



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 원 저작자를 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 권리와 책임은 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

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

[Disclaimer](#)



의학석사 학위논문

휘발성 유기화합물과
부갑상선의 상관관계

Association between
volatile organic compounds
and parathyroid gland

2022년 8월

서울대학교 대학원

의학과 예방의학 전공

홍동의

휘발성 유기화합물과 부갑상선의 상관관계

지도 교수 민 경 복

이 논문을 의학석사 학위논문으로 제출함
2022년 4월

서울대학교 대학원
의학과 예방의학 전공
홍동의

홍동의의 의학석사 학위논문을 인준함
2022년 7월

위 원 장 _____ (인)

부위원장 _____ (인)

위 원 _____ (인)

초 록

배경: 휘발성 유기화합물은 탄소를 기반으로 하며 상온에서도 쉽게 증발하는 다수의 물질을 아울러 이르는 용어로 일상생활에서는 페인트, 살충제, 화장품 등을 통해 쉽게 노출될 수 있다. 휘발성 유기화합물은 발암성을 비롯하여 많은 건강 위해를 초래함이 밝혀졌지만, 내분비계 교란 물질로서의 연구는 많이 시행되지 않았다. 또한 휘발성 유기화합물이 칼슘 농도에 영향을 미친다고 보고된 바는 있지만, 칼슘의 주요 조절 인자인 부갑상선 호르몬과의 관계에 대한 연구는 찾아볼 수 없었다. 따라서 본 연구는 휘발성 유기화합물과 부갑상선 호르몬 간의 관련성을 확인하고자 시행되었다.

방법: 혈액에서 측정한 휘발성 유기화합물 중 벤젠, 톨루엔, m-/p- 자일렌을 노출 변수로 사용하였고, 혈액에서 측정한 부갑상선 호르몬을 결과 변수로 사용하였다. 미국의 일반 인구를 대상으로 시행한 국민 건강 영양 조사 (National Health And Nutrition Examination Survey)의 2003년–2004년, 2005년–2006년 자료를 이용하였고 벤젠의 경우 1,734명, 톨루엔의 경우 2,976명, m-/p- 자일렌의 경우 3,104명이 연구집단에 포함되었다. 벤젠, 톨루엔, m-/p- 자일렌과 부갑상선 호르몬의 관련성을 확인하기 위해 선형 회귀분석과 로지스틱 회귀분석을 시행하였고, 성별, 연령, 인종, 비만도, 음주 상태, 흡연 상태, 연간 가구 소득, 신체 활동, 혈청 비타민 D, 혈청 칼슘으로 보정하였다. 그리고 성별, 비만도, 신장 기능에 따라 휘발성 유기화합물과 부갑상선 호르몬 사이의 관련성이 달라지는지 평가하기 위해 충화 분석을 시행하였다.

결과: 교란 변수들로 보정한 선형 회귀분석을 통해 로그 변환된 휘발성 유기화합물과 로그 변환된 부갑상선 호르몬 사이에는 음의 상관관계가 있음을 알 수 있었다. 벤젠, 톨루엔, m-/p- 자일렌의 회귀계수 \pm 표준오차는 각각 -0.072 ± 0.011 ($p < 0.0001$), -0.022 ± 0.010 ($p = 0.0359$), -0.035 ± 0.014 ($p = 0.0159$)으로 유의미했다. 하지만 로지스틱 회귀분석을 통해 산출된 벤젠,

톨루엔, m-/p- 자일렌의 오즈비 (95% 신뢰구간)는 각각 1.364 (1.065–1.747), 1.080 (0.807–1.445), 1.318 (0.921–1.886)로 벤젠에서만 유의한 결과가 도출되었다. 성별, 비만도, 신장 기능에 따라 시행한 충화 분석에서 남자, 신장 기능이 좋은 군에서는 음의 상관관계가 대부분 유의하게 산출되었으나 그 외에서는 유의성이 소실되거나 일관성 있게 나타나지 않았다.

결론: 휘발성 유기화합물 중 벤젠, 톨루엔, m-/p- 자일렌은 부갑상선 호르몬의 감소와 관련이 있었으며, 이는 남성, 신장 기능이 좋은 군에서 더 두드러지게 나타났다. 또한 대다수의 연구 대상이 참고 범위에 속하는 혈중 휘발성 유기화합물 농도를 갖고 있었으므로 이는 노출 기준 이하의 휘발성 유기화합물 또한 부갑상선 호르몬 농도의 이상과 연관이 있을 수 있음을 시사한다.

주요어 : 휘발성 유기화합물, 부갑상선, 부갑상선 호르몬, 벤젠, 톨루엔, 자일렌, 내분비계 교란물질

학 번 : 2020–20367

목 차

서 론	1
연구 방법	5
1) 연구 대상 선정	5
2) 부갑상선 호르몬	8
3) 휘발성 유기화합물	8
4) 기타 변수	10
5) 통계 분석	14
(1) 휘발성 유기화합물과 부갑상선 호르몬 간의 상관관계	14
(2) 민감도 분석	16
(3) 충화 분석	17
(4) 휘발성 유기화합물과 비타민 D 및 칼슘 간의 상관관계	18
(5) 그 외 환경 물질과 부갑상선 호르몬 간의 상관관계	25
6) 연구 윤리	25
연구 결과	27
1) 단변량 분석	27
2) 일반적 특성	32
(1) 벤젠	32
(2) 톨루엔	34
(3) m-/p- 자일렌	36
3) 일반적 특성 외 교란변수	38
(1) 비타민 D와 칼슘	38
(2) 최근 휘발성 유기화합물 노출 여부와 위험 직군	38
4) 다변량 분석	42
(1) 벤젠	42
(2) 톨루엔	51
(3) m-/p- 자일렌	60
(4) 비타민 D와 칼슘	69
4) 민감도 분석	72
(1) 검출 한계 미만의 값을 갖는 데이터	72
(2) 복합 노출	74
(3) 다중 검정	77
(4) 직군	79
5) 그 외 환경 물질과 부갑상선 호르몬 간의 상관관계	82
연구 고찰	84
결 론	98
참고문헌	99
Abstract	113

표 목차

[Table 1] Proportion of the participants whose levels of VOCs were over the LOD	9
[Table 2] List of questionnaires related to recent exposure to VOC.....	12
[Table 3] List of risky occupations with regard to VOC.....	13
[Table 4] Univariate analysis between potential confounders and benzene..	28
[Table 5] Univariate analysis between potential confounders and toluene.....	29
[Table 6] Univariate analysis between potential confounders and m-/p- xylene.....	30
[Table 7] Univariate analysis between potential confounders and parathyroid hormone.....	31
[Table 8] General characteristics of study population where exposure of interest is benzene	33
[Table 9] General characteristics of study population where exposure of interest is toluene.....	35
[Table 10] General characteristics of study population where exposure of interest is m-/p- xylene.....	37
[Table 11] The geometric means (95% CI) of serum vitamin D and calcium according to inclusion in the study population by the exposure of interest.	40
[Table 12] The numbers (weighted %) of participants with recent exposure to VOC and risky occupation according to inclusion in the study population by the exposure of interest.	41
[Table 13] Linear regression analysis between serum benzene and PTH.....	43
[Table 14] Odds ratios (95% CIs) of lower PTH per unit increase in log-transformed serum benzene.	44
[Table 15] Linear regression analysis between serum benzene and PTH; stratified according to gender, obesity, and kidney function.	47
[Table 16] Odds ratios (95% CIs) of lower PTH per unit increase in log-transformed serum benzene; stratified according to gender, obesity, and kidney function.	48
[Table 17] Linear regression analysis between serum toluene and PTH.....	52

[Table 18] Odds ratios (95% CIs) of lower PTH per unit increase in log-transformed serum toluene.....	53
[Table 19] Linear regression analysis between serum toluene and PTH; stratified according to gender, obesity, and kidney function.....	55
[Table 20] Odds ratios (95% CIs) of lower PTH per unit increase in log-transformed serum toluene; stratified according to gender, obesity, and kidney function.....	56
[Table 21] Linear regression analysis between serum m-/p-xylene and PTH.....	61
[Table 22] Odds ratios (95% CIs) of lower PTH per unit increase in log-transformed serum m-/p- xylene.....	62
[Table 23] Linear regression analysis between serum m-/p-xylene and PTH; stratified according to gender, BMI, and kidney function.....	65
[Table 24] Odds ratios (95% CIs) of lower PTH per unit increase in log-transformed serum m-/p- xylene; stratified according to gender, BMI, and kidney function.....	66
[Table 25] Linear regression analysis between volatile organic compounds and vitamin D.....	70
[Table 26] Linear regression analysis between volatile organic compounds and calcium.....	71
[Table 27] Linear regression analysis between serum benzene, toluene, and m-/p- xylene and PTH when including participants whose levels of the VOCs were below the LOD..	73
[Table 28] Linear regression analysis between sum of serum benzene, toluene, and m-/p- xylene and PTH.....	75
[Table 29] Linear regression analysis between sum of serum benzene, toluene, and m-/p- xylene divided by upper limit of reference range and PTH.....	76
[Table 30] FDR adjusted p-values of linear regression between serum benzene, toluene, and m-/p- xylene and PTH.....	78
[Table 31] Geometric means of benzene, toluene, m-/p-xylene, and PTH according to occupation.....	80
[Table 32] Linear regression between occupation and PTH.	81
[Table 33] Linear regression analysis between environmental pollutants and PTH	83
[Table 34] Summary of results of this study regarding the plausible mechanism between VOC and PTH, especially for	

benzene.....	87
[Table 35] Summary of results of this study regarding the plausible mechanism between VOC and PTH, especially for toluene and m-/p- xylene	90

그림 목차

[Figure 1] Flowchart of selecting study population	7
[Figure 2] Causal diagram among VOC, PTH, vitamin D, and calcium when vitamin D and calcium were decreased.....	20
[Figure 3] Causal diagram among VOC, PTH, vitamin D, and calcium when vitamin D and calcium were increased.....	22
[Figure 4] Causal diagrams among VOC, PTH, vitamin D, and calcium when vitamin D and calcium were not changed.....	24
[Figure 5] Restricted cubic spline curve of the association between log-transformed benzene and log-transformed parathyroid hormone.....	49
[Figure 6] Restricted cubic spline curve of the association between log-transformed benzene and probability of being hypoparathyroidism	50
[Figure 7] Restricted cubic spline curve of the association between log-transformed toluene and log-transformed parathyroid hormone	58
[Figure 8] Restricted cubic spline curve of the association between log-transformed toluene and probability of being hypoparathyroidism	59
[Figure 9] Restricted cubic spline curve of the association between log-transformed m-/p- xylene and log-transformed parathyroid hormone.....	67
[Figure 10] Restricted cubic spline curve of the association between log-transformed m-/p- xylene and probability of being hypoparathyroidism	68
[Figure 11] Causal diagram among VOC, PTH, vitamin D, and calcium according to the result of this study, especially for benzene.....	86
[Figure 12] Causal diagram among VOC, PTH, vitamin D, and calcium according to the result of this study, especially for toluene and m-/p- xylene	89

서 론

부갑상선 기능 저하증은 부갑상선 호르몬의 합성이 저해되는 내분비계 질환을 지칭한다[1]. 부갑상선 호르몬의 저하는 저칼슘혈증, 고칼슘뇨증, 고인혈증을 유발하며 전해질의 이상은 감각의 이상과 같이 경미한 증상만을 초래할 수도 있으나, 의식의 변화나 경련과 같이 심각한 결과를 불러올 수도 있다 [2-4]. 또한 부갑상선 기능 저하증은 뼈 형태의 이상을 야기하거나[5], 인지 기능의 저하를 불러오기도 하며[6], 우울증 및 양극성 장애를 초래하기도 한다[7]. 부갑상선 기능 저하증은 주로 목 부위 수술 후에 발생하지만, 수술 이외에 목 부위의 방사선 조사, 자가면역질환, 유전질환도 원인이 될 수 있다 [2, 8], 또한 특정 환경 물질들은 부갑상선 호르몬의 감소와 관련이 있다고 보고되었는데, 그러한 내분비계 교란 물질로는 카드뮴[9-11], 우라늄[12], 불소[13], 과염소산염 (perchlorate), 질산염 (nitrate), 싸이오사이안산염 (thiocyanate) [14]이 있었고, 과불화옥탄산 (Perfluorooctanoic acid, PFOA)과 과불화옥탄술론산 (Perfluorooctane sulfonic acid, PFOS)은 부갑상선 호르몬 수용체 유전자의 발현을 감소시켰다[15]. 수술 외 원인으로 발생하는 부갑상선 기능 저하증의 유병률은 2012년 덴마크에서 10만 명당 2.3명[16], 2013년 노르웨이에서 10만 명당 3.0명이었으며[17], 2015년 스코틀랜드에서 10만 명당 17명으로 보고되었다[18]. 또한, 유병률이 증가 추세에 있다는 보고들이 있었는데, 2005년 한국에서 10만 명당 0.2명이었으나 2015년 10만명당 1.1명으로 증가했고[19], 2020년 유럽에서는 10만 명당 12명이었으며, 1년에 10만 명당 0.1명만큼씩 증가하였다[20]. 그럼에도 불구하고

부갑상선 기능 저하증에 대해 확립된 치료 원칙은 없고 증상의 완화 및 저칼슘혈증의 관리가 주를 이룬다. 급성 저칼슘혈증은 치료하기 어렵지 않지만 만성 저칼슘혈증은 관리하기가 매우 까다롭다[21]. 부갑상선 기능 저하증에 대한 가장 이상적인 치료법인 부갑상선 호르몬 대체 요법이 2015년에 미국 식품의약국 (Food and Drug Administration)의 승인을 받았지만 매일 주사를 맞아야 하고 비용이 많이 들어 현실적이지 못하다는 단점이 있다[22, 23].

휘발성 유기화합물은 탄소를 기반으로 하며 높은 증기압을 갖고 있어 상온에서도 쉽게 증발하는 다수의 물질을 총칭하는 용어다[24]. 휘발성 유기화합물에는 벤젠, 툴루엔, 자일렌, 에틸벤젠 등 수많은 물질이 포함되어 있다[20, 25]. 실내에서는 페인트, 살충제, 유성 매직, 화장품, 청소용품 등 다양한 물체를 통해 노출되고, 실외에서는 이러한 물품들을 만드는 공정이나 석유를 다루는 곳에서 노출될 수 있다[26, 27]. 휘발성 유기화합물은 호흡기가 주된 흡수 경로이며, 호기로 배출되기도 하지만 대사되어 소변을 통해 배출되기도 한다[28]. 일상생활 환경에서도 쉽게 노출될 수 있는 휘발성 유기화합물이 인체에 다양한 영향을 줄 수 있다는 다수의 보고가 있다. 발암성에 관한 연구들에 의하면 벤젠은 백혈병[29, 30], 림프종[30], 폐암[30], 전립선암[31]과 관련이 있었고, 툴루엔은 폐암[32], 갑상선암[33], 전립선암[31]과, 자일렌은 폐암[32], 전립선암[31]과 관련이 있었다. 암 외에도 생식기계, 신경계, 호흡기계, 심혈관계, 소화기계, 비뇨기계 등 신체 여러 부위에 악영향을 미친다고 보고되었다[34–37]. 특히, 호르몬의 분비 및 작용을 방해하는 내분비계 교란 물질로 작용하기도 한다. 벤젠은 갑상선 호르몬에 영향을 미친다는

보고가 있었는데 벤젠 노출 시 티록신 (thyroxine), 유리 티록신 (free thyroxine)이 증가하고, 갑상선 자극 호르몬 (thyroid stimulating hormone)과 삼iodothyronine (tri-iodothyronine)은 감소하였다[38]. 톨루엔에 노출되었을 때는 여포자극호르몬, 황체호르몬, 테스토스테론이 감소한다는 연구결과가 있었다[39]. 이러한 위해성 때문에 대한민국을 비롯한 많은 나라에서 휘발성 유기화합물의 배출량을 줄이고자 많은 정책을 펼치고 있다[40]. 그리하여 영국, 홍콩에서는 시간이 지남에 따라 휘발성 유기화합물 배출량이 감소하고 있지만[41, 42], 한국과[43] 중국[44]의 휘발성 유기화합물 배출량은 오히려 늘어나고 있다. 게다가 캐나다의 한 연구에서는 실제 휘발성 유기화합물이 보고된 배출량보다 많은 것으로 밝혀져[45] 휘발성 유기화합물의 영향력을 과소평가하고 있을 가능성이 있다.

한편, 휘발성 유기화합물이 칼슘에 영향을 미친다는 세포 연구가 있었다. 크롬 친화 세포종 세포에서 톨루엔과 자일렌은 전압 의존성 칼슘 채널 (voltage-gated calcium channel)을 차단하였고 톨루엔은 세포 내 칼슘 농도의 증가를 저해했다[46-48]. 쥐 (Wistar rat)의 심장 세포가 톨루엔에 노출되었을 때는 칼슘 채널 단백질의 발현이 저해되었다 [49]. 하지만 칼슘 농도의 주요 조절 인자인[50] 부갑상선 호르몬과 휘발성 유기화합물 간의 관련성에 대한 연구는 이뤄지지 않았다. 부갑상선 호르몬의 작용이 PFOA와 PFOS와 같이 탄소를 기반으로 하는 내분비계 교란 물질에 의해 영향 받을 수 있으며, 휘발성 유기화합물은 내분비계 교란 물질로 작용할 수 있을 뿐 아니라 칼슘에도 직접적인 영향을 줄 수 있으므로 휘발성 유기화합물과 부갑상선 호르몬

사이에는 관련성이 있을 것이라는 가설하에 본 연구를 시행하게 되었다.

연구 방법

1) 연구 대상 선정

본 연구는 미국 질병 통제 예방 센터 (Centers for Disease Control and Prevention)의 국립 보건 통계 센터 (National Center for Health Statistics, NCHS)에서 시행하는 국민 건강 영양 조사 (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) 자료를 활용하였다. 국민 건강 영양 조사는 미국 국민의 건강과 영양 상태를 평가하기 위해 시행하는 조사로 1999부터 2년 주기로 데이터를 배포하고 있다. 설문조사, 신체검사, 혈액 및 소변검사를 시행하는데, 그 과정에서 표본의 대표성이 확보될 수 있도록 복합, 다단계, 확률 표본 설계를 사용하며, 매년 미국 국민 중 5,000여 명을 선정하고 있다. 이 연구의 프로토콜은 국립 보건 통계 센터 기관 윤리 심의 위원회 (NCHS Research Ethics Review Board)의 승인을 거쳤다.

현존하는 NHANES 데이터 중 휘발성 유기화합물과 부갑상선 호르몬에 대해 조사를 모두 시행한 2003년-2004년과 2005년-2006년의 자료를 사용하였다. 두 시기의 자료에 포함된 20,470명 중 20세 이상의 성인은 10,020명이었고, 부갑상선 호르몬에 대해 검사를 받았을 뿐만 아니라 검사 결과가 검출 한계 (limit of detection, LOD) 이상인 사람은 8,929명이었다 <Figure 1>. 벤젠, 톨루엔, m-/p-자일렌에 대해 검사를 받았고 검사결과가 검출 한계 이상인 사람은 각각 1,943명, 3,334명, 3,475명이었다. 마지막으로, 공변량인 성별, 연령,

인종, 비만도, 음주 상태, 흡연 상태, 연간 가구 소득, 신체 활동, 혈청 비타민 D, 혈청 칼슘 자료가 없는 사람을 제외한 뒤 산출된 연구 대상의 수는 벤젠, 톨루엔, m-/p- 자일렌에 대해 각각 1,734명, 2,976명, 3,104명이었다.

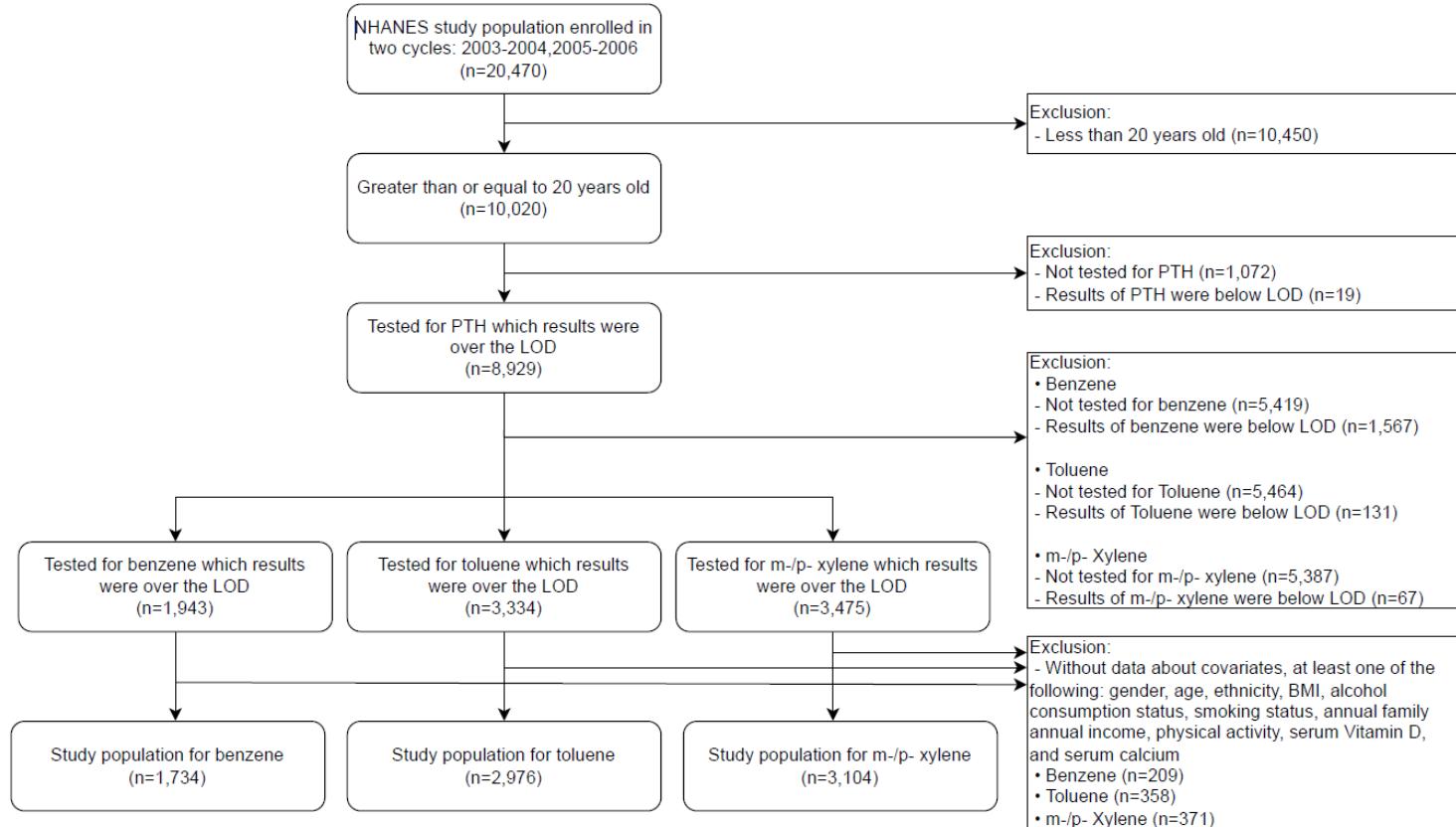


Figure 1. Flowchart of selecting study population

2) 부갑상선 호르몬 (Parathyroid Hormone, PTH)

부갑상선 호르몬의 농도는 혈청에서 측정하였으며, 사용된 기계는 Elecsys 1010으로 이는 완전히 자동화되어 있으며 부갑상선 호르몬 농도 측정 시 전기 화학 발광 (electrochemiluminescent) 과정을 이용한다. 부갑상선 호르몬의 검출 한계는 9.3 pg/mL이고, 정상 범주는 18–74 pg/mL로, 부갑상선 호르몬 저하증은 혈청 부갑상선 호르몬이 18 pg/mL 이하인 경우로 정의되었다[51].

3) 휘발성 유기화합물 (Volatile Organic Compounds, VOCs)

휘발성 유기화합물은 혈청에서 고체상 미세추출법과 가스 크로마토그래피 및 질량분석 (solid phase microextraction with gas chromatography and mass spectrometry)을 이용하여 측정하였다. 본 연구에 이용된 휘발성 유기화합물은 벤젠, 톨루엔, m-/p- 자일렌이다. 벤젠, 톨루엔, m-/p- 자일렌의 검출 한계는 각각 0.0240 ng/mL, 0.0250 ng/mL, 0.0340 ng/mL였으며 2003년–2004년 자료와 2005년–2006년 자료에서 검출 한계 이상의 농도를 가진 사람의 분율은 <Table 1>와 같았다.

Table 1. Proportion of the participants whose levels of VOCs were over the LOD

	Benzene	Toluene	m-/p- Xylene
	Percentage (SE)	Percentage (SE)	Percentage (SE)
2003-2004	58.46% (3.73)	95.75% (1.26)	98.44% (0.69)
2005-2006	54.18% (2.93)	96.92% (1.62)	98.23% (1.52)

SE: Standard error

4) 기타 변수

휘발성 유기화합물과 부갑상선 호르몬 간의 관계에 영향을 줄 수 있는 공변량으로는 성별 (남성 혹은 여성), 연령, 인종 (백인, 흑인, 히스패닉, 기타), 비만도, 음주 상태 (음주자, 비음주자), 흡연 상태 (흡연자, 과거 흡연자, 비흡연자), 연간 가구 소득 (\$20,000 미만 혹은 \$20,000 이상), 신체 활동 (중등도 이상의 신체활동을 하는 자와 하지 않는 자), 혈청 비타민 D, 혈청 칼슘이 고려되었다. 비만도는 키와 몸무게로 계산한 체질량지수 (Body Mass Index, BMI)를 기준으로 저체중 (<18.5 kg/m²), 정상 (18.5 kg/m²–24.9 kg/m²), 과체중 (25.0 kg/m²–29.9 kg/m²), 비만 (\geq 30.0 kg/m²)의 네 가지 범주로 나누어 평가하였다. 비타민 D는 혈청 25-hydroxyvitamin D를 사용하였으며 검출 한계보다 낮은 값을 갖는 피험자는 없었다. 칼슘은 혈청에서 측정되었으며, 검출 한계보다 낮은 값을 갖는 피험자는 없었다.

최근 휘발성 유기화합물 노출 여부를 확인하기 위해 <Table 2>에 있는 설문 항목들을 활용하였다. 페인트, 탈지제, 경유, 등유, 페인트 회색제, 드라이클리닝 세제, 매니큐어, 접착제, 바니쉬 등 휘발성 유기화합물이 포함된 생활용품에 최근 3일간 노출되었는지 여부를 물었으며, 8가지 문항 중 한 가지라도 긍정적인 답변을 하였다면 최근 휘발성 유기화합물에 노출되었다고 평가하였다.

휘발성 유기화합물에 노출되기 쉬운 직군은 <Table 3>에 정리되어 있다. 직군에 대한 설문조사 내용은 2003년–2004년과 2005년–2006년이 상이했으며 2005년–2006년에는 답변이 간소화되었다.

광산업, 건설업, 제조업, 운송업에 속하는 직군을 위험 직군으로 평가하였다.

신장 기능은 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) 공식을 이용하여 예측한 사구체 여과율(estimated glomerular filtration rate, eGFR)로 평가하였다[52].

$$eGFR = A \times \left\{ \min \left(\frac{S_{Cr}}{\kappa}, 1 \right) \right\}^{\alpha} \times \left\{ \max \left(\frac{S_{Cr}}{\kappa}, 1 \right) \right\}^{-1.209} \times (0.993)^{Age}$$

A는 흑인 남성에서 163, 흑인 여성에서 166, 흑인 외 인종 남성에서 141, 흑인 외 인종 여성에서 144이다. S_{Cr} 는 혈청 크레아티닌 농도 (mg/dL)를 의미하고, κ 는 남성에서 0.9, 여성에서 0.7이다. α 는 남성에서 -0.411, 여성에서 -0.329이며, min은 S_{Cr}/κ 과 1 중에서 작은 값을 고르는 함수고, max는 S_{Cr}/κ 과 1 중에서 큰 값을 고르는 함수다. 신장 기능이 좋은 군과 좋지 않은 군을 나누는 기준은 90 mL/min/1.73m²이다[53].

Table 2. List of questionnaires related to recent exposure to VOC.

In the last three days, did you breath fumes from paints?

In the last three days, did you breath fumes from degreasing cleaners?

In the last three days, did you breath fumes from diesel fuel or kerosene?

In the last three days, did you breath fumes from paint thinner, brush cleaner, or furniture stripper?

In the last three days, did you breath fumes from drycleaning fluid or spot remover?

In the last three days, did you breath fumes from fingernail polish or fingernail polish remover?

In the last three days, did you breath fumes from glues or adhesives used for hobbies or crafts?

In the last three days, did you breath fumes from varnish or stain?

Table 3. List of risky occupations with regard to VOC.

2003-2004	2005-2006
Mining	Mining
Construction	Construction
Manufacturing-Food and kindred products	Manufacturing: Durable Goods
Manufacturing-Textile mill products	Manufacturing: Non-Durable Goods
Manufacturing-Apparel and other finished textile products	Transportation, Warehousing
Manufacturing-Paper products, printing, publishing, and allied industries	
Manufacturing-Chemicals, petroleum, and coal products	
Manufacturing-Rubber, plastics, and leather products	
Manufacturing-Lumber and wood products, including furniture	
Manufacturing-Metal industries	
Manufacturing-Machinery, except electrical	
Manufacturing-Electrical machinery, equipment, and supplies	
Manufacturing-Transportation equipment	
Manufacturing-Miscellaneous and not specified manufacturing industries	
Trucking service	
Transportation, except trucking	

5) 통계 분석

(1) 휘발성 유기화합물과 부갑상선 호르몬 간의 상관관계

휘발성 유기화합물인 벤젠, 툴루엔, m-/p- 자일렌, 부갑상선 호르몬, 혈청 칼슘, 혈청 비타민 D는 정규성을 얻기 위해 로그 변환 (log-transformation)을 시행하였다.

벤젠, 툴루엔, m-/p- 자일렌, 부갑상선 호르몬과 잠재적 교란 변수 간의 단변량 분석 결과 p-value가 0.2보다 작은 경우 교란 변수로 선택되었으며, p-value가 0.2보다 이상일지라도 보정이 필요한 변수로 생각될 경우에는 교란 변수로 선택되었다. 이 기준으로 보았을 때 휘발성 유기화합물에서는 성별, 나이, 혈청 비타민 D, 혈청 칼슘, 최근 휘발성 유기화합물 노출 여부, 위험 직군 여부가 교란 변수로 채택되지 못하는 경우가 있었고, 부갑상선 호르몬에서는 연간 가구 소득, 위험 직군 여부가 교란 변수로 채택되지 못하였다. 하지만, 벤젠은 여성에게 더 치명적이고[54], 나이에 따라 벤젠과 자일렌의 영향력이 달라지며 [55, 56], 휘발성 유기화합물 노출은 칼슘의 저하와 관련이 있음이 보고되었다[57]. 또한, 휘발성 유기화합물은 실내에서 그 농도가 훨씬 높게 나타나는데[58] 실내 근무자에게서 비타민 D의 농도가 낮게 나타나므로[59] 이 또한 교란 변수로 고려될 필요가 있다. 벤젠은 석유를 사용하는 직종, 광산업, 제조업, 건설업에서 일하는 사람에서 높은 농도로 노출될 수 있고[60, 61] 벤젠의 반감기가 8시간으로 매우 짧다는 것은 최근 노출 여부에 크게 영향을 받을 수 있음을 의미한다[62]. 사회 경제적 상태는 부갑상선 질환과 관련이 있으며[63]

부갑상선 호르몬이 광산 노동자에게서 [64] 더 낮았다는 사실은 이 변수들이 비록 단변량 분석에서 p-value가 0.2 이상이더라도 교란 변수로 고려될 필요가 있음을 의미한다.

나이를 제외한 일반적 특성과 최근 휘발성 유기화합물 노출 여부, 위험 직군 여부는 빈도와 가중치를 고려한 백분율로 나타냈다. 또한, 선택된 연구대상이 대표성을 갖는지 확인하기 위해 해당 변수들의 분포가 연구 대상과 연구 대상이 되지 못한 군 사이에서 차이가 나는지 라오-스콧 카이 제곱 검정 (Rao-Scott chi-squared test)을 통해 분석하였다. 나이는 산술평균을, 혈청 비타민 D와 칼슘은 기하평균을 제시하였고 95% 신뢰구간 (confidence interval, CI)도 병기하였으며, 연구 대상과 연구 대상이 되지 못한 군 사이에서 차이가 나는지 확인하기 위해 복합표본 선형 회귀분석을 시행하였다.

휘발성 유기화합물과 부갑상선 호르몬 간의 상관관계를 확인하기 위해 복합표본 선형 회귀분석과 복합표본 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 보정변수에 따라 4개의 모델을 구축하였다. 모델 1은 보정변수가 없는 단변량 분석 모델이고, 모델 2는 성별, 연령, 인종, 비만도, 음주 상태, 흡연 상태, 연간 가구 소득, 신체 활동으로 보정한 다변량 분석 모델이다. 모델 3은 모델 2에 혈청 비타민 D를 추가로 보정한 모델이고 모델 4는 모델 3에 혈청 칼슘을 추가로 보정한 모델이다.

휘발성 유기화합물과 부갑상선 호르몬 간에 비선형적 관계가 형성되는지 확인하기 위해 제한된 삼차 스플라인 (restricted cubic splines)을 이용하였다. 이때에도 복합표본임을 고려하여 분석하였으며,

보정변수로는 모델 4와 같이 성별, 연령, 인종, 비만도, 음주 상태, 흡연 상태, 연간 가구 소득, 신체 활동, 혈청 비타민 D, 혈청 칼슘이 사용되었다.

(2) 민감도 분석

본 연구에서는 여러 민감도 분석이 시행되었다. 모델 4에 이용된 보정변수 외에도 최근 휘발성 유기화합물 노출 여부와 위험 직군 여부도 휘발성 유기화합물과 부갑상선 호르몬 간의 관계에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 모델 4에 이용된 보정변수들에 더불어 최근 휘발성 유기화합물 노출 여부로도 보정한 모델 5와 위험 직군 여부를 추가로 보정한 모델 6을 설정하였다.

두 번째로 검출 한계 (LOD) 미만으로 검출된 피험자도 포함하여 분석하였다. NHANES에서는 검출 한계 미만으로 검출된 경우 LOD/ $\sqrt{2}$ 으로 해당 피험자의 혈중 농도로 추정하고 있다. 추정치도 포함하였을 때 벤젠, 톨루엔, m-/p- 자일렌이 부갑상선 호르몬과 어떠한 상관관계를 갖는지 분석하였다.

세 번째로 복합 노출을 고려하였고, 이를 위해서는 두 가지 방법이 사용되었다. 하나는 벤젠, 톨루엔, m-/p- 자일렌 농도를 단순 합산하는 방법이다. 다른 하나는 벤젠, 톨루엔, m-/p- 자일렌의 혈중 농도를 각각의 참조 범위 상한값으로 나눈 뒤 합산하는 방법으로, 환경 노출 평가 시에 대기 중 환경 물질의 농도를 각각의 노출 기준 (permissible exposure limit)으로 나누어 합산하는 방법을 차용한 것이다[65].

$$\sum \frac{\text{혈중VOC 농도}}{\text{혈중VOC 농도 참조범위의 상한값}}$$

두 가지 방식으로 산출한 값을 노출 변수로 하여 부갑상선 호르몬과의 상관관계를 분석하였다. 이때 세 휘발성 유기화합물의 농도가 모두 검출 한계 이상인 사람으로 한정하면 선택 바이어스가 발생할 수 있으므로 검출 한계 이상인 사람과 미만인 사람 모두를 대상으로 하였다.

네 번째로 다중 검정을 고려한 분석이 시행되었다. 본 연구에서는 세 가지 휘발성 유기화합물에 대해 분석을 하였으므로 유의수준을 보정하지 않을 경우 1종 오류의 발생 가능성을 높일 수 있다. 따라서 산출된 통계 검정 결과를 위발견율 (False discovery rate, FDR)로 보정하였다.

마지막으로 금융 및 보험업, 교육 서비스업, 정보통신업에 종사하는 저위험 직군과 광산업, 건설업, 제조업, 운송업에 해당하는 위험 직군의 휘발성 유기화합물의 농도와 부갑상선 호르몬 농도를 각각 산출하였다. 직군에 따른 휘발성 유기화합물 농도의 상대적인 비 (ratio) 또한 산출하였다.

(3) 충화 분석

6가지 모델을 이용한 선형 회귀분석과 로지스틱 회귀분석을 성별, 비만도, 신장 기능에 따라 충화한 뒤에 시행하여 각 층에서의 상관관계를 알아보았다. 성별은 남성과 여성으로 나누었고, 비만도는 과체중 및 비만인 군 ($BMI \geq 25$)과 저체중 및 정상인 군 ($BMI < 25$)으로 나누었으며, 신장 기능은 $90 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2$ 을 기준으로 신장 기능이

좋은 군과 신장 기능이 좋지 않은 군으로 나누었다.

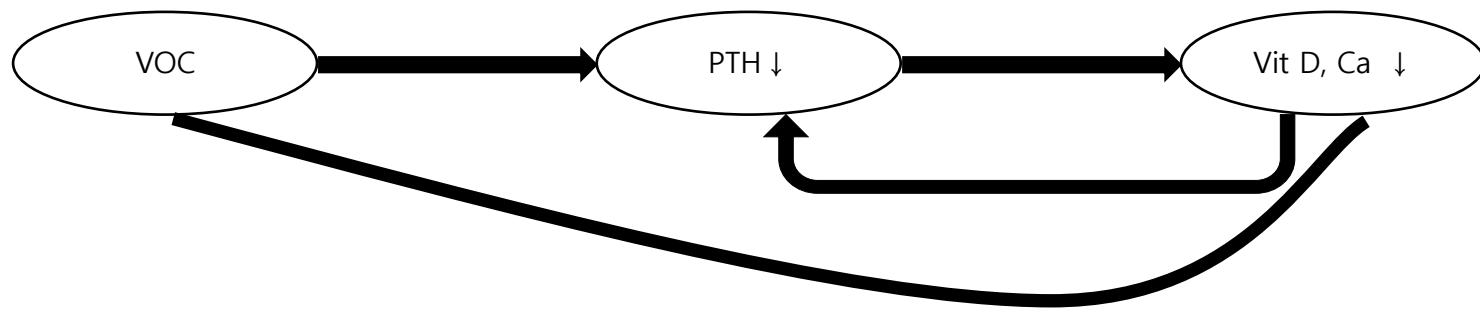
(4) 휘발성 유기화합물과 비타민 D 및 칼슘 간의 상관관계

휘발성 유기화합물이 부갑상선 호르몬에 영향을 미치는 경로를 확인하기 위해 휘발성 유기화합물과 비타민 D 및 칼슘 간의 상관관계를 분석하였다. 비타민 D와 칼슘은 보정변수에서 제외하여 6가지 모델 중 모델 3과 4는 사용되지 않았으며, 모델 2에 혈청 부갑상선 호르몬을 추가로 보정한 모델 7을 추가하였다.

일반적으로 매개변수로 보정을 하는 것은 적절하지 않으며 과보정을 유발한다. 하지만 매개변수로 보정을 한 모델의 결과는 매개변수를 통하지 않은 직접적인 효과 (direct effect), 혹은 다른 경로 (other mechanism)를 통한 노출 변수와 결과 변수 간의 관계를 의미한다[66]. 즉, 휘발성 유기화합물과 부갑상선 호르몬 간의 상관관계에서 비타민 D와 칼슘이 공변량으로서 보정된다면 이 모델의 결괏값은 휘발성 유기화합물과 부갑상선 호르몬 간의 직접적인 관계 내지는 적어도 비타민 D와 칼슘을 통하지 않는 다른 경로를 통한 관계에 대한 검정을 의미한다.

휘발성 유기화합물과 부갑상선 호르몬 간에 음의 상관관계가 관찰되고, 이 관계의 인과성이 인정된다는 가정하에서 비타민 D 및 칼슘이 감소했다면 이는 휘발성 유기화합물로 인해 부갑상선 호르몬이 감소하고 그로 인해 비타민 D 및 칼슘이 감소하였다고 보는 것이 타당하다. 이때 휘발성 유기화합물과 부갑상선 호르몬 간의 관계를 분석하고자 한다면

비타민 D와 칼슘으로 보정한 모델 4로 확인하는 것이 타당하다. 왜냐하면 감소한 비타민 D 및 칼슘은 부갑상선 호르몬을 증가시키려 하고 있고, 휘발성 유기화합물은 칼슘의 저하와 관련이 있으며[57], 휘발성 유기화합물은 실내에서 그 농도가 훨씬 높고[58] 실내 근무자에게서 비타민 D의 농도가 낮다는 사실은[59], 비타민 D와 칼슘이 매개 변수 혹은 교란 변수로 작용하고 있다는 뜻이기 때문이다 <Figure 2>. 또한 휘발성 유기화합물과 비타민 D 및 칼슘과의 관계를 분석하고자 할 때는 부갑상선 호르몬이 매개 변수로 작용한다는 가설하에 있으므로 부갑상선 호르몬으로 보정을 하지 않은 모델 2로 확인하는 것이 타당하다.

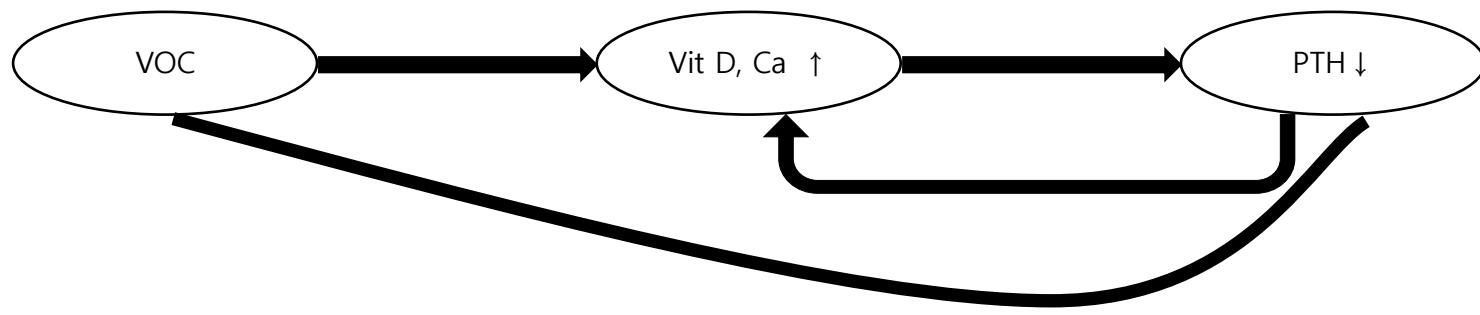


Vit D: Vitamin D

Ca: Calcium

Figure 2. Causal diagram among VOC, PTH, vitamin D, and calcium when vitamin D and calcium were decreased.

이와 반대로 비타민 D 및 칼슘이 증가했다면 이는 휘발성 유기화합물로 인해 비타민 D 및 칼슘이 증가하고, 그로 인해 부갑상선 호르몬이 감소하였다고 보는 것이 타당하다. 이때 휘발성 유기화합물과 비타민 D 및 칼슘 간의 관계를 분석하고자 한다면 부갑상선 호르몬으로 보정한 모델 4로 확인하는 것이 타당하다. 왜냐하면 감소한 부갑상선 호르몬은 비타민 D 및 칼슘은 감소시키려 하고 있고, 후술되는 내용 중 휘발성 유기화합물이 비타민 D 및 칼슘을 통하지 않고도 부갑상선 호르몬의 감소와 관련이 있음이 모델 4의 결과에서 관찰되었는데 이는 부갑상선 호르몬이 매개 변수 혹은 교란 변수로 작용하고 있다는 뜻이기 때문이다 <Figure 3>. 또한 휘발성 유기화합물과 부갑상선 호르몬과의 관계를 분석하고자 할 때는 비타민 D 및 칼슘이 매개 변수로 작용한다는 가설하에 있으므로 비타민 D 및 칼슘으로 보정을 하지 않은 모델 2로 확인하는 것이 타당하다.



Vit D: Vitamin D

Ca: Calcium

Figure 3. Causal diagram among VOC, PTH, vitamin D, and calcium when vitamin D and calcium were increased.

만약 비타민 D 및 칼슘에 유의미한 변화가 없다면 두 가지 가능성이 존재한다. 하나는 휘발성 유기화합물로 인해 부갑상선 호르몬이 감소하긴 하나 그 양이 크지 않아 비타민 D 및 칼슘의 유의미한 변화를 초래하지 못하는 경우고 <Figure 4-A> 다른 하나는 휘발성 유기화합물로 인해 우선 비타민 D 및 칼슘이 증가하지만 음성 피드백으로 부갑상선 호르몬이 감소하고 그로 인해 비타민 D 및 칼슘이 감소하여 증가분이 상쇄되는 경우다 <Figure 4-B>. 전자의 경우 앞과 같은 논리에 의해 휘발성 유기화합물과 부갑상선 호르몬 간의 관계는 모델 4로, 휘발성 유기화합물과 비타민 D 및 칼슘의 관계는 모델 2로 확인해야 한다. 후자의 경우 휘발성 유기화합물과 처음 반응하는 비타민 D 및 칼슘의 관계는 모델 7로, 휘발성 유기화합물과 종국적인 비타민 D 및 칼슘의 관계는 모델 2로 확인해야 한다.

A



B



Figure 4. Causal diagrams among VOC, PTH, vitamin D, and calcium when vitamin D and calcium were not changed

(5) 그 외 환경 물질과 부갑상선 호르몬 간의 상관관계

데이터의 신뢰성을 확인하기 위해 NHANES 2003–2004, 2005–2006의 자료를 이용하여 기존 연구에서 부갑상선 호르몬과 관련이 있는 것으로 보고된 카드뮴, 우라늄, 과염소산염 (perchlorate), 질산염 (nitrate), 싸이오사이안산염 (thiocyanate), 과불화옥탄산 (Perfluorooctanoic acid, PFOA), 과불화옥탄술폰산 (Perfluorooctane sulfonic acid, PFOS)과 부갑상선 호르몬 간의 선형 회귀분석을 시행하였다. 불소는 NHANES 2003–2004, 2005–2006에서 검사를 하지 않아 검증할 수 없었다. 소변에서 측정한 카드뮴, 우라늄, 과염소산염, 질산염, 싸이오사이안산염은 소변 크레아티닌으로 보정하여 분석하였다. 질산염 (nitrate), 싸이오사이안산염 (thiocyanate)은 NHANES 2003–2004에는 조사하지 않아 NHANES 2005–2006 자료로만 분석했다.

국민 건강 영양 조사는 복합, 다단계, 확률 표본 설계 자료이므로 집락 (cluster), 층 (strata), 가중치 (weight)를 고려하여 분석하였다. 분석은 SAS 버전 9.4 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA)과 R 버전 4.1.3 (Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)을 이용하였다. 통계적 유의수준은 0.05를 기준으로 하였다.

6) 연구 윤리

본 연구는 국민 건강 영양 조사 (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) 자료를 사용하여 시행되었다. 이

자료는 어떠한 개인 정보도 포함되지 않은 채 배포되어 대상자를 식별할 수 없으므로 본 연구는 서울대학교 의과대학/서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회로부터 심의면제를 승인받았다. (E- 2205-109-1325)

연구 결과

1) 단변량 분석

<Table 4>, <Table 5>, <Table 6>, <Table 7>에는 성별, 연령, 인종, 비만도, 음주 상태, 흡연 상태, 연간 가구 소득, 신체 활동, 최근 휘발성 유기화합물 노출 여부, 위험 직군 여부에 따른 벤젠, 톨루엔, m-/p-자일렌, 부갑상선 호르몬 농도의 기하평균이 각각 정리되어 있다. 또한, 혈청 비타민 D, 혈청 칼슘은 선형 회귀분석 결과의 β 값이 정리되어 있다. 대부분의 분석에서 유의미한 관계가 있었다. 하지만, 벤젠은 성별, 연령, 혈청 칼슘, 최근 휘발성 유기화합물 노출 여부, 위험 직군 여부에서 유의미하지 않은 결과가 나왔고, 톨루엔은 연령, 혈청 비타민 D, 혈청 칼슘에서 유의미하지 않은 결과가 나왔으며, m-/p- 자일렌은 연령, 연간 가구 소득, 신체 활동, 혈청 비타민 D, 혈청 칼슘에서 유의미하지 않은 결과가 나왔다. 부갑상선 호르몬은 성별, 연간 가구 소득, 최근 휘발성 유기화합물 노출 여부, 위험 직군 여부에서 유의미하지 않은 결과가 도출되었다.

Table 4. Univariate analysis between potential confounders and benzene

	Geometric mean (95% CI) or $\beta \pm SE$	p-value
Gender		0.4280
Male	0.069 (0.062-0.077)	
Female	0.072 (0.064-0.080)	
Age	0.000 \pm 0.002	0.9224
20-29	0.067 (0.058-0.076)	
30-39	0.070 (0.061-0.080)	
40-49	0.079 (0.069-0.090)	
50-59	0.066 (0.056-0.077)	
60-69	0.081 (0.062-0.105)	
70-79	0.059 (0.046-0.076)	
Over 80	0.049 (0.037-0.064)	
Ethnicity		<.0001
White	0.074 (0.066-0.084)	
Black	0.081 (0.071-0.091)	
Hispanic	0.046 (0.041-0.051)	
Others	0.059 (0.045-0.078)	
BMI		<.0001
Underweight	0.102 (0.061-0.173)	
Normal	0.081 (0.072-0.091)	
Overweight	0.067 (0.059-0.076)	
Obese	0.064 (0.056-0.072)	
Alcohol consumption status		0.0014
Drinker	0.073 (0.066-0.081)	
Non-drinker	0.061 (0.054-0.068)	
Smoking status		<.0001
Current smoker	0.147 (0.134-0.161)	
Former smoker	0.046 (0.041-0.053)	
Never smoker	0.039 (0.037-0.042)	
Annual family income		<.0001
Under \$20,000	0.087 (0.077-0.098)	
Over \$20,000	0.067 (0.060-0.074)	
Physical exercise		0.0021
Yes	0.065 (0.059-0.072)	
No	0.078 (0.069-0.088)	
Vitamin D	-0.189 (0.066)	0.0073
Calcium	0.869 (0.832)	0.3048
Recent exposure to VOC		0.7846
Yes	0.071 (0.064-0.079)	
No	0.070 (0.063-0.078)	
Risky occupation		0.7698
Yes	0.067 (0.058-0.078)	
No	0.066 (0.060-0.072)	

Table 5. Univariate analysis between potential confounders and toluene

	Geometric mean (95% CI) or $\beta \pm SE$	p-value
Gender		<.0001
Male	0.154 (0.143-0.166)	
Female	0.126 (0.116-0.137)	
Age	0.002±0.001	0.1507
20-29	0.125 (0.115-0.137)	
30-39	0.138 (0.123-0.154)	
40-49	0.151 (0.135-0.168)	
50-59	0.139 (0.124-0.155)	
60-69	0.160 (0.140-0.183)	
70-79	0.130 (0.108-0.156)	
Over 80	0.116 (0.092-0.146)	
Ethnicity		<.0001
White	0.148 (0.138-0.159)	
Black	0.133 (0.117-0.150)	
Hispanic	0.103 (0.096-0.110)	
Others	0.127 (0.101-0.161)	
BMI		<.0001
Underweight	0.189 (0.129-0.275)	
Normal	0.143 (0.131-0.158)	
Overweight	0.139 (0.126-0.153)	
Obese	0.134 (0.123-0.145)	
Alcohol consumption status		<.0001
Drinker	0.148 (0.138-0.158)	
Non-drinker	0.117 (0.106-0.128)	
Smoking status		<.0001
Current smoker	0.331 (0.300-0.366)	
Former smoker	0.110 (0.099-0.121)	
Never smoker	0.099 (0.092-0.108)	
Annual family income		0.0036
Under \$20,000	0.159 (0.142-0.178)	
Over \$20,000	0.135 (0.126-0.144)	
Physical exercise		0.0010
Yes	0.131 (0.121-0.142)	
No	0.152 (0.142-0.163)	
Vitamin D	-0.006 (0.065)	0.9221
Calcium	0.782 (0.740)	0.2993
Recent exposure to VOC		0.0005
Yes	0.151 (0.141-0.161)	
No	0.132 (0.122-0.143)	
Risky occupation		0.0021
Yes	0.158 (0.142-0.176)	
No	0.128 (0.117-0.139)	

Table 6. Univariate analysis between potential confounders and m-/p- xylene

	Geometric mean (95% CI) or $\beta \pm SE$	p-value
Gender		<.0001
Male	0.153 (0.145-0.162)	
Female	0.127 (0.119-0.135)	
Age	0.002 \pm 0.001	0.6000
20-29	0.131 (0.123-0.140)	
30-39	0.138 (0.127-0.149)	
40-49	0.147 (0.136-0.159)	
50-59	0.144 (0.134-0.155)	
60-69	0.140 (0.123-0.160)	
70-79	0.125 (0.112-0.139)	
Over 80	0.126 (0.101-0.157)	
Ethnicity		<.0001
White	0.143 (0.135-0.152)	
Black	0.133 (0.122-0.145)	
Hispanic	0.120 (0.110-0.130)	
Others	0.146 (0.130-0.165)	
BMI		<.0001
Underweight	0.159 (0.128-0.199)	
Normal	0.147 (0.137-0.157)	
Overweight	0.140 (0.130-0.151)	
Obese	0.131 (0.124-0.139)	
Alcohol consumption status		<.0001
Drinker	0.144 (0.137-0.152)	
Non-drinker	0.125 (0.117-0.133)	
Smoking status		<.0001
Current smoker	0.209 (0.196-0.223)	
Former smoker	0.126 (0.117-0.135)	
Never smoker	0.119 (0.111-0.128)	
Annual family income		0.0693
Under \$20,000	0.147 (0.137-0.156)	
Over \$20,000	0.138 (0.130-0.146)	
Physical exercise		0.0785
Yes	0.137 (0.128-0.145)	
No	0.143 (0.136-0.152)	
Vitamin D	0.060 (0.044)	0.1821
Calcium	0.776 (0.474)	0.1122
Recent exposure to VOC		0.0001
Yes	0.149 (0.141-0.158)	
No	0.133 (0.126-0.141)	
Risky occupation		0.0033
Yes	0.150 (0.139-0.163)	
No	0.136 (0.128-0.144)	

Table 7. Univariate analysis between potential confounders and parathyroid hormone

	Geometric mean (95% CI) or $\beta \pm SE$	p-value
Gender		0.1141
Male	37.972 (37.093-38.871)	
Female	38.789 (37.737-39.871)	
Age	0.002±0.001	<.0001
20-29	32.179 (31.022-33.379)	
30-39	37.154 (35.826-38.531)	
40-49	39.268 (37.635-40.972)	
50-59	40.324 (38.656-42.063)	
60-69	42.134 (39.399-45.058)	
70-79	50.543 (46.939-54.423)	
Over 80	54.493 (50.226-59.123)	
Ethnicity		<.0001
White	37.192 (36.233-38.176)	
Black	43.280 (41.679-44.943)	
Hispanic	41.823 (39.388-44.408)	
Others	38.721 (35.571-42.150)	
BMI		<.0001
Underweight	30.627 (26.307-35.657)	
Normal	35.098 (33.708-36.546)	
Overweight	38.937 (37.781-40.130)	
Obese	41.571 (40.361-42.817)	
Alcohol consumption status		
Drinker	37.143 (36.392-37.909)	
Non-drinker	42.387 (40.783-44.053)	
Smoking status		<.0001
Current smoker	33.243 (31.956-34.581)	
Former smoker	40.560 (39.122-42.051)	
Never smoker	40.202 (38.965-41.479)	
Annual family income		0.8324
Under \$20,000	38.271 (36.871-39.724)	
Over \$20,000	38.412 (37.536-39.308)	
Physical exercise		0.0060
Yes	37.518 (36.471-38.596)	
No	39.761 (38.616-40.940)	
Vitamin D	-0.355 (0.022)	<.0001
Calcium	-2.587 (0.224)	<.0001
Recent exposure to VOC		0.0724
Yes	37.754 (36.574-38.972)	
No	38.838 (37.900-39.799)	
Risky occupation		0.6314
Yes	37.233 (35.502-39.048)	
No	37.838 (36.867-38.834)	

2) 일반적 특성

(1) 벤젠

연구 대상에 포함된 1,734명에 대한 일반적 특성은 <Table 8>와 같다. 남성이 916명 (52.65%), 여성이 818명 (47.35%)이었으며 평균 나이는 42.721세였다. 인종은 백인이 893명 (72.10%)으로 가장 많았고, 흑인 394명 (11.20%), 히스패닉 364명 (10.36%), 기타 83명 (6.34%) 순이었다. 체질량지수를 기준으로 하였을 때 비만이 604명 (33.47%)으로 가장 많았고, 정상 526명 (32.82%), 과체중 573명 (31.72%), 저체중 31명 (1.99%) 순이었다. 음주 상태는 음주자가 1,299명 (78.54%)으로 비음주자보다 많았으며 흡연 상태는 흡연자가 718명 (41.84%)으로 가장 많았고 비흡연자 690명 (38.76%), 과거 흡연자 326명 (19.40%) 순이었다. 연간 가구 소득은 \$20,000 이상이 1,239명 (78.65%), \$20,000 미만이 495명 (21.35%)이었다. 중등도 이상의 신체활동을 하는 사람은 916명 (58.26%), 중등도 이상의 신체활동을 하지 않는 사람이 818명 (41.74%)이었다.

같은 시기에 조사를 받았으나 연구 대상에는 포함되지 못한 20세 이상의 성인들에 비해 연구 대상은 나이가 적었으며, 남성, 음주자, 흡연자가 더 많은 것으로 나타났고, 그 외 특성에서는 두 군의 분포 간에 유의미한 차이가 나타나지 않았다.

Table 8. General characteristics of study population where exposure of interest is benzene

	Independent variable of interest: Benzene		
	Study population (n=1,734)	Not included in study population	p-value
	N (weighted %) or mean (SE)	N (weighted %) or mean (SE)	
Gender	<.0001		
Male	916 (52.65%)	3,643 (46.82%)	
Female	818 (47.35%)	4,138 (53.18%)	
Age	42.721 (0.445)	47.408 (0.486)	<.0001
Ethnicity	0.2433		
White	893 (72.10%)	4,001 (71.91%)	
Black	394 (11.20%)	1,630 (11.39%)	
Hispanic	364 (10.36%)	1,837 (11.60%)	
Others	83 (6.34%)	313 (5.10%)	
BMI	0.4971		
Underweight	31 (1.99%)	118 (1.71%)	
Normal	526 (32.82%)	2,232 (31.22%)	
Overweight	573 (31.72%)	2,662 (33.87%)	
Obese	604 (33.47%)	2,581 (33.19%)	
Alcohol consumption status	<.0001		
Drinker	1,299 (78.54%)	4,651 (71.50%)	
Non-drinker	435 (21.46%)	2,276 (28.50%)	
Smoking status	<.0001		
Current smoker	718 (41.84%)	1,393 (20.22%)	
Former smoker	326 (19.40%)	2,166 (26.51%)	
Never smoker	690 (38.76%)	4,212 (53.27%)	
Annual family income	0.2568		
Under \$20,000	495 (21.35%)	2,164 (20.04%)	
Over \$20,000	1,239 (78.65%)	5,346 (79.96%)	
Physical exercise	0.8663		
Yes	916 (58.26%)	4,030 (58.54%)	
No	818 (41.74%)	3,750 (41.46%)	

(2) 톨루엔

연구 대상에 포함된 2,976명에 대한 일반적 특성은 <Table 9>에 요약되어 있다. 남성이 1,430명 (49.31%), 여성이 1,546명 (50.69%)이었으며 평균 나이는 43.613세였다. 인종은 백인이 1,519명 (72.16%)으로 가장 많았고, 히스패닉 675명 (11.32%), 흑인 646명 (10.76%), 기타 136명 (5.77%) 순이었다. 체질량지수를 기준으로 하였을 때 비만이 1,055명 (34.18%)으로 가장 많았고, 과체중 986명 (32.26%), 정상 890명 (31.99%), 저체중 45명 (1.58%) 순이었다. 음주 상태는 음주자가 2,087명 (74.94%)으로 비음주자보다 많았으며 흡연 상태는 비흡연자가 1,548명 (50.95%)으로 가장 많았고 흡연자 756명 (26.02%), 과거 흡연자 672명 (23.03%) 순이었다. 연간 가구 소득은 \$20,000 이상이 2,225명 (81.86%), \$20,000 미만이 751명 (18.14%)이었다. 중등도 이상의 신체활동을 하는 사람은 1,636명 (60.77%), 중등도 이상의 신체활동을 하지 않는 사람이 1,340명 (39.23%)이었다.

같은 시기에 조사를 받았으나 연구 대상에는 포함되지 않은 20세 이상의 성인들과 비교했을 때 연구 대상은 나이가 적었으며, 음주자, 흡연자, 연간 가구 소득이 \$20,000 이상인 사람, 중등도 이상의 신체활동을 하는 사람이 더 많았으며 그 외 특성에서는 두 군 간에 유의미한 차이가 나타나지 않았다.

Table 9. General characteristics of study population where exposure of interest is toluene

Independent variable of interest: Toluene			
	Study population (n=2,976)	Not included in study population	p-value
	N (weighted %) or mean (SE)	N (weighted %) or mean (SE)	
Gender			0.0560
Male	1,430 (49.31%)	3,129 (47.33%)	
Female	1,546 (50.69%)	3,410 (52.67%)	
Age	43.613 (0.491)	47.971 (0.506)	<.0001
Ethnicity			0.4951
White	1,519 (72.16%)	3,375 (71.83%)	
Black	646 (10.76%)	1,378 (11.68%)	
Hispanic	675 (11.32%)	1,526 (11.36%)	
Others	136 (5.77%)	260 (5.13%)	
BMI			0.2480
Underweight	45 (1.58%)	104 (1.88%)	
Normal	890 (31.99%)	1,868 (31.32%)	
Overweight	986 (32.26%)	2,249 (34.06%)	
Obese	1,055 (34.18%)	2,130 (32.74%)	
Alcohol consumption status			0.0044
Drinker	2,087 (74.94%)	3,863 (71.94%)	
Non-drinker	889 (25.06%)	1,822 (28.06%)	
Smoking status			0.0350
Current smoker	756 (26.02%)	1,355 (23.98%)	
Former smoker	672 (23.03%)	1,820 (26.13%)	
Never smoker	1,548 (50.95%)	3,354 (49.89%)	
Annual family income			0.0003
Under \$20,000	751 (18.14%)	1,908 (21.55%)	
Over \$20,000	2,225 (81.86%)	4,360 (78.45%)	
Physical exercise			0.0105
Yes	1,636 (60.77%)	3,310 (57.24%)	
No	1,340 (39.23%)	3,228 (42.76%)	

(3) m-/p- 자일렌

연구 대상에 포함된 3,104명에 대한 일반적 특성은 <Table 10>에 제시되어 있다. 남성이 1,492명 (49.22%), 여성이 1,612명 (50.78%)이었으며 평균 나이는 43.744세였다. 인종은 백인이 1,589명 (72.19%)으로 가장 많았고, 히스패닉 706명 (11.47%), 흑인 670명 (10.67%), 기타 139명 (5.67%) 순이었다. 체질량지수를 기준으로 하였을 때 비만이 1,096명 (33.99%)으로 가장 많았고, 과체중 1,032명 (32.40%), 정상 931명 (32.08%), 저체중 45명 (1.52%) 순이었다. 음주 상태는 음주자가 2,181명 (75.08%)으로 비음주자보다 많았으며 흡연 상태는 비흡연자가 1,624명 (51.05%)으로 가장 많았고 흡연자 771명 (25.56%), 과거 흡연자 709명 (23.38%) 순이었다. 연간 가구 소득은 \$20,000 이상이 2,306명 (81.60%), \$20,000 미만이 798명 (18.40%)이었다. 중등도 이상의 신체활동을 하는 사람은 1,700명 (60.67%), 중등도 이상의 신체활동을 하지 않는 사람이 1,404명 (39.33%)이었다.

같은 시기에 조사를 받았지만 연구 대상에는 포함되지 않은 20세 이상의 성인들에 비해 연구 대상은 나이가 더 적었으며, 음주자, 연간 가구 소득이 \$20,000 이상인 사람, 중등도 이상의 신체활동을 하는 사람이 더 많은 것으로 나타났고, 그 외 특성은 두 군의 분포 간에 유의미한 차이가 나타나지 않았다.

Table 10. General characteristics of study population where exposure of interest is m-/p- xylene

Independent variable of interest: m-/p- Xylene			
	Study population (n=3,104)	Not included in study population	p-value
	N (weighted %) or mean (SE)	N (weighted %) or mean (SE)	
Gender			0.0812
Male	1,492 (49.22%)	3,067 (47.34%)	
Female	1,612 (50.78%)	3,344 (52.66%)	
Age	43.744 (0.555)	47.989 (0.491)	<.0001
Ethnicity			0.4877
White	1,589 (72.19%)	3,305 (71.80%)	
Black	670 (10.67%)	1,354 (11.75%)	
Hispanic	706 (11.47%)	1,495 (11.27%)	
Others	139 (5.67%)	257 (5.18%)	
BMI			0.2439
Underweight	45 (1.52%)	104 (1.92%)	
Normal	931 (32.08%)	1,827 (31.25%)	
Overweight	1,032 (32.40%)	2,203 (34.02%)	
Obese	1,096 (33.99%)	2,089 (32.81%)	
Alcohol consumption status			0.0026
Drinker	2,181 (75.08%)	3,769 (71.78%)	
Non-drinker	923 (24.92%)	1,788 (28.22%)	
Smoking status			0.0736
Current smoker	771 (25.56%)	1,340 (24.20%)	
Former smoker	709 (23.38%)	1,783 (25.99%)	
Never smoker	1,624 (51.05%)	3,278 (49.81%)	
Annual family income			0.0028
Under \$20,000	798 (18.40%)	1,861 (21.47%)	
Over \$20,000	2,306 (81.60%)	4,279 (78.53%)	
Physical exercise			0.0082
Yes	1,700 (60.67%)	3,246 (57.22%)	
No	1,404 (39.33%)	3,164 (42.78%)	

3) 일반적 특성 외 교란 변수

(1) 비타민 D와 칼슘

벤젠이 노출 변수일 때 연구 대상의 혈중 비타민 D 농도의 기하평균은 58.105 nmol/L이었고, 칼슘 농도의 기하평균은 9.519 mg/dL이었다. 연구 대상이 되지 못한 20세 이상의 혈중 비타민 D 및 칼슘 비교했을 때 유의미한 차이는 보이지 않았다 <Table 11>. 톨루엔이 노출 변수일 때 연구 대상의 혈중 비타민 D 농도의 기하평균은 58.453 nmol/L이었고, 칼슘 농도의 기하평균은 9.511 mg/dL이었다. 연구 대상이 되지 못한 20세 이상과 비교했을 때 혈중 칼슘은 유의미한 차이가 없었으나 비타민 D는 연구 대상에서 더 높게 나타났으며 통계적으로 유의미했다. m-/p- 자일렌이 노출 변수일 때 연구 대상의 혈중 비타민 D의 기하평균은 58.409 nmol/L이었고, 칼슘 농도의 기하평균은 9.513 mg/dL이었다. 연구 대상이 되지 못한 20세 이상과 비교했을 때 혈중 칼슘은 유의미한 차이가 없었으나 비타민 D는 연구 대상에서 더 높게 나타났으며 통계적으로 유의미했다.

(2) 최근 휘발성 유기화합물 노출 여부와 위험 직군

벤젠이 노출 변수일 때 연구 대상 중 최근 휘발성 유기화합물에 노출되었을 것으로 생각되는 사람은 670명 (39.45%)이었고, 위험 직군에 속하는 사람은 300명 (26.42%)이었다 <Table 12>. 톨루엔이 노출 변수일 때 연구 대상 중 최근 휘발성 유기화합물에 노출되었을 것으로 생각된 사람은 1,102명 (38.14%)이었고, 위험 직군에 속하는

사람은 487명 (24.33%)이었다. m-/p- 자일렌이 노출 변수일 때 연구 대상 중 최근 휘발성 유기화합물에 노출되었을 것으로 생각된 사람은 1,149명 (38.17%)이었고, 위험 직군에 속하는 사람은 504명 (24.39%)이었다. 연구 대상이 되지 못한 20세 이상과 비교했을 때 최근 휘발성 유기화합물 노출 여부 및 위험 직군에 대해서는 유의미한 차이가 나타나지 않았다.

Table 11. The geometric means (95% CI) of serum vitamin D and calcium according to inclusion in the study population by the exposure of interest

	Study population	Not included in study population	p-value
	Geometric mean (95% CI)	Geometric mean (95% CI)	
Exposure of interest: Benzene			
Vitamin D (nmol/L)	58.105 (55.635-60.685)	57.223 (55.157-59.367)	0.3146
Calcium (mg/dL)	9.519 (9.491-9.546)	9.516 (9.493-9.538)	0.8382
Exposure of interest: Toluene			
Vitamin D (nmol/L)	58.453 (56.308-60.679)	56.813 (54.713-58.994)	0.0113
Calcium (mg/dL)	9.511 (9.488-9.534)	9.520 (9.498-9.541)	0.2877
Exposure of interest: m-/p- Xylene			
Vitamin D (nmol/L)	58.409 (56.284-60.615)	56.802 (54.694-58.992)	0.0106
Calcium (mg/dL)	9.513 (9.490-9.537)	9.518 (9.497-9.540)	0.5443

Table 12. The numbers (weighted %) of participants with recent exposure to VOC and risky occupation according to inclusion in the study population by the exposure of interest

	Study population	Not included in study population	p-value
	N (weighted %)	N (weighted %)	
Exposure of interest: Benzene			
Recent exposure to VOC	670 (39.45%)	681 (36.56%)	0.1819
Risky occupation	300 (26.42%)	999 (23.76%)	0.1399
Exposure of interest: Toluene			
Recent exposure to VOC	1,102 (38.14%)	249 (37.09%)	0.7381
Risky occupation	487 (24.33%)	812 (24.39%)	0.9670
Exposure of interest: m-/p- Xylene			
Recent exposure to VOC	1,149 (38.17%)	202 (36.71%)	0.6647
Risky occupation	504 (24.39%)	795 (24.34%)	0.9686

4) 다변량 분석

(1) 벤젠

벤젠과 부갑상선 호르몬 간의 선형 회귀분석 결과는 <Table 13>에 요약되어 있다. 단변량 분석인 모델 1에서는 벤젠과 부갑상선 호르몬 간의 음의 상관관계가 있음이 나타났다 ($\beta \pm SE = -0.095 \pm 0.010$, $p-value < .0001$). 또한 일반적 특성으로 보정한 모델 2에서도 ($\beta \pm SE = -0.055 \pm 0.012$, $p-value < .0001$), 비타민 D를 추가로 보정한 모델 3에서도 ($\beta \pm SE = -0.071 \pm 0.010$, $p-value < .0001$), 칼슘으로 추가로 보정한 모델 4에서도 나타났다 ($\beta \pm SE = -0.072 \pm 0.011$, $p-value < .0001$). 최근 휘발성 유기화합물 노출 여부를 보정변수에 추가한 모델 5와 ($\beta \pm SE = -0.073 \pm 0.011$, $p-value < .0001$), 위험 직군 여부를 추가로 보정한 모델 6에서도 유의미한 음의 상관관계가 나타났다 ($\beta \pm SE = -0.072 \pm 0.017$, $p-value = 0.0002$).

<Table 14>는 로지스틱 회귀분석을 통해 로그 변환한 벤젠이 1단위 증가할 때 부갑상선 호르몬이 18 pg/mL 이하일 오즈비를 정리한 것이다. 모델 1에서 모델 6까지의 오즈비 (95% 신뢰구간)는 각각 1.562 (1.370–1.779), 1.241 (0.960–1.605), 1.340 (1.044–1.722), 1.364 (1.065–1.747), 1.421 (1.075–1.879), 1.564 (1.052–2.325)이다. 즉, 로그 변환된 벤젠이 1단위 증가할 때 부갑상선 기능 저하증에 걸릴 위험이 모델에 따라 적개는 24%에서 56%까지 증가할 수 있다. 대부분의 모델에서 통계적 유의성이 확보되었지만, 모델 2의 p -값은 0.0968로 근사적으로 유의미 (marginally significant) 했다.

Table 13. Linear regression analysis between serum benzene and PTH

	Model 1		Model 2		Model 3		Model 4		Model 5		Model 6	
	$\beta \pm SE$	p-value										
Overall	-0.095±0.010	<.0001	-0.055±0.012	<.0001	-0.071±0.010	<.0001	-0.072±0.011	<.0001	-0.073±0.011	<.0001	-0.072±0.017	0.0002

Table 14. Odds ratios (95% CIs) of lower PTH per unit increase in log-transformed serum benzene

	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Model 5	Model 6
	OR (95% CI)					
Overall	1.562 (1.370-1.779)	1.241 (0.960-1.605)	1.340 (1.044-1.722)	1.364 (1.065-1.747)	1.421 (1.075-1.879)	1.564 (1.052-2.325)

성별, 비만도, 신기능 이상 여부에 따라 충화한 뒤 위와 같은 방식으로 진행한 선형 회귀분석 결과는 <Table 15>에, 로지스틱 회귀분석 결과는 <Table 16>에 나타나 있다.

충화한 뒤에도 선형 회귀분석 결과 음의 상관관계는 대부분 유의미하게 유지되었다. 모델 4를 기준으로 남성 ($\beta \pm SE = -0.102 \pm 0.015$, $p\text{-value} < 0.0001$), 여성 ($\beta \pm SE = -0.047 \pm 0.019$, $p\text{-value} = 0.0198$), BMI가 25 미만인 군 ($\beta \pm SE = -0.066 \pm 0.024$, $p\text{-value} = 0.0090$), BMI가 25 이상인 군 ($\beta \pm SE = -0.081 \pm 0.014$, $p\text{-value} < 0.0001$), 신장 기능이 좋은 군 ($\beta \pm SE = -0.068 \pm 0.015$, $p\text{-value} < 0.0001$), 신장 기능이 좋지 않은 군 ($\beta \pm SE = -0.075 \pm 0.036$, $p\text{-value} = 0.0448$) 모두 유의미한 음의 상관관계가 관찰되었다. 하지만, 여성의 모델 2 ($\beta \pm SE = -0.021 \pm 0.020$, $p\text{-value} = 0.2910$)와 모델 6 ($\beta \pm SE = -0.018 \pm 0.023$, $p\text{-value} = 0.4587$)에서는 통계적 유의성이 소실되었다. 또한, BMI가 25 미만인 군의 모델 2 ($\beta \pm SE = -0.046 \pm 0.025$, $p\text{-value} = 0.0768$), 모델 6 ($\beta \pm SE = -0.061 \pm 0.035$, $p\text{-value} = 0.0905$), 신장 기능이 좋지 않은 군의 모델 2 ($\beta \pm SE = -0.071 \pm 0.035$, $p\text{-value} = 0.0530$)에서는 근사적으로 유의미한 결과가 도출되었다.

충화한 뒤에 실시한 로지스틱 회귀분석에서는 총 (stratum) 별로 상이한 결과를 보였다. 남성과 신장 기능이 좋은 군에서는 모든 모델에서 유의미한 오즈비가 도출되었으나 여성과 신장 기능이 좋지 않은 군에서는 모든 모델에서 유의미한 결과가 나타나지 않았다. BMI가

25 미만인 군은 단변량 분석인 모델 1에서만, BMI가 25 이상인 군은 모델1과 모델 6에서 유의미한 결과가 도출되었다. 모델 6을 기준으로 남성, BMI가 25 이상인 군, 신장이 좋은 군의 오즈비 (95% 신뢰구간)은 각각 2.220 (1.339–3.682), 1.723 (1.073–2.768), 1.736 (1.220–2.466)으로 로그 변환된 벤젠이 1단위 증가할 때 부갑상선 기능 저하증에 걸릴 위험이 각각 122%, 72%, 74% 증가한다고 할 수 있다.

제한된 삼차 스플라인 회귀분석에서 벤젠과 부갑상선 호르몬은 전 구간에서 비교적 선형으로 감소하는 관련성이 있음을 보여주었다 <Figure 2>. 종속변수를 부갑상선 기능 저하증 여부로 설정했을 때, 부갑상선 기능 저하증에 걸릴 확률은 벤젠의 농도에 따라 증가하고 있음을 알 수 있다 <Figure 3>.

Table 15. Linear regression analysis between serum benzene and PTH; stratified according to gender, BMI, and kidney function

	Model 1		Model 2		Model 3		Model 4		Model 5		Model 6	
	$\beta \pm SE$	p-value										
Gender												
Male	-0.127±0.014	<.0001	-0.092±0.017	<.0001	-0.100±0.016	<.0001	-0.102±0.015	<.0001	-0.105±0.017	<.0001	-0.130±0.019	<.0001
Female	-0.064±0.018	0.0011	-0.021±0.020	0.2910	-0.047±0.018	0.0129	-0.047±0.019	0.0198	-0.047±0.019	0.0202	-0.018±0.023	0.4587
Obesity												
BMI<25	-0.064±0.021	0.0049	-0.046±0.025	0.0768	-0.064±0.022	0.0079	-0.066±0.024	0.0090	-0.065±0.024	0.0103	-0.061±0.035	0.0905
BMI≥25	-0.104±0.013	<.0001	-0.065±0.016	0.0005	-0.082±0.015	<.0001	-0.081±0.014	<.0001	-0.082±0.015	<.0001	-0.082±0.019	0.0002
Kidney function												
Good	-0.091±0.013	<.0001	-0.047±0.017	0.0109	-0.068±0.015	<.0001	-0.068±0.015	<.0001	-0.070±0.016	0.0001	-0.062±0.020	0.0041
Poor	-0.084±0.024	0.0016	-0.071±0.035	0.0530	-0.077±0.037	0.0446	-0.075±0.036	0.0448	-0.076±0.037	0.0481	-0.089±0.041	0.0401

Table 16. Odds ratios (95% CIs) of lower PTH per unit increase in log-transformed serum benzene; stratified according to gender, BMI, and kidney function

	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Model 5	Model 6
	OR (95% CI)					
Gender						
Male	1.846 (1.454-2.343)	1.546 (1.058-2.260)	1.573 (1.080-2.292)	1.593 (1.090-2.329)	1.736 (1.044-2.886)	2.220 (1.339-3.682)
Female	1.307 (0.993-1.721)	1.038 (0.637-1.694)	1.184 (0.723-1.939)	1.207 (0.745-1.955)	1.198 (0.749-1.915)	1.057 (0.538-2.075)
Obesity						
BMI<25	1.390 (1.097-1.762)	1.279 (0.862-1.896)	1.394 (0.957-2.031)	1.463 (0.972-2.202)	1.443 (0.953-2.185)	1.407 (0.780-2.540)
BMI \geq 25	1.597 (1.190-2.144)	1.228 (0.780-1.934)	1.320 (0.824-2.114)	1.307 (0.825-2.071)	1.443 (0.778-2.676)	1.723 (1.073-2.768)
Kidney function						
Good	1.604 (1.385-1.856)	1.333 (1.006-1.766)	1.458 (1.127-1.885)	1.481 (1.137-1.929)	1.539 (1.113-2.129)	1.736 (1.222-2.466)
Poor	0.963 (0.413-2.249)	0.932 (0.289-3.012)	0.897 (0.277-2.908)	0.829 (0.285-2.411)	0.833 (0.295-2.354)	1.060 (0.183-6.134)

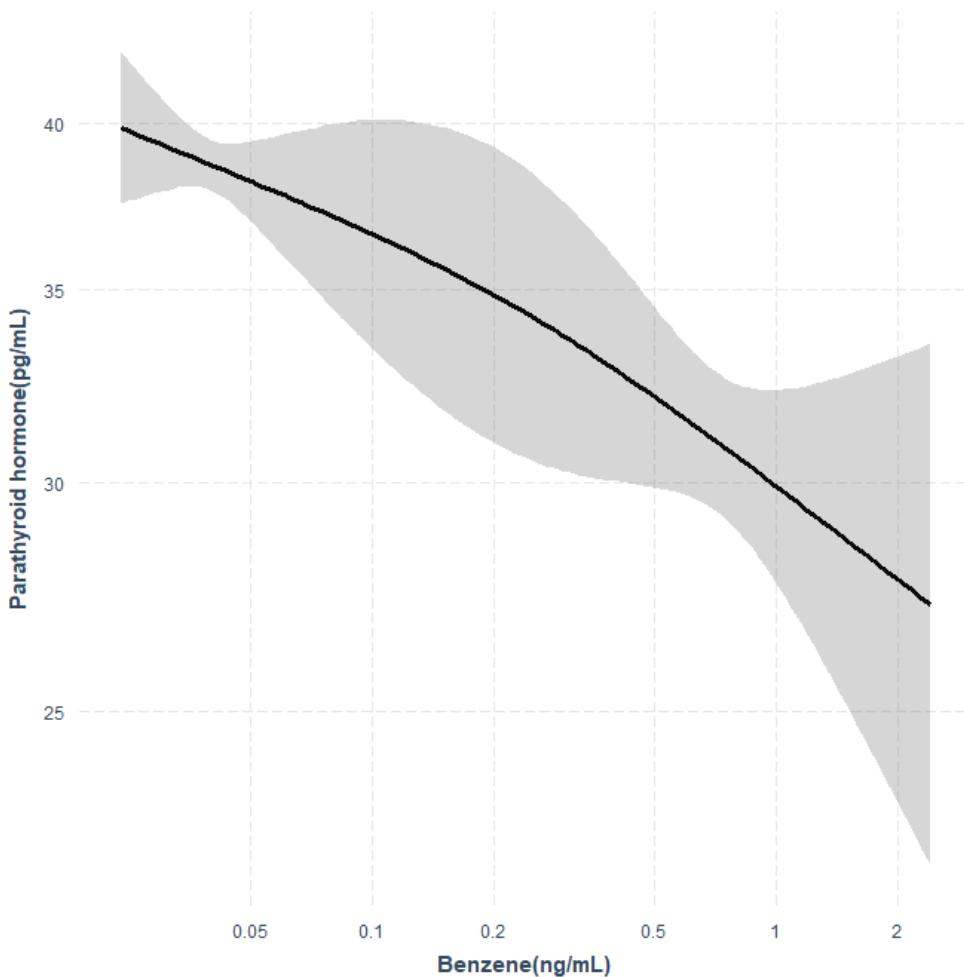


Figure 5. Restricted cubic spline curve of the association between log-transformed benzene and log-transformed parathyroid hormone. The solid line and shaded area indicate the spline curve and 95% confidence interval, respectively. The model is adjusted for gender, age, ethnicity, BMI, alcohol consumption status, smoking status, annual family income, physical exercise, serum vitamin D, and serum calcium.

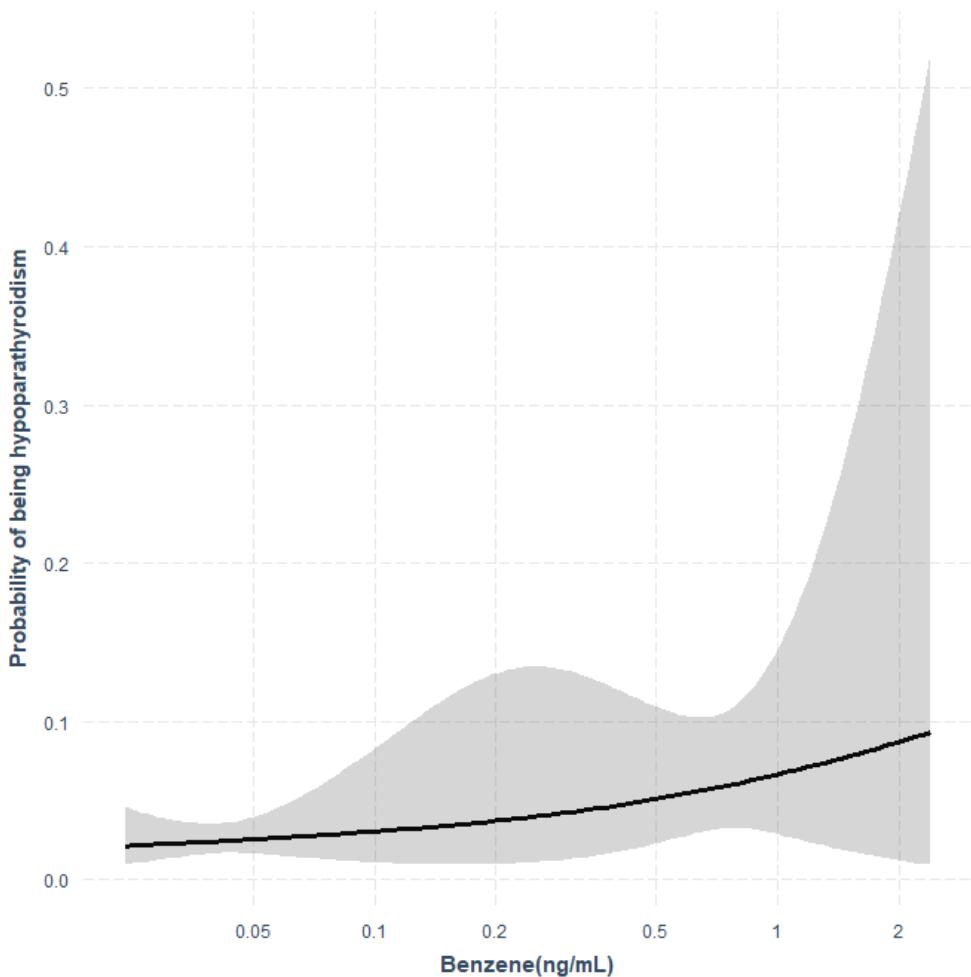


Figure 6. Restricted cubic spline curve of the association between log-transformed benzene and probability of being hypoparathyroidism. The solid line and shaded area indicate the spline curve and 95% confidence interval, respectively. The model is adjusted for gender, age, ethnicity, BMI, alcohol consumption status, smoking status, annual family income, physical exercise, serum vitamin D, and serum calcium.

(2) 톨루엔

톨루엔과 부갑상선 호르몬 간의 선형 회귀분석 결과는 <Table 17>에 요약되어 있다. 단변량 분석인 모델 1에서는 톨루엔과 부갑상선 호르몬 간의 음의 상관관계가 있음이 나타났다 ($\beta \pm SE = -0.055 \pm 0.011$, $p-value < 0.0001$). 하지만 일반적 특성으로 보정한 모델 2에서는 근사적으로 유의미한 결과가 도출되었다 ($\beta \pm SE = -0.018 \pm 0.011$, $p-value = 0.0932$). 그러나 비타민 D로 추가 보정한 모델 3 ($\beta \pm SE = -0.021 \pm 0.010$, $p-value = 0.0483$), 칼슘을 추가로 보정한 모델 4 ($\beta \pm SE = -0.022 \pm 0.010$, $p-value = 0.0359$), 최근 휘발성 유기화합물 노출 여부를 보정변수에 추가한 모델 5 ($\beta \pm SE = -0.022 \pm 0.011$, $p-value = 0.0467$), 위험 직군 여부를 추가로 보정한 모델 6에서는 유의미한 음의 상관관계가 나타났다 ($\beta \pm SE = -0.031 \pm 0.012$, $p-value = 0.0133$).

<Table 18>는 로지스틱 회귀분석을 통해 로그 변환한 벤젠이 1단위 증가할 때 부갑상선 호르몬이 18 pg/mL 이하일 오즈비를 정리한 것이다. 모델 1에서 모델 6까지의 오즈비 (95% 신뢰구간)는 각각 1.380 (1.070–1.781), 1.087 (0.805–1.467), 1.104 (0.820–1.486), 1.080 (0.807–1.445), 1.116 (0.811–1.537), 1.322 (0.938–1.863)이다. 단변량 분석인 모델 1을 제외하면 유의미한 결과는 도출되지 않았다.

Table 17. Linear regression analysis between serum toluene and PTH

	Model 1		Model 2		Model 3		Model 4		Model 5		Model 6	
	$\beta \pm SE$	p-value										
Overall	-0.055±0.011	<.0001	-0.018±0.011	0.0932	-0.021±0.010	0.0483	-0.022±0.010	0.0359	-0.022±0.011	0.0467	-0.031±0.012	0.0133

Table 18. Odds ratios (95% CIs) of lower PTH per unit increase in log-transformed serum toluene

	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Model 5	Model 6
	OR (95% CI)					
Overall	1.380 (1.070-1.781)	1.087 (0.805-1.467)	1.104 (0.820-1.486)	1.080 (0.807-1.445)	1.116 (0.811-1.537)	1.322 (0.938-1.863)

성별, 비만도, 신기능 이상 여부에 따라 충화한 뒤 위와 같은 방식으로 진행한 선형 회귀분석 결과는 <Table 19>에, 로지스틱 회귀분석 결과는 <Table20>에 나타나 있다.

충화한 뒤에 실시한 선형 회귀분석 결과는 충별로 상이한 결과가 나타났다. 남성, BMI가 25 미만인 군, 신장 기능이 좋은 군에서는 대부분의 모델에서 유의미한 음의 상관관계가 유지되었다. 예를 들어 모델 6을 사용했을 때, 남성 ($\beta \pm SE = -0.042 \pm 0.014$, $p-value = 0.0046$), BMI가 25 미만인 군 ($\beta \pm SE = -0.071 \pm 0.024$, $p-value = 0.0057$), 신장 기능이 좋은 군 ($\beta \pm SE = -0.035 \pm 0.012$, $p-value = 0.0071$) 모두 음의 상관관계가 나타났다. 하지만 모델 2를 사용했을 때, 남성 ($\beta \pm SE = -0.028 \pm 0.014$, $p-value = 0.0519$)과 신장 기능이 좋은 군 ($\beta \pm SE = -0.025 \pm 0.015$, $p-value = 0.0971$)에서는 근사적으로 유의미한 관계가 관찰되었다. 여성, BMI가 25 이상인 군, 신장 기능이 좋지 않은 군을 대상으로 했을 때 단변량 분석에서는 유의미한 관계가 도출되지 않았다.

충화한 뒤에 실시한 로지스틱 회귀분석에서는 몇몇 층의 단변량 분석 외에는 유의미한 결과가 나타나지 않았다. 모델 1을 사용했을 때 남성, BMI가 25 미만인 군, 신장 기능이 좋은 군에서의 오즈비 (95% 신뢰구간)은 1.472 (1.031–2.103), 1.565 (1.200–2.042), 1.484 (1.173–1.878)였다.

Table 19. Linear regression analysis between serum toluene and PTH; stratified according to gender, BMI, and kidney function

	Model 1		Model 2		Model 3		Model 4		Model 5		Model 6	
	$\beta \pm SE$	p-value										
Gender												
Male	-0.060±0.013	<.0001	-0.028±0.014	0.0519	-0.030±0.013	0.0293	-0.035±0.013	0.0099	-0.034±0.014	0.0212	-0.042±0.014	0.0046
Female	-0.048±0.018	0.0132	-0.007±0.015	0.6595	-0.009±0.012	0.4702	-0.005±0.012	0.6932	-0.005±0.012	0.6672	-0.012±0.018	0.5209
Obesity												
BMI<25	-0.064±0.023	0.0086	-0.052±0.022	0.0241	-0.054±0.019	0.0089	-0.054±0.019	0.0080	-0.056±0.020	0.0081	-0.071±0.024	0.0057
BMI≥25	-0.047±0.011	0.0002	-0.004±0.013	0.7315	-0.008±0.012	0.5425	-0.009±0.012	0.4495	-0.009±0.013	0.5024	-0.016±0.012	0.1870
Kidney function												
Good	-0.071±0.015	<.0001	-0.025±0.015	0.0971	-0.027±0.013	0.0494	-0.027±0.012	0.0337	-0.027±0.013	0.0377	-0.035±0.012	0.0071
Poor	-0.025±0.018	0.1746	-0.007±0.016	0.6751	-0.011±0.017	0.4999	-0.013±0.017	0.4482	-0.014±0.017	0.4170	-0.018±0.022	0.4160

Table 20. Odds ratios (95% CIs) of lower PTH per unit increase in log-transformed serum toluene; stratified according to gender, BMI, and kidney function

	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Model 5	Model 6
	OR (95% CI)					
Gender						
Male	1.472 (1.031-2.103)	1.170 (0.724-1.891)	1.174 (0.730-1.886)	1.155 (0.729-1.832)	1.227 (0.721-2.087)	1.317 (0.820-2.113)
Female	1.306 (0.936-1.822)	1.032 (0.760-1.401)	1.057 (0.747-1.497)	1.026 (0.734-1.436)	1.034 (0.739-1.446)	1.251 (0.750-2.085)
Obesity						
BMI<25	1.565 (1.200-2.042)	1.295 (0.917-1.830)	1.327 (0.932-1.889)	1.316 (0.918-1.885)	1.372 (0.961-1.958)	1.327 (0.807-2.182)
BMI \geq 25	1.152 (0.774-1.714)	0.866 (0.508-1.474)	0.882 (0.519-1.499)	0.847 (0.503-1.426)	0.900 (0.496-1.631)	1.263 (0.802-1.987)
Kidney function						
Good	1.484 (1.173-1.878)	1.108 (0.801-1.531)	1.129 (0.823-1.548)	1.104 (0.810-1.504)	1.151 (0.808-1.639)	1.349 (0.971-1.874)
Poor	0.812 (0.395-1.669)	0.922 (0.449-1.894)	0.924 (0.455-1.879)	0.883 (0.434-1.793)	0.882 (0.441-1.765)	1.073 (0.491-2.345)

제한된 삼차 스플라인 회귀분석에서 톨루엔과 부갑상선 호르몬은 뒤집힌 U자형 곡선 (inverted U-shape) 관계가 있음을 보여주었다 <Figure 4>. 종속변수를 부갑상선 기능 저하증 여부로 설정했을 때, 부갑상선 기능 저하증에 걸릴 확률은 톨루엔의 농도에 따라 감소하다 증가하는 U자형 곡선 형태를 취하고 있다 <Figure 5>.

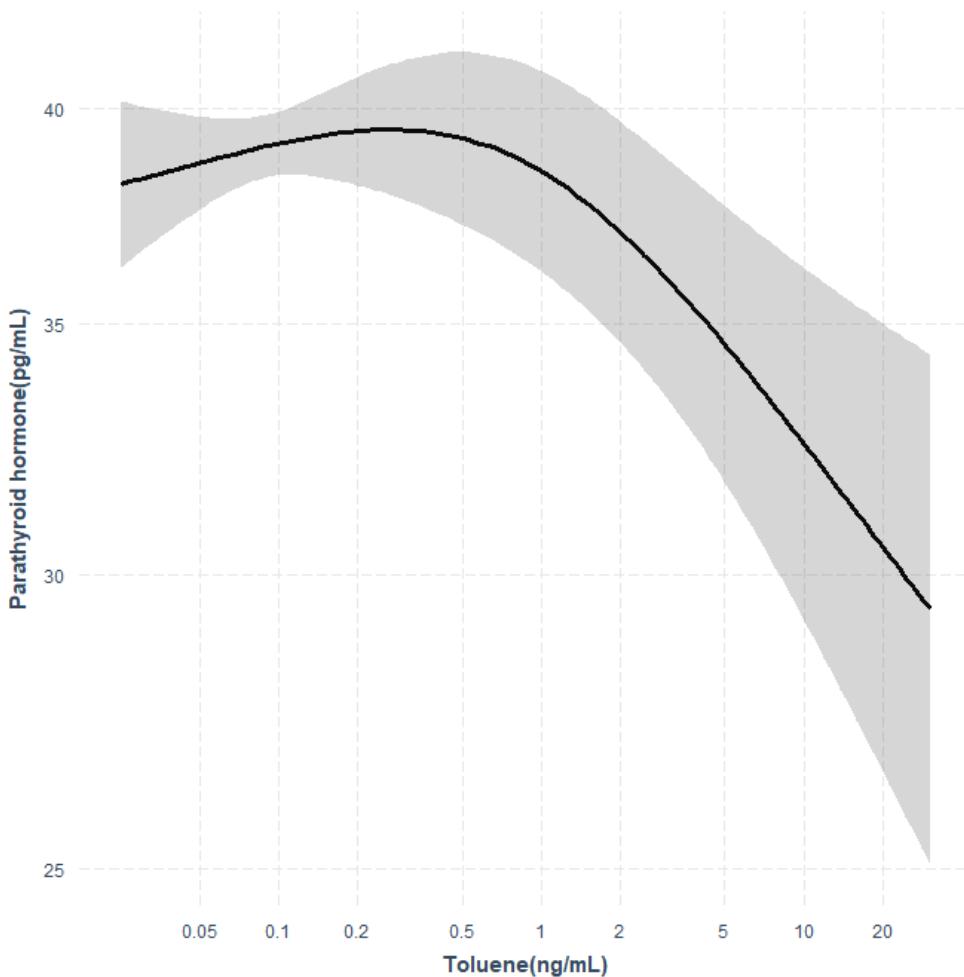


Figure 7. Restricted cubic spline curve of the association between log-transformed toluene and log-transformed parathyroid hormone. The solid line and shaded area indicate the spline curve and 95% confidence interval, respectively. The model is adjusted for gender, age, ethnicity, BMI, alcohol consumption status, smoking status, annual family income, physical exercise, serum vitamin D, and serum calcium.

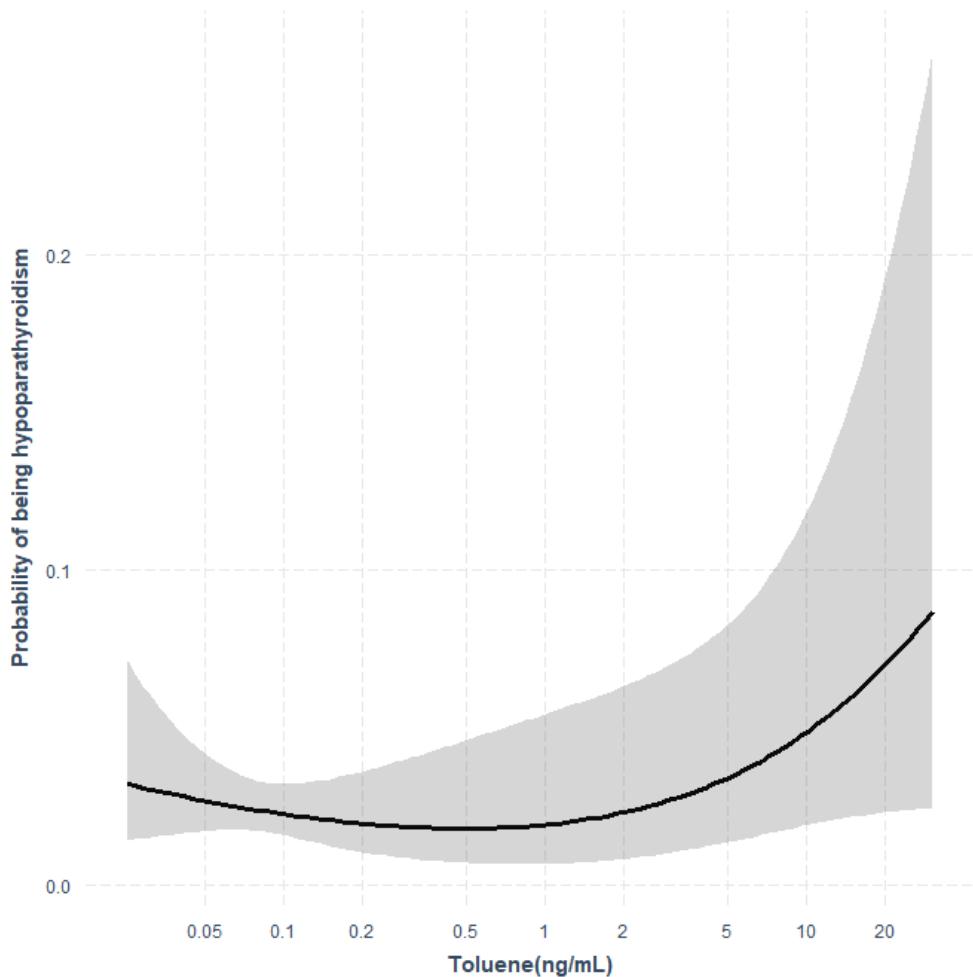


Figure 8. Restricted cubic spline curve of the association between log-transformed toluene and probability of being hypoparathyroidism. The solid line and shaded area indicate the spline curve and 95% confidence interval, respectively. The model is adjusted for gender, age, ethnicity, BMI, alcohol consumption status, smoking status, annual family income, physical exercise, serum vitamin D, and serum calcium.

(3) m-/p- 자일렌

m-/p- 자일렌과 부갑상선 호르몬 간의 선형 회귀분석 결과는 <Table 21>에 요약되어 있다. 단변량 분석인 모델 1에서는 m-/p- 자일렌과 부갑상선 호르몬 간의 음의 상관관계가 있음이 나타났다 ($\beta \pm SE = -0.085 \pm 0.018$, $p\text{-value} < .0001$). 이는 일반적 특성으로 보정한 모델 2에서도 ($\beta \pm SE = -0.039 \pm 0.016$, $p\text{-value} = 0.0184$), 비타민 D를 추가로 보정한 모델 3에서도 ($\beta \pm SE = -0.035 \pm 0.015$, $p\text{-value} = 0.0245$), 칼슘을 추가로 보정한 모델 4에서도 나타났다 ($\beta \pm SE = -0.035 \pm 0.014$, $p\text{-value} = 0.0159$). 최근 휘발성 유기화합물 노출 여부를 보정변수에 추가한 모델 5와 ($\beta \pm SE = -0.034 \pm 0.014$, $p\text{-value} = 0.0190$), 위험 직군 여부를 추가로 보정한 모델 6에서도 유의미한 음의 상관관계가 나타났다 ($\beta \pm SE = -0.042 \pm 0.018$, $p\text{-value} = 0.0229$).

<Table 22>는 로지스틱 회귀분석을 통해 로그 변환한 m-/p- 자일렌이 1단위 증가할 때 부갑상선 호르몬이 18 pg/mL 이하일 오즈비를 정리한 것이다. 모델 1에서 모델 6까지의 오즈비 (95% 신뢰구간)는 각각 1.621 (1.176–2.234), 1.328 (0.939–1.878), 1.341 (0.947–1.898), 1.318 (0.921–1.886), 1.321 (0.918–1.899), 1.792 (1.138–2.821)이다. 단변량 분석인 모델 1에 따르면 로그 변환한 m-/p- 자일렌이 1단위 증가할 때 부갑상선 호르몬이 18pg/mL 이하일 위험이 62% 증가하고, 가장 많은 공변량이 있는 모델 6에 따르면 79% 증가한다.

Table 21. Linear regression analysis between serum m-/p- xylene and PTH

	Model 1		Model 2		Model 3		Model 4		Model 5		Model 6	
	$\beta \pm SE$	p-value										
Overall	-0.085±0.018	<.0001	-0.039±0.016	0.0184	-0.035±0.015	0.0245	-0.035±0.014	0.0159	-0.034±0.014	0.0190	-0.042±0.018	0.0229

Table 22. Odds ratios (95% CIs) of lower PTH per unit increase in log-transformed serum m-/p- xylene

	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Model 5	Model 6
	OR (95% CI)					
Overall	1.621 (1.176-2.234)	1.328 (0.939-1.878)	1.341 (0.947-1.898)	1.318 (0.921-1.886)	1.321 (0.918-1.899)	1.792 (1.138-2.821)

성별, 비만도, 신기능 이상 여부에 따라 충화한 뒤 위와 같은 방식으로 진행한 선형 회귀분석 결과는 <Table 23>에, 로지스틱 회귀분석 결과는 <Table 24>에 나타나 있다.

충화한 뒤에 실시한 선형 회귀분석 결과는 충별로 상이한 결과가 나타났다. 성별에 따라 분석했을 때 남성은 대부분 근사적으로 유의미한 음의 상관관계가 도출되었지만, 여성은 단변량 분석의 유의미한 관계와 모델 3의 근사적으로 유의미한 관계 외에 유의미한 결과를 찾을 수 없었다. 비만도에 따라 분석했을 때 BMI가 25 이상인 군에서 모델 1, 모델 2, 모델 4, 모델 5을 사용했을 때 유의미한 관계가, 모델 3, 모델 6을 사용했을 때 근사적으로 유의미한 관계가 나온 반면, BMI가 25 미만인 군에서는 모델 1, 모델 6을 사용했을 때만 유의미한 관계가, 모델 2, 모델 5를 사용했을 때는 근사적으로 유의미한 관계가 발견되었고, 그 외의 모델에서는 유의미한 관계를 찾을 수 없었다. 신장 기능에 따라 분석했을 때 신장 기능이 좋은 군에서는 모델 1, 모델 4, 모델 6에서 유의미한 결과가, 모델 2, 모델 3, 모델 5에서 근사적으로 유의미한 관계가 발견되었지만, 신장 기능이 좋지 않은 군에서는 모델 1에서 유의미한 관계가, 모델 2에서 근사적으로 유의미한 관계가 발견되었을 뿐 나머지 모델에서는 유의미한 관계가 관찰되지 않았다.

충화한 뒤에 실시한 로지스틱 회귀분석에서는 대부분 유의미한 관계가 나타나지 않았다. 단변량 분석을 제외하고는 BMI가 25 미만인 군에서 모델 5를 사용하였을 때 ($OR=1.559$, 95% CI: 1.037–2.345), BMI가 25 이상인 군에서 모델 6을 사용하였을 때 ($OR=2.037$, 95%

CI:1.036–4.008), 신장 기능이 좋은 군에서 모델 6을 사용하였을 때 (OR=2.014, 95% CI: 1.276–3.177)에만 유의미한 관계가 도출되었다.

제한된 삼차 스플라인 회귀분석에서 m-/p- 자일렌과 부갑상선 호르몬은 음의 선형 상관관계가 있음을 보여주었다 <Figure 6>. 종속변수를 부갑상선 기능 저하증 여부로 설정했을 때, 부갑상선 기능 저하증에 걸릴 확률은 m-/p- 자일렌의 농도가 0.5 ng/mL 이상일 때부터 증가하는 경향을 보인다 <Figure 7>.

Table 23. Linear regression analysis between serum m-/p- xylene and PTH; stratified according to gender, BMI, and kidney function

	Model 1		Model 2		Model 3		Model 4		Model 5		Model 6	
	$\beta \pm SE$	p-value										
Gender												
Male	-0.077±0.023	0.0020	-0.039±0.021	0.0720	-0.036±0.021	0.0910	-0.044±0.020	0.0359	-0.040±0.020	0.0538	-0.044±0.024	0.0727
Female	-0.094±0.028	0.0023	-0.041±0.024	0.1016	-0.035±0.021	0.0967	-0.025±0.020	0.2268	-0.026±0.020	0.2088	-0.039±0.030	0.2000
Obesity												
BMI<25	-0.072±0.032	0.0326	-0.045±0.025	0.0792	-0.037±0.023	0.1149	-0.037±0.022	0.1083	-0.040±0.022	0.0810	-0.066±0.025	0.0138
BMI≥25	-0.082±0.020	0.0002	-0.039±0.019	0.0442	-0.037±0.018	0.0549	-0.036±0.017	0.0370	-0.034±0.017	0.0496	-0.037±0.021	0.0932
Kidney function												
Good	-0.094±0.026	0.0012	-0.042±0.021	0.0536	-0.037±0.020	0.0657	-0.038±0.018	0.0462	-0.035±0.018	0.0585	-0.060±0.021	0.0072
Poor	-0.059±0.021	0.0084	-0.035±0.017	0.0509	-0.030±0.019	0.1384	-0.028±0.019	0.1439	-0.032±0.019	0.1010	-0.001±0.026	0.9668

Table 24. Odds ratios (95% CIs) of lower PTH per unit increase in log-transformed serum m-/p- xylene; stratified according to gender, BMI, and kidney function

	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Model 5	Model 6
	OR (95% CI)					
Gender						
Male	1.643 (1.026-2.631)	1.420 (0.788-2.560)	1.435 (0.800-2.575)	1.442 (0.785-2.648)	1.429 (0.804-2.539)	1.643 (0.848-3.180)
Female	1.703 (1.138-2.548)	1.347 (0.884-2.054)	1.338 (0.856-2.092)	1.266 (0.790-2.029)	1.291 (0.769-2.166)	1.975 (0.987-3.952)
Obesity						
BMI<25	1.827 (1.288-2.593)	1.439 (0.983-2.107)	1.433 (0.956-2.146)	1.418 (0.954-2.107)	1.559 (1.037-2.345)	1.545 (0.904-2.639)
BMI \geq 25	1.340 (0.807-2.225)	1.156 (0.625-2.137)	1.171 (0.620-2.213)	1.127 (0.570-2.227)	1.065 (0.564-2.009)	2.037 (1.036-4.008)
Kidney function						
Good	1.654 (1.238-2.209)	1.331 (0.866-2.044)	1.355 (0.885-2.075)	1.328 (0.866-2.039)	1.329 (0.872-2.024)	2.014 (1.276-3.177)
Poor	1.185 (0.438-3.205)	1.332 (0.539-3.290)	1.354 (0.518-3.536)	1.290 (0.440-3.780)	1.314 (0.414-4.173)	1.516 (0.298-7.701)

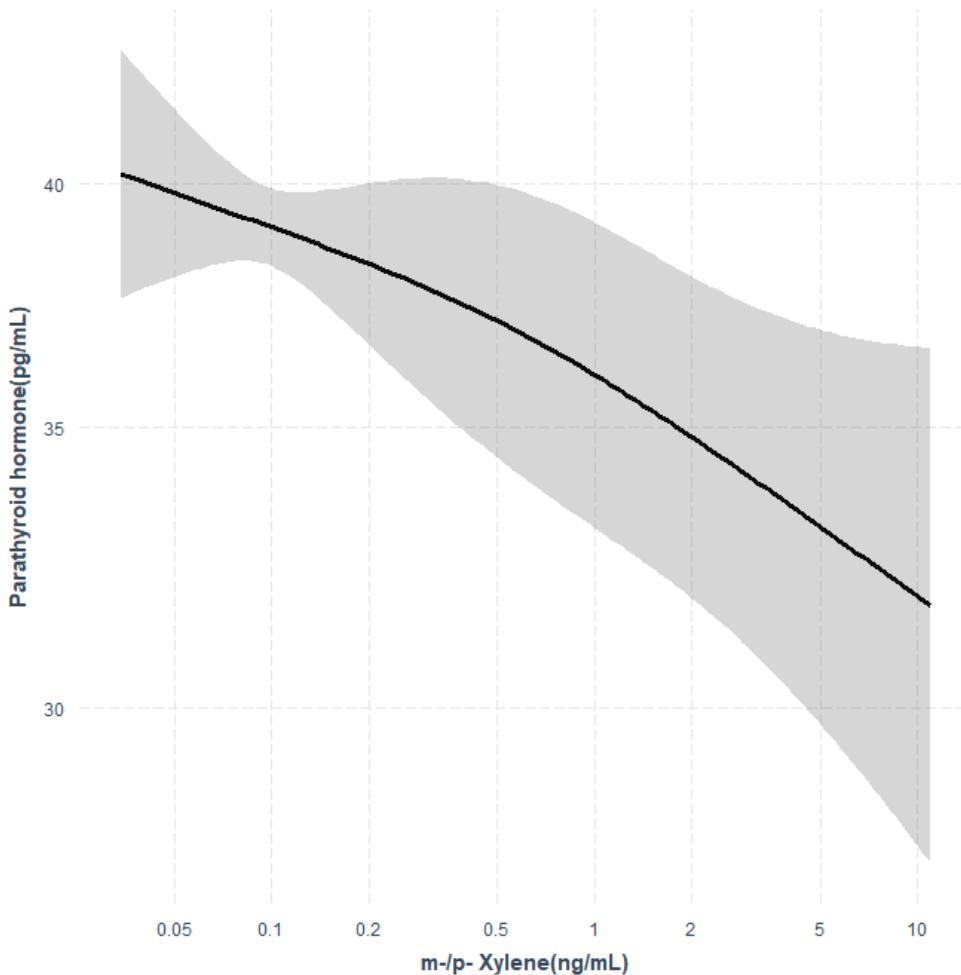


Figure 9. Restricted cubic spline curve of the association between log-transformed m-/p-xylene and log-transformed parathyroid hormone. The solid line and shaded area indicate the spline curve and 95% confidence interval, respectively. The model is adjusted for gender, age, ethnicity, BMI, alcohol consumption status, smoking status, annual family income, physical exercise, serum vitamin D, and serum calcium.

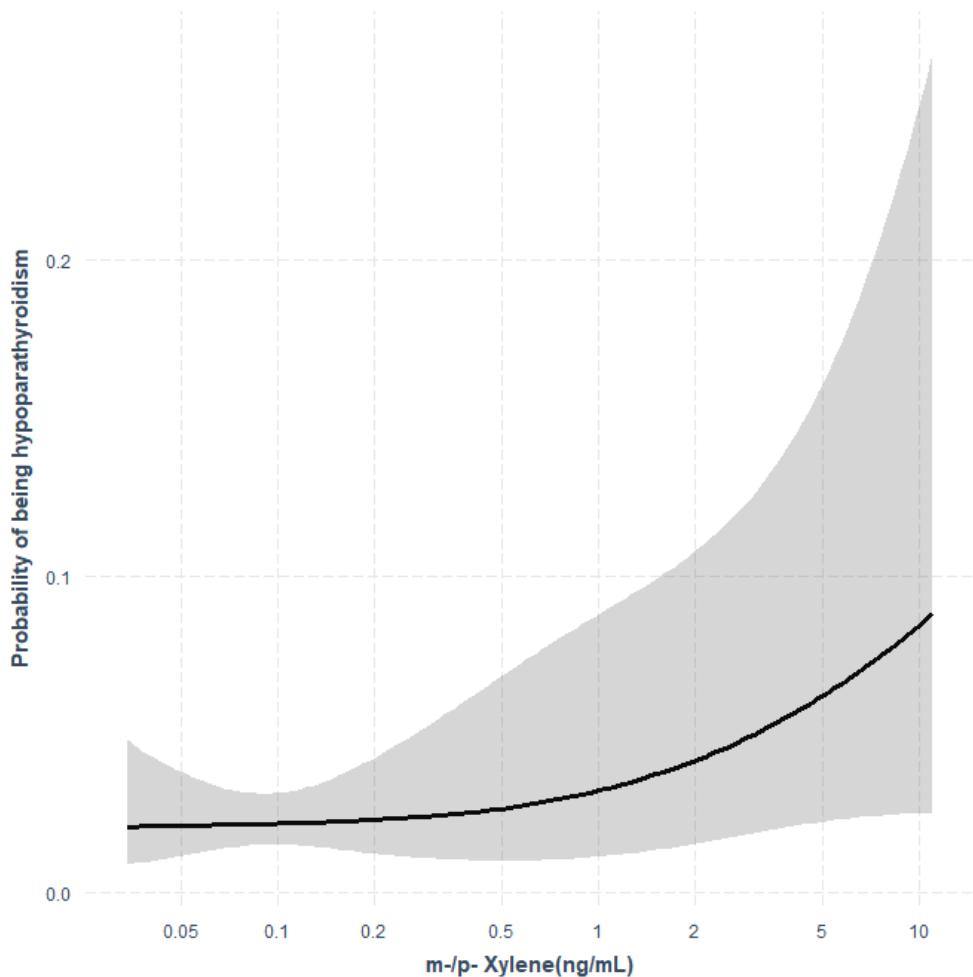


Figure 10. Restricted cubic spline curve of the association between log-transformed m-/p- xylene and probability of being hypoparathyroidism. The solid line and shaded area indicate the spline curve and 95% confidence interval, respectively. The model is adjusted for gender, age, ethnicity, BMI, alcohol consumption status, smoking status, annual family income, physical exercise, serum vitamin D, and serum calcium.

(4) 비타민 D와 칼슘

휘발성 유기화합물이 비타민 D와 칼슘에 미치는 영향을 조사하기 위해 시행한 선형 회귀분석의 결과가 <Table 25>와 <Table 26>에 각각 정리되어 있다. 벤젠과 비타민 D의 사이에서 음의 상관관계가 발견되었으며 통계적 유의성은 모델에 따라 달라지지 않았다. 하지만 그 외의 분석에서는 유의미한 상관관계가 도출되지 않았다.

Table 25. Linear regression analysis between volatile organic compounds and vitamin D

	Model 1		Model 2		Model 5		Model 6		Model 7	
	$\beta \pm SE$	p-value								
Exposure of interest										
Benzene	-0.036±0.012	0.0072	-0.048±0.012	0.0003	-0.048±0.012	0.0003	-0.053±0.014	0.0008	-0.061±0.011	<.0001
Toluene	-0.002±0.011	0.8903	-0.008±0.011	0.4679	-0.008±0.011	0.4339	-0.016±0.014	0.2766	-0.012±0.010	0.2518
m-/p- Xylene	0.023±0.017	0.1917	0.013±0.014	0.3727	0.011±0.014	0.4281	-0.001±0.017	0.9701	-0.005±0.014	0.7417

Table 26. Linear regression analysis between volatile organic compounds and calcium

	Model 1		Model 2		Model 5		Model 6		Model 7	
	$\beta \pm SE$	p-value								
Exposure of interest										
Benzene	0.001±0.001	0.2925	-0.001±0.002	0.6510	-0.001±0.002	0.6433	-0.001±0.001	0.6381	-0.002±0.002	0.3328
Toluene	0.001±0.001	0.2918	-0.001±0.001	0.4731	-0.001±0.001	0.4636	-0.001±0.001	0.3976	-0.001±0.001	0.3029
m-/p- Xylene	0.003±0.001	0.0850	0.000±0.002	0.8817	0.000±0.002	0.9182	0.000±0.002	0.9877	0.000±0.001	0.7744

4) 민감도 분석

(1) 검출 한계 미만의 값을 갖는 데이터

검출 한계 미만이지만 벤젠, 톨루엔, m-/p- 자일렌이 검출된 피험자를 포함한 분석 결과는 <Table 27>에 정리되어 있다. 통계적 유의성은 대부분 변하지 않았다. 검출 한계 미만으로 검출된 피험자를 제외하고 분석한 결과인 <Table 13>, <Table 17>, <Table 21>와 비교했을 때, 근사적으로 유의미했던 톨루엔의 모델 2는 유의미하게 변했고 유의미했던 m-/p- 자일렌의 모델 6은 근사적으로 유의미한 것으로 변했다.

Table 27. Linear regression analysis between serum benzene, toluene, and m-/p- xylene and PTH when including participants whose levels of the VOCs were below the LOD.

	Model 1		Model 2		Model 3		Model 4		Model 5		Model 6	
	$\beta \pm SE$	p-value										
Benzene	-0.077±0.010	<.0001	-0.039±0.011	0.0017	-0.047±0.010	<.0001	-0.047±0.010	<.0001	-0.048±0.010	<.0001	-0.043±0.014	0.0033
Toluene	-0.057±0.011	<.0001	-0.024±0.010	0.0263	-0.025±0.010	0.0172	-0.027±0.010	0.0116	-0.027±0.011	0.0144	-0.031±0.012	0.0112
m-/p- Xylene	-0.086±0.018	<.0001	-0.041±0.015	0.0106	-0.034±0.015	0.0259	-0.033±0.013	0.0192	-0.032±0.013	0.0224	-0.040±0.020	0.0522

(2) 복합 노출

헬중 벤젠, 톨루엔, m-/p- 자일렌의 단순 합산하여 부갑상선 호르몬과의 선형 회귀분석을 시행한 결과가 <Table 28>에 정리되어 있다. 또한, 각 휘발성 유기화합물을 각각의 참조 범위 상한값으로 나눈 뒤 합산한 다음 부갑상선 호르몬과의 선형 회귀분석을 시행한 결과가 <Table 29>에 정리되어 있다. 복합 노출 평가 방법에 관계없이, 그리고 모델에 관계없이 유의미한 음의 상관관계가 도출되었다.

Table 28. Linear regression analysis between sum of serum benzene, toluene, and m-/p- xylene and PTH

	Model 1		Model 2		Model 3		Model 4		Model 5		Model 6	
	$\beta \pm SE$	p-value										
Overall	-0.077±0.014	<.0001	-0.033±0.013	0.0123	-0.034±0.012	0.0103	-0.036±0.012	0.0047	-0.036±0.012	0.0067	-0.040±0.015	0.0102

Table 29. Linear regression analysis between sum of serum benzene, toluene, and m-/p- xylene divided by upper limit of reference range and PTH

	Model 1		Model 2		Model 3		Model 4		Model 5		Model 6	
	$\beta \pm SE$	p-value										
Overall	-0.083±0.014	<.0001	-0.036±0.013	0.0079	-0.038±0.013	0.0048	-0.039±0.012	0.0019	-0.039±0.012	0.0028	-0.043±0.015	0.0062

(3) 다중 검정

벤젠, 톨루엔, m-/p- 자일렌과 부갑상선 호르몬 간의 상관관계를 분석한 선형 회귀분석의 결과를 제시한 <Table 13>, <Table 17>, <Table 21>의 p-value를 위발견율로 보정하여 <Table 30>에 정리하였으며, 유의성이 변경된 경우는 없었다.

Table 30. FDR adjusted p-values of linear regression between serum benzene, toluene, and m-/p- xylene and PTH.

	Model 1		Model 2		Model 3		Model 4		Model 5		Model 6	
	Unadjusted p-value	Adjusted p-value										
Benzene	<.0001	<.0001	<.0001	0.0002	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	0.0002	0.0006
Toluene	<.0001	<.0001	0.0932	0.0932	0.0483	0.0483	0.0359	0.0359	0.0467	0.0467	0.0133	0.0200
m-/p- Xylene	<.0001	<.0001	0.0184	0.0276	0.0245	0.0367	0.0159	0.0239	0.0190	0.0285	0.0229	0.0229

(4) 직군

위험 직군과 저위험 직군의 휘발성 유기화합물 및 부갑상선 호르몬 농도 기하 평균은 <Table 31>에 정리되어 있다. 벤젠, 톨루엔, m-/p-자일렌 모두 위험 직군에서 유의미하게 높았다. 부갑상선 호르몬은 위험 직군에서 더 낮았으나 통계적으로 유의하진 않았다.

저위험 직군에 비한 위험 직군의 부갑상선 호르몬 농도의 비(ratio)가 <Table 32>에 정리되어 있다. 보정 변수에 관계없이 위험 직군에서 부갑상선 호르몬 농도가 더 낮았으나 통계적으로 유의하진 않았다.

Table 31. Geometric means of benzene, toluene, m-/p- xylene, and PTH according to occupation.

	Risky occupation Geometric mean (95% CI)	Office worker Geometric mean (95% CI)	p-value
Benzene	0.067 (0.058-0.078)	0.047 (0.041-0.055)	<.0001
Toluene	0.158 (0.142-0.176)	0.099 (0.087-0.113)	<.0001
m-/p- Xylene	0.150 (0.139-0.163)	0.119 (0.107-0.132)	<.0001
PTH	37.931 (36.843-39.050)	39.458 (38.051-40.917)	0.2230

Table 32. Linear regression between occupation and PTH

	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Model 5
Linear regression					
$\beta \pm SE$	-0.043±0.035	-0.033±0.033	-0.035±0.035	-0.026±0.032	-0.021±0.033
Ratio (95%CI)	0.958 (0.895-1.025)	0.967 (0.906-1.032)	0.965 (0.901-1.034)	0.974 (0.916-1.037)	0.979 (0.918-1.044)
p-value	0.2230	0.3213	0.3221	0.4198	0.5257

5) 그 외 환경 물질과 부갑상선 호르몬 간의 상관관계

카드뮴, 우라늄, 과염소산염 (perchlorate), 질산염 (nitrate), 싸이오사이안산염 (thiocyanate), 과불화옥탄산 (Perfluorooctanoic acid, PFOA), 과불화옥탄술폰산 (Perfluorooctane sulfonic acid, PFOS)과 부갑상선 호르몬 간의 선형 회귀분석 결과가 <Table 31>에 정리되어 있다. 카드뮴, 요중 카드뮴, 우라늄, 과염소산염, 질산염, 싸이오사이안산염은 대부분의 모델에서 음의 상관관계가 유의미하게 관찰되었다. 하지만 과불화옥탄산은 유의미한 관계가 관찰되지 않았고 과불화옥탄술폰산은 모델 4에서 유의미한 양의 상관관계가 관찰되었다.

Table 33. Linear regression analysis between environmental pollutants and PTH

	Model 1		Model 2		Model 3		Model 4	
	$\beta \pm SE$	p-value						
Cadmium (serum)	-0.035±0.006	<.0001	-0.015±0.008	0.0730	-0.021±0.008	0.0180	-0.019±0.008	0.0204
Cadmium (urine)	0.027±0.013	0.0521	-0.047±0.013	0.0008	-0.044±0.011	0.0004	-0.051±0.012	0.0002
Uranium	-0.024±0.011	0.0438	-0.026±0.011	0.0279	-0.029±0.011	0.0183	-0.021±0.012	0.0912
Perchlorate	-0.041±0.010	0.0003	-0.054±0.012	<.0001	-0.045±0.011	0.0004	-0.042±0.011	0.0007
Nitrate	-0.066±0.014	0.0003	-0.034±0.013	0.0207	-0.038±0.012	0.0061	-0.040±0.012	0.0045
Thiocyanate	-0.105±0.005	<.0001	-0.087±0.007	<.0001	-0.084±0.006	<.0001	-0.083±0.006	<.0001
PFOA	0.006±0.017	0.7396	0.018±0.016	0.2708	0.015±0.014	0.3016	0.024±0.014	0.0927
PFOS	0.045±0.013	0.0016	0.024±0.013	0.0839	0.018±0.011	0.1215	0.027±0.011	0.0199

연구 고찰

본 연구에서는 휘발성 유기화합물인 벤젠, 톨루엔, m-/p- 자일렌이 부갑상선 호르몬의 저하와 관련되어 있고, 이는 남성, 신장 기능이 좋은 군에서 더 뚜렷하다는 것을 알 수 있었다. 이러한 관련성은 다양한 모델에서 비교적 일관적으로 관찰되었다.

본 연구는 휘발성 유기화합물과 부갑상선 호르몬 간의 관련성에 대해 보고하는 첫 번째 역학 연구다. 다만 휘발성 유기화합물이 아닌 물질과 부갑상선 호르몬 간의 관계에 대해 보고된 연구는 다수 있었는데[67], 그중 중금속이 아닌 물질 중 과불화옥탄산의 노출은 부갑상선 호르몬의 증가와 관련이 있었던 반면[68], 부갑상선 호르몬 2 수용체 (parathyroid hormone 2 receptor) 유전자 발현은 감소시켰다[15]. 또한, 불소 (fluoride)의 노출과 부갑상선 호르몬과의 관계는 일관성이 없었으며[13, 69, 70], 과염소산염 (perchlorate), 질산염 (nitrate), 싸이오오사이안산염 (thiocyanate)은 부갑상선 호르몬의 감소와 관련이 있었다[14]. 하지만, 아직 휘발성 유기화합물과 부갑상선 호르몬과의 관계에 대한 연구는 전무한 실정이므로 앞으로 많은 역학 연구를 통해 밝혀질 필요가 있다.

비록 휘발성 유기화합물과 부갑상선 호르몬 간의 직접적인 관련성에 대한 연구는 없었지만, 벤젠, 톨루엔, 자일렌이 다양 함유된 석유로 시행한 연구는 있었다. 주유소 근무자는 대조군에 비해 혈청 칼슘의 낮았으며, 5년 이상 근무한 주유소 노동자는 근무 기간이 2년 미만인

주유소 노동자보다 혈청 칼슘뿐만 아니라 마그네슘 또한 낮았는데[57], 이는 휘발성 유기화합물이 칼슘과 유의미한 상관관계를 갖지 못한 본 연구의 결과와 배치된다. 이는 벤젠과 자일렌은 각각 48시간, 24시간 이내에 대부분 배출되며, 톨루エン은 생체 내 반감기가 3시간으로 매우 짧다는 점과[71, 72] 위 연구에서는 장기간 근무자가 포함되어 있다는 점으로 미루어 보아 혈청 칼슘의 변화는 휘발성 유기화합물에 만성적으로 노출되었을 때 생기는 현상으로 추측할 수 있다. 또한, 부갑상선 호르몬과 음성 피드백 관계에 있는 칼슘은 톨루엔 및 자일렌과의 세포 단위 연구가 소수 있었다. 톨루엔과 자일렌 모두 전압 의존성 칼슘 채널 (voltage-gated calcium channel)을 차단하였고, 특히 톨루엔은 세포 내 칼슘 농도의 증가를 억제하였다[46-48]. 또한 흔하지는 않지만, 톨루엔 급성 노출 시 고칼슘혈증을 일으킬 수 있으므로[73] 비록 지속적인 변화는 아닐지라도 휘발성 유기화합물에 급성으로 노출되었을 때 세포 내로의 칼슘 이동을 억제하여 혈청 칼슘이 증가한다는 가설을 세울 수 있다. 또한, 벤젠의 경우 부갑상선 호르몬, 비타민 D와 음의 상관관계에 있고 칼슘은 유의미한 변화가 없다는 사실을 고려할 때, 다음과 같은 가설을 추가로 세울 수 있다<Figure 11, Table 34>. 혈청 칼슘이 증가한 뒤 음성 피드백에 의해 부갑상선 호르몬 수치는 떨어진다. 이에 대한 반응으로 칼슘은 감소하게 되어 휘발성 유기화합물 급성 노출로 인한 칼슘 증가분은 상쇄되지만 비타민 D의 감소가 초래된다. 그리하여 본 연구에서는 휘발성 유기화합물이 칼슘의 증가와는 유의미한 상관관계를 맺지 못한 것으로 추측된다.



Figure 11. Causal diagram among VOC, PTH, vitamin D, and calcium according to the result of this study, especially for benzene.

Table 34. Summary of results of this study regarding the plausible mechanism between VOC and PTH, especially for benzene.

	VOC → Ca ↑	VOC → Ca ↑ → PTH ↓	VOC → Ca ↑ → PTH ↓ → Ca (-)	VOC → Ca ↑ → PTH ↓ → Vit D ↓
Previous studies	Model 7 Beta+SE(p-value)	Model 2 Beta+SE(p-value)	Model 2 Beta+SE(p-value)	Model 2 Beta+SE(p-value)
Benzene	Not available	-0.002±0.002 (0.3328)	-0.055±0.012 (<.0001)	-0.001±0.002 (0.6510)
Toluene	Cellular level [47]	-0.001±0.00 (0.3029)	-0.018±0.011 (0.0932)	-0.001±0.001 (0.4731)
m-/p- Xylene	Cellular level [48]	0.000±0.001 (0.7744)	-0.039±0.016 (0.0184)	0.000±0.002 (0.8817)
				0.013±0.014 (0.3727)

다만 본 연구에서 비타민 D의 감소는 벤젠이 노출 변수일 때에만 나타나 벤젠에만 적합한 가설이므로 다음 가설도 고려해야 한다<Figure 12, Table 34>. 휘발성 유기화합물은 비타민 D 및 칼슘과 관계없이 부갑상선 호르몬을 감소시키지만 그 양이 많지 않아 비타민 D 및 칼슘의 유의미한 변화는 유도하지 못한다. 이 가설은 툴루엔과 m-/p-자일렌에 더 적합하다. 앞의 가설은 벤젠이 일시적인 고칼슘혈증을 일으킨다는 가설을 뒷받침할 수 없고, 뒤 가설은 툴루엔과 자일렌이 전압 의존성 칼슘 채널을 억제한다는 사실을 무시해야 한다. 어떠한 설명도 정확한 설명은 되지 않을 뿐 아니라 기존 연구가 극히 빈약하므로 위에 제시된 가설 외 다른 경로를 통한 부갑상선 호르몬 조절 기전의 가능성을 배제할 수는 없다. 따라서 기전 구명을 위해 많은 동물연구와 세포 연구가 시행되어야 한다.

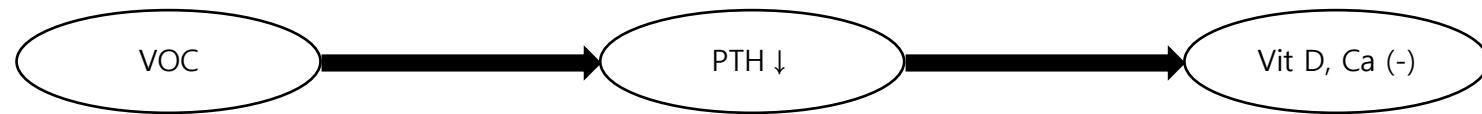


Figure 12. Causal diagram among VOC, PTH, vitamin D, and calcium according to the result of this study, especially for toluene and m-/p- xylene.

Table 35. Summary of results of this study regarding the plausible mechanism between VOC and PTH, especially for toluene and m-/p- xylene.

	VOC → PTH ↓	VOC → PTH ↓ → Ca (-)	VOC → PTH ↓ → Vit D (-)
	Model 4 Beta+SE(p-value)	Model 2 Beta+SE(p-value)	Model 2 Beta+SE(p-value)
Benzene	-0.072±0.011 (<.0001)	-0.001±0.002 (0.6510)	-0.048±0.012 (0.0003)
Toluene	-0.022±0.010 (0.0359)	-0.001±0.001 (0.4731)	-0.008±0.011 (0.4679)
m-/p- Xylene	-0.035±0.014 (0.0159)	0.000±0.002 (0.8817)	0.013±0.014 (0.3727)

충화 분석 결과 남성과 신장 기능이 좋은 군에서 휘발성 유기화합물과 부갑상선 호르몬 사이의 관계가 더 뚜렷하게 나타났다. 이런 차이는 톨루엔과 자일렌에서 더 두드러졌는데, 휘발성 유기화합물의 친지질성과 신기능 감소로 인한 부갑상선 호르몬의 분비로 설명할 수 있다. 일반적으로 남성보다 여성의 체지방률이 높다. 그런데, 벤젠, 톨루엔, 자일렌과 같은 친지질성 환경 유해 물질은 지방세포에 축적되므로 여성은 남성에 비해 표적 장기가 휘발성 유기화합물에 노출되는 것으로부터 예방될 수 있다. 톨루엔과 자일렌의 비만도에 따른 충화분석 결과에서 β 값의 절댓값이 BMI가 25 이상인 군보다 25 미만인 군에서 더 크다는 사실 또한 이를 뒷받침한다. 하지만 지방세포에 환경 물질이 계속 누적된다면 체지방률이 높은 사람은 결국 체내에 축적된 환경 물질의 양이 많아지게 되어 지방세포가 환경 물질로 인한 질병을 예방하는지 여부에 대해서는 일관된 연구결과를 보이지 않으며, 벤젠의 결과는 같은 방식으로 설명이 되지 않기 때문에 이는 완벽한 설명이 될 수는 없다[74, 75].

신장 기능이 감소하면 칼슘, 비타민 D 항상성 유지에 어려움이 생겨 부갑상선 항진증에 걸릴 수 있다. [76] 따라서 신장 기능이 좋지 않은 피험자에 대해서만 분석할 경우 유기화합물로 인해 부갑상선 호르몬의 농도가 감소되었을 지라도 신기능이 감소한 사람들은 부갑상선 호르몬 농도가 증가하여 있으므로 휘발성 유기화합물로 인한 부갑상선 호르몬의 감소분이 상쇄되었을 수 있다. 따라서 이런 상쇄가 없는 정상 신기능 군에서 음의 상관관계가 더욱 확실하게 나타나는 것은 본 연구에서

밝히고자 하는 휘발성 유기화합물과 부갑상선 호르몬 간의 관계를 지지하는 결과라고 할 수 있다.

휘발성 유기화합물이 발생하는 폐인트나 드라이클리닝 세제와 같은 오염원에서는 한 종류가 아닌 여러 종류의 휘발성 유기화합물을 방출한다[77, 78]. 그리고 여러 종류의 휘발성 유기화합물이 칼슘 대사에 영향을 미칠 수 있으므로[47, 48] 대표적인 휘발성 유기화합물인 벤젠, 톨루엔, m-/p- 자일렌의 복합 노출을 고려한 분석을 시행했으며 유의미한 상관관계가 관찰되었다<Table 28>. 따라서 특정 휘발성 유기화합물뿐만 아니라 휘발성 유기화합물을 방출하는 오염원 자체가 부갑상선 호르몬의 농도와 관련 있다고 할 수 있다.

휘발성 유기화합물은 석유를 사용하는 직종, 광산업, 제조업, 건설업에서 일하는 사람들에 높은 농도로 노출된다 [60, 61]. 본 연구에서도 그 외 직종과 비교했을 때 혈중 톨루엔 및 m-/p- 자일렌 농도의 기하평균이 더 높게 나타났다는 것을 확인할 수 있었다 <Table 5>, <Table 6>. 또한, 노출이 적을 것으로 예상되는 금융 및 보험업(은행, 투자회사, 보험 등), 교육 서비스업(학교 관련 종사자), 정보통신업(출판업, 방송업, 도서관 업무, 통신업 등) 등 사무직에서는 석유를 사용하는 직종, 광산업, 제조업, 건설업에서 일하는 사람들보다 벤젠, 톨루엔 및 m-/p- 자일렌 농도의 기하평균이 더 높게 나타났다 <Table 31>, <Table 32>. 이는 석유를 사용하는 직종, 광산업, 제조업, 건설업과 같은 특정 직군 근로자들이 더 많은 휘발성 유기화합물에 노출된다는 것을 의미하며 이들을 대상으로 부갑상선 기능 저하증의

위해도 관리를 위해 특수 건강 진단과 같은 제도하에서 부갑상선 호르몬 검사가 이루어질 필요성이 있음을 시사한다. 하지만 부갑상선 호르몬 농도 자체는 유의미한 차이가 나지 않았는데, 이는 표본의 수가 줄어들며 발생한 문제로 사료되고 후속 연구를 통해 밝혀져야 한다고 판단된다.

휘발성 유기화합물 외에 부갑상선 호르몬과 관련이 있다고 보고된 물질들에 대해 NHANES 데이터를 이용하여 부갑상선 호르몬과의 관계를 분석했을 때 기존 연구와 유사한 음의 상관관계를 확인할 수 있었고, 이를 통해 본 데이터의 신뢰도를 확보할 수 있었다. 다만, 과불화합물은 결과가 일관성을 띠지 않는 것처럼 보인다. 과불화옥탄산이 부갑상선 호르몬의 증가와 관련이 있다고 보고한 연구는 [68] 연령으로만 보정한 결과를 보고한 반면, 부갑상선 호르몬 2 수용체 유전자 발현의 감소와 관련이 있다고 보고한 연구에서는 [15] 연령, 성별, 체질량지수, 가구 소득, 흡연 상태로 보정하였을 때 부갑상선 호르몬은 유의미한 관계가 나타나지 않았지만, 부갑상선 호르몬 2 수용체 유전자 발현이 감소하였다고 보고했다. 이는 본 연구의 모델 2에서 사용한 보정변수와 비슷하고, <Table 31>에서 과불화옥탄산, 과불화옥탄술폰산의 모델 2 결과에서 유의미한 관계가 도출되지 않는 것과 일맥상통한다. 부갑상선 호르몬의 증가와 관련이 있다고 보고한 연구에서 [68] 제시한 연령으로만 보정하는 모델은 본 연구의 모델 1과 유사하다고 할 수 있는데 그럼에도 불구하고 결과는 유사하지 않다. 그러나 일관성을 띠지 않는다고 할 수는 없는데, 왜냐하면 본 연구가

단면 연구 디자인인 데에 비해 해당 연구는 환자-대조군 연구로 보정 변수가 적은 모델의 결과는 연구 대상의 구성에 따라 달라질 수 있기 때문이다.

본 연구는 다음과 같은 강점을 갖는다. 첫 번째로, 앞서 언급했듯이 본 연구는 휘발성 유기화합물과 부갑상선 호르몬 간의 관계를 첫 번째 역학 연구이며, 아직 관련된 동물연구나 세포 연구 또한 발표된 바 없다. 부갑상선 호르몬의 감소로 인해 칼슘 저하가 유지되면 경미한 증상으로는 감각 이상, 저림 등이 나타나지만 심할 경우 강직성 경련이나 의식 변화가 일어날 수 있다[4]. 무시할 수 없는 질환과 관련 있는 환경 물질을 구명한 데에 의의가 있다.

두 번째는 정상 범주 내에서의 휘발성 유기화합물 노출도 부갑상선 호르몬의 감소와 관련되어 있음을 밝힌 것이다. NHANES는 벤젠, 톨루엔, m-/p- 자일렌의 참조 범위의 상한 (upper limit)을 각각 0.48 ng/mL, 1.50 ng/mL, 0.78 ng/mL이라고 발표했다[79]. 이를 기준으로 하였을 때, 본 연구의 연구 대상에서 정상 범주에 속하는 사람의 분율은 벤젠은 96.85%, 톨루엔은 98.88%, m-/p- 자일렌은 99.02%다. 따라서 연구 대상의 대다수가 정상 수준으로 휘발성 유기화합물에 노출되고 있다고 할 수 있지만, 정상 범주 내의 노출이더라도 부갑상선 호르몬의 감소와 관련이 있을 수 있으며 이는 벤젠, 톨루엔, 자일렌의 노출 기준보다 낮은 수준의 노출도 정자 이상, 태아 성장 지연, 순환기계 질환, 호흡기계 질환 등의 건강 이상과 관련이 있다고 보고한 선행 연구와 일관된 결과를 보여주는 것이다[80]

본 연구에는 여러 제한점이 있다. 첫 번째, 미국 국민 건강 영양 조사는 단면연구이므로 본 연구에서 밝힌 상관관계가 인과관계를 의미하는 것은 아니다. 또한 인과관계가 성립한다고 하더라도 방향성을 보장할 수 없어 역의 인과관계 (reverse causality)가 성립할 수도 있다. 게다가 벤젠, 톨루엔, 자일렌은 반감기가 짧은 물질로 최근의 노출이 중점적으로 반영되며 최근 노출 여부로 보정을 했더라도 최근에 발생한 모든 노출에 관하여 물어보지 못했으므로 잔류 교란 (residual confounding)이 있을 수 있다. 또한, 만성 노출을 반영하는 지표가 아니므로 노출과 질병의 관계 (exposure-outcome continuum)를 알아보기에 적절한 노출 변수가 아닐 수 있다.

두 번째, 통계적 모델에 포함되지 못한 교란변수가 있을 수 있다. 부갑상선 기능 저하증의 가장 흔한 원인은 갑상선 제거술의 부작용으로 부갑상선이 함께 제거되는 것인데[81], 본 연구에 포함된 휘발성 유기화합물 중 벤젠과 톨루엔은 갑상선암과 관련성이 있다는 연구가 있다[33, 82]. 따라서 갑상선 제거술 여부 역시 교란변수로 사용되어야 하나 미국 국민 건강 영양 조사의 설문 문항에는 갑상선 제거술을 받았는지 묻는 문항이 없어 고려될 수 없었다. 또한, 마그네슘 저하증도 부갑상선 기능 저하증을 야기하는데[83], 미국 국민 건강 영양 조사에는 마그네슘 또한 조사하지 않아 모델에 포함될 수 없었다.

세 번째, 비타민 D와 칼슘이 비록 로그 변환은 되었지만, 로그 변환된 비타민 D와 칼슘을 통계 모델에 사용하는 것이 적절하지 않을 수 있다. 왜냐하면, 칼슘과 부갑상선 호르몬의 관계는 S자형 (sigmoid) 곡선

관계를 갖는데[84], 로그 변환된 보정변수가 선형성을 갖는다는 가정하에 통계 모델을 구축하게 되면 보정변수의 효과가 저평가되거나 과대평가되어 잔류 교란 (residual confounding)이나 과보정 (overadjustment)이 생길 수 있기 때문이다. 하지만 S자형 관계까지 고려하는 것은 본 연구의 목적과 배치된다. 만약 노출 변수의 값으로 결과 변수의 값을 잘 예측하고자 한다면 복잡한 통계 모델을 세우는 것이 도움이 되겠지만, 이러한 모델의 결과를 이용하여 명쾌한 해석을 하는 것은 어렵기 때문에[85, 86] 환경 물질 노출과 질병의 관계를 설명하고자 하는 것이 목적인 본 연구에서는 비교적 단순한 모델만 사용해도 충분하다.

네 번째, 외부 타당도가 떨어질 수 있다. <Table 4>, <Table 5>, <Table 6>에 제시된 연구 대상의 특성을 보면 여러 변수의 분포가 연구 대상과 연구 대상이 되지 못한 군 간에 차이가 나고 있다. 특히 나이와 음주 상태는 세 연구 대상 모두에서 차이가 나고 있다. 더군다나 벤젠이 노출 변수일 때 연구 대상에 흡연자가 41%를 차지하고 있는데 이는 연구 대상이 되지 못한 군의 흡연자 분율의 두 배가 넘는다. 이는 일반인구에서 벤젠이 주로 흡연을 통해 노출된다는 방증이 될 수 있고, 검출 한계 이상의 벤젠을 가진 사람만 연구 대상이 되는 연구 디자인에서 기인한 것으로 보이며, 어떤 특성을 더 많이 가진 사람이 연구 대상에 포함됨으로써 선택 바이어스가 발생했을 수 있다.

다섯 번째, 잔류 교란 (residual confounding)이 있을 수 있다. 흡연이 벤젠의 주요 노출 경로라고 할지라도 흡연으로 보정하면 내부 타당도가

유지될 수 있으나, 본 연구에서 흡연상태는 흡연자, 과거 흡연자, 비흡연자로만 나누었다. 흡연자들 간에도 흡연량, 흡연 기간의 차이가 존재할 수 있는데 이는 고려되지 않았으며 이는 잔류 교란을 초래할 수 있다. 그런데도 비흡연자를 대상으로 하는 민감도 분석은 시행하지 않았는데, 그 이유는 미국 국민 건강 영양 조사를 기반으로 한 연구에서는 흡연자에게서 부갑상선 호르몬이 낮았던 반면 [87], 미국에서 시행한 다른 단면 연구에서는 흡연자에서 부갑상선 호르몬이 더 높게 나타나는 등 [88] 흡연과 부갑상선 호르몬 간의 관계가 일관성 있게 보고되지 않기 때문이다.

결론

휘발성 유기화합물이 부갑상선 호르몬에 영향을 미치는 내분비계 교란 요인으로서 연구된 적은 없었다. 따라서 휘발성 유기화합물인 벤젠, 톨루엔, m-/p- 자일렌과 부갑상선 호르몬 간의 관련성에 대해 연구를 시행하였고, 세 가지 휘발성 유기화합물 모두 부갑상선 호르몬 감소와 관련이 있었다. 이 관련성은 남성, 신장 기능이 좋은 군에서 더 두드러지게 나타났다. 연구 대상 대부분의 휘발성 유기화합물 체내 농도가 참조 범위 내부에 있었다는 사실은 낮은 농도의 휘발성 유기화합물 노출도 부갑상선에 내분비계 교란 작용을 할 수 있음을 시사한다. 또한 휘발성 유기화합물 노출량이 많은 직군인 광산업, 제조업, 건설업, 운송업 근로자를 대상으로는 부갑상선 기능 저하증의 이론 발견과 위해도 관리를 위해 부갑상선 호르몬 검사가 필요함을 의미한다. 하지만 국민 건강 영양 조사 자료를 이용한 본 연구는 단면 연구이므로 관련성만 확인할 수 있을 뿐, 인과성에 대한 검증은 불가했다. 게다가 이 관련성에 대한 세포, 동물, 역학 연구가 부족하여 기전 또한 적절히 제시하지 못했다. 따라서 종단 연구와 같이 인과성을 확인할 수 있는 연구와 기전을 구명할 동물, 세포 연구가 더욱 활발히 시행되어야 한다.

참고 문헌

1. Powers, J., et al., Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. *J Bone Miner Res*, 2013. 28(12): p. 2570–6.
2. Bilezikian, J.P., et al., Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res*, 2011. 26(10): p. 2317–37.
3. Lehmann, J.B. and J.W. Leidy, Jr., A post-thyroidectomy convulsion: an unusual presentation of chronic hypoparathyroidism. *W V Med J*, 1994. 90(10): p. 420–1.
4. Jung, J.H., et al., Hypoparathyroidism after thyroidectomy and the effect of parathyroid autotransplantation. *Korean J Otorhinolaryngol–Head Neck Surg*, 2013. 56(1): p. 28–33.
5. Rubin MR, Bilezikian JP. Hypoparathyroidism: clinical features, skeletal microstructure and parathyroid hormone replacement. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010;54:220–226.
6. Sardella A, Bellone F, Morabito N, Minisola S, Basile G, Corica F, et al. The association between hypoparathyroidism and cognitive impairment: a systematic review. *J Endocrinol Invest* 2021;44:905–919.

7. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Postsurgical hypoparathyroidism—risk of fractures, psychiatric diseases, cancer, cataract, and infections. *J Bone Miner Res* 2014;29:2504–2510.
8. Wémeau, J.-L., Rare causes of acquired hypoparathyroidism, in *Hypoparathyroidism*. 2015, Springer. p. 271–278.
9. Engström, A., et al., Cadmium-induced bone effect is not mediated via low serum 1,25-dihydroxy vitamin D. *Environ Res*, 2009. 109(2): p. 188–92.
10. Akesson, A., et al., Cadmium-induced effects on bone in a population-based study of women. *Environ Health Perspect*, 2006. 114(6): p. 830–4.
11. Ibrahim, K.S., et al., Effect of Occupational Cadmium Exposure on Parathyroid Gland. *Open Access Maced J Med Sci*, 2016. 4(2): p. 302–6.
12. McDiarmid, M.A., et al., Longitudinal health surveillance in a cohort of Gulf War veterans 18 years after first exposure to depleted uranium. *J Toxicol Environ Health A*, 2011. 74(10): p. 678–91.
13. Thippeswamy, H.M., et al., The association of fluoride in drinking water with serum calcium, vitamin D and parathyroid hormone in pregnant women and newborn infants. *Eur J Clin Nutr*,

2021. 75(1): p. 151–159.

14. Ko, W.C., et al., Negative association between serum parathyroid hormone levels and urinary perchlorate, nitrate, and thiocyanate concentrations in U.S. adults: the National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006. *PLoS One*, 2014. 9(12): p. e115245.
15. Galloway, T.S., et al., PFOA and PFOS are associated with reduced expression of the parathyroid hormone 2 receptor (PTH2R) gene in women. *Chemosphere*, 2015. 120: p. 555–62.
16. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The Epidemiology of Nonsurgical Hypoparathyroidism in Denmark: A Nationwide Case Finding Study. *J Bone Miner Res* 2015;30:1738–1744.
17. Astor MC, Løvås K, Debowska A, Eriksen EF, Evang JA, Fossum C, et al. Epidemiology and Health–Related Quality of Life in Hypoparathyroidism in Norway. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3045–3053.
18. Vadiveloo T, Donnan PT, Leese GP. A Population–Based Study of the Epidemiology of Chronic Hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2018;33:478–485.
19. Kim, S.H., et al., Prevalence and complications of nonsurgical hypoparathyroidism in Korea: A nationwide cohort study. *PLoS One*,

2020. 15(5): p. e0232842.
20. Karpf, D., C. Catsburg, and A. Smith. Prevalence of hypoparathyroidism in the EU: A systematic review and meta-analysis. in *Endocrine Abstracts*. 2020. Bioscientifica.
21. De Sanctis V, Soliman A, Fiscina B. Hypoparathyroidism: from diagnosis to treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012;19:435–442.
22. Kim ES, Keating GM. Recombinant Human Parathyroid Hormone (1–84): A Review in Hypoparathyroidism. *Drugs* 2015;75:1293–1303.
23. Jung SY, Kim HY, Oh HJ, Choi E, Cho MS, Kim HS. Feasibility of autologous plasma gel for tonsil-derived stem cell therapeutics in hypoparathyroidism. *Sci Rep* 2018;8:11896.
24. Akyüz, İ., et al., An application of artificial neural networks for modeling formaldehyde emission based on process parameters in particleboard manufacturing process. *Clean Technologies and Environmental Policy*, 2017. 19(5): p. 1449–1458.
25. Hendryx, M. and J. Luo, Latent class analysis to model multiple chemical exposures among children. *Environmental research*, 2018. 160: p. 115–120.
26. Xiong, F., et al., Oxidative Stress and Genotoxicity of Long-Term Occupational Exposure to Low Levels of BTEX in Gas Station

- Workers. Int J Environ Res Public Health, 2016. 13(12).
27. 대한직업환경의학회, 직업환경의학. 2014, 서울, 대한민국: 계축문화사. p.622.
28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Center for Health Statistics (NCHS). National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006 Data Documentation, Codebook, and Frequencies. Hyattsville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention [cited 2022 May 26] Available from: https://www.cdc.gov/Nchs/Nhanes/2005-2006/VOCWB_D.htm
29. Kaufman, D.W., T.E. Anderson, and S. Issaragrisil, Risk factors for leukemia in Thailand. Ann Hematol, 2009. 88(11): p. 1079–88.
30. Linet, M.S., et al., A retrospective cohort study of cause-specific mortality and incidence of hematopoietic malignancies in Chinese benzene-exposed workers. Int J Cancer, 2015. 137(9): p. 2184–97.
31. Blanc-Lapierre, A., J.F. Sauvé, and M.E. Parent, Occupational exposure to benzene, toluene, xylene and styrene and risk of prostate cancer in a population-based study. Occup Environ Med, 2018. 75(8): p. 562–572.
32. Warden, H., et al., Associations between occupational exposure to benzene, toluene and xylene and risk of lung cancer in

- Montréal. Occup Environ Med, 2018. 75(10): p. 696–702.
33. Kim, S., et al., Toluene concentrations in the blood and risk of thyroid cancer among residents living near national industrial complexes in South Korea: A population-based cohort study. Environ Int, 2021. 146: p. 106304.
34. Bahadar, H., S. Mostafalou, and M. Abdollahi, Current understandings and perspectives on non-cancer health effects of benzene: a global concern. Toxicol Appl Pharmacol, 2014. 276(2): p. 83–94.
35. Eisenberg, D.P., Neurotoxicity and mechanism of toluene abuse. Einstein QJ Biol Med, 2003. 19: p. 150–159.
36. S, T.R. and N. Malathi, Health hazards of xylene: a literature review. J Clin Diagn Res, 2014. 8(2): p. 271–4.
37. Niaz, K., et al., A review of environmental and occupational exposure to xylene and its health concerns. Excli j, 2015. 14: p. 1167–86.
38. Uzma, N., et al., Impact of organic solvents and environmental pollutants on the physiological function in petrol filling workers. Int J Environ Res Public Health, 2008. 5(3): p. 139–46.
39. Svensson, B.G., et al., Hormone status in occupational toluene exposure. Am J Ind Med, 1992. 22(1): p. 99–107.
40. 선우영, 김조천, 이우근, 김유정, 마영일, 김수향, 김혜민,

남중식, 유준영, 장석진, 김재혁, 성하경, 정부전, 권혜정, 박강남,
손윤석, 심춘희, 반효진, 임이랑, 권진아, 김태은. 선진국의
휘발성유기화합물(VOC) 배출저감 사례분석을 통한 국내 적용방안 연구.
대한민국: 국립환경과학원, 2007 Contract No.: TRKO201200011504.

41. Lewis AC, Hopkins JR, Carslaw DC, Hamilton JF, Nelson BS,
Stewart G, et al. An increasing role for solvent emissions and
implications for future measurements of volatile organic compounds.

Philos Trans A Math Phys Eng Sci 2020;378:20190328.

42. Environmental Protection Department HK. Hong Kong Air
Pollutant Emission Inventory – Volatile Organic Compounds. 2019.

43. 휘발성유기화합물(VOCs) 배출량 [Internet]. 2022 [cited 21
JUN 2022]. Available from:
https://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=106&tblId=DT_106N_9_2300018&conn_path=I3.

44. Li M, Zhang Q, Zheng B, Tong D, Lei Y, Liu F, et al. Persistent
growth of anthropogenic non-methane volatile organic compound
(NMVOC) emissions in China during 1990–2017: drivers, speciation
and ozone formation potential. Atmospheric Chemistry and Physics
2019;19:8897–8913.

45. Li SM, Leithead A, Moussa SG, Liggio J, Moran MD, Wang D,
et al. Differences between measured and reported volatile organic
compound emissions from oil sands facilities in Alberta, Canada.

Proc Natl Acad Sci U S A 2017;114:E3756–e3765.

46. Shafer, T.J., et al., Perturbation of voltage-sensitive Ca²⁺ channel function by volatile organic solvents. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005. 315(3): p. 1109–18.
47. Tillar, R., T.J. Shafer, and J.J. Woodward, Toluene inhibits voltage-sensitive calcium channels expressed in pheochromocytoma cells. *Neurochem Int*, 2002. 41(6): p. 391–7.
48. Shafer, T., Xylene blocks voltage-gated calcium currents In pheochromocytoma cells. *Toxicologist*, 2005. 84: p. 316.
49. Carreón-Garcidueñas M, Godínez-Hernández D, Alvarado-Gómez N, Ortega-Varela L, Cervantes-Durán C, Gauthereau-Torres M. Participation of voltage-gated sodium and calcium channels in the acute cardiac effects of toluene. *Toxicology Mechanisms and Methods*. 2018;28(9):670–7.
50. Müller, M., et al., Activation of the receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone related protein induces apoptosis via the extrinsic and intrinsic signaling pathway. *Int J Mol Med*, 2009. 24(3): p. 373–80.
51. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Center for Health Statistics (NCHS). National Health and Nutrition Examination Laboratory Protocol. Hyattsville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and

Prevention. [cited 2022 May 26] Available from:
https://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/2005-2006/labmethods/pth_d_met_parathyroid_hormone.pdf

52. Levey, A.S., et al., A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med, 2009. 150(9): p. 604–12.

53. Zhou, J., et al., Plasma uric acid level indicates tubular interstitial lesions at early stage of IgA nephropathy. BMC Nephrol, 2014. 15: p. 11.

54. Brown EA, Shelley ML, Fisher JW. A pharmacokinetic study of occupational and environmental benzene exposure with regard to gender. Risk Anal 1998;18:205–213.

55. Emergency preparedness and response: Facts about benzene [Internet]. 2018. Available from:

<https://emergency.cdc.gov/agent/benzene/basics/facts.asp>.

56. Fay M, Risher J, Wilson JD. Toxicological profile for xylene. 2007

57. Onitsha Enebrayi, N., et al., EVALUATION OF THE EFFECT OF GASOLINE ON SERUM CALCIUM, MAGNESIUM AND PHOSPHORUS LEVEL IN PETROL STATION ATTENDANTS IN YENAGOA, NIGERIA. 2021.

58. EPA US. Volatile Organic Compounds' Impact on Indoor Air Quality. 2021.

59. Coppeta L, Papa F, Magrini A. Are Shiftwork and Indoor Work Related to D3 Vitamin Deficiency? A Systematic Review of Current Evidences. *J Environ Public Health* 2018;2018:8468742.
60. Lazuardi Faiz M, Abidin AU, Maziya FB. Exposure analysis of benzene in workplace control room A and B PT X. *Gac Sanit* 2021;35 Suppl 2:S340–s344.
61. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO Guidelines for Indoor Air Quality: Selected Pollutants. Geneva: World Health Organization
Copyright © 2010, World Health Organization.; 2010
62. McNally K, Sams C, Loizou GD, Jones K. Evidence for non-linear metabolism at low benzene exposures? A reanalysis of data. *Chem Biol Interact* 2017;278:256–268.
63. Ghosh S, Collier A, Clark D, Storey C, Malik I. Social deprivation and primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2010;16:982–985.
64. Dash S, Gupta S, Epari V, Patra PY. Association of Vitamin D Levels in Coal Miners: A Case–Control Study. *Indian J Community Med* 2020;45:181–183.
65. Chang WJ, Joe KT, Park HY, Jeong JD, Lee DH. The relationship of liver function tests to mixed exposure to lead and organic solvents. *Ann Occup Environ Med* 2013;25:5.

66. Schisterman EF, Cole SR, Platt RW. Overadjustment bias and unnecessary adjustment in epidemiologic studies. *Epidemiology* 2009;20:488–495.
67. Babić Leko, M., et al., Environmental Factors That Affect Parathyroid Hormone and Calcitonin Levels. *Int J Mol Sci*, 2021. 23(1).
68. Di Nisio, A., et al., Endocrine disruption of vitamin D activity by perfluoro-octanoic acid (PFOA). *Sci Rep*, 2020. 10(1): p. 16789.
69. Zeng, Q.B., et al., Arsenic may be involved in fluoride-induced bone toxicity through PTH/PKA/AP1 signaling pathway. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2014. 37(1): p. 228–33.
70. Koroglu, B.K., et al., Serum parathyroid hormone levels in chronic endemic fluorosis. *Biol Trace Elem Res*, 2011. 143(1): p. 79–86.
71. Wilbur, S.B., et al., Toxicological profile for benzene. 2007.
72. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), Managing Hazardous Material Incidents (MHMI). Vol. Volumes III. 2001, Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
73. National Institutes of Health, Health & Human Services Toluene. [cited 2022 May 26]; Available from: <https://webwiser.nlm.nih.gov/substance?substanceId=157&identifie>

r=Toluene&identifierType=name&menuItemID=62&catID=83.

74. Hoffman JB, Petriello MC, Hennig B. Impact of nutrition on pollutant toxicity: an update with new insights into epigenetic regulation. *Reviews on environmental health*. 2017;32(1–2):65–72.
75. Barouki R. Interaction between environmental pollutants and obesity. *Cahiers de Nutrition et de Dietetique*. 2013.
76. Yuen NK, Ananthakrishnan S, Campbell MJ. Hyperparathyroidism of renal disease. *The Permanente Journal*. 2016;20(3).
77. Zhao P, Cheng YH, Lin CC, Cheng YL. Effect of resin content and substrate on the emission of BTEX and carbonyls from low-VOC water-based wall paint. *Environ Sci Pollut Res Int* 2016;23:3799–3808.
78. Shin J-h, Kwon S-m, Kim H-s, Roh B-S, Kim K-r, Eo S-m, et al. VOC Emission Characteristics of Dry Cleaned Wool Scarfs through Small Chamber Test. *Journal of Environmental Health Sciences* 2017;43:95–102.
79. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Center for Health Statistics (NCHS). National Health and Nutrition Examination Survey Laboratory Protocol. Hyattsville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, [cited 2022 May 26] Available from:

https://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/2003-2004/labmethods/l04voc_c_met_blood.pdf

80. Bolden, A.L., C.F. Kwiatkowski, and T. Colborn, New Look at BTEX: Are Ambient Levels a Problem? *Environ Sci Technol*, 2015. 49(9): p. 5261–76.
81. Abate, E.G. and B.L. Clarke, Review of Hypoparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2016. 7: p. 172.
82. Wong, E.Y., et al., Reproductive history, occupational exposures, and thyroid cancer risk among women textile workers in Shanghai, China. *Int Arch Occup Environ Health*, 2006. 79(3): p. 251–8.
83. Hakami, Y. and A. Khan, Hypoparathyroidism. *Parathyroid Disorders*, 2019. 51: p. 109–126.
84. Yano, S. and E.M. Brown, The calcium sensing receptor, in *Molecular biology of the parathyroid*. 2005, Springer. p. 44–56.
85. Szklo, M. and F.J. Nieto, *Epidemiology: Beyond the Basics*. 4th Edition ed. 2019: Jones & Bartlett Publishers.
86. Kleinbaum, D.G. and M. Klein, *Logistic regression*. 2010: Springer.
87. Paik, J.M., W.R. Farwell, and E.N. Taylor, Demographic, dietary, and serum factors and parathyroid hormone in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoporos Int*, 2012.

23(6): p. 1727–36.

88. Rapuri, P.B., et al., Smoking and bone metabolism in elderly women. *Bone*, 2000. 27(3): p. 429–36.

Abstract

Association between volatile organic compounds and parathyroid gland

Dongui Hong

Department of Preventive Medicine
Seoul National University College of Medicine

Introduction: Volatile organic compounds (VOCs) refer to various carbon-based chemicals with high vapor pressure. Exposure to VOCs occurs through breathing fumes from paint, insecticide, cosmetics, and so on. Although it has been documented that VOCs might cause a lot of harmful effects on human health, there were only a few reports regarding VOCs as an endocrine disruptor. Though a few studies reported the effects of VOCs on calcium concentration, no study reported whether VOCs might affect parathyroid hormone, which is the primary regulator of calcium. Thus, we investigated the association between VOCs and parathyroid hormone.

Methods: Among VOCs measured in serum, benzene, toluene, and m-/p- xylene were selected as exposure variables. The outcome variable was serum parathyroid hormone. Data were derived from the National Health And Nutrition Examination Survey 2003–2004 and 2005–2006. The numbers of study populations for the three

VOCs, namely benzene, toluene, and m-/p- xylene, were 1,734, 2,976, and 3,104, respectively. Linear and logistic regressions were conducted to assess the association between the VOCs and parathyroid hormone after adjusting for gender, age, race/ethnicity, body mass index, alcohol consumption status, smoking status, annual family income, physical activity, serum vitamin D, and serum calcium. Stratified analyses were also done according to gender, body mass index, and kidney function.

Results: After controlling for the covariates, results of linear regression revealed negative associations between the log-transformed VOCs and log-transformed parathyroid hormone which were statistically significant, where beta±standard error for benzene, toluene, and m-/p- xylene were -0.072 ± 0.011 ($p < .0001$), -0.022 ± 0.010 ($p = 0.0359$), -0.035 ± 0.014 ($p = 0.0159$), respectively. However, logistic regression showed that only benzene was significantly associated with hypoparathyroidism (odds ratio: 1.364, 95% CI: 1.065–1.747); the results of others were not statistically significant. When the regressions were conducted in the same manner except for the stratification, most of the significance remained unchanged for male and participants with good kidney function.

Conclusion: The levels of benzene, toluene, and m-/p- xylene were negatively associated with the level of parathyroid hormone and the significance was prominent in male and participants with good kidney function. Also, for most of the study populations, as the serum concentrations of VOCs were in the reference range, this

study suggests that exposure to VOCs might be harmful to parathyroid gland even if the exposure was below the exposure limit.

Keywords: Volatile organic compounds, Parathyroid glands, Parathyroid hormone, Benzene, Toluene, Xylene, Endocrine disruptors

Student Number: 2020–20367