 연도별로 2009년 이후에 감소하는 경향을 보이고 있는데, 이는 2007년부터 법 또는 자발적 협약으로 프탈레이트와 비스페놀 A의 규제가 시작된 후 (환경부, 2007), 2010년 이후에 규제내용이 강화되었기 때문으로 판단되며, 장기적인 추세를 확인하기 위하여 지속적인 관찰이 필요한 것으로 판단된다 (식약처 2010a, 2010b; 환경부 2010).

제2기 조사의 분석결과를 외국의 인구집단 대상 연구인 NHANES, CHMS의 조사와 비교한 결과, 우리나라의 성인의 DEHP와 DBP 대사체 농도는 미국 및 캐나다에 비하여 높은 수준으로, MBzP는 미국 및 캐나다보다 낮은 수준으로, bisphenol A는 캐나다 보다 낮은 수준으로 나타났다 (Health Canada, 2013; CDC 2012, 2015). DEHP의 2차 산화 대사체인 요 중 MEHHP의 평균은 18.04 $\mu\text{g}/\text{l}$ 로 미국 13.0 $\mu\text{g}/\text{l}$ 및 캐나다 12.9 $\mu\text{g}/\text{l}$ 보다 높은 수준이었으며, MEOHP의 평균은 12.6 $\mu\text{g}/\text{l}$ 로 미국의 7.8 $\mu\text{g}/\text{l}$ (2009-2010), 캐나다의 8.0 $\mu\text{g}/\text{l}$ (2009~2011) 보다 높은 수준이었다. 또 다른 DEHP 대사체인 MECPP는 우리나라 성인 평균은 20.7 $\mu\text{g}/\text{l}$ 로 캐나다

의 20.7 $\mu\text{g}/\text{l}$ 과 같은 수준이다. BBP의 대사체인 요 중 MBzP의 농도는 2.82 $\mu\text{g}/\text{l}$ 로 미국 7.5 $\mu\text{g}/\text{l}$, 캐나다 6.46 $\mu\text{g}/\text{l}$ 보다 낮은 수준이었다. 저분자량 프탈레이트인 DBP의 대사체인 요 중 MnBP의 농도는 24.5 $\mu\text{g}/\text{l}$ 로 미국 20 $\mu\text{g}/\text{l}$, 캐나다 14.6 $\mu\text{g}/\text{l}$ 에 비하여 높은 수준이었다. 요 중 bisphenol A의 농도는 1.12 $\mu\text{g}/\text{l}$ 로 미국의 1.1 $\mu\text{g}/\text{l}$ 와는 비슷하였으나 캐나다의 1.83 $\mu\text{g}/\text{l}$ 보다는 낮은 수준이었다. 이러한 차이는 국가 간 생활습관 및 식습관의 차이, 민족 간의 신체적, 생리적 특성 등에 의한 것으로 판단된다 (Koo et al., 2002; Schettler, 2006).



A: Strengthen the regulation by law (Ministry of Environment, Korean Food and Drug Administration)

Figure 2-1. Trends of urinary phthalate exposure levels by years

인구 및 사회경제적 변수의 분석결과, 본 연구에서는 프탈레이트와 비스페놀 A는 성, 연령, 거주지역, 소득수준, 매니큐어 사용여부 및 학력수준과 유의한 관련성을 보였다. 미국의 인구집단 연구인 NHANES (1999-2000년)

에서 MBzP, MnBP 대사체는 성, 연령 및 인종과 관련이 있으며, 여성이 남성보다 높은 수준을 나타내었고 (Silva et al., 2004), 비스페놀 A는 거주지역에 따라 노출수준이 다른 것으로 보고하고 있으며 (Calafat et al., 2005), 한국의 성인대상 연구에서도 거주지역과 비스페놀 A의 노출수준과의 관련성을 보고하고 있어 (Kim et al., 2011), 본 연구결과인 도시지역 거주주민에 비하여 농촌 및 어촌 거주주민이 낮은 노출수준을 나타내고 있어 일관성이 있는 결과임을 알 수 있다.

Table 2-6. The levels of urinary phthalates and bisphenol A in Korea, US and Canada.

(µg/l)

	2 nd KoNHES		NHANES ¹⁾		CHBM ²⁾	
	GM	P95	GM	P95	GM	P95
MEHHP	18.0	73.4	12.4	104	13	59
MEOHP	12.6	49.3	7.59	54.9	7.4	34
MECPP	20.7	74.0	19.4	126	-	-
MBzP	2.82	18.0	5.61	39.6	7.5	57
MnBP	24.5	110	13.5	68.9	20	87
Bisphenol A	1.12	7.55	1.79	9.6	1.2	6.7

1) CDC. 2009~2010, aged 20 years and over

2) Health Canada, 2009~2011, aged 3 years over abd 79 year below

프탈레이트 및 비스페놀 A의 노출수준은 분석에 사용된 사회경제 변수에 따라 차이가 나는 것으로 나타났다. 본 연구에서는 소득수준과 교육수준이 높을수록 DEHP, BBP, DBP 대사체 농도는 모두 낮아지는 경향을 보이고 있으나, 비스페놀 A에서는 반대의 경향이 관찰되었다. 이러한 결과는 프탈레이트 종류사이에 상관성이 높게 나타나 공통 노출원의 가능성을 제시하고 있는 것이며, 제1기 조사에서도 비슷한 경향을 보이고 있으며, 우리나라

성인의 프탈레이트 및 BPA 노출의 특성임을 알 수 있다 (국립환경과학원, 2011). 기존의 연구결과는 화학물질의 종류, 사회경제 변수에 따라 서로 상반되는 경향을 보고하고 있다 (Kobrosly et al., 2012; koo et. al., 2002). 미국의 가임기 여성을 대상으로 한 연구에서는 교육수준이 낮을수록 DEHP의 노출수준도 낮았고, MBzP와 DBP는 교육수준이 낮을수록 노출수준이 높아진다고 보고하였는데 (Kobrosly et al., 2012), 본 연구에서는 교육수준과 DEHP, MBzP, MnBP 모두 같은 경향을 보이고 있어 좀 더 일관적인 결과이며, 연구대상의 차이에 따른 결과로 해석할 수 있다. 반면, DEHP 노출 추정량과 교육수준은 관련이 없으며, 낮은 소득과 관련이 있다고 보고하고 있다 (Koo et al., 2002). NHANES (2003-2004) 참여자 중 2,517명의 비스페놀 A의 노출수준을 분석한 결과, 소득수준이 가장 높은 그룹 (\$45,000/year 이상)에서 비스페놀 A 농도가 가장 낮은 수준이었다고 보고하고 있는데 (Calafat et al., 2008), 본 연구결과는 2012-2014년에 진행된 것으로 조사시기의 차이와 미국과 우리나라의 생활용품 사용 특성에 따른 차이로 해석할 수 있다. 또한 여성이 남성보다 비스페놀 A 노출수준이 높았고, 성인보다는 아이가 더 높은 수준 인 것으로 보고하고 있는데, 이는 우리나라 영유아 대상 연구에서도 같은 경향을 나타내었다 (국립환경과학원, 2014). 기존의 연구는 프탈레이트 종류에 따라 교육수준 또는 경제수준에서 차이를 보이고 있으나, 본 연구에서는 프탈레이트에서는 사회경제 수준이 낮은 그룹의 노출수준이 높은 일관된 경향성을 보이고 있었으며, 비스페놀 A는 반대의 경향을 보이고 있다. 이것은 국가단위 또는 소규모 인구 집단에서의 경제수준 및 생활습관에 따른 생활용품, 음식용기 사용, 개인위생용품의 사용 습관의 차이라고 해석할 수 있다.

프탈레이트나 비스페놀 A의 노출경로는 식품가공 및 포장과정에서의 오염과 관련이 크다고 알려져 있으며 (Fromme et al., 2007; Rudel et al.,

2011), 교육수준은 식품섭취 및 구매 경향과 관련성을 보고하였다 (Cullen et al., 2007; Shea, 2003; Yoo et al., 2006). 사회경제 수준과 교육수준이 높은 사람들은 식품과 관련된 건강문제에 좀 더 관심이 있는 것으로 보고되었다 (Deshmukh-Taskar et al., 2007; Robinson et al., 2004).

본 연구에서는 프탈레이트 및 BPA 노출이 성별 및 매니큐어 사용여부와도 유의한 결과를 보이고 있다. 화장품, 향수, 개인위생용품 사용은 프탈레이트와 같은 내분비계장애추정물질이 인체로 노출될 수 있는 것으로 알려져 있다 (Braun et al., 2014; Meeker et al., 2013). CDC (2012)는 여성들이 개인위생용품의 주된 소비자이기 때문에 이러한 EDCs에 불균형적으로 노출된다고 보고하고 있다. EDCs의 노출을 저감하기 위한 중재연구에서도 100명의 여학생에게 3일 동안 개인위생용품의 사용을 제한함으로써 요 중 프탈레이트 및 파라벤 농도가 감소하는 것을 보고하였다 (Harley et al., 2016). 또한 비스페놀 A의 노출수준도 사회경제 요인점수와 유의한 관련성을 보여주고 있으나, 프탈레이트와는 달리 경제수준이 높을수록 노출수준도 높아지는 것으로 나타났다.

본 연구결과는 소득수준, 교육수준이 프탈레이트 비스페놀 A의 노출요인임을 확인하고 있다. 또한, 연관의 방향성도 일관성을 나타내고 있다

본 연구 결과의 해석에 있어서 몇 가지 제한점을 고려해야 한다. 첫째, 본 연구는 단면연구 (cross-sectional study)로 프탈레이트 및 비스페놀 A와 사회경제 요인간의 좀 더 자세한 분석을 제공하지 않는다는 것이다. 둘째, 프탈레이트와 비스페놀 A의 노출에 큰 영향을 주는 식이에 대한 고려를 할 수 없다는 것이다. 섭취하는 식품의 종류와 용기가 프탈레이트 및 비스페놀 A의 노출에 중요한 요인임을 고려할 때, 본 연구결과를 해석하는데 주의할 필요가 있다. 요 중 프탈레이트 분석에서 중요한 요인인 공복시간에 대하여 연구대상 집단 전체에 고려되지 않았는데 (aylward et al., 2010),

이는 기초조사의 특성상 참여자의 조사가 아침뿐만 아니라 오후 또는 저녁에도 이루어졌기 때문이다. 셋째, 요인분석과정에서 연구 설계를 반영한 분석을 하지 못하여 어느 정도 편향되었을 가능성이 있다. 그러나 회귀모형에서 사용된 사회경제 변수의 연관의 방향과 요인분석에 의한 연관의 방향에 일관성이 나타나고 있어 잠재적인 편향이 연구결과의 해석에 영향을 주지는 않을 것으로 생각한다.

본 연구는 국가를 대표하는 성인인구 집단에 대한 샘플링과 분석결과를 바탕으로 하여 소그룹 대상 연구보다 좀 더 일반화가 가능하다는 것이다. 다만, 일반 인구집단에서 프탈레이트 및 비스페놀 A의 노출의 차이에는 일부 불확실성이 있다. 생활습관, 플라스틱 관련 제품의 사용 및 식이 등을 고려한 추가적인 연구가 필요하다.

5. 소결

본 연구에서는 한국의 만 19세 이상 성인인구 집단을 대상으로 프탈레이트 대사체와 비스페놀 A의 노출수준 및 영향요인을 분석하였다.

DEHP의 대사체인 MEOHP와 MEHHP 농도는 미국 및 캐나다의 인구집단대상 연구에 비하여 높은 수준이었으며, MECPP는 캐나다와 비슷한 수준이었다. BBP의 대사체인 요 중 MBzP의 농도는 미국 및 캐나다보다 낮은 수준이었다. DBP의 대사체인 요 중 MnBP의 농도는 미국 및 캐나다에 비하여 높은 수준이었다. 요 중 비스페놀 A의 농도는 미국과 비슷하였으나 캐나다 보다는 낮은 수준이었다. 즉, DEHP와 DBP 대사체의 농도는 미국 및 캐나다에 비하여 높은 수준으로, MBzP는 미국 및 캐나다보다 낮은 수준으로, 비스페놀 A는 캐나다 보다 낮은 수준으로 나타났다

프탈레이트 및 BPA의 노출에 영향을 미치는 요인은 성, 연령, 거주지역, 소득수준, 매니큐어 사용여부 및 학력수준이었다. 프탈레이트 대사체는 소

득수준 및 교육수준이 높을수록 낮아지는 경향이었으나, 비스페놀 A는 소득수준과 교육수준이 높은 집단이 높은 것으로 나타났다. 사회경제 수준을 축약한 분석에서도 프탈레이트는 사회경제수준이 높을수록 낮게, 비스페놀 A는 반대의 경향을 보였다.

본 연구결과는 프탈레이트 및 비스페놀 A의 인구학적, 그리고 사회경제적 노출요인을 확인한 것으로 프탈레이트 및 비스페놀 A의 노출을 저감시키기 위한 환경보건 정책의 방향 및 대상에 대한 유용한 자료가 될 것이다.

제3장 프탈레이트, 비스페놀 A 노출과 갑상선 호르몬(TSH, T4, T3)과의 상관성 연구

1. 서론

갑상선 호르몬은 비만과 관련이 있는 에너지 균형, 생리대사 및 신경, 심혈관, 호흡기계 및 생식기계에 영향을 미치는 것으로 알려져 있으며, 태아와 어린이의 성장 및 두뇌의 발달에 중요한 역할을 하고 있다 (Boelaert and Franklyn 2005; Casals-casas and Beatrice 2011; Diamanti-Kandarakis et al., 2009). 최근의 동물실험 및 인간 대상 연구에서 많은 화학물질이 체내 갑상선 호르몬 수준을 교란시킨다고 보고하고 있다 (Meeker et al., 2007, 2011; Boas et al., 2010).

내분비계 장애 추정물질 (EDCs)의 노출은 많은 실험연구에서 내분비계 장애, 생식 및 발달과정에 영향을 주는 것으로 알려져 있다 (Casals-casas et al., 2011; Frederiksen et al., 2011; Koch et al., 2011; Teppala et al., 2012). 내분비계의 일종인 갑상선호르몬의 변화가 성인의 비만, 인슐린 저항성 및 당뇨와도 관련이 있다고 보고가 있으며 (Hatch et al., 2010; Hugo et al., 2008; Lang et al., 2008), 최근에 세계적인 비만의 증가에 따라 프탈레이트와 비스페놀 A의 노출과 갑상선 호르몬 수준과 관련성이 환경보건학적 관심을 받고 있다.

프탈레이트와 비스페놀 A는 매우 광범위하게 인체에 노출되는 물질이다. 프탈레이트는 1차적으로 PVC 생산과정에서 가소제로 사용되며, PVC는 의료용구, 고무호스, 장난감, 건축자재, 자동차 내장재 등의 제품뿐만 아니라 각종 매니큐어, 향수, 헤어스프레이 등과 같은 개인위생용품, 잉크 도료, 의

류, 카펫 등 생활용품에 이르기까지 광범위하게 사용되고 있다 (Cadogan et al., 1996; EPA 1981; Schettler et al., 2006). 비스페놀 A (BPA)는 식품 및 음료수 용기의 내부 코팅물질 및 영수증 감광용지에 사용되는 물질이다 (Le et al., 2008; Rudel et al., 2011; Swedenborg et al., 2009). 플라스틱 제품의 다양한 용도 및 모든 생활공간에서의 사용에 의하여 사람들은 다양한 매체 및 식품 등을 통하여 프탈레이트 및 비스페놀 A에 노출되고 있다.

갑상선호르몬의 건강영향에 대한 연구는 많이 보고되고 있으나, 프탈레이트나 비스페놀 A같은 내분비계장애추정물질이 갑상선호르몬 수준에 미치는 영향에 대한 인구대상 연구는 매우 제한적이다. 미국의 불임센터를 방문 남성을 대상으로 한 연구에서 MEHP와 유리 T3, T4사이에, 비스페놀 A와 TSH사이에 역상관성을 보고하고 있으며 (Meeker et al., 2007, 2010), 일반 인구 집단을 대상으로 한 연구에서는 DEHP와 유리 T4, 총 T4, T3사이에 역상관성이, DEHP와 TSH사이에는 정상관성이 있다고 보고하였다 (Meeker et al., 2011). 중국의 임산부 76명을 대상으로 한 연구에서 MnBP와 free T4, T4 호르몬 사이에 역상관성을 보고하고 있으며 (Huang et al., 2014), 40세 이상 중국 성인 3394명을 대상으로 한 연구는 비스페놀 A는 free T3와 정상관성을, TSH와 역상관이 있다고 보고하였다 (Wang et al., 2013). 이들 결과를 종합하여 보면, 프탈레이트와 TSH와는 정상관을, T4, T3와는 역상관이 있는 것으로 보고하고 있다.

본 연구는 일반 인구집단을 대상으로 요 중 DEHP, BBP, DBP 대사체와 비스페놀 A의 노출과 혈청 중 T4, T3와 TSH와의 잠재적인 관련성을 평가하기 위한 것이다.

2. 연구방법

연구설계

제2기 국민환경보건기초조사는 우리나라 국민의 체내 환경오염물질의 노출수준 대푯값을 추정하기 위한 바이오모니터링 프로그램으로, 2012년부터 2014년까지 수행되었다. 모집단은 2010년 기준으로 집단생활을 하는 인구를 제외한 총인구를 대상으로 하였다. 전국대표 추정치를 구하기 위하여 기존의 바이오모니터링 결과를 바탕으로 6,000명을 연구대상 인구수로 결정하였다. 표본설계는 성, 연령, 지역 및 경제수준을 고려한 2단계 비례층화 추출방법을 사용하였다. 조사대상자 총 6,000명으로 조사구 당 15명 정도를 조사하는 것을 목표로 하였다. 조사기간은 2012년부터 2014년까지로, 매년 전국 133개 조사구에서 2,000여명, 3년간 총 6,0000명을 모집하였다.

노출요인에 대한 분석을 위하여 인구, 사회경제, 가족, 실내 및 실외 환경상태, 직업력, 생활습관 등 화학물질 노출과 관련이 있는 10개 분야, 총 142개 문항으로 구성된 설문지로 대면설문을 하였다 (Park et al., 2016).

생체시료 중 환경유해물질 분석 항목은 총 21종 중 본 연구와 관련이 있는 물질은 프탈레이트 (Phthalates) 대사체 5종(MEOHP, MEHHP, MECPP, MBzP, MnBP), 환경성 페놀류인 비스페놀 A이다. 그리고, 임상검사는 혈액학검사에서 thyroid 호르몬 3종 (트리요오드타이로닌, 티록신, 갑상선자극호르몬)을 조사하였다.

기기분석 및 정도관리

현지조사에서 채취된 혈액 및 요 시료는 당일 배송을 원칙으로 냉장보관 온도를 유지하여 분취기관으로 이송하였고, 생체시료 분석항목별 분취지침에 따른 조건 하에서 24시간 이내에 분취하여 냉동보관 하였다. 분취된 시

료는 2주 단위로 해당 분석전문기관으로 운송하여 기기분석을 하였다. 시료의 채취와 분석은 국립환경과학원에서 확정된 표준절차에 따라 진행되었다 (Lee et al., 2012). 요 중 프탈레이트 대사체와 비스페놀 A는 HPLC-MS/MS를 이용하여 진행되었다 (국립환경과학원 2006, 2008).

조사기간 중 채취된 혈액은 원심분리를 하여 serum을 thyroid 호르몬 분석 전까지 -80°C 에 저장하였다. serum 중 TSH, T4, T3는 자동화 chemiluminescent를 이용한 two-step sandwich immunoassay방법으로 분석하였다. T4와 T3 호르몬의 sensitivities는 각각 0.1 ng/dL , $0.3 \text{ } \mu\text{g/dL}$ 이었으며, TSH의 functional sensitivity는 $0.01 \text{ } \mu\text{IU/mL}$ 였다.

외부정도관리를 위하여 분석에 참여한 모든 기관은 독일의 G-EQUAS 프로그램과 산업안전보건연구원의 특수건강진단 정도관리에 참여하였으며, 모든 기관이 두개의 프로그램을 통과하였다. 내부정도관리는 G-EQUAS, Bio-Rad, ClinCheck I과 II, NIST의 표준물질을 이용하여 국립환경과학원의 정도관리 지침에 따르도록 하였다.

통계분석

본 연구는 2단계 층화 계통추출방법으로 설계되어, 추출 및 무응답 확률의 차이와 2010년 인구주택 총 조사의 사후 층화를 보정하기 위하여 표본가중치를 사용하였다. 측정값이 정규분포를 하지 않는 경우에는 로그변환을 하였고, 검출한계 미만의 값은 MDL의 $1/2$ 또는 $1/\sqrt{2}$ 로 대체하였다.

프탈레이트 대사체의 경우, 분자량에 따른 노출원이 다르다고 판단되어 고분자량 프탈레이트 (High molecular weight phthalate, HMW-P) 몰농도 (DEHP 대사체 3종 및 BBP 대사체 몰농도의 합), 총 DEHP 대사체 몰농도의 합, DBP, 비스페놀 A의 몰농도로 변환하여 분석하였다.

빈도표는 전체 표본의 인구학적 및 사회경제학적 변수에 따른 특성을 보여주기 위하여 작성하였다. 갑상선 호르몬 농도는 표본설계 기반 기하평균과 95% 신뢰구간을 산출하였다. 프탈레이트 대사체 및 비스페놀 A 노출수준과 갑상선 호르몬 수준과의 상관성 평가를 위하여 표본설계를 반영한 회귀분석을 사용하였다. 회귀분석 모델에는 프탈레이트 대사체와 비스페놀 A를 독립변수로, 공변량으로 성, 연령, BMI, 흡연상태, 요 중 크레아티닌을 포함하여 분석하였으며, 또한, 프탈레이트 대사체 및 비스페놀 A의 5분위 농도에 따른 갑상선 호르몬 수준의 변화를 이용하여 직선경향을 분석하였다.

민감도 분석 (sensitivity analysis)은 다음의 두 조건이 성립하는 경우에 수행하였다. 1) 두개 이상의 독립변수가 동일한 종속변수와 유의한 상관이 있는 경우, 2) 동일한 독립변수가 스피어만 상관분석에서 유의한 상관관계를 보이는 경우. 민감도 분석에서, 독립변수들은 갑상선 호르몬에 대한 β 값과 95% 신뢰구간을 추정하기 위하여 다중회귀에 포함하였다.

요 중에서 분석되는 화학물질은 소변의 희석효과를 보정하기 위하여 그리고 농도변이가 크지 않은 작업장에서의 모니터링을 위하여 수립한 요 중 크레아티닌 농도 보정치를 사용하는 것이 일반적이나, 농도변이가 다양한 인구집단에 대한 다중회귀에서는 요 중 크레아티닌 농도를 독립변수로 추가하여 회귀분석 과정에서의 bias를 제어하였다 (Barr et al., 2005). 통계 분석은 SAS 소프트웨어 9.3버전을 사용하였다

3. 연구결과

본 연구의 참여자는 19세 이상 성인 6,478명이며 응답율은 62.1%이다. 참여자 6,478명 중 HMW-P 농도산정을 위하여 DEHP, BBP 대사체의 결측값이 있는 인원 229명을 제외하였고, 설문조사에서 갑상선 호르몬과 관련된 약을 복용한다고 응답한 사람 175명을 제외하여 총 6,080명을 대상으로

선정하였으며, 이 중 TSH 기기분석 이상값 및 TSH, T4 및 T3 이상치를 보인 대상자 77명을 제외하여 총 6003명을 분석대상자로 확정하였다 (HWP-P 분석결과는 본 연구에 수록하지 않음) (표 3-1).

Table 3-1. Weighted distribution of demographic and socioeconomic characteristics of participants.

	Total	Male	Female
Total	6003 (100)	2638 (50.2)	3365 (49.8)
Age (year)			
20-29	505 (17.8)	247 (9.16)	258 (8.66)
30-39	989 (20.0)	420 (10.5)	569 (9.55)
40-49	1153 (21.6)	482 (11.2)	671 (10.4)
50-59	1317 (19.2)	551 (9.88)	766 (9.34)
60-69	1232 (11.0)	565 (5.39)	667 (5.57)
70 +	807 (10.4)	373 (4.12)	434 (6.28)
BMI			
<18.5	146 (3.17)	48 (0.87)	98 (2.30)
18.5~23	2034 (36.3)	773 (14.8)	1261 (21.5)
23~25	1488 (23.0)	704 (12.6)	784 (10.4)
≥25	2335 (37.6)	1113 (21.9)	1222 (15.6)
Household income (US\$/month)			
Low (<1,330)	1656 (19.4)	670 (8.34)	986 (11.1)
MidLow (1,330~2,580)	1525 (23.9)	695 (12.1)	830 (11.8)
MidHigh (2,580~3,560)	1025 (19.9)	462 (10.4)	563 (9.50)
High (≥3,560)	1793 (36.7)	810 (19.4)	983 (17.4)
Smoking status			
Never	3906 (62.1)	730 (15.4)	3176 (46.7)
Former	1002 (15.9)	941 (14.8)	61 (1.13)
Current	1095 (22.0)	967 (20.1)	128 (1.92)

p-value: the differences by sex.

TSH, T4, T3 호르몬과 프탈레이트 대사체 및 비스페놀 A의 기하평균 및 분위 농도는 표 3-2과 같으며, 인구 사회경제 특성에 따른 평균은 표 3-3과 같다. 혈청 중 TSH의 농도는 여성이 남성보다 유의하게 높았으며, T3는 남성이 여성에 비하여 유의하게 높았다. 반면에 T4는 성별에 따른 차이가 없었다. 연령증가에 따라 혈청 중 TSH농도는 유의한 양의 상관성을 보였으며 (spearman correlation coefficient was 0.1 $p < .0001$), T4와 T3는 유의한 차이가 나타나지 않았다. 흡연상태는, 현재 흡연중인 사람의 혈청 중 TSH와는 비흡연자 및 과거흡연자에 비하여 유의하게 낮았으며, 체질량지수는 TSH, T3와 통계적으로 유의한 양의 상관성을 보였다 ($< .0001$).

Table 3-2. Selected percentiles of serum thyroids hormones (TSH, T4, T3), urinary phthalate metabolites and bisphenol A in Korean adult population ($\mu\text{g/l}$)

	GM	95% CI of GM	percentile				p-value
			25th	50th	75th	95th	
Thyroids measures							
TSH (uIU/mL)	1.828	1.790-1.867	1.218	1.857	2.777	5.085	
male	1.751	1.698-1.805	1.164	1.770	2.700	4.620	0.0002
female	1.909	1.848-1.972	1.279	1.950	2.870	5.461	
Total T4 ($\mu\text{g/dL}$)	7.965	7.894-8.036	7.200	8.100	9.000	10.40	
male	7.947	7.865-8.030	7.100	8.100	9.000	10.40	0.3855
female	7.982	7.899-8.066	7.200	8.100	9.000	1.50	
Total T3 (ng/dL)	98.95	97.95-99.96	88.00	99.00	111.0	132.0	
male	102.1	100.9-103.3	91.00	102.0	114.0	137.0	<.0001
female	95.90	94.83-96.79	85.00	96.00	107.0	128.0	
Urinary chemicals							
Σ DEHP metabolites	52.21	50.18~54.31	31.54	54.41	89.41	186.5	
male	53.53	50.96-56.22	34.17	56.69	90.02	183.8	0.0538
female	50.91	48.58-53.35	29.64	52.27	88.74	189.3	
MEHHP	18.05	17.27~18.85	10.72	19.29	32.14	73.01	
male	18.90	17.91-19.94	11.63	20.34	32.73	73.61	0.0015
female	17.22	16.33-18.16	9.850	18.15	31.71	7.92	
MEOHP	12.57	12.05~13.11	7.670	13.24	22.35	48.34	
male	12.64	11.98-13.34	8.050	13.39	22.16	46.12	0.6795
female	12.49	11.89-13.13	7.289	12.98	22.58	49.53	
MECPP	20.70	19.92~21.51	12.84	21.25	34.77	70.65	
male	21.09	20.12-22.11	13.53	22.21	34.63	68.32	0.1260
female	20.32	19.42-21.26	11.97	20.34	35.40	75.09	
MBzP	2.823	2.632~3.028	1.314	2.810	5.840	19.43	
male	3.058	2.824-3.311	1.451	3.067	6.367	19.44	<.0001
female	2604	2.405-2.821	1.12	2.525	5.310	19.26	
MnBP	24.56	23.17~26.04	13.69	25.37	44.80	106.5	
male	25.47	23.82-27.23	14.51	26.41	46.12	113.8	0.0118
female	23.68	22.19-25.27	13.06	24.32	44.02	103.4	
Bisphenol A	1.126	1.055~1.202	0.500	1.170	2.583	8.314	
male	1.165	1.080-1.258	0.512	1.200	2.680	8.800	0.0542
female	1.087	1.009-1.171	0.480	1.112	2.470	8.030	

p-valaue: deferences by sex

Table 3-3. Geometric mean (95% CI) of TSH, T4, T3 measures of Korean adult population by sex, age and socioeconomic status

	TSH (uIU/mL)	T4 (ug/dL)	T3 (ng/dL)
Total	1.828 (1.789~1.868)	7.965 (7.895~8.035)	98.95 (97.94~99.98)
Gender			
Male	1.751 (1.697~1.806)	7.947 (7.868~8.027)	102.1 (100.9~103.3)
Female	1.909 (1.850~1.970)	7.982 (7.900~8.066)	95.90 (94.82~96.98)
Age			
20-29	1.505 (1.421~1.595)	8.012 (7.857~8.171)	98.42 (96.32~100.6)
30-39	1.734 (1.657~1.814)	7.987 (7.863~8.112)	99.50 (97.78~101.3)
40-49	1.877 (1.793~1.964)	7.957 (7.845~8.071)	98.54 (96.89~100.2)
50-59	2.035 (1.938~2.136)	7.915 (7.802~8.029)	100.5 (99.00~101.9)
60-69	1.990 (1.884~2.102)	7.956 (7.843~8.071)	99.03 (97.53~100.6)
70+	2.004 (1.883~2.133)	7.958 (7.823~8.096)	96.83 (95.11~98.58)
BMI			
<18.5	1.437 (1.255~1.645)	8.296 (7.996~8.606)	94.19 (90.32~98.23)
18.5~23	1.758 (1.696~1.821)	7.932 (7.835~8.029)	95.78 (94.61~96.96)
23~25	1.835 (1.761~1.911)	7.893 (7.783~8.006)	99.02 (97.63~100.4)
≥25	1.933 (1.870~1.999)	8.013 (7.923~8.104)	102.5 (101.2~103.8)
Income			
<150	1.919 (1.836~2.006)	7.923 (7.792~8.056)	98.66 (97.67~100.1)
150-290	1.848 (1.774~1.924)	8.053 (7.933~8.174)	100.8 (99.35~102.3)
290-400	1.829 (1.735~1.928)	8.003 (7.856~8.153)	100.3 (98.71~102.0)
≥400	1.768 (1.701~1.838)	7.908 (7.811~8.006)	97.21 (95.70~98.75)
Smoking			
Never	1.902 (1.847~1.958)	7.928 (7.847~8.010)	96.69 (95.63~97.76)
Former	1.892 (1.796~1.993)	7.952 (7.828~8.078)	100.4 (98.66~102.1)
Current	1.595 (1.529~1.663)	8.078 (7.961~8.196)	104.6 (102.8~106.3)

프탈레이트 대사체와 비스페놀 A의 스피어만 상관은 표 3-4와 같다. DEHP 대사체 3종은 MBzP와 0.583, MnBP와 0.694, 비스페놀 A와 0.455의 상관계수를 나타내었다. TSH는 DEHP대사체와는 양의 상관을 MBzP, MnBP, BPA와는 음의 상관을 보였다. T4 호르몬은 분석에 사용된 모든 프탈레이트 및 BPA와 음의 상관을 보였다. T3호르몬은 MnBP, BPA와 유의한 음의 상관을 나타내었다.

Table 3-4. Spearman correlation matrix for thyroid hormones, phthalate metabolites and bisphenol A

		T4	T3	HMW-P	Total DEHP	MBzP	MnBP	BPA	Creatinine	Age	Sex	BMI	Household income	Smoking status
TSH	ρ	-0.131	0.005	0.005	0.011	-0.039	-0.014	-0.054	-0.049	0.103	0.081	0.075	-0.025	-0.113
	p	<.0001	0.6727	0.6846	0.403	0.0026	0.2752	<.0001	0.0001	<.0001	<.0001	<.0001	0.0525	<.0001
T4	ρ		0.463	-0.029	-0.031	-0.008	-0.014	-0.034	0.006	0.002	0.002	0.012	-0.021	0.036
	p		<.0001	0.0233	0.015	0.526	0.2626	0.0102	0.6603	0.9031	0.872	0.346	0.1122	0.0055
T3	ρ			-0.009	-0.009	0.008	-0.053	-0.026	0.044	-0.011	-0.147	0.157	-0.029	0.150
	p			0.4734	0.5031	0.5195	<.0001	0.047	0.0006	0.4154	<.0001	<.0001	0.0224	<.0001
HMW-P	ρ				0.992	0.650	0.710	0.460	0.677	0.077	-0.044	0.083	-0.080	0.025
	p				<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	0.0007	<.0001	<.0001	0.057
Total DEHP	ρ					0.583	0.694	0.455	0.670	0.079	-0.040	0.083	-0.077	0.021
	p					<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	0.0017	<.0001	<.0001	0.1059
MBzP	ρ						0.601	0.355	0.539	0.028	-0.082	0.072	-0.074	0.059
	p						<.0001	<.0001	<.0001	0.0321	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
MnBP	ρ							0.463	0.682	0.022	-0.062	0.028	-0.029	0.023
	p							<.0001	<.0001	0.0824	<.0001	0.0297	0.0272	0.0761
BPA	ρ								0.499	-0.155	-0.033	0.048	0.118	0.007
	p								<.0001	<.0001	0.0116	0.0002	<.0001	0.6127
Creatinine	ρ									-0.177	-0.294	0.066	0.108	0.198
	p									<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
Age	ρ										-0.019	0.146	-0.486	-0.009
	p										0.1451	<.0001	<.0001	0.5023
Sex	ρ											-0.088	-0.033	-0.672
	p											<.0001	0.01	<.0001
BMI	ρ												-0.095	0.059
	p												<.0001	<.0001
Household income	ρ													0.009
	p													0.4917

프탈레이트 대사체의 로그농도 변화에 따른 갑상선 호르몬의 보정회귀계수 (adjusted regression coefficient)는 표 3-5에 있다. 성, 연령, BMI, 가구 월 소득, 흡연상태 및 요 중 크레아티닌을 보정한 모델에서 총 DEHP 대사체 중 MEOHP는 TSH와 유의한 양의 상관성 ($\beta=0.0343$; 95%CI: 0.0005~0.0680)이 있었으며, 반면에 비스페놀 A는 역상관성 ($\beta=-0.0287$; 95%CI: -0.0476~-0.0099)을 보였다. 성별로 구분하여 보면, 남성, 여성 모두에서 DEHP 대사체의 유의한 상관성이 사라졌으며, 여성에서는 MBzP가 유의한 역상관을 보였다. 비스페놀 A는 남성과 여성 모두에서 유의한 음의 상관성을 보였다. T4 호르몬의 경우, 전체 대상자에서 DEHP 대사체 중 총 DEHP ($\beta=-0.0145$; 95%CI: -0.0262~-0.0029)와 MEHHP ($\beta=-0.0161$; 95%CI: -0.0267~-0.0055)가 유의한 음의 상관을 보였다. 성별로 분석하였을 때, 남성에서 유의하였고 여성에서는 유의성이 사라졌다. T3 호르몬은 전체 대상자에서 MBzP ($\beta=-0.0070$; 95%CI: -0.0140~-0.0001), MnBP ($\beta=-0.0155$; 95%CI: -0.0253~-0.0058) 음의 상관을 보였으며, 성별로 분석하였을 때, 남성에서는 동일한 유형을 보이고 있으나 여성에서는 MBzP의 유의성이 사라졌다. 이 결과를 좀 더 이해하기 쉽게 프탈레이트 및 비스페놀 A의 4분위 농도변화에 따른 갑상선 호르몬의 퍼센트 변화로 표현하면, DEHP 대사체 중 MEOHP의 사분의 농도변화에 따라 TSH가 3.7% (95% CI: 0.1~7.5)증가하며, MEHHP의 사분의 농도 증가 시 T4는 1.7% (95% CI: -2.8~-0.6) 감소하였다. 또한, 비스페놀 A의 사분위 농도 변화에 따라 TSH는 4.6% 감소하였다 (표 3-6).

Table 3-5. Adjusted regression coefficients (95% CI) for change in ln-transformed serum thyroid measures in relation to a unit increase in ln-transformed molar concentration of urinary phthalate metabolites and bisphenol A.

	n	TSH		T4		T3	
		β (95% CI)	p-value	β (95% CI)	p-value	β (95% CI)	p-value
Total ^a							
Total DEHP	5999	0.0330 (-0.0024~0.0685)	0.168	-0.0145* (-0.0262~-0.0029)	0.015	-0.0045 (-0.0150~0.0060)	0.443
MEHHP	5999	0.0251 (-0.0079~0.0582)	0.136	-0.0161** (-0.0267~-0.0055)	0.003	-0.0081 (-0.0175~0.0014)	0.195
MEOHP	5999	0.0343* (0.0005~0.0680)	0.047	-0.0084 (-0.0189~0.0021)	0.117	0.0009 (-0.0090~0.0109)	1.853
MECPP	5999	0.0313 (-0.0040~0.0665)	0.182	-0.0118 (-0.0238~0.0001)	0.153	-0.0012 (-0.0119~0.0095)	1.823
MBzP	5999	-0.0215 (-0.0435~0.0005)	0.156	-0.0049 (-0.0115~0.0018)	0.151	-0.0070* (-0.0140~-0.0001)	0.047
MnBP	5982	-0.0062 (-0.0367~0.0243)	0.697	-0.0056 (-0.0156~0.0043)	0.267	-0.0155** (-0.0253~-0.0058)	0.002
Bisphenol A	5870	-0.0287** (-0.0476~-0.0099)	0.003	-0.0043 (-0.0107~0.0021)	0.189	-0.0025 (-0.0086~0.0036)	0.424
Male ^b							
Total DEHP	2637	0.0464 (-0.0037~0.0964)	0.169	-0.0211* (-0.0378~-0.0044)	0.013	-0.0014 (-0.0148~0.0120)	1.837
MEHHP	2637	0.0431 (-0.0027~0.0890)	0.165	-0.0227** (-0.0380~-0.0075)	0.004	-0.0044 (-0.0163~0.0075)	0.464
MEOHP	2637	0.0458 (-0.0025~0.0941)	0.163	-0.0142 (-0.0291~0.0008)	0.164	0.0029 (-0.0103~0.0162)	1.663
MECPP	2637	0.0368 (-0.0122~0.0857)	0.141	-0.0157 (-0.0325~0.0011)	0.168	0.0018 (-0.0118~0.0153)	1.798
MBzP	2637	-0.0122 (-0.0444~0.0200)	0.456	-0.0082 (-0.0174~0.0009)	0.176	-0.0091* (-0.0178~-0.0005)	0.039
MnBP	2627	0.0066 (-0.0357~0.0489)	1.759	-0.0059 (-0.0198~0.0080)	0.444	-0.0151* (-0.0276~-0.0026)	0.018

Bisphenol A	2585	-0.0289* (-0.0551~-0.0027)	0.031	-0.0045 (-0.0128~0.0039)	0.293	0.0009 (-0.0069~0.0087)	1.823
Female^b							
Total DEHP	3362	0.0148 (-0.0301~0.0598)	1.517	-0.0070 (-0.0223~0.0083)	0.374	-0.0066 (-0.0200~0.0068)	0.334
MEHHP	3362	0.0014 (-0.0404~0.0433)	1.947	-0.0082 (-0.0219~0.0055)	0.242	-0.0107 (-0.0230~0.0015)	0.185
MEOHP	3362	0.0194 (-0.0231~0.0620)	0.374	-0.0019 (-0.0156~0.0118)	1.784	-0.0003 (-0.0122~0.0115)	1.954
MECPP	3362	0.0230 (-0.0227~0.0687)	0.323	-0.0076 (-0.0235~0.0083)	0.347	-0.0039 (-0.0178~0.0099)	1.578
MBzP	3362	-0.0334* (-0.0617~-0.0052)	0.021	-0.0011 (-0.0092~0.0069)	1.781	-0.0048 (-0.0138~0.0043)	0.332
MnBP	3355	-0.0225 (-0.0663~0.0214)	0.314	-0.0058 (-0.0180~0.0063)	0.345	-0.0166* (-0.0293~-0.0039)	0.011
Bisphenol A	3285	-0.0297* (-0.0573~-0.0020)	0.035	-0.0044 (-0.0130~0.0042)	0.314	-0.0059 (-0.0144~0.0025)	0.172

a: Adjusted for age, sex, ln-transformed BMI, household income, smoking status, and ln-transformed urinary creatinine

b: Adjusted for age, ln-transformed BMI, household income, smoking status, and ln-transformed urinary creatinine

*p<0.05, **p<0.01

Table 3-6. Percent changes (95% CI) of serum thyroid measures in relation to an interquartile range (IQR) increase in urinary phthalate metabolites and bisphenol A.

	TSH		T4		T3	
	β	p-value	β	p-value	β	p-value
Total						
Total DEHP			-1.5 (-2.7~-0.3)	0.015		
MEHHP			-1.7 (-2.8~0.6)	0.003		
MEOHP	3.7 (0.1~7.5)	0.047				
MBzP					-1.0 (-2.1~-0.0)	0.047
MnBP					-1.8 (-3.0~-0.7)	0.002
Bisphenol A	-4.6 (-7.5~-1.6)	0.003				
Male						
Total DEHP			-2.2 (-3.9~-0.5)	0.013		
MEHHP			-2.4 (-4.0~-0.8)	0.004		
MBzP					-1.3 (-2.6~-0.1)	0.039
MnBP					-1.8 (-3.2~-0.3)	0.018
Bisphenol A	-4.6 (-8.7~-0.4)	0.031				
Female						
MBzP	-4.9 (-8.8~-0.8)	0.021				
MnBP					-1.9 (-3.4~-0.5)	0.011
Bisphenol A	-4.8 (-9.0~-0.3)	0.035				

다중회귀에서 종속변수에 2개 이상의 독립변수가 유의하며, 스피어만 상관에서 유의한 변수 (표 3-7)를 대상으로 민감도 분석을 하였다. 민감도 분석결과, TSH와 MEOHP, BPA가 계속 유의한 상관성을 보이고 있었으나, MEOHP와 BPA의 방향성이 다르기 때문에 다중회귀모형은 적합한 것으로 평가된다. T3 호르몬과 MBzP, MnBP를 포함하여 분석한 결과 MBzP의 유의성은 사라졌다. 전체 조사 대상자에서 MnBP가 MBzP보다는 TSH의 주요 결정자 (predominant determinant)인 것으로 나타났다 (표 3-8).

Table 3-7. Spearman correlations between concentrations of urinary phthalate metabolites and bisphenol A

	MEHHP	MEOHP	MECPP	MBzP	MnBP	BPA
MEHHP	1 (6003)					
MEOHP	0.9603* (6003)	1 (6003)				
MECPP	0.9135* (6003)	0.9264* (6003)	1 (6003)			
MBzP	0.5686* (6003)	0.5754* (6003)	0.5669* (6003)	1 (6003)		
MnBP	0.6883* (5986)	0.6995* (5986)	0.6527* (5986)	0.6013* (5986)	1 (5986)	
BPA	0.4522* (5874)	0.4464* (5874)	0.4378* (5874)	0.3551* (5874)	0.4632* (5861)	1 (5874)

*p<0.001

Values in parentheses are the number of observations.

Table 3-8. Association between ln-transformed molar concentrations of urinary phthalate metabolites and bisphenol A and ln-transformed serum thyroid hormones in the sensitivity analysis

	N	Thyroid hormones	β (95% CI)	p-value
Total				
MEOHP	5870	TSH	0.0434* (0.0102~ 0.0766)	0.011
BPA			-0.0328** (-0.0517~-0.0139)	0.001
MBzP	5982	T3	-0.0035 (-0.0108~-0.0038)	0.346
MnBP			-0.0137** (-0.0239~-0.0034)	0.009
Male				
MBzP	2627	T3	-0.0057 (-0.0149~-0.0035)	0.221
MnBP			-0.0120 (-0.0252~-0.0012)	0.075
Female				
MBzP	3285	TSH	-0.0361* (-0.0645~-0.0078)	0.013
BPA			-0.0262 (-0.0535~-0.0010)	0.059

For the sensitivity analysis, independent variables that were identified as significant predictors to a given thyroid hormone were added in the multiple regression analysis in order to identify major predictors.

*p<0.05, **p<0.01

프탈레이트 대사체 및 비스페놀 A 농도 사분위수 증가에 따른 갑상선 호르몬의 회귀계수를 그림 3-1부터 3-3에 나타내었다. TSH과 DEHP 대사체인 MEOHP는 양의 직선성 (trend p=0.019)을, 비스페놀 A 는 음의 직선성 (trend p=0.016)을 보이고 있다. T4 호르몬은 총 DEHP 대사체, MEHHP와 유의한 음의 직선성을 보이고 있으며, 3분위 (Q3) 또는 4분위 (Q4)에서 평활부 (Plateau)를 보이고 있다 (그림 3-2). T3 호르몬은 MBzP 와 MnBP에서 유의한 음의 직선성을 확인할 수 있었다 (그림 3-3).

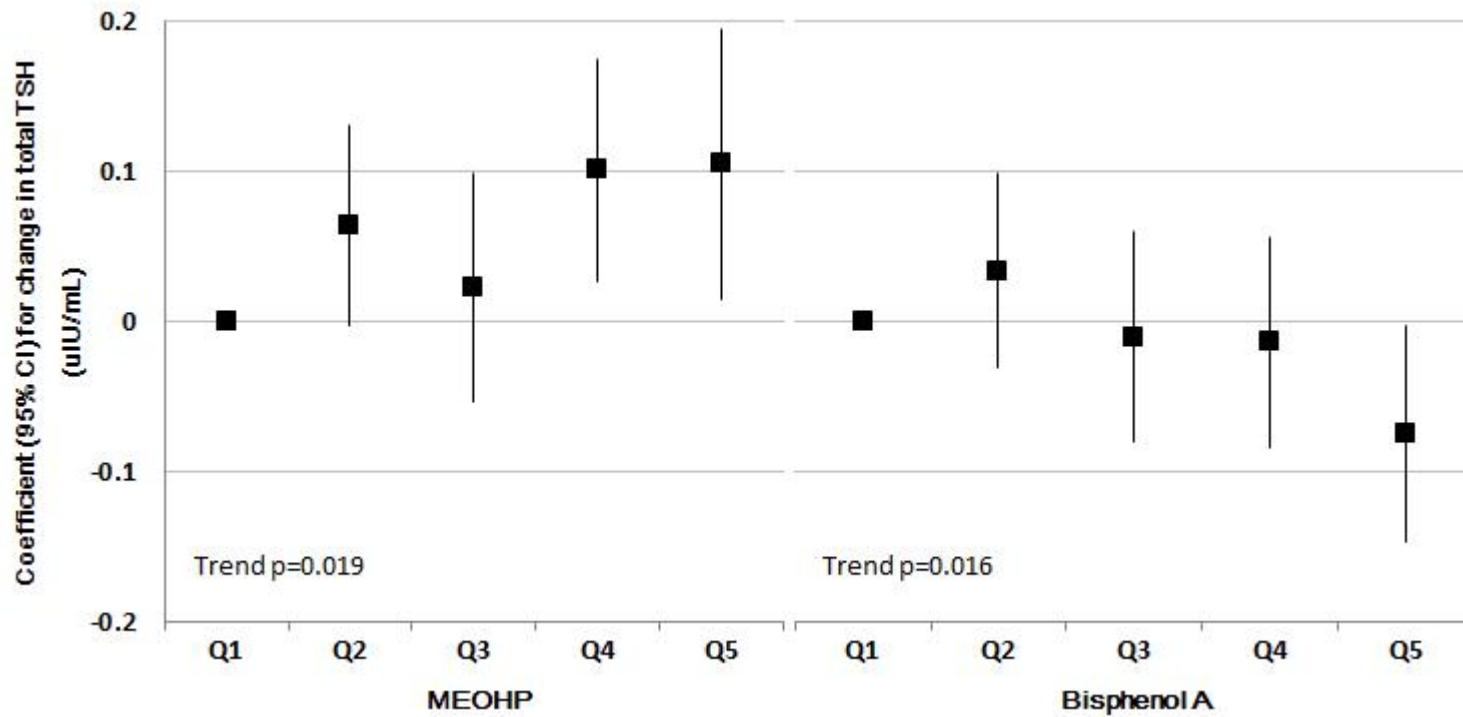


Figure 3-1. Regression coefficients (95%CI) for a change in TSH associated with quintiles of phthalate metabolites and bisphenol A molar concentrations.

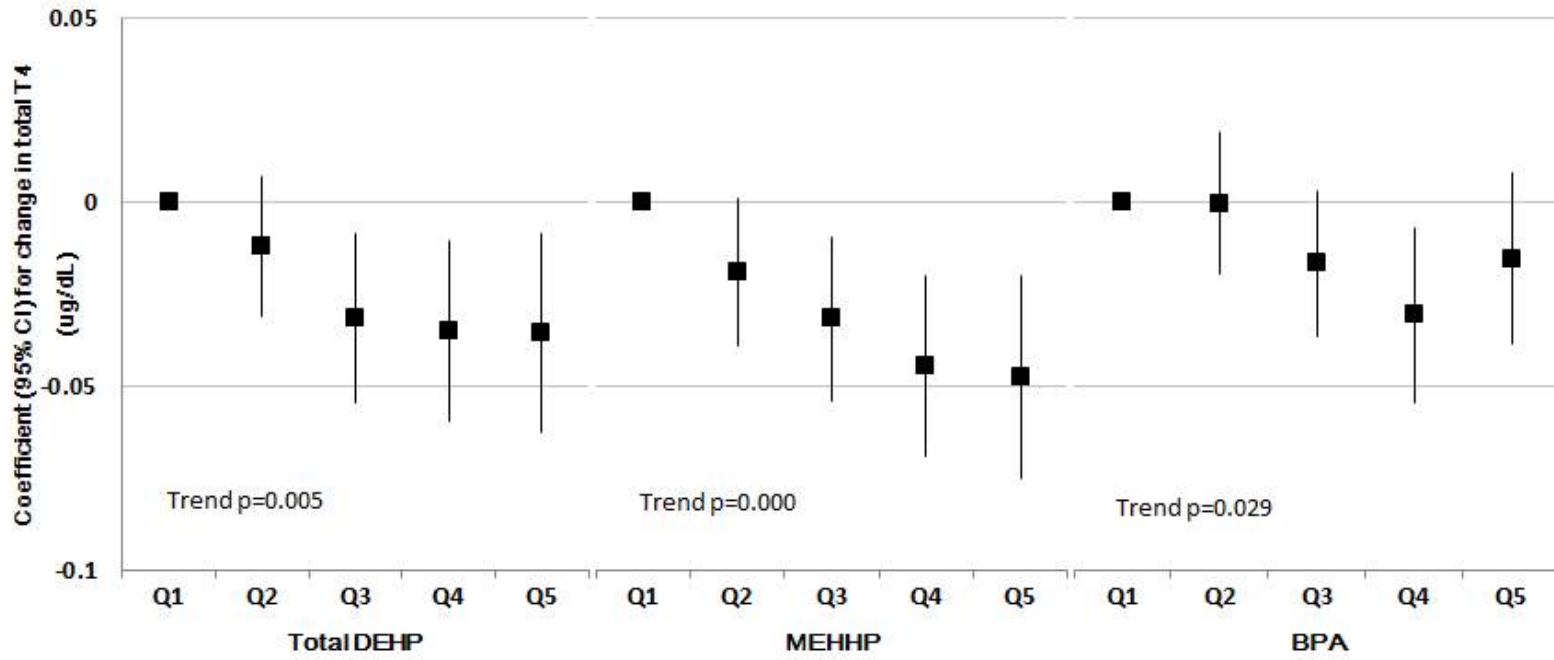


Figure 3-2. Regression coefficients (95%CI) for a change in total T4 associated with quintiles of phthalate metabolites and BPA molar concentrations

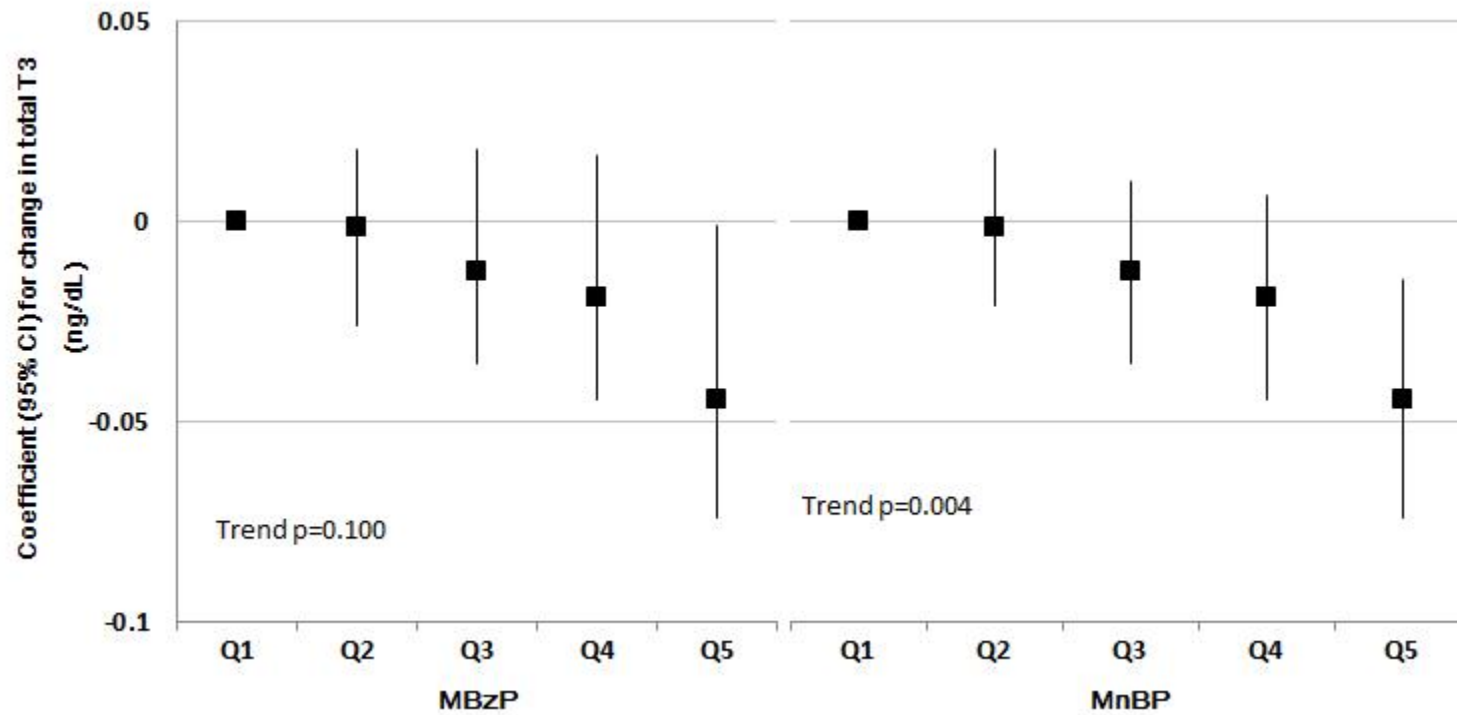


Figure 3-3. Regression coefficients (95%CI) for a change in total T3 associated with quintiles of phthalate metabolites molar concentrations

4. 고찰

이 연구에서는 한국의 성인 인구집단에서 TSH와 HMW-P, DEHP는 유의한 정상관성을, MBzP 및 비스페놀 A와는 역상관이 있는 것으로 나타났다. 또한, T4 호르몬과 DEHP, T3 호르몬과 MBzP, MnBP사이에는 역상관성이 있었다. 성별에 따라, MEOHP와 TSH의 상관성은 남성과 여성에서 모두에서 사라졌으며, 여성에서 MBzP와의 유의성이 나타났다. BPA는 성별로 분석하여도 모두 유의한 것으로 나타났다. T4 호르몬은 남성에서만 유의하였으며, 여성에서는 유의성이 관찰되지 않았다. T3 호르몬은 MnBP는 남성, 여성 모두에게서 유의한 역상관을 보였으나, MBzP는 남성에서만 유의하였다.

미국의 불임센터에 방문한 남성 408명을 대상으로 요 중 DEHP 대사체 (MEHP, MEOHP, MEHHP)와 TSH, 유리 T4, T3를 분석하였는데, MEHP와 유리 T4사이에 유의한 역상관성이 있다는 것을 보고하였으며, TSH와 T3와 프탈레이트간의 관련성은 확인하지 못하였다 (Meeker et al., 2007). 반면에, 2007~2008년에 진행된 미국 NHANES 조사에 참여한 대상자 중 성인과 청소년 1675명을 대상으로 한 연구에서, MEHHP, MEOHP, MECPP 모두 TSH와는 유의한 정상관성을, T4, T3와는 유의한 역상관을 확인하였다 (Meeker et al., 2011). 본 연구결과에서는 DEHP대사체 모두 TSH와는 유의한 정상관성을, T4와는 MEHHP와 유의한 역상관성을 보이는 점에서 일관성이 있는 결과로 생각된다.

청소년을 대상으로 한 연구에서, DEHP의 2차 산화대사체와 TSH, T3와 유의한 상관이 있다고 보고하고 있으며 (Meeker et al., 2011), 2006~2007년에 덴마크에서 진행한 4-9세 어린이 845명을 대상으로 한 연구에서 DEHP 대사체 (MEHP, MEHHP, MEOHP, MECPP)는 total T3, free-T3와

역상관성을 보였으나, 크레아티닌으로 보정한 후에는 유의성이 없어졌으며, 다른 갑상선 호르몬과의 관련성은 확인하지 못하였다 (Boas et al., 2010). 대만의 어린이 6명을 대상으로 식이를 통한 노출을 중단시킨 연구에서 고농도 또는 저농도의 노출그룹이 노출되지 않은 그룹에 비하여 혈청 TSH 농도가 유의하게 낮다는 보도고 있다 (Wu et al., 2013). 이러한 결과는 성인을 대상의 결과와는 차이가 있으나, 이것은 어른과 신체가 성장단계에 있는 청소년의 갑상선 호르몬의 수준 및 기능차이 때문인 것으로 판단된다.

MBzP와 MnBP와 갑상선 호르몬과의 관계는 명확하지 않는데, Meeker 등 (2011)의 연구에서는 MnBP와 갑상선 호르몬간에 어떠한 상관성도 확인되지 않았으며, 중국의 임신부를 대상으로 분석한 결과에서 MnBP와 유리 T4, 총 T4가 역상관을 확인하였으나 MBzP는 갑상선 호르몬과의 상관성을 확인하지 못하였다 (Huang et al., 2007). 본 연구에서는 MnBP와 T4간의 상관성을 확인하지는 못하였으나, MBzP는 TSH와, MBzP, MnBP는 T3와 역상관성을 확인하고, 성별로 구분하였을 때, MBzP는 여성그룹에서 유의성이 사라졌다. 이러한 차이는 연구의 대상자는 가임기 여성이기 때문이라 판단되며, 본 연구의 19세 이상의 여성을 분석한 결과에서 유의한 상관성을 보인 MBzP와 MnBP는 연관의 방향성은 일치하였다.

본 연구에서 비스페놀 A는 TSH와는 유의한 역상관성을 나타내고 있으며, 남녀 모두에서 유의하였다. 또한, T4와는 전체 및 남녀모두 역상관성을 나타내고 있으나 유의하지는 않았고, T3에서는 전체 및 남녀 모두에서 유의성이 나타나지 않았다. 미국의 불임클리닉을 방문한 성인을 대상으로 한 연구에서 비스페놀 A와 T4간에 유의한 역상관을 보고하고 있으며, 임신부를 대상으로 한 연구에서 BPA와 T4간에 유의한 역상관을 보고하고 있다 (Meeker et al., 2010, 2011). 중국의 40세 이상을 대상으로 한 연구에서 비스페놀 A가 TSH를 감소시키며, 유리 T3를 증가시킨다고 보고하고 있다

(Wang et al., 2012). 이러한 결과는 본 연구 결과인 비스페놀 A와 TSH간의 유의한 역상관성을, T4와는 유의하지는 않았으나 역상관성을 보이는 결과와 일치하는 것이다.

본 연구에서 프탈레이트나 비스페놀 A 농도를 5분위수로 하여 분석한 결과, TSH는 HMW-P, DEHP와 양의 직선성을 BPA와는 음의 직선성을 보였으며, T3와 MBzP, MnBP는 음의 직선성을, T4와는 HMW-P, DEHP의 5분위수 농도에서 평탄부 (plateau)를 보이는 음의 직선성을 확인하였다. 미국의 NHANES 연구에서 프탈레이트 5분위 농도에 따른 갑상선 호르몬의 변화를 분석하였는데, T4는 MEHHP와 평탄부를 갖는 역상관을 보이고 있어 본 연구와 일치하였다. 이러한 농도에 따른 평탄부를 갖는 것은 저농도의 활성 호르몬에서 나타나는 것으로, 생리학적으로도 좀 더 타당한 것으로 보고하고 있다 (Welshons et al., 2003).

이 연구에서의 프탈레이트 및 비스페놀 A와 갑상선 호르몬과의 관계는 일부 동물실험과 일치하는 것이다 (Hinton et al. 1986; Howarth et al. 2001; Poon et al. 1997; price et al. 1988). DEHP가 포함된 사료를 먹인 랫트에서 통계적으로 유의하지는 않았으나 노출그룹에서 T4 수준이 낮았다는 보고도 있다 (Bernal et al., 2002). 반면에, 사람이 의료 기구를 통해 노출되는 농도를 이용하여 랫트를 대상으로 DEHP를 정맥 주입한 연구에서 T4와 T3가 증가하는 반대의 경향을 보이는 연구도 있다 (Gayathri et al., 2004). 이러한 차이는 노출경로의 차이에 따른 독성학적 기전이 다른 것이나, 프탈레이트가 갑상선 호르몬에 영향을 미치는 증거라 사료된다.

비스페놀 A는 고농도에서는 갑상선 특이 유전자의 발현을, 저 농도에서는 갑상선 폴리클 세포 유전자의 발현에 직접 영향을 주는 것으로 알려져 있으며 (Gentilcore et al., 2013), 비스페놀 A가 T3에 의하여 자극되는 전사활동 (transcriptional activity)를 억제하는 것으로 보고하고 있다

(Moriyama et al., 2002).

실질적으로 인체는 갑상선 호르몬의 영향을 받지만, 이들 호르몬 부족에 따른 건강영향 연구는 거의 없는 실정이다 (Boelart and Franklyn 2005; Surks et al., 2004). 화학물질이 갑상선 기능에, 시상하부-뇌하수체-갑상선과 관련이 있는, 영향을 주고 항상성을 교란하는 잠재적인 많은 기전이 있다 (Boas et al., 2006). 화학물질과 de-iodinases 또는 hepatic enzyme과의 상호작용은 갑상선의 말초대사에 영향을 주는 것으로 알려져 있다 (Qatanani et al., 2005). 또한, DEHP에서는 관찰되지 않았지만 DBP와 BBzP가 올챙이의 적혈구에서 T3의 흡수를 방해한다는 보고도 있다 (Shimada and Yamauchi 2004). 많은 동물실험이 이러한 관련 기전을 보고하고 있으나, 프탈레이트 및 비스페놀 A에 의한 갑상선 호르몬의 영향에 대한 동물연구와 인간 대상 연구의 차이점에 대한 추가적인 기전 연구가 필요하다.

이 연구결과는 원인결과를 확인하는 것이 아니며, 갑상선 호르몬이 프탈레이트 및 비스페놀 A에 영향을 주는 reverse causation 또한 배제할 수 없다. 그러나 위에서 언급한 많은 동물실험 결과들이 프탈레이트와 비스페놀 A가 건강영향의 원인이라는 것을 보여주고 있다. 이 연구의 제한점은 free-T3, free-T4를 측정하지 않아 활성상태의 호르몬에 대한 분석되지 않았으며, 활성 전 상태의 호르몬 수준과의 비교분석으로 추가적인 관련성을 확인할 수 없었다는 제한점이 있다. 다만, 기존 사람대상 연구에서 총 T4, T3의 분석결과와 유사한 경향성을 보이고 전체적인 결론에서는 다르지 않음을 알 수 있다. 또한, DEHP 대사체와 관련성을 보이는 갑상선 호르몬의 종류가 일부 상이하며, 프탈레이트 측정을 위하여 일시 요를 사용하여 프탈레이트와 비스페놀 A의 장기노출을 반영하지 못하였다. 일시 요 중의 프탈레이트 및 비스페놀 A 농도의 변이는 있으나, 장기적인 노출을 반영한다는

연구가 있어, 일반 인구집단의 body-burden을 어느 정도 반영하고 있다고 평가된다 (Christensen et al., 2012; Ye et al., 2011; Wittassek et al., 2011). 다만, 보다 정확한 노출을 추정하기 위한 문제점의 확인 및 갑상선 호르몬과의 상관성 분석을 위한 추가적인 세부연구가 필요하다.

5. 소결

제2기 국민환경보건기초조사의 연구결과를 대상으로 프탈레이트 및 비스페놀 A의 상관성을 분석한 결과, 한국 성인인구 집단의 DEHP 대사체는 TSH와는 정상관성을, T4와는 역상관성을 확인하였다. MBzP, 비스페놀 A는 TSH, T3와 역의 상관성을 확인하였다. 프탈레이트 및 비스페놀 A와 갑상선 호르몬과의 관계는 성별에 따른 차이가 있다는 것도 확인하였다. DEHP 분위수 농도와 T4호르몬은 평탄부를 갖는 역상관이 있다는 것을 확인하였다.

이는 프탈레이트 및 비스페놀 A의 노출이 내분비계 중 하나인 갑상선 기능에 영향을 주는 것을 의미한다. 현대사회에서 문제가 되고 있는 비만의 발생에 프탈레이트 및 비스페놀 A가 기여를 하고 있으며, 비만의 증가는 대사증후군과 관련이 있다는 것을 고려할 때, 프탈레이트와 비스페놀 A의 환경보건학적 중요성이 있다. 다만 이들의 원인결과, 그리고 갑상선 호르몬 이외에 성호르몬 및 지질대사 등에 미치는 영향을 고려한 추가적인 연구가 필요하다.

제4장. 프탈레이트, 비스페놀 A와 체질량지수 (Body Mass Index)와의 상관성 연구

1. 서론

1980년대 이후 미국에서는 비만과 당뇨가 급속하게 증가하고 있으며 (Zimmet et al., 2001), 또한 청소년기 비만아동의 80%이상이 성인이 되어 서도 계속 비만으로 남는다는 보고가 있다 (Schonfeld-Warden and Warden, 1997). 비만의 증가는 당뇨, 지방 간 및 심혈관질환의 발병위험도를 높이는 고혈압을 포함한 대사증후군의 각 요소의 증가와 관련이 있다 (Guh et al., 2009). 또한, 비만은 당뇨, 고혈압, 비알콜성 지방간 등과 관련이 있어, 현대사회에서 비만의 증가는 주요 환경보건문제로 대두하고 있다. 비만은 일차적으로 유전, 생활습관 및 환경요인이 복합적으로 작용한 것이나, 최근에는 프탈레이트 및 비스페놀 A와 같은 내분비계 장애 추정물질(endocrine disrupting chemicals; EDCs) 등도 비만의 원인중 하나라는 연구결과가 지속적으로 나오고 있다 (Hatch et al., 2008, 2010; Hill et al., 1998).

프탈레이트와 비스페놀 A는 매우 광범위하게 인체에 노출되는 물질이다. 프탈레이트는 1차적으로 PVC 생산과정에서 가소제로 사용되며, PVC는 의료용구, 고무호스, 장난감, 건축자재, 자동차 내장재 등의 제품뿐만 아니라 각종 매니큐어, 향수, 헤어스프레이 등과 같은 개인위생용품, 잉크 도료, 의류, 카펫 등 생활용품에 이르기까지 광범위하게 사용되고 있다 (Cadogan et al., 1996; EPA 1981; Schettler 2006). 비스페놀 A는 식품 및 음료수 용기의 내부 코팅물질 및 영수증 감광용지에 사용되는 물질이다 (Le et

al., 2008; Swedenborg et al., 2009).

프탈레이트와 비스페놀 A의 비만과 몇 가지 기전이 제시되고 있다. 첫째, 지방세포형성 및 지질대사와 관련이 있는 peroxisome proliferator activated receptor (PPARs)에 결합하여 체중항상성을 교란시키는 것으로 알려져 있다 (Grun & Blumberg, 2009). 둘째, 성호르몬은 지방의 양과 신체 내 분포와 관련이 있는데 (Pasquali, 2006; Lovejoy and Sainsbury, 2009), 프탈레이트와 비스페놀 A가 성호르몬 수준에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다 (Meeker et al. 2009; Saal et al., 2014). 셋째, 프탈레이트와 비스페놀 A는 기초대사 유지에 중요한 역할을 하는 갑상선 호르몬 기능을 교란시키는 것이다 (Zoller, 2007).

인간을 대상으로 EDCs의 노출과 비만과의 관련성을 분석한 연구는 매우 드물며, 특히 인구집단을 대상으로 한 연구는 거의 없는 실정이다 (Buser et al., 2014; Hatch et al., 2008; Stahlhut et al., 2007; Trasande et al., 2013; Wang et al., 2012, 2013). 미국 2003-2008년의 NHANES 조사 결과를 분석하여 요 중 저분자량 프탈레이트 대사체와 BMI z-score의 증가와 비만율의 증가와 관련이 있다고 보고하였다 (Trasande et al., 2013). 또한 저분자량 프탈레이트인 MEP의 노출이 성인 남성과 청소년 및 성인 여성의 BMI 증가와 관련이 있다고 보고하였으나, 반면에 MnBP 노출과 60세 이상의 성인에게서는 BMI 및 허리둘레와 역상관성을 보고한 연구도 있다 (Hatch et al., 2008). 이러한 연구결과들은 물질의 종류에 따라 인구집단에 따른 다른 결과를 보이고 있다.

본 연구는 2012년에서 2014년까지 진행된 제2기 국민환경보건기초조사의 한국의 성인 인구집단을 대상으로 프탈레이트 및 비스페놀 A의 노출수준과 BMI와의 연관성을 분석하고자 한다.

2. 연구방법

연구설계

제2기 국민환경보건기초조사는 우리나라 국민을 대표할 수 있는 바이오 모니터링 프로그램으로, 체내 환경오염물질의 노출수준을 조사하기 위하여 2012년부터 2014년까지 진행되었다. 대상 인구는 2010년 기준으로 집단생활을 하는 인구를 제외한 총인구를 대상으로 하였다. 전국대표 추정치를 구하기 위하여 기존의 바이오모니터링 결과를 바탕으로 6000명을 연구대상 인구수로 결정하였다. 표본설계는 성, 연령, 지역 및 경제수준을 고려한 2단계 비례층화 추출방법을 사용하였다. 2012년부터 2014년까지, 매년 2,000명씩, 3년간 총 6,000명을 모집하였다 (Park et al., 2016).

노출요인에 대한 분석을 위하여 인구, 사회경제, 가족, 실내 및 실외 환경상태, 직업력, 생활습관 등 화학물질 노출과 관련이 있는 10개 분야, 총 142개 문항으로 구성된 설문조사를 하였다. 생체시료 중 환경유해물질 분석 항목은 총 21종 중 본 연구와 관련이 있는 물질은 프탈레이트 대사체 5종 (MEOHP, MEHHP, MnBP, MBzP, MECPP), 환경성 페놀류인 비스페놀 A이다. BMI는 현지조사에서 숙련된 조사원이 측정된 몸무게 (kg)을 신장 (m)의 제곱으로 나누어 계산하였다. 또한 참여자의 BMI는 저체중, 정상체중, 과체중 및 비만으로 구분하였다.

기기분석 및 정도관리

현지조사에서 채취된 혈액 및 요 시료는 당일 배송을 원칙으로 냉장보관 온도를 유지하여 분취기관으로 이송하였고, 생체시료 분석항목별 분취지침에 따른 조건 하에서 24시간 이내에 분취하여 냉동보관 하였다. 시료의 채취와 분석은 국립환경과학원에서 확정된 표준절차에 따라 진행되었다 (Lee

et al., 2012). 요 중 프탈레이트 대사체와 비스페놀 A는 HPLC-MS/MS를 이용하여 진행되었다 (국립환경과학원 2006, 2008).

외부정도관리를 위하여 분석에 참여한 모든 기관은 독일의 G-EQUAS 프로그램과 산업안전보건연구원의 특수건강진단 정도관리에 참여하였으며, 모든 기관이 두개의 프로그램을 통과하였다. 내부정도관리는 G-EQUAS, Bio-Rad, ClinCheck I과 II, NIST의 표준물질을 이용하여 국립환경과학원의 정도관리 지침에 따르도록 하였다.

통계분석

본 연구는 2단계 층화 계통추출방법으로 설계되어, 추출 및 미응답 확률의 차이와 2010년 인구주택 총 조사의 사후 층화를 보정하기 위하여 설계 가중치를 이용하였다. 측정값이 정규분포를 하지 않는 경우에는 로그변환을 하였고, 검출한계 미만의 값은 MDL의 1/2 또는 $1/\sqrt{2}$ 로 대체하였다.

프탈레이트 대사체의 경우, 원물질의 노출을 추정하기 위하여 분석된 DEHP대사체 몰 농도의 합을 사용하였으며, 또한 프탈레이트의 분자량에 따른 노출원이 다르다고 판단되어 고분자량 프탈레이트(High molecular weight phthalate) 몰 농도(DEHP 대사체 3종 및 BBP 대사체 몰 농도의 합)과 DBP, 비스페놀 A의 몰 농도에 따른 분석을 하였다. 전체 조사대상자 6,478명 중 DEHP, BBP 대사체의 결측치가 있는 인원이 229명. 설문조사에서 고지혈증 또는 콜레스테롤 관련 약을 복용한다고 응답한 참여자 298명과 신장과 몸무게 자료가 없는 사람을 제외하고 총 5,871명을 분석대상자로 하였다.

빈도표는 전체 표본의 인구학적 및 사회경제학적 변수에 따른 특성을 보여주기 위하여 작성하였다. 체질량지수는 표본설계 기반 기하평균과 95% 신뢰구간을 산출하였다. 프탈레이트 및 비스페놀 A 노출수준과 BMI값과의

상관성 평가를 위하여 표본설계를 반영한 회귀분석을 사용하였다. 회귀분석 모델에는 프탈레이트 대사체와 비스페놀 A를 각각 독립변수로, 공변량으로 성, 연령, 가구 월 소득, 흡연상태, 요 중 크레아티닌을 포함하여 분석하였으며, 프탈레이트 대사체와 비스페놀 A는 분석대상 대사체외의 모든 대사체 농도는 독립변수로 포함하여 분석하였다. 요 중 크레아티닌 보정 전 및 후 농도를 대상으로 회귀분석을 하였다.

요 중에서 분석되는 화학물질은 소변의 희석효과를 보정하기 위하여 그리고 농도변이가 크지 않은 작업장에서의 모니터링을 위하여 수립한 요 중 크레아티닌 농도 보정값을 사용하는 것이 일반적이거나, 농도변이가 다양한 인구집단에 대한 다중회귀에서는 요 중 크레아티닌 농도를 독립변수로 추가하여 회귀분석 과정에서의 bias를 제어하였다 (Barr et al., 2005). 통계 분석은 SAS 소프트웨어 9.3버전을 사용하였다

3. 연구결과

본 연구의 참여자는 19세 이상 성인 6,478명이며 응답율은 62.1%이다. 참여자 6,478명 중 프탈레이트 및 비스페놀 A 결측치와 지질대사관련 약을 복용하는 사람을 제외하고, 분석에 사용한 대상자는 총 5,781명 이었다 (표 4-1).

분석대상자의 성, 연령 및 BMI 구분에 따른 BMI특성은 표 4-1에 나타내었다. 모든 참여자의 BMI 평균은 24.1이었으며, 남자가 24.7로 여자의 23.5보다 높았고, 정상 또는 저체중인 사람이 37.5%, 과체중인 사람이 22.6%, 비만으로 분류된 대상자는 36.5%이었다 (표 4-2).

Table 4-1. Weighted distribution of demographic and socioeconomic characteristics of study population.

Group	Total	Male	Female	p-Value
All	5871	2554	3317	
Age				<.0001
20-29	508 (18.3)	246 (9.3)	262 (8.9)	
30-39	1002 (20.7)	417 (10.7)	585 (10.0)	
40-49	1170 (22.2)	481 (11.3)	689 (10.9)	
50-59	1295 (19.0)	529 (9.7)	766 (9.3)	
60-69	1138 (10.2)	532 (5.2)	606 (5.0)	
≥ 70	2016 (9.7)	349 (3.9)	409 (5.8)	
BMI category				<.0001
Low weight	151 (3.3)	48 (0.89)	103 (2.45)	
Normal	2050 (37.5)	770 (15.3)	1280 (22.2)	
Over	1435 (22.6)	674 (12.3)	761 (10.3)	
Obesity	2235 (36.5)	1062 (52.2)	1173 (15.1)	
household Income				<.0001
Low	1582 (18.9)	640 (8.24)	942 (10.6)	
MidLow	1476 (23.7)	662 (11.8)	814 (11.9)	
MidHigh	1005 (20.0)	449 (10.5)	556 (9.56)	
High	1804 (37.4)	802 (19.5)	1002 (17.9)	
Smoking status				<.0001
Never	3835 (62.3)	708 (15.4)	3127 (46.8)	
Former	977 (15.9)	916 (14.7)	61 (1.18)	
Current	1059 (21.8)	930 (19.9)	129 (1.96)	

p-value: the differences by sex.

조사대상자의 요 중 프탈레이트와 비스페놀 A의 농도는 표 4-3에 있다. HMW-P와 DEHP 대사체는 연령이 높은 그룹에서, BMI가 높은 그룹에서 높은 것으로 나타났다. MBzP와 MnBP는 정상/저체중 그룹과 과체중그룹에서는 비슷한 수준이었으나, 비만그룹이 다른 그룹보다 높았다. 반면에 비스페놀 A는 60세 이하에서 높았으며 BMI가 높은 그룹에서 노출수준이 높은 것으로 나타났다.

Table 4-2. Geometric mean (95% CI) of body mass index by socioeconomic status in Korean adult population

Group	N	%	BMI (95% CI)	p-Value
All	5871	100	24.1 (24.0~24.2)	
Sex				<.0001
Male	2554	43.5	24.7 (24.5~24.9)	
Female	3317	56.5	23.5 (23.3~23.7)	
Age				<.0001
20-29	508	8.6	23.0 (22.5-23.5)	
30-39	1002	17.1	24.1 (23.8-24.4)	
40-49	1170	19.9	24.3 (24.0-24.5)	
50-59	1295	22.0	24.5 (24.3-24.7)	
60-69	1138	19.4	24.6 (24.4-24.8)	
70대 이상	758	12.9	24.4 (24.1-24.7)	
<60	3855	65.7	24.0 (23.8~24.1)	<.0001
≥60	2016	34.3	24.5 (24.4~24.7)	
BMI category				<.0001
Normal/low	2201	37.5	20.9 (20.8~21.0)	
Over weight	1435	24.4	24.0 (24.0~24.0)	
Obesity	2235	38.1	27.7 (27.6~27.9)	
Household Income				<.0001
Low	1582	26.9	24.5 (24.3-24.8)	
MidLow	1476	25.1	24.2 (24.0-24.4)	
MidHigh	1005	17.1	24.0 (23.7-24.3)	
High	1804	30.7	23.9 (23.6-24.1)	
Smoking status				<.0001
Never	3835	65.3	23.8 (23.6-23.9)	
Former	977	16.6	24.6 (24.4-24.9)	
Current	1059	18.0	24.7 (24.4-24.9)	

Table 4-3 Geometric mean (95% CI) of urinary phthalate metabolites and bisphenol A by sex, age, and body mass index categories in Korea adult population

($\mu\text{g/l}$)

Group	HMW-P	total DEHP	MBzP	MnBP	Bisphenol A
All	56.5 (54.2~58.9)	52.2 (50.0~54.4)	2.830 (2.637~3.038)	24.6 (23.2~26.1)	1.129 (1.058~1.206)
Sex					
Male	58.3 (55.5~61.2)	53.6 (51.0~56.3)	3.061 (2.829~3.312)	25.6 (24.0~27.4)	1.164 (1.080~1.256)
Female	54.8 (52.2~57.7)	50.8 (48.3~53.4)	2.616 (2.417~2.832)	23.7 (22.2~25.2)	1.095 (1.015~1.182)
Age					
<60	54.8 (52.4~57.3)	50.5 (48.3~52.9)	2.784 (2.476~3.009)	24.1 (22.7~25.7)	1.215 (1.130~1.306)
≥ 60	63.1 (59.3~67.1)	58.4 (54.9~62.1)	3.000 (2.735~3.291)	26.4 (24.1~29.0)	0.866 (0.800~0.937)
BMI category					
Normal/low	53.6 (50.7~56.7)	49.4 (46.7~52.3)	2.688 (2.457~2.940)	24.2 (22.5~26.0)	1.071 (0.984~1.165)
Over weight	55.7 (52.3~59.3)	51.6 (52.3~59.3)	2.684 (2.434~2.960)	24.6 (22.6~26.7)	1.136 (1.022~1.263)
Obesity	60.6 (57.4~63.9)	55.8 (52.8~58.8)	3.097 (2.847~3.370)	25.1 (23.5~27.0)	1.195 (1.098~1.300)

BMI와 프탈레이트, 비스페놀 A 및 사회경제변수와의 스피어만 상관은 표 4-4에 나타내었다. BMI는 프탈레이트와 비스페놀 A 및 성, 연령 등의 변수와 유의한 상관관계를 보였으며, 연령과의 상관의 크기가 가장 컸으며, 성과 가구수입은 역상관을 보였다.

프탈레이트 대사체 및 비스페놀 A 농도와 BMI의 회귀분석 결과는 표 4-5에 있다. 요 중 크레아티닌을 모델에 포함시킨 경우, MBzP ($\beta=0.006$, 95% CI: 0.000~0.012)는 유의한 정상관성을, BPA ($\beta=0.005$, 95% CI: -0.001~0.009)는 경계수준에서 정상관성을 나타낸 반면, MnBP ($\beta=-0.018$, 95% CI: -0.026~-0.009)는 유의한 음의 상관성이 나타났다. 성별로는 MBzP, BPA 모두 여성에서만 유의한 양의 상관성을, MnBP는 남여 모두 유의한 음의 상관성을 나타내었다. 연령대별로는 MBzP는 60세 이상 그룹에서 경계수준의 양의 상관성을, MnBP는 모든 연령대에서 유의한 음의 상관성이 나타났다. BMI 그룹별로는 특이한 관련성을 확인하지 못하였다.

남여를 그룹화하여 분석한 결과, 남성은 HMW-P와 DEHP가 비만 그룹에서 경계수준의 양의 상관성을, MnBP는 전체, 모든 연령그룹에서 유의한 음의 상관성이 나타났다 (표 4-6), 여성의 경우 MBzP는 전체, 60세 이상 그룹, 그리고 정상 체중그룹에서, BPA는 전체 그리고 60세 미만 그룹에서 유의한 양의 상관성을 보였으며, MnBP는 전체, 60세 이상 연령 그룹, 그리고 정상 및 과체중 그룹에서 유의한 음의 상관성이 나타났다.

Table 4-4. Spearman correlation matrix of BMI, phthalate metabolites and bisphenol A

		HMW-P	Total DEHP	MBzP	MnBP	BPA	Crea.	Age	Sex	Income	smoking status
BMI	ρ	0.088	0.088	0.071	0.032	0.050	0.074	0.147	-0.095	-0.093	0.066
	p	<.0001	<.0001	<.0001	0.0146	0.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
HMW-P	ρ		0.992	0.650	0.710	0.457	0.675	0.085	-0.046	-0.087	0.023
	p		<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	0.0005	<.0001	0.0752
Total DEHP	ρ			0.582	0.694	0.451	0.668	0.086	-0.042	-0.085	0.019
	p			<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	0.0011	<.0001	0.1367
MBzP	ρ				0.608	0.358	0.537	0.038	-0.080	-0.080	0.058
	p				<.0001	<.0001	<.0001	0.004	<.0001	<.0001	<.0001
MnBP	ρ					0.464	0.683	0.031	-0.065	-0.031	0.026
	p					<.0001	<.0001	0.0171	<.0001	0.0162	0.0496
BPA	ρ						0.497	-0.148	-0.033	0.111	0.005
	p						<.0001	<.0001	0.0126	<.0001	0.7153
Crea.	ρ							-0.174	-0.292	0.101	0.195
	p							<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
Age	ρ								-0.025	-0.479	-0.001
	p								0.0576	<.0001	0.965
Sex	ρ									-0.028	-0.670
	p									0.0315	<.0001
Income	ρ										0.007
	p										0.6135

Table 4-5. Adjusted regression coefficient (95% CI) for the association between ln transformed urinary phthalate metabolites, bisphenol A molar concentrations and ln transformed body mass index among Korean adult population (creatinine included as a covariate)

Group	HMW-P ¹	total DEHP ²	MBzP ³	MnBP ⁴	BPA ⁵
All	0.007 (-0.005~-0.017) p=0.246	0.003 (-0.008~-0.013) p=0.588	0.006 (0.000~0.012) p=0.038	-0.018 (-0.026~-0.009) p<.0001	0.005 (-0.001~0.009) p=0.084
Sex					
Male	0.000 (-0.014~-0.015) p=0.972	-0.001 (-0.016~-0.013) p=0.846	0.003 (-0.006~-0.011) p=0.522	-0.016 (-0.029~-0.005) p=0.006	0.000 (-0.005~-0.006) p=0.872
Female	0.013 (-0.001~-0.027) p=0.079	0.008 (-0.006~-0.022) p=0.243	0.008 (0.001~0.016) p=0.025	-0.015 (-0.025~-0.004) p=0.008	0.009 (0.002~0.015) p=0.007
Age					
<60	0.008 (-0.006~-0.022) p=0.246	0.004 (-0.009~-0.017) p=0.503	0.006 (-0.001~-0.014) p=0.084	-0.016 (-0.027~-0.005) p=0.005	0.003 (-0.002~-0.010) p=0.158
≥60	0.001 (-0.012~-0.013) p=0.933	-0.003 (-0.015~-0.010) p=0.651	0.007 (-0.000~0.015) p=0.061	-0.021 (-0.031~-0.012) p=0.000	0.001 (-0.005~-0.007) p=0.763
BMI category					
Normal/low	-0.002 (-0.010~-0.007) p=0.716	-0.003 (-0.012~-0.005) p=0.463	0.003 (-0.002~-0.007) p=0.303	-0.005 (-0.011~-0.002) p=0.158	-0.001 (-0.005~-0.003) p=0.736
Over weight	-0.001 (-0.005~-0.002) p=0.482	-0.001 (-0.005~-0.002) p=0.422	0.000 (-0.001~-0.002) p=0.651	-0.002 (-0.004~-0.000) p=0.118	0.001 (-0.001~-0.002) p=0.371
Obesity	0.007 (-0.002~-0.017) p=0.114	0.006 (-0.002~-0.015) p=0.165	0.002 (-0.003~-0.007) p=0.460	-0.003 (-0.011~-0.006) p=0.524	-0.001 (-0.005~-0.003) p=0.572

1 : MnBP, BPA, age, sex, income, smoking status, urinary creatinine
2 : MBzP, MnBP, BPA, age, sex, income, smoking status, urinary creatinine
3 : total DEHP, MnBP, BPA, age, sex, income, smoking status, urinary creatinine
4 : HMW-P, BPA, age, sex, income, smoking status, urinary creatinine
5 : HMW-P, MnBP, age, sex, income, smoking status, urinary creatinine

Table 4-6. Adjusted regression coefficient (95% CI) by sex for the association between ln transformed urinary phthalates metabolites, bisphenol A molar concentrations and ln transformed body mass index among Korean adult population (creatinine included as a covariate)

Group	HMW-P ¹	total DEHP ²	MBzP ³	MnBP ⁴	BPA ⁵
All	0.000 (-0.015~0.015) p=0.972	-0.001 (-0.016~0.013) p=0.847	0.003 (-0.006~0.011) p=0.523	-0.017 (-0.029~-0.005) p=0.006	0.001 (-0.005~0.006) p=0.872
Age					
<60	0.002 (-0.016~0.020) p=0.821	-0.000 (-0.018~0.018) p=0.993	0.004 (-0.006~0.014) p=0.465	-0.017 (-0.032~-0.002) p=0.027	0.000 (-0.007~0.007) p=0.986
≥60	-0.006 (-0.024~0.011) p=0.455	-0.009 (-0.026~0.009) p=0.328	0.003 (-0.006~0.012) p=0.558	-0.023 (-0.037~-0.008) p=0.002	-0.001 (-0.009~0.007) p=0.785
male	BMI category				
Normal/ low	-0.002 (-0.015~0.010) p=0.717	-0.000 (-0.014~0.014) p=0.985	-0.004 (-0.012~0.003) p=0.266	0.004 (-0.006~0.013) p=0.489	-0.004 (-0.010~0.001) p=0.154
Over weight	-0.001 (-0.007~0.002) p=0.317	-0.002 (-0.007~0.002) p=0.324	-0.000 (-0.003~0.003) p=0.993	0.000 (-0.003~0.004) p=0.807	0.000 (-0.002~0.002) p=0.960
Obesity	0.012 (-0.001~0.025) p=0.081	0.013 (-0.000~0.026) p=0.057	-0.001 (-0.008~0.006) p=0.773	-0.003 (-0.013~0.008) p=0.612	-0.002 (-0.007~0.004) p=0.583
All	0.013 (-0.001~0.027) p=0.079	0.008 (-0.006~0.022) p=0.243	0.008 (0.001~0.016) p=0.026	-0.015 (-0.025~-0.004) p=0.008	0.009 (0.002~0.015) p=0.007
Age					
<60	0.013 (-0.004~0.031) p=0.131	0.010 (-0.008~0.028) p=0.267	0.007 (-0.002~0.016) p=0.124	-0.012 (0.026~0.003) p=0.110	0.008 (0.001~0.016) p=0.030
≥60	0.008 (-0.009~0.025) p=0.366	0.003 (-0.013~0.019) p=0.724	0.011 (0.001~0.021) p=0.026	-0.020 (-0.032~-0.007) p=0.002	0.003 (-0.007~0.012) p=0.546
female	BMI category				
Normal/ low	-0.000 (-0.011~0.011) p=0.955	-0.004 (-0.015~0.007) p=0.461	0.006 (0.001~0.012) p=0.026	-0.009 (-0.017~-0.002) p=0.013	0.002 (-0.004~0.007) p=0.543
Over weight	-0.000 (-0.004~0.004) p=0.861	-0.001 (-0.005~0.004) p=0.738	0.001 (-0.001~0.003) p=0.481	-0.004 (-0.007~-0.001) p=0.017	0.001 (-0.001~0.004) p=0.208
Obesity	0.001 (-0.010~0.013) p=0.840	-0.002 (-0.013~0.009) p=0.700	0.006 (-0.001~0.013) p=0.115	-0.002 (-0.013~0.008) p=0.661	-0.001 (-0.006~0.005) p=0.802

분석모델에 크레아티닌을 포함시키지 않은 경우에는 크레아티닌이 포함되지 않은 모델에 비하여 연관의 강도가 커짐을 알 수 있었다. HMW-P, MBzP, BPA는 모두 유의한 양의 상관성을, MnBP는 역시 유의한 음의 상관성이 나타났다 (표 4-7). 성별로는 DEHP를 제외하고 모든 물질이 여성에서만 유의한 것으로 나타났고, 연령대 역시 DEHP를 제외하면 모든 연령대에서 경계수준 이상으로 유의하게 나타났다. BMI 그룹별로는 HMW-P만이 비만 그룹에서 경계수준의 양의 상관성을 나타내었다.

남여를 분리하여 분석한 결과, 남성그룹에서는 DEHP와 비만그룹에서 경계수준의, MBzP는 60세 이하 연령그룹에서, MnBP는 60세 이상 연령그룹에서 경계수준 이상의 유의성이 나타났다 (표 4-8). 반면, 여성그룹에서는 DEHP를 제외한 모든 물질에서 유의한 상관성이 나타났으며, 60세 이상 그룹에서는 HMW-P, MBzP, MnBP가, 60세 이하 그룹에서는 BPA가 유의한 양의 상관성이 나타났다. BMI 그룹별로는 MBzP는 정상, 비만 그룹에서 경계수준 또는 유의한 상관성을, MnBP는 정상체중 그룹에서, BPA는 과체중 그룹에서 유의한 상관성이 나타났다.

Table 4-7. Adjusted regression coefficient (95% CI) for the association between ln transformed urinary phthalate metabolites, bisphenol A molar concentrations and ln transformed body mass index among Korean adult population

Group	HMW-P ¹	total DEHP ²	MBzP ³	MnBP ⁴	BPA ⁵
All	0.013 (0.003~0.023) p=0.011	0.009 (-0.001~0.019) p=0.072	0.007 (0.001~0.013) p=0.022	-0.013 (-0.021~-0.005) p=0.002	0.006 (0.001~0.010) p=0.022
Sex					
Male	0.010 (-0.003~0.024) p=0.139	0.008 (-0.006~0.021) p=0.254	0.004 (-0.005~0.012) p=0.381	-0.009 (-0.021~0.003) p=0.126	0.003 (-0.003~0.008) p=0.395
Female	0.014(0.001~0.027) p=0.034	0.009 (-0.003~0.022) p=0.144	0.008 (0.001~0.016) p=0.025	-0.014 (-0.024~-0.004) p=0.007	0.009 (0.003~0.015) p=0.006
Age					
<60	0.013 (0.001~0.026) p=0.040	0.009 (-0.003~0.021) p=0.132	0.007 (-0.000~0.014) p=0.066	-0.012 (-0.023~-0.001) p=0.028	0.005 (-0.000~0.011) p=0.066
≥60	0.014 (0.002~0.026) p=0.021	0.009 (-0.003~0.021) p=0.144	0.009 (0.002~0.021) p=0.016	-0.015 (-0.025~-0.005) p=0.003	0.003 (-0.003~0.009) p=0.329
BMI category					
Normal/low	0.002 (-0.006~0.010) p=0.567	0.001 (-0.007~0.008) p=0.891	0.003 (-0.002~0.008) p=0.261	-0.002 (-0.008~0.004) p=0.548	0.001 (-0.004~0.004) p=0.958
Over weight	0.001 (-0.002~0.003) p=0.700	0.000 (-0.003~0.003) p=0.837	0.001 (-0.001~0.002) p=0.519	-0.001 (-0.003~0.002) p=0.556	0.001 (-0.000~0.002) p=0.139
Obesity	0.008 (-0.001~0.017) p=0.070	0.007 (-0.002~0.015) p=0.112	0.002 (-0.003~0.007) p=0.444	-0.002 (-0.010~0.005) p=0.542	-0.001 (-0.005~0.003) p=0.595

1 : MnBP, BPA, age, sex, income, smoking status

2 : MBzP, MnBP, BPA, age, sex, income, smoking status

3 : total DEHP, MnBP, BPA, age, sex, income, smoking status

4 : HMW-P, BPA, age, sex, income, smoking status

5 : HMW-P, MnBP, age, sex, income, smoking status

Table 4-8. Adjusted regression coefficient (95% CI) by sex for the association between ln transformed urinary phthalate metabolites, bisphenol A molar concentration and ln transformed body mass index among Korean adult population

Group	HMW-P ¹	total DEHP ²	MBzP ³	MnBP ⁴	BPA ⁵
All	0.010 (-0.003~0.024) p=0.139	0.008 (-0.006~0.022) p=0.254	0.004 (-0.005~0.012) p=0.381	-0.009 (-0.021~0.003) p=0.127	0.003 (-0.03~0.008) p=0.400
Age					
<60	0.011 (-0.006~0.028) p=0.189	0.008 (-0.008~0.025) p=0.321	0.005 (-0.005~0.014) p=0.364	-0.010 (-0.025~0.005) p=0.209	0.002 (-0.005~0.010) p=0.555
≥60	0.009 (-0.006~0.025) p=0.241	0.007 (-0.009~0.022) p=0.412	0.004 (-0.005~0.014) p=0.375	-0.013 (-0.026~-0.000) p=0.057	0.001 (-0.007~0.009) p=0.787
male	BMI category				
Normal/ low	0.003 (-0.009~0.015) p=0.607	0.005 (-0.007~0.017) p=0.422	-0.005 (-0.013~0.003) p=0.268	0.007 (-0.002~0.017) p=0.130	-0.003 (-0.009~0.003) p=0.307
Over weight	-0.001 (-0.006~0.003) p=0.481	-0.001 (-0.006~0.003) p=0.484	0.000 (-0.006~0.003) p=0.916	0.001 (-0.002~0.004) p=0.522	0.000 (-0.002~0.002) p=0.835
Obesity	0.010 (-0.003~0.022) p=0.121	0.011 (-0.001~0.023) p=0.085	-0.001 (-0.008~0.005) p=0.706	-0.005 (-0.015~0.005) p=0.359	-0.002 (-0.008~0.004) p=0.468
All	0.014 (0.001~0.027) p=0.034	0.009 (-0.003~0.022) p=0.144	0.008 (0.001~0.016) p=0.0025	-0.014 (-0.024~-0.004) p=0.007	0.009 (0.003~0.015) p=0.006
Age					
<60	0.013 (-0.003~0.030) p=0.107	0.010 (-0.006~0.026) p=0.229	0.007 (-0.002~0.016) p=0.128	-0.012 (-0.025~0.001) p=0.074	0.008 (0.001~0.016) p=0.034
≥60	0.018 (0.002~0.035) p=0.032	0.010 (-0.005~0.026) p=0.188	0.013 (0.003~0.023) p=0.009	-0.016 (-0.028~-0.003) p=0.012	0.005 (-0.003~0.000) p=0.113
female	BMI category				
Normal/ low	0.002 (-0.007~0.012) p=0.614	-0.002 (-0.011~0.008) p=0.750	0.007 (0.001~0.012) p=0.019	-0.007 (-0.015~-0.000) p=0.040	0.002 (-0.003~0.008) p=0.26
Over weight	0.002 (-0.002~0.006) p=0.253	0.002 (-0.002~0.006) p=0.371	0.001 (-0.001~0.003) p=0.459	-0.002 (-0.006~0.001) p=0.152	0.002 (0.000~0.004) p=0.028
Obesity	0.006 (-0.005~0.017) p=0.294	0.002 (-0.009~0.013) p=0.714	0.006 (-0.001~0.013) p=0.072	0.000 (-0.010~0.010) p=0.926	0.000 (-0.006~0.006) p=0.954

4. 고찰

본 연구에서는 MBzP, MnBP와 BPA가 BMI와 관련성이 있다는 것을 확인하였다. MBzP와 BPA는 전체, 여성그룹에서, 60세 이상 연령 그룹에서 경계수준의 유의성이 나타났다. 다만, MnBP는 역상관으로 나타났으며, 전체, 남여 및 모든 연령 그룹에서 유의한 것을 확인하였다. BMI 그룹별로는 모든 분석 대상물질에서 유의성을 확인하지 못하였다. 요 중 크레아티닌을 추가하지 않은 분석 모델에서는 HWP-P, DEHP 대사체와 BMI와의 상관성이 나타났으며, 전체적으로 상관의 강도가 양의 방향으로 움직임을 확인하였고, 이에 따라 유의성을 갖는 변수가 많아졌으며 특히, 여성그룹에서 전반적으로 유의한 결과가 많아졌다. 이러한 경향은 남성과 여성을 분리하여 분석하면 그 경향성이 더욱 커졌다.

일반인구 집단을 대상으로 프탈레이트 대사체, 비스페놀 A의 노출과 비만과의 관련성에 대한 역학연구는 매우 드물다. 인구집단 대상 연구는 미국 NHANES 2003-2004년도와 2005-2006년도 데이터를 이용한 성인대상 연구와 NHANES 2003-2008년도 데이터를 이용한 어린이와 청소년 대상 연구가 있다 (Buser et al., 2014; Hatch et al., 2008, 2012; Shankar et al., 2012; Trasande et al., 2013). 또한, 중국에서 전체 인구집단이 아닌 어린이를 대상으로 한 일부의 연구가 있다 (Wang et al., 2012, 2013). 미국의 성인대상 연구에서, MnBP는 60-80세의 남성, 여성 모두에서 BMI와 음의 상관성을, MBzP는 20-59세 남성에서는 양의 상관을, 60-80세에서는 음의 상관성을 보고하고 있다. 또한, MEHHP는 20-59세 남성에서 BMI와 유의한 양의 상관성을 보고하고 있어 (Hatch et al., 2008), 본 연구결과와 일부 인구 소그룹을 제외하면 전반적으로 일치하는 것을 알 수 있다. 미국의 또 다른 연구에서, DEHP와 전체, 여성비만 그룹에서, 60세 이상의 남성

그룹에서 BMI와의 연관성을 확인한 것과는 일부 일치하는 결과임을 알 수 있다 (Buser et al., 2014). 또한, 본 연구에서 MBzP는 여성, 60세 이상 연령 그룹에서 유의하게 나타났는데, 미국의 연구는 60세 이하 남성에서는 양의 상관관계를, 60세 이상 연령 그룹에서는 음의 상관관계를 보고하고 있어 성별과 연령에 따른 차이를 확인할 수 있었으며 (Hatch et al., 2008), 이는 남성의 호르몬 수준의 변화, testosterone 감소에 따른 anti-androgenic 특성 등 생활습관에 따른 노출수준 (표 2-6)과 인종간의 차이가 반영된 것으로 보인다.

본 연구에서 MnBP는 전체 대상자, 남성 및 여성, 모든 연령대의 남성그룹, 60세 이상 여성그룹, 저체중/정상체중 및 과체중그룹에서 유의한 음의 관련성이 나타났으며, 비만그룹에서는 유의한 결과가 나타나지 않았다. 60~80대 연령대의 남성과 여성 그룹 모두에서 음의 관련성을, 60세 이하 남성그룹에서는 양의 상관관계를 보고하고 있어, 기존의 연구 결과와 어느 정도 일치하는 것을 알 수 있다 (Hatch et al., 2008).

요 중 비스페놀 A 농도는 전체 대상자에서 경계수준의, 여성에서는 유의한 양의 관련성을 확인하였으며, 성별로는 남성그룹에서는 유의한 상관관계를 확인하지 못하였으나, 여성그룹에서는 전체 및 60세 이하 그룹에서 유의한 양의 상관관계가 있었다. 중국의 어린이를 대상으로 한 연구결과는 어린이와 청소년이 대상이어서 연령대에 차이는 있으나 BPA가 BMI와 양의 상관관계가 있다는 결과의 방향성은 일치하는 것을 알 수 있다 (Wang et al., 2012).

본 연구에서는 프탈레이트 및 비스페놀 A 농도와 BMI와의 관련성에 연령 및 성별에 따라, 특히 여성그룹에서 차이가 나타나고 있다. 이전의 연구에서도 성, 연령에 따른 차이와 다양한 생체 조직에서의 프탈레이트 노출특성 보고하고 있다 (Carwile et al., 2011; Fredericsen et al., 2007; Hatch et al., 2008). 이러한 차이는 성호르몬이 성별에 따른 지방대사의 차이와

지방이 축적되는 부위에 영향을 미치며 (Anderson et al., 2001), 프탈레이트가 anti-androgenic 기능을 한다면, 테스토스테론 (testosterone) 수준의 감소와 함께 60세 이상 성인남성에서 BMI를 증가시킨 것이라고 추정하였다.

프탈레이트의 비만에 대한 생물학적인 영향에 관하여 정리한 연구의 결과에서, 프탈레이트는 지방의 대사와 관련이 있으며, 성호르몬과 갑상선 호르몬에 의하여 영향을 받는다고 제시하였다 (표 4-9) (Hatch et al., 2010). 따라서 본 연구에서 관찰된, 성별에 따른 프탈레이트의 영향의 차이는 타당한 것으로 판단된다. 몇몇의 프탈레이트는 anti-androgen 기능을 보여, free testosterone 수준의 저하가 DBP, DEHP의 노출수준이 높은 남성에서 관찰되는 것으로 알려져 있다 (Pan et al., 2006). 높은 수준의 testosterone농도는 남성의 허리둘레의 감소와 심혈관질환 프로파일과 관련이 있었으며, androgen levels이 높은 여성은 높은 BMI, 대사증후군 발병위험 등과 관련을 보고하고 있다 (Barber et al., 2006). MEHP가 높게 나타난 여성은 androgens 수준이 낮거나 estrogen/androgen ratio가 크게 나타나, MEHP와 BMI의 역상관을 설명할 수 있다 (Takeuchi et al., 2004).

Table 4-9. Biological effects of phthalate potentially to obesity

(source: Hatch et al., 2008)

	PPAR-γ activation	Thyroid effect	Anti-androgenic effect
DEP/MEP	-	-	+ / -
DBP/MBP	+ / -	+ / -	++
BBzP/MBzP	+	++	++
DEHP/MEHP	++	+ / -	+

또한, 갑상선 호르몬의 감소는 갑상선 기능이상 증상이 있는 사람을 제외 하였을 때, BMI의 유의한 증가를 확인한 연구에 의하여 뒷받침이 된다 (Knudsen et al., 2005). 프탈레이트, PBDEs, 비스페놀 A를 포함하는 많은 내분비계장애 추정물질은 갑상선 기능이상 물질로 의심되고 있으며, 체내 갑상선 호르몬 수준을 감소키는 것으로 알려져 있다 (Zoller, 2007). 즉, 연령 및 성별에 따른 영향의 차이는 생리학적 차이와 성호르몬 및 갑상선 호르몬 등 내분비계 호르몬 수준이 남성과 여성 모두 연령에 따라 변하기 때문이라 판단된다.

앞에서 설명한 연구들은 요 중 크레아티닌을 보정하는데 있어서, 요 중 크레아티닌을 공변량으로 모델에 포함시키거나, 비중 (specific gravity)을 이용하여 농도를 보정하였다. BMI는 요 중 크레아티닌의 예측자 (predictor)의 역할을 하기 때문에 프탈레이트 및 비스페놀 A와 BMI의 상관관계가 크레아티닌 보정방법에 의하여 변경될 수 있다 (Barr et al., 2005). 또한, 미국 NHANES 자료를 이용하여 프탈레이트 노출 추정량을 실측과 모의실험을 통하여 평가하고 BMI와의 상관성을 분석한 연구에서는 노출량 추정방법에서의 가정과 잠재적인 한계점에 대한 고려의 필요성을 제시하였다 (Christensen et al., 2014). 인구집단을 대상으로 한 연구는 다양한 소그룹의 집단이 포함되기 때문에 농도범위가 큰 크레아티닌을 이용한 노출량 추정에 한계점이 있을 수 있다.

본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 첫째, 단면연구이기 때문에 프탈레이트 및 비스페놀 A와 비만과의 연관성의 방향을 확인할 수 없다는 것이다. 즉 원인결과에서 역상관을 배제할 수 없다. 둘째, 본 연구에서는 혼란변수를 조정하였으나, 비만과 관련이 높은 것으로 알려진 칼로리 섭취 및 음식의 종류 그리고 신체활동을 고려하지 못하였다. 프탈레이트와 비스페놀 A의 주요 노출경로는 음식으로 알려져 있어, 정상체중 그룹과 비교할 때,

비만그룹에서의 칼로리 섭취와 식습관이 프탈레이트 및 비스페놀 A의 노출 위험을 증가시킬 수 있다. 셋째, 일시 뇨를 이용하여 노출을 추정하였는데, 프탈레이트와 비스페놀 A는 체내에서 빠르게 대사되어 배출되며, 일시 뇨가 기간의 노출을 반영하는 것으로 알려져 있으나, 시료채취 시간에 따른 변화를 반영하지는 못한다.

이러한 제한점을 극복하고 인구대상 연구에서 프탈레이트 및 비스페놀 A 노출과 BMI 등 obesity관련 연구에서 추후 고려해야 할 점을 Hatch et al. (2010)은 다음과 같이 주장하고 있다. 간략하게, 지질대사에 대한 고려, 음식섭취와 운동량, 태아시기의 노출, 약물동력학적 기전의 차이, 과체중인 사람의 대사와 화학물질 배출, 크레아티닌 처리 방법, 좀 더 민감한 지표의 개발이 필요하다고 하였다. 본 연구는 인구집단을 대상으로 조사한 프탈레이트, 비스페놀 A와 BMI의 관계를 분석한 것이라 연구결과를 좀 더 일반화할 수 있으며, 일반적인 가설설정에 유용할 것으로 판단한다.

5. 소결

이 연구에서는 프탈레이트와 비스페놀 A 농도와 BMI의 상관성을 확인하였다. 이 결과는 인구집단 대상의 단면연구와 탐색적인 연구이며, 프탈레이트와 비스페놀 A가 'obesogen'과 같은 역할을 한다는 가능성을 한 번 더 확인한 것이다. 다만, 이러한 영향의 성별 및 연령에 따른 차이를 임상 또는 생리학적으로 확인할 필요가 있다. 또한, 비만의 영향요인인 칼로리 섭취, 성호르몬 및 지질대상 등의 추가적인 세부 연구가 필요하다. 보다 정확한 평가를 위하여 인구집단을 대상으로 전 생애의 프탈레이트 및 비스페놀 A의 노출을 평가할 필요가 있으며, 다양한 종류의 내분비계 장애추정물질의 노출로 인한 건강영향을 전향적으로 연구할 필요가 있다.

제5장. 결 론

본 연구에서는 우리나라에서 진행되고 있는 바이오모니터링 프로그램인 제1기 및 제2기 국민환경보건기초조사 결과를 이용하여 프탈레이트 및 비스페놀 A의 노출수준과 노출요인, 건강관련 지표인 내분비계 호르몬, 그리고 비만과의 관련성을 분석하였다.

연구결과, 프탈레이트 및 비스페놀 A의 노출수준은 남성보다 여성이 높았으며, 연령이 증가할수록 노출수준도 증가함을 확인하였다. 2009년부터 연도별 인구집단의 노출수준을 분석한 결과, 프탈레이트 및 비스페놀 A의 규제가 강화된 2010년 이후로 감소추세를 보이고 있었다. 사회경제요인 중에서 가구 월수입, 교육수준, 가구형태 및 매니큐어 사용이 프탈레이트 노출수준과 관련이 있었으며, 비스페놀 A는 교육수준 및 거주지역과 관련이 있었다. 요인분석을 통하여 사회경제요인을 하나의 변수로 축약하여 분석한 결과, 사회경제요인 점수가 높을수록 프탈레이트의 노출수준이 낮았으며, 비스페놀 A는 이와 반대의 경향인 사회경제수준이 높을수록 비스페놀 A의 노출수준도 높아짐을 확인하였다. 이 결과는 인구 및 사회경제적 요인이 프탈레이트 및 비스페놀 A의 노출수준에 영향을 미치는 것을 확인한 것이다. 인구학적 특성에 따른 사회경제요인을 분석함으로써 프탈레이트 및 비스페놀 A의 노출에 영향을 주는 요인을 확인하여 노출 저감을 위한 정책수립 및 의사소통에 활용이 가능할 것이다.

프탈레이트 및 비스페놀 A의 노출수준과 갑상선 호르몬과의 관련성을 분석한 결과, TSH와 고분자량 프탈레이트 및 DEHP 농도는 양의 상관관계를, MBzP와 비스페놀 A 농도는 역 상관관계를 확인하였다. T4 호르몬은 고분자량 프탈레이트와 DEHP농도와 역 상관관계를 나타내었으며, T3 호르몬은 MnBP 농도와 유의한 역 상관관계를 확인하였다. 또한, 프탈레이트와 비

스페놀 A의 농도를 5분위수로 하여 분석할 경우, T4 호르몬은 HMW-P, DEHP와 4분위농도에서 평탄부를 나타냄을 확인하였다. 이러한 결과는 프탈레이트와 비스페놀 A가 기초 대사량 또는 체중항상성 유지와 관련이 있는 갑상선 호르몬 수준에 영향을 미치는 것을 확인한 것이다.

프탈레이트 및 비스페놀 A의 농도와 BMI와의 상관성을 분석한 결과, MBzP, MnBP, BPA의 농도와 BMI간의 관련성이 있다는 것을 확인하였다. MBzP와 BPA는 전체, 여성그룹, 60세 이상 연령 그룹에서 경계수준의 유의성이 나타났다. 다만, MnBP는 역상관으로 나타났으며, 전체, 남여 및 모든 연령 그룹에서 유의한 것을 확인하였다. BMI 그룹별로는 모든 분석 대상물 질에서 유의성을 확인하지 못하였다. 다만, 프탈레이트의 종류와 비스페놀 A의 노출수준과 갑상선 호르몬 및 BMI와의 일관적인 영향을 확인하지 못하였다. 이것은 비만이 갑상선 호르몬 이외에 칼로리 섭취, 성호르몬 및 지질대사 등 다양한 요인이 복합적으로 작용하여 나타난 것으로, 이러한 영향 요인을 복합적으로 고려한 추가 연구가 필요하다.

프탈레이트 및 비스페놀 A의 건강영향 분야에서, 비만은 지질대사와 관련된 지표, 성호르몬 및 식이를 통한 칼로리 섭취 등이 복합적으로 작용한 결과이기 때문에, 갑상선 기능만을 대상으로 한 분석에는 한계점이 있다. 따라서 본 연구결과는, 비만과 관련된 기존에 제시된 영향요인을 통합적으로 분석해야할 필요성을 한 번 더 확인한 것이라 할 수 있다.

본 연구는 우리나라의 성인을 대표하는 인구집단을 대상으로 분석하여 연구결과의 일반화가 가능하다는 점에 큰 의의가 있다. 프탈레이트와 비스페놀 A의 노출이 사회경제수준과 밀접한 관련이 있음을 확인하였으며, 내분비계 호르몬인 갑상선 호르몬 수준에도 영향을 주고 있음을 확인하였다. 또한, 프탈레이트 및 비스페놀 A와 체질량지수와 관련이 있음을 제시하고 있어, 이들 내분비계 장애추정물질의 노출이 우리나라 성인에게 내분비계

및 비만과 관련된 건강에 영향을 미친다는 것을 확인하였다. 비만은 현대사회에서 환경보건학적 측면에서 대두되고 있는 주요한 문제임 고려할 때, 우리나라 일반 국민의 프탈레이트 및 비스페놀 A의 노출수준을 줄이려는 지속적인 노력이 필요함을 확인하였다.

참고문헌

Anderson L., McTernan P., Barnett A., Kumar S. 2001. The effects of androgens and estrogens on pre-adipocyte proliferation in human adipose tissue: influence of gender and site. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 5045-5051.

Angerer J., Ewers U., Wilhelm M. 2007. Human biomonitoring: State of the art. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 210: 201-228.

Aylward L., Lorber M., Hays S. 2010. Urinary DEHP Metabolites and Food Fasting Time in NHANES. United States Consumer Product Safety Commission.

Barber T., McCarthy M., Wass J., Franks S. 2006. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology* 65: 137-145.

Barr D., Wilder L., Caudill S., Gonzalez A., Needham L., Pirkle J. 2005. Urinary creatinine concentrations in the U.S. population: implications for urinary biologic monitoring measurements. *Environ. Health Perspect.* 113: 192-200.

Becker K., Schulz C., Kaus S., Seiwert M., Deifert B. 2003. German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in the urine of the German population. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 206: 15-24.

Bernal C., Martinelli M., Mocchiutti N. 2002. Effect of the dietary exposure of rat to di-(2-ethyl hexyl) phthalate on their metabolic efficiency. *Food Addit Contam* 19: 1091-1096.

Bjorntorp P. 1996. The regulation of adipose tissue distribution in humans.

Int J Obes Relat Metab Disord 20: 291-302.

Braun J., Just A., Williams P., Smith K., Calafat A., Hauser R. 2014. Personal care product use and urinary phthalate metabolite and paraben concentrations during pregnancy among women from a fertility clinic. *J. Exposure Sci. and Environ. Epidemiology* 24: 459-466.

Boas M., Feldt-Rasmussen U., Skakkebaek N., Main K. 2006. Environmental chemicals and thyroid function. *Eur. J. Endocrinol* 154: 599-611.

Boas M., Frederiksen H., Feldt-Rasmussen U., Skakkebæk N., Hegedus L., et al. 2010. Childhood exposure to phthalates: associations with thyroid function, insulin-like growth factor I, and growth. *Environ Health Perspect* 118: 1458-1464.

Boelaert K., Franklyn J. 2005. Thyroid hormone in health and disease. *J Endocrinol* 187: 1-15.

Buser M., Murray E., Scinicariello F. 2014. Age and sex differences in childhood and adulthood obesity association with phthalates: Analyses of NHANES 2007-2010. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 217: 687-694.

Cadogan D., Howick C. 1996. Plasticizers. In: Kroschwitz J, Howe-Grant, ed. *Encyclopedia of Chemical Technology*. New York: John Wiley & Sons Inc, 258-290.

Calafat A., Ye X., Wong L., Reidy J., Needham L. 2008. Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environ Health Perspect.* 116(1): 39-44.

Casals-casas C. and Desvergne B. 2011. Endocrine Disruptors: From endocrine to metabolic disruption. *Annu. Rev. Physiol.* 73: 135-162.

Casteleyn L., Tongelen B., Reis M., Polcher A., Joas R. 2007. Human biomonitoring: towards more integrated approaches in Europe. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 210: 199-200.

Chevrier J., Gunier R., Nradman A., Holland N., Calafat A., Eskenazi B., Harley K. 2013. Maternal urinary bisphenol A during pregnancy and maternal and neonatal thyroid function in the CHAMACOS study. *Env. Health Persp.* 121: 138-144.

Christensen K., Lorber M., Koch H., Kolossa-Gehring M., Morgan M. 2012. Population variability of phthalate metabolites and bisphenol A concentrations in spot urine samples versus 24- or 48-h collections. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 22(6): 632-40.

Christensen K., Sobus J., Phillips M., Blessinger T., Lorber M., Tan Y. 2014. Changes in epidemiologic associations with different exposure metrics: A case study of phthalate exposure associations with body mass index and waist circumference. *Env. International* 73: 66-76.

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). 2010. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Washington, DC: CDC.

CDC (Centers for Disease Control Prevention). 2012. Fourth Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Updated Tables, (September, 2012). Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/exposurereport/>

CDC (Centers for Disease Control Prevention). 2015. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Updated Tables. National

Center for Environmental Health, Division of Laboratory Sciences, Atlanta, GA.

Cobaugh D., Angner E., Kiefe C., Ray M., LaCivita C., Weissman N., Saag K., Allison J. 2008. Effect of racial differences on ability to afford prescription medications. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 65: 2137-2143.

Colborn T. 2004. Neurodevelopment and endocrine disruption. *Environmental Health Perspectives* 112: 944-949.

Cullen K., Baranowski T., Watsin K., Nicklas T., Fisher J., O'Donnell S., Baranowski J., Islam N., Missaghian M. 2007. Food category purchases vary by household education and race/ethnicity: results from grocery receipts. *J. Am. Diet. Assoc.* 107: 1747-1752.

Deshmukh-Taskar P., Nicklas T., Yang S., Berenson G.. 2007. Does food group consumption vary by differences in socioeconomic, demographic, and lifestyle factors in young adults? The Bogalusa Heart Study. *J. Am. Diet. Assoc.* 107: 223-234.

Diamanti-Kandarakis E., Bourguignon J., Giudice L., Hauser R., Prins G., Soto A., Zoeller T., Gore A. 2009. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 30(4): 293-342.

EC (European Commission). 2005. Directive 2005/84/EC of the European Parliament and of the Council of 14 December 2005. amending for the 22nd time Council Directive 76/769/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to restrictions on the marketing and use of certain dangerous substances and preparations (phthalates in toys and child care articles). *Off. J. Eur. Union L* 344(40).

EC (European Commission). 2007. Commission Directive 2007/19/EC of March 30 2007.Amending Directive 2002/72/EC relating to plastic materials and articles intended to come into contact with food and Council Directive 85/572/EEC laying down the list of stimulants to be used for testing migration of constituents of plastic materials and articles intended to come into contact with foodstuffs. Off. J. Eur. Union L 97(17).

EC (European Commission). 2009. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products. Off. J. Eur. Union L 342(59).

EC (European Commission). 2011. Commission directive 2011/8/EU of 28 January 2011 amending directive 2002/72/EC as regards the restriction of use of bisphenol A in plastic infant feeding bottles. Off. J. Eur. Union L 26(11).

Evans RM, Barish GD. & Wang YX. 2004. PPARs and the complex journey to obesity. Nat Med 10, 355-361.

EPA. 1981. An exposure and risk assessment for phthalate ester : Di-(2-ethylhexyl) phthalate, di-n-butyl phthalate, dimethyl phthalate, diethyl phthalate, di-n-octyl phthalate, butyl benzyl phthalate. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Water Regulations and Standard.

Frederiksen H., Skakkebaek N., Andersson A. 2007. Metabolism of phthalates in humans. Mol. Nutr. Food Res 51(7): 899-911.

Fromme H., Gruber L., Schlummer M., Wolz G., Böhmer S., Angerer J., Mayer R., Liebl B., Bolte G. 2007. Intake of phthalates and di-(2-ethylhexyl) adipate: results of the Integrated Exposure Assessment Survey based on duplicate diet samples and biomonitoring data. Environ. Int. 33: 1012-1020.

Gapstur S., Gann P., Kopp P., Colangelo L., Longcope C., Liu K. 2002. Serum androgen concentrations in young men: a longitudinal analysis of associations with age, obesity, and race. The CARDIA male hormone study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11: 1041-1047.

Gayathri N., Dhanya C., Indu A., Kurup P. 2004. Changes in some hormones by low doses of di (2-ethyl hexyl) phthalate (DEHP), a commonly used plasticizer in PVC blood storage bags & medical tubing. *Indian J Med Res* 119: 139-144.

Geens T., Roosens L., Neels H., Covaci A. 2009. Assessment of human exposure to bisphenol-A, triclosan and tetra-bromo-bisphenol A through indoor dust intake in Belgium. *Chemosphere* 76(6): 755-60.

Geens T., Aerts D., Berthot C., Bourguignon J., Goeyens L., Lecomte P., Maghuin-Rogister G., Pironnet A., Pussemier L., Scippo L., Loco J., Covaci A. 2012. A Review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A. *Food and chemical toxicology*. 50(10): 3725-3740.

Gentilcore D., Porreca L., Rizzo F., Ganbaatar E., Carchia E., Mallardo M., Felice M., Ambrosino C. 2013. Bisphenol A interferes with thyroid specific gene expression. *Toxicology* 304: 21-31.

Gluckman P., Hanson M., Cooper C., Thornburg K. 2008. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med* 359: 61-73.

Goetz N., Wormuth M., Scheringer M., Hünigbuhler K. 2010. Bisphenol A: how the most relevant exposure sources contribute to total consumer exposure. *Risk. Anal.* 30: 473-487.

- Grun F. and Blumberg B. 2006. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology* 147(6 Suppl), S50-S55.
- Guh D., Zhang W., Bansback N., Amarsi Z., Birmingham C., Anis A. 2009. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 9: 88.
- Guo Y., Zhang Z., Liu L., Li Y., Ren N., Kannan K. 2012. Occurrence and profiles of phthalates in foodstuffs from China and their Implications for human exposure. *J Agric Food Chem.* 60(27): 6913-6919.
- Haines D. and Murray J. 2012. Human biomonitoring of environmental chemicals—Early results of the 2007–2009 Canadian Health Measures Survey for males and females. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 215: 133-137.
- Harley K., Kogut K., Madrigal D., Cardenas M., Vera I., Meza-Alfaro G., She J., Gavin Q., Zahedi R., Bradman A., Eshenazi B., Parra K. 2016. Reducing Phthalate, Paraben, and Phenol Exposure from Personal Care Products in Adolescent Girls: Findings from the HERMOSA Intervention Study. *Environmental health perspectives.* doi:10.1289/ehp.1510514.
- Hatch E., Nelson J., Qureshi M., Weinberg J., Moore L., Singer M., Webster T. 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*, 7:27.
- Hatch E., Nelson J., Stahlhut R., Webster T. 2010. Association of endocrine disruptors and obesity: perspectives from epidemiological studies. *International Journal of Andrology.* 33: 324-332.

Hauser R., Calafat A.. 2005. Phthalates and human health. *Occup Environ Med.* 62: 806-818.

Health Canada. 2013. Second Report on Human Biomonitoring of Environmental Chemicals in Canada: Results of the Canadian Health Measures Survey Cycle 2 (2009-2011).

Heimeier R., Das B., Buchholz D., Shi Y. 2009. The xeno-estrogen bisphenol A inhibits post embryonic vertebrate development by antagonizing gene regulation by thyroid hormone. *Endocrinology* 150: 2964-2973.

Hill J., and Peters J. 1998. Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science* 280: 1371-1374.

Hinton R., Mitchell F., Mann A., Chescoe D., Price S., Nunn A., Bridges J. 1986. Effects of phthalic acid esters on the liver and thyroid. *Environ Health Perspect* 70: 195-210.

Howarth J., Price S., Dobrota M., Kentish P., Hinton R. 2001. Effects on male rats of di-(2-ethylhexyl) phthalate and di-n-hexylphthalate administered alone or in combination. *Toxicol Lett* 121: 35-43.

Huang P., Kuo P., Guo Y., Liao P., Lee C. 2007. Associations between urinary phthalate monoesters and thyroid hormones in pregnant women. *Human reproduction* 22 (10): 2715-2722.

Hugo E. 2008. Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environmental Health Perspectives* 116: 1642-1647.

Kim J., and Mueller C. 1978. *Factor Analysis: Statistical Methods and Practical Issues.* Sage Publications, Beverly Hills, CA.

- Kim K., Park H., Yang W., Lee J. 2011. Urinary concentrations of bisphenol A and triclosan and associations with demographic factors in the Korean Population. *Environ. Research* 111: 1280-1285.
- Knudsen N., Laurberg P., Rasmussen L., Bulow I., Perrild H., Ovesen L., Jørgensen T. 2005. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 4019-4024.
- Kobrosly R., Parlett L., Stahlhut R., Barrett E., Swan S. 2012. Socioeconomic factors and phthalate metabolite concentrations among United States women of reproductive age. *Environmental Research*. 115: 11-17.
- Koch H., Bolt H., Preuss R., Angerer J. 2005. New metabolites of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in human urine and serum after single oral doses of deuterium-labelled DEHP. *Arch Toxicol* 79: 367-376.
- Koo J., Parham F., Kohn M., Masten S., Brock J., Needham L., Portier C. 2002. The association between biomarker-based exposure estimates for phthalates and demographic factors in a human reference population. *Environ. Health Perspect.* 110: 405-410.
- Lang I., Galloway T., Scarlett A., Henley W., Depledge M., Wallace R., Melzer D. 2008. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *JAMA* 300: 1303-1310 .
- Latini G. 2005. Monitoring phthalate exposure in humans. *Clin Chim Acta* 361: 20-29.
- Le H., Carlson E., Chua J., Belcher S. 2008. Bisphenol A is released from

polycarbonate drinking bottles and mimics the neurotoxic actions of estrogen in developing cerebellar neurons. *Toxicol Lett.* 176(2): 149-156.

Lovejoy J. and Sainsbury A. 2009. Sex differences in obesity and the regulation of energy homeostasis. *Obes Rev* 10, 154-167.

Mahalingaiah S., Meeker J., Pearson K., Calafat A., Ye X., Petrozza J., Hauser R. 2008. Temporal variability and predictors of urinary bisphenol a concentrations in men and women. *Environ Health Persp.* 116: 173-178.

Meeker J., Calafat A., Hauser R. 2007. Di-(2-ethylhexyl) phthalate metabolites may alter thyroid hormone levels in men. *Environ Health Perspect* 115: 1029-1034.

Meeker J., Sathyanarayana S., Swan S. 2009. Phthalates and other additives in plastics: human exposure and associated health outcomes. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Ser. B* 364: 2097-113.

Meeker J., Calafat A., Hauser R. 2010. Urinary bisphenol A concentrations in relation to serum thyroid and reproductive hormone levels in men from an infertility clinic, *Environ. Sci. Technol.* 44: 1458-1463.

Meeker J., Ferguson K. 2011. Relationship between urinary phthalate and bisphenol A concentrations and serum thyroid measures in U.S. adults and adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2008. *Environ Health Perspect* 119: 1396-1402.

Meeker J., Cantonwine D., Rivera-Gonzalez L., Ferguson K., Mukherjee B., et al. 2013. Distribution, variability, and predictors of urinary concentrations of phenols and parabens among pregnant women in Puerto Rico. *Environ. Sci. Technol.* 47: 3439-3447.

Moriyama K., Tagami T., Akamizu T., Usui T., Saiho M., Kannamoto N., Hataya Y., Shimatsu A., Kuzuta H., Nakao K. 2002. Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *J. Clin Endocrin. & Metab.* 87(11): 5185-5190.

National Institute of Environmental Research, 2006. Manual for analysis of Environmental pollutants in biological samples (I). Korea Ministry of Environment.

National Institute of Environmental Research, 2008. Manual for analysis of Environmental pollutants in biological samples (II). Korea Ministry of Environment.

Pan G., Hanaoka T., Yoshimura M., Zhang S., Wang P., Tsukino H., Inoue K., Nakazawa H., Tsugane S., Takahashi K. 2006. Decreased serum free testosterone in workers exposed to high levels of di-n-butyl phthalate (DBP) and di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP): a cross-sectional study in China. *Environ Health Perspect* 114: 1643-1648.

Park C., Hwang M., Kim H., Ryu S., Lee K., Choi K., Paek D. 2016. Early snapshot on exposure to environmental chemicals among Korea adults- results of the first Korean National Environmental Health Survey (2009-2011). *Int. J. Hygiene and Env. Health.* 219: 398-404.

Pasquali R. 2006. Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertil Steril* 85: 1319-1340.

Poon R., Lecavalier P., Mueller R., Valli V., Procter B., Chu I. 1997. Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di(2-ethylhexyl) phthalate in the rat. *Food Chem. Toxicol.* 35: 225-239.

- Price S., Chescoe D., Grasso P., Wright M., Hinton R. 1988. Alterations in the thyroids of rats treated for long periods with di-(2-ethylhexyl) phthalate or with hypolipidemic agents. *Toxicol Lett* 40: 37-46.
- Qatanani M., Zhang J., Moore D. 2005. Role of the constitutive androstane receptor in xenobiotic-induced thyroid hormone metabolism. *Endocrinology* 146: 995-1002.
- Robinson S., Crozier S., Borland S., Hammond J., Narker D., Inskip H. 2004. Impact of educational attainment on the quality of young women's diets. *Eur. J. Clin. Nutr.* 58: 1174-1180.
- Rudel R., Gray J., Engel C., Rawsthorne T., Dodson R., Ackerman J., Rizzo J., Nudelman J., Brody J. 2011. Food packaging and bisphenol A and bis(2-ethylhexyl) phthalate exposure: findings from a dietary intervention. *Environ. Health Perspect.* 119: 914-920.
- Saal F., Nagel S., Coe B., Angle B., Taylor J. 2014. The estrogenic endocrine disrupting chemical bisphenol A (BPA) and obesity. *Molec. and Cell. Endocrinology* 254: 74-84.
- Sathyanarayana S., Karr C., Lozano P., Brown E., Calafat A., Liu F., Swan S. 2008. Baby care products: Possible sources of infant Phthalate exposure. *Pediatrics* 121: Issue 2.
- Schettler T. 2006. Human exposure to phthalates via consumer products. *Int. J. Androl.* 29: 134-139. discussion 181-185.
- Schonfeld-Warden N., Warden C. 1997. Pediatric obesity: an overview of etiology and treatment. *Pediatr. Clin. North Am.* 44 (2): 339-361.
- 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 ID 965243.

Shea K., 2003. Pediatric exposure and potential toxicity of phthalate plasticizers. *Pediatrics* 111: 1467-1474.

Shimada N., Yamauchi K. 2004. Characteristics of 3,5,3'-triiodothyronine (T3)-uptake system of tadpole red blood cells: effect of endocrine-disrupting chemicals on cellular T3 response. *J Endocrinol* 183: 627-637.

Silva M., Barr D., Reidy J., Malek N., Hodge C., Caudill S., Brock J., Needham L., Calafat A. 2004. Urinary levels of seven Phthalate Metabolites in the U.S. Population from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2000. *Eviron. Health. Perspectives.* 112(3): 331-338.

Silva M., Reidy J., Preau J., Samandar E., Needham L., Calafat A. 2006. Measurement of eight urinary metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate as biomarkers for human exposure assessment. *Biomarkers* 11: 1-13.

Teppala S., Madhavanm S., Shankar A. 2012. Bisphenol A and metabolic syndrome: Results from NHANES. *Int. J. Endocrinology,* 5: 598180, doi:10.1155/2012/598180.

Stahlhut R., Wijngaarden E., Dye T., Cook S., Swan S. 2007. Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult U.S. males. *Environ Health Perspect* 115: 876-882.

Surks M., Ortiz E., Daniels G., Sawin C., Col N., Cobin R., et al. 2004. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 291: 228-238.

- Swedenborg E., Ruegg J., Makela S., Pongratz I. 2009. Endocrine disruptive chemicals: mechanisms of action and involvement in metabolic disorders. *J. Mol. Endocrinol.* 43(1): 1-10.
- Takeuchi T., Tsutsumi O., Ikezaki Y., Takai Y., Taketani Y. 2004. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocr. J.* 51: 165-169.
- Trasande L., Attina T., Sathyanarayana S., Spanier A., Blustein J. 2013. Race/Ethnicity-specific associations of urinary phthalates with childhood body mass index in a nationally representative sample. *Environ. Health Persp.* 121: 501-506.
- Völkel W., Colnot T., Csanady G, Filser J., Dekant W. 2002. Metabolism and kinetics of bisphenol a in humans at low doses following oral administration. *Chem. Res. Toxicol.* 15(10): 1281-1287.
- Wang H., Zhou Y., Tang C., Wu J., Chen Y., Jiang Q. 2012. Association between bisphenol A exposure and body mass index in Chinese school children: a cross-sectional study. *Environmental Health* 11: 79.
- Wang T., Lu j., Xu M., Li M., Tian X., Chen Y., Dai M., Wanf W., Lai S., Bi Y., Ning G. 2013. Urinary bisphenol a concentration and thyroid functions in Chinese adults. *Epidemiology* 24(2): 295-302.
- Wang H., Zhou Y., Tang C., He Y., Wu J., Chen Y., Jiang Q. 2013. Urinary phthalate metabolites are associated with body mass index and waist circumference in Chinese school children: a cross-sectional study. *PLOS ONE* 8.
- Welshons W., Thayer K., Judy B., Taylor J., Curran E., Saal F. 2003. Large

effects from small exposures. I. Mechanisms for endocrine-disrupting chemicals with estrogenic activity. *Environ Health Perspect.* 111: 994-1006.

Wilson N., Chuang J., Morgan M., Lordo R., Sheldon L. 2007. An observational study of potential exposures of preschool children to pentachlorophenol, biphenol-A and nonylphenol at home and daycare. *Environ. Res.* 103: 9-20.

Wittassek M., Koch H., Angerer J., Bruning T. 2011. Assessing exposure to phthalates - the human biomonitoring approach. *Mol Nutr Food Res* 55: 7-31.

Wormuth M., Scheringer M., Vollenweider M., Hungerbühler K. 2006. What are the sources of exposure to eight frequently used phthalic acid esters in Europeans? *Risk Anal.* 26, 803-824.

Wu M., Wu C., Chen B., Chen E., Chen Y., Shiea J., Lee W., Chao M., Wu J. 2013. Intake of phthalate-tainted foods alters thyroid functions in Taiwanese children. *PLOS ONE* vol. 8.

Ye X., Wong L., Bishop A., Calafat A. 2011. Variability of urinary concentrations of bisphenol A in spot samples, first morning voids, and 24-hour collections. *Environ Health Perspect* 119(7): 983-8.

Yen T., Lin-Tan D., Lin J. 2011. Food safety involving ingestion of foods and beverages prepared with phthalate-plasticizer-containing clouding agents. *J. Formos. Med. Assoc.* 110: 671-684.

Yoo S., Baranowski T., Massaghian M., Baranowski J., Cullen K., Fisher J., et al. 2006. Food-purchasing patterns for home: a grocery store-intercept survey. *Publ. Health Nutr.* 9: 384-393.

Zhou Y., Wang H., Chen Y., Jiang Q. 2011. Environmental and food

contamination with plasticisers in China. Lancet 378: E4.

Zimmet P., Alberti K., Shaw J. 2001. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature 414: 782-87.

Zoeller R. 2007. Environmental chemicals impacting the thyroid: targets and consequences. Thyroid 17: 811-817.

국립환경과학원, 제1기 국민환경보건기초조사 통합분석 및 국가통계 산출방안 마련, 2009, 환경부.

국립환경과학원, 유독 및 관찰물질 지정, 국립환경과학원 고시 제2010-6호, 2010, 환경부

국립환경과학원, 제1기('09-'11) 국민환경보건기초조사 조사자료 통합분석 및 국가통계 산출방안 마련. 2011. 환경부.

국립환경과학원, 산모·영유아의 환경유해인자 노출 및 건강영향연구. 2014. 환경부.

식약처, 기구 및 용기포장의 기준 및 규격, 식품의약품안전청 고시 제 2010-11호, 2010a, 식약처.

식약처, 화장품 원료지정에 관한 규정, 식품의약품안전청 고시 제2010-24호, 2010b, 식약처.

환경부, 취급제한, 금지 물질에 대한 규정, 환경부 공고 2007-42호, 2007, 환경부

부 록

Table S1. Distribution of High molecular weight phthalate (HMW-P, sum of MEHHP, MEOHP, MECPP, MBzP) metabolites concentration by demographic and socioeconomic status in Korean adult population (the second stage of KoNHES)

(µg/l)

	GM	95% CI of GM	percentile			
			25th	50th	75th	95th
Total	56.53	54.27~58.89	34.26	59.44	96.92	200.2
Sex						
Male	58.17	55.45~61.03	36.57	62.24	97.75	196.6
Female	54.97	52.39~57.69	31.90	56.93	96.16	204.5
Age						
19-29	54.21	48.77~60.25	33.02	54.31	97.74	196.5
30-39	53.00	49.50~56.74	33.08	57.73	91.28	168.1
40-49	55.31	51.64~59.25	33.34	57.78	94.58	205.3
50-59	57.52	53.99~61.28	35.07	59.95	93.74	198.4
60-69	60.11	56.05~64.48	35.22	62.92	106.2	201.2
≥ 70	64.97	59.61~70.82	38.95	68.42	110.8	258.6
Income						
> 150	64.36	59.66~69.44	37.15	67.63	111.5	266.5
150 ~ 290	58.39	54.78~62.24	34.94	60.55	103.4	210.7
290 ~ 400	53.70	49.74~57.97	33.23	56.53	90.17	180.4
≤ 400	53.12	50.00~56.44	33.13	56.49	90.34	179.1
Area						
Urban	56.31	53.92~58.80	34.15	59.08	96.83	200.2
Rural	59.66	53.28~66.80	36.07	62.92	100.2	200.9
Coastal	59.22	45.04~77.86	35.46	67.85	103.6	174.3
APM	64.92	58.19~72.42	40.61	69.37	108.0	237.3

Table S2. Distribution of total DEHP metabolites (sum of MEHHP, MEOHP, MECPP) concentration by demographic and socioeconomic status in Korean adult population (the second stage of KoNHES)

($\mu\text{g/l}$)

	GM	95% CI of GM	percentile			
			25th	50th	75th	95th
Total	52.19	20.12~54.35	31.42	54.42	89.43	1866
Sex						
Male	53.54	51.02~56.18	34.17	56.69	90.15	183.8
Female	50.91	48.54~53.40	29.36	52.09	88.74	190.3
Age						
19-29	49.98	44.93~55.61	30.37	50.57	90.45	184.7
30-39	48.76	45.51~52.24	30.17	52.82	83.78	156.0
40-49	50.99	47.47~54.77	30.75	53.27	87.98	195.4
50-59	53.28	50.02~56.75	32.94	56.18	86.47	180.1
60-69	55.68	51.92~59.72	31.54	60.09	99.33	189.5
≥ 70	60.13	55.16~65.55	36.23	63.08	104.5	233.8
Income						
> 150	59.11	54.88~63.66	34.64	63.15	104.1	240.7
150 ~ 290	54.07	50.72~57.64	32.53	56.01	95.45	201.0
290 ~ 400	49.51	45.85~53.45	30.45	52.61	82.08	171.7
≤ 400	49.12	46.24~52.18	30.55	51.21	84.20	164.5
Area						
Urban	51.96	49.77~54.24	31.24	54.19	89.38	186.7
Rural	55.48	49.71~61.92	34.22	58.19	93.33	183.5
Coastal	55.12	41.73~72.81	33.11	62.07	98.89	163.9
APM	59.94	53.89~66.67	38.01	64.97	100.9	2166

Table S3. Distribution of urinary MEHHP concentration by demographic and socioeconomic status in Korean Adults

($\mu\text{g/l}$)

		N	AM	GM	95% CI of GM	percentile			
						25th	50th	75th	95th
Total	1st	6,274	29.9	20.6	19.8-21.5	12.0	21.6	35.8	77.3
	2nd	6,249	26.9	18.0	17.3-18.8	10.7	19.3	32.1	73.0
Sex									
Male	1st	2,915	31.0	21.8	20.7-22.9	13.0	22.8	37.8	79.9
	2nd	2,689	27.6	18.9	17.9-19.9	11.6	20.4	32.7	73.2
Female	1st	3,359	28.7	19.6	18.7-20.5	11.6	20.7	33.8	75.3
	2nd	3,560	26.2	17.2	16.4-18.2	9.8	18.2	31.7	71.7
Age									
19-29	1st	740	29.2	20.0	18.4-21.7	11.8	20.5	37.1	74.2
	2nd	513	24.6	16.9	15.0-19.0	10.3	17.7	31.8	67.6
30-39	1st	1,176	27.3	19.4	18.0-21.0	11.5	20.8	34.9	71.8
	2nd	1,014	23.6	16.8	15.6-18.2	10.6	18.7	29.6	58.4
40-49	1st	1,332	30.4	21.2	19.8-22.7	12.7	22.5	35.6	76.8
	2nd	1,194	26.4	17.8	16.4-19.3	10.3	18.5	32.0	75.3
50-59	1st	1,490	28.5	20.2	18.9-21.5	12.1	20.8	34.0	75.2
	2nd	1,391	28.0	18.9	17.8-20.1	11.1	20.1	31.7	68.3
60-69	1st	1,106	30.9	21.9	20.5-23.3	12.1	22.5	37.7	85.7
	2nd	1,292	30.2	19.1	17.7-20.6	10.7	20.6	34.4	75.3
≥ 70	1st	430	37.0	23.2	20.6-26.1	13.5	24.0	37.0	87.0
	2nd	845	32.6	20.4	18.6-22.4	11.9	20.7	36.0	86.2

1st: 2009-2011, 2nd: 2012-2014

Table S4. Distribution of urinary MEOHP concentration by demographic and socioeconomic status in Korean Adults

($\mu\text{g/l}$)

		N	AM	GM	95% CI of GM	percentile			
						25th	50th	75th	95th
Total	1st	6,274	21.9	15.5	14.9-16.1	9.4	16.5	27.3	57.8
	2nd	6,249	18.5	12.5	12.0-13.1	7.6	13.2	22.3	48.4
Sex									
Male	1st	2,915	22.1	15.8	15.0-16.5	9.6	16.8	27.8	58.8
	2nd	2,689	18.3	12.6	12.0-13.3	8.0	13.4	22.1	46.1
Female	1st	3,359	21.6	15.2	14.5-15.9	9.2	16.2	26.8	56.3
	2nd	3,560	18.7	12.5	11.9-13.1	9.8	18.2	31.7	71.7
Age									
19-29	1st	740	22.0	15.3	14.2-16.6	9.4	16.3	27.8	59.0
	2nd	513	17.1	11.8	10.5-13.3	7.4	12.1	21.7	47.5
30-39	1st	1,176	20.4	14.7	13.6-15.8	8.7	16.0	26.7	52.4
	2nd	1,014	16.3	11.8	11.0-12.7	7.3	12.9	20.8	41.6
40-49	1st	1,332	21.9	15.6	14.6-16.7	9.9	16.8	27.0	57.5
	2nd	1,194	18.1	12.3	11.4-13.3	7.5	12.8	22.3	51.0
50-59	1st	1,490	20.6	14.8	13.9-15.7	9.1	15.4	25.4	53.1
	2nd	1,391	18.6	12.8	12.0-13.6	7.7	13.4	22.2	47.8
60-69	1st	1,106	22.6	16.2	15.2-17.3	9.5	17.0	29.7	62.6
	2nd	1,292	21.0	13.3	12.3-14.4	7.5	14.8	24.9	51.8
≥ 70	1st	430	26.3	17.8	15.9-19.8	10.8	18.2	29.7	62.2
	2nd	845	23.2	14.7	13.5-16.1	8.9	15.4	26.7	59.7

1st: 2009-2011, 2nd: 2012-2014

Table S5. Distribution of urinary MECPP concentration by demographic and socioeconomic status in Korean Adults

(µg/l)

		N	AM	GM	95% CI of GM	percentile			
						25th	50th	75th	95th
Total	1st	-	-	-	-	-	-	-	-
	2nd	6,249	28.7	20.7	19.9-21.5	12.7	21.3	34.8	70.7
Sex									
Male	1st	-	-	-	-	-	-	-	-
	2nd	2,689	28.6	21.1	20.2-22.1	13.5	22.2	34.6	68.3
Female	1st	-	-	-	-	-	-	-	-
	2nd	3,560	28.9	20.3	19.4-21.3	11.9	20.3	35.0	75.5
Age									
19-29	1st	-	-	-	-	-	-	-	-
	2nd	513	27.9	20.4	18.4-22.6	12.4	20.1	37.5	70.7
30-39	1st	-	-	-	-	-	-	-	-
	2nd	1,014	25.3	19.4	18.2-20.7	12.1	20.3	33.1	59.6
40-49	1st	-	-	-	-	-	-	-	-
	2nd	1,194	27.9	20.2	18.8-21.6	12.8	21.0	33.2	70.2
50-59	1st	-	-	-	-	-	-	-	-
	2nd	1,391	28.8	20.6	19.5-21.8	13.0	21.1	33.2	71.7
60-69	1st	-	-	-	-	-	-	-	-
	2nd	1,292	32.2	22.1	20.7-23.7	12.3	22.9	37.3	72.5
≥ 70	1st	-	-	-	-	-	-	-	-
	2nd	845	34.6	23.9	22.1-25.8	14.1	24.7	40.8	89.7

Table S6. Distribution of total MBzP concentration by demographic and socioeconomic status in Korean adult population (the second stage of KoNHES)

(µg/l)

	GM	95% CI of GM	percentile			
			25th	50th	75th	95th
Total	2.819	2.631~3.021	1.315	2.802	5.843	19.27
Sex						
Male	3.055	2.826~3.301	1.450	3.054	6.350	19.49
Female	2.606	2.415~2.813	1.210	2.540	5.410	18.98
Age						
19-29	2.968	2.563~3.436	1.399	3.035	6.520	20.32
30-39	2.744	2.473~3.046	1.234	2.850	5.670	18.62
40-49	2.755	2.509~3.025	2.240	2.817	5.163	18.62
50-59	2.646	2.387~2.934	1.210	2.513	5.650	19.85
60-69	2.913	2.645~3.208	1.410	2.899	6.050	18.46
≥ 70	3.096	2.750~3.486	1.482	2.950	6.800	21.62
Income						
> 150	3.335	2.945~3.777	1.497	3.177	7.390	23.62
150 ~ 290	2.938	2.683~3.217	1.390	2.930	5.920	20.32
290 ~ 400	2.791	2.468~3.157	1.234	2.854	5.710	17.34
≤ 400	2.530	2.257~2.835	1.240	2.530	4.986	17.35
Area						
Urban	2.816	2.617~3.029	1.310	2.812	5.843	19.26
Rural	2.858	2.295~3.560	1.349	2.570	5.880	20.87
Coastal	2.896	2.066~4.058	1.422	2.870	5.903	12.96
APM	3.185	2.578~3.935	1.493	3.080	6.610	22.04

Table S7. Distribution of total MnBP concentration by demographic and socioeconomic status in Korean adult population (the second stage of KoNHES)

(µg/l)

	GM	95% CI of GM	percentile			
			25th	50th	75th	95th
Total	24.49	23.11~25.95	13.69	25.25	45.56	110.4
Sex						
Male	25.41	23.80~27.13	14.89	26.92	48.23	121.2
Female	23.62	22.17~25.17	12.87	24.00	44.08	105.7
Age						
19-29	24.55	21.82~27.49	14.53	26.55	46.39	99.29
30-39	23.67	21.70~25.83	13.67	24.88	43.29	88.41
40-49	24.96	22.81~27.31	13.30	26.13	44.04	104.5
50-59	23.30	21.53~25.21	13.07	23.43	43.77	109.8
60-69	26.61	23.90~29.63	14.04	25.82	48.76	137.7
≥ 70	25.13	22.50~28.06	14.98	25.97	50.20	147.8
Income						
> 150	26.40	23.63~29.50	14.01	25.66	50.20	165.8
150 ~ 290	24.89	23.03~26.91	13.85	25.13	44.93	99.68
290 ~ 400	23.04	20.84~25.48	12.60	24.26	42.65	99.38
≤ 400	24.05	22.27~25.99	7.760	25.36	16.20	100.1
Area						
Urban	24.57	23.13~26.10	13.67	25.30	45.33	108.5
Rural	23.27	18.38~29.46	12.95	24.46	45.20	153.6
Coastal	24.13	17.33~33.83	11.07	22.69	41.89	126.6
APM	27.19	22.91~32.26	14.97	26.58	48.18	103.8

Table S8. Distribution of urinary MnBP concentration by demographic and socioeconomic status in Korean Adults

($\mu\text{g/l}$)

		N	AM	GM	95% CI of GM	percentile			
						25th	50th	75th	95th
Total	1st	6,274	73.4	44.7	42.4-47.0	24.7	46.0	84.0	208.0
	2nd	6,231	39.3	24.5	23.1-26.0	13.7	25.3	44.8	106.0
Sex									
Male	1st	2,915	76.3	48.2	45.6-51.0	27.0	49.7	88.7	221.3
	2nd	2,679	40.5	25.4	23.8-27.1	14.5	26.3	46.1	111.2
Female	1st	3,359	70.6	41.5	39.1-44.1	23.1	42.7	79.6	197.3
	2nd	3,552	38.1	23.6	22.2-25.2	12.9	24.3	44.1	103.4
Age									
19-29	1st	740	74.6	44.9	40.9-49.2	25.5	47.7	84.0	190.0
	2nd	512	37.4	24.5	22.0-27.4	14.7	25.3	46.5	104.5
30-39	1st	1,176	71.4	44.7	40.9-48.9	24.7	48.0	84.2	215.7
	2nd	1,013	34.5	23.7	21.7-25.9	13.8	25.4	43.3	87.7
40-49	1st	1,332	72.7	45.5	42.1-49.1	25.2	46.0	83.0	189.4
	2nd	1,191	39.1	25.0	22.8-27.3	13.4	27.1	45.3	111.2
50-59	1st	1,490	71.2	43.9	40.5-47.6	24.7	44.6	82.8	217.2
	2nd	1,388	36.1	23.3	21.6-25.1	13.1	23.8	41.4	105.9
60-69	1st	1,106	72.3	44.4	41.0-48.1	24.2	44.8	84.5	209.2
	2nd	1,284	51.2	26.6	23.9-29.7	14.1	26.9	50.4	141.9
≥ 70	1st	430	82.2	44.0	37.8-51.4	22.2	42.3	90.7	320.9
	2nd	843	45.0	25.1	22.6-27.9	13.7	24.7	44.6	139.4

1st: 2009-2011, 2nd: 2012-2014

Table S9. Distribution of urinary BPA concentration by demographic and socioeconomic status in Korean Adults

($\mu\text{g/l}$)

		N	AM	GM	95% CI of GM	percentile			
						25th	50th	75th	95th
Total	1st	6,266	1.76	0.748	0.707-0.791	0.307	0.704	1.561	5.865
	2nd	6,114	2.84	1.116	1.046-1.191	0.498	1.150	2.570	8.285
Sex									
Male	1st	2,911	1.95	0.811	0.760-0.867	0.343	0.760	1.660	6.468
	2nd	2,634	3.23	1.157	1.074-1.247	0.510	1.190	2.660	8.720
Female	1st	3,355	1.58	0.691	0.646-0.739	0.270	0.652	1.460	5.282
	2nd	3,480	2.45	1.077	1.000-1.160	0.476	1.110	2.440	7.870
Age									
19-29	1st	739	2.02	0.903	0.803-1.015	0.380	0.917	1.840	6.713
	2nd	507	3.03	1.330	1.149-1.540	0.610	1.323	3.120	8.960
30-39	1st	1,175	2.05	0.903	0.823-0.990	0.409	0.834	1.843	6.740
	2nd	1,005	4.31	1.253	1.114-1.409	0.586	1.330	2.810	8.170
40-49	1st	1,331	1.59	0.755	0.690-0.827	0.320	0.721	1.564	5.780
	2nd	1,173	2.94	1.186	1.059-1.329	0.510	1.164	2.760	9.092
50-59	1st	1,485	1.47	0.654	0.604-0.708	0.249	0.625	1.326	5.208
	2nd	1,361	2.31	1.114	1.007-1.233	0.490	1.150	2.570	8.300
60-69	1st	1,105	1.29	0.595	0.545-0.649	0.220	0.555	1.224	3.872
	2nd	1,261	1.90	0.914	0.831-1.005	0.420	0.970	2.050	7.096
≥ 70	1st	431	2.07	0.552	0.470-0.649	0.190	0.452	1.111	4.613
	2nd	807	1.43	0.718	0.650-0.793	0.308	0.770	1.570	4.560

1st: 2009-2011, 2nd: 2012-2014

The condition for analytical method is different in 1st and 2nd stage of KoNHES.

Abstract

Association between Exposure to Phthalate and Bisphenol A and Endocrine System in Korean Adult Population

Choonghee Park

Department of Environmental Health

Graduate School of Public Health

Seoul National University

Phthalates and bisphenol A (BPA) have been extensively used in a variety of plastic consumer products, resulting in widespread non-occupational human exposure through multiple routes and media, and often detected in human body. The rise in obesity coincides with increased exposure to endocrine disrupting chemicals (EDCs), like phthalates and BPA. Studies reported that many health effects have been associated with obesity including diabetes, hypertension, and cardiovascular diseases. And a few studies found evidence that phthalates and BPA is associated with adverse health effects, e.g. endocrine system, including lipid metabolism, sex and thyroid hormones. However, relatively little is known about the exposure factors and health outcomes related with low-level exposure to phthalates and BPA which has been observed in a general population.

The aims of this study were to understand the exposure level of phthalates and BPA in the Korean general adult population, identify factors that might influence the exposure level, determine an association between phthalates and BPA and altered thyroid function, and analyze an association between phthalate metabolites and BPA and body mass index (BMI).

The Korean National Environmental Health Survey (KoNHES) was conducted from 2009 to 2014; the first stage from 2009 to 2011 and second stage from 2012 to 2014. 6,311 and 6,478 persons participated in the first and second stages, respectively. Using the results of the survey, we analyzed the exposure levels of phthalate and BPA and examined associations of phthalate metabolite and bisphenol A with three field: 1) exposure factors including demographic and socioeconomic indicator, 2) serum thyroid hormone levels, thyroxine (T4), total triiodothyronine (T3), and thyroid-stimulating hormone (TSH), and 3) body mass index (BMI).

The phthalate metabolites and BPA concentrations were higher in female than in male. The exposure levels of DEHP and DBP metabolites increased with age, but not with MBzP and BPA. With regards to socioeconomic conditions, phthalate metabolites were associated with monthly household income, level of education and use of nail polish, while BPA was only associated with the use of nail polish. In fully adjusted models, the highest quartile of overall socioeconomic status was 0.80 times lower than the lowest quartile in the concentrations of high molecular weight phthalate (HMW-P) metabolite, 0.81 times in the concentrations of DEHP metabolites, 0.68 times

in the concentrations of BBP metabolite, and 0.92 times in the concentrations of DBP metabolite. In the case of BPA, those who with the higher economic status showed 1.16 times the higher concentration (1.16, 95% CI: 1.06-1.27).

A significant association of DEHP metabolites with TSH was observed, and an inverse relationship with DEHP metabolites and total T4, BPA and TSH, and MBzP, MnBP and total T3 was determined. The relationships remained linear when DEHP metabolites and BPA concentrations were categorized by quintiles. There was a non-monotonic relationship between BPA quintiles and T4.

Phthalates and BPA measures were related with BMI; positive associations for MBzP and BPA with total subjects and the female group. BMI increased with the concentration of MBzP in total subjects ($\beta=0.006$) and the female group ($\beta=0.008$), and BPA with the female group ($\beta=0.009$) while MnBP showed an inverse relationship with BMI. By gender, an marginal association between HMW-P and DEHP and BMI was observed in the obese male group, and MBzP and BPA exhibited a significant association in the female group.

In this study, we found the associations of phthalate metabolites and BPA with obesity outcomes, depending on gender, age, and categorized BMI subgroups. In addition, phthalate metabolites and BPA were likely to alter TSH, T4 and T3 levels and the levels of phthalate metabolites varied with demographic and socioeconomic factors in the Korean adult population.

Conclusionally, this study added another evidence that the exposure factors and health outcomes related with phthalates and BPA among the general population. Given the environmental health concern over phthalates and BPA, it is necessarily required to develop comprehensive measures to reduce exposure level of those chemicals.

Key words : Phthalate, Bisphenol A, Socioeconomic factor, Thyroid hormone,
Body Mass Index, Biomonitoring

Student Number: 2006-31000