

한국 성인의 비스페놀 A 노출과 비만과의 관련성 연구: 제2기 국민환경보건기초조사(2012-2014)

황문영 · 이영미 · 정순원 · 홍수연 · 유지영 · 박충희[†]
국립환경과학원, 환경건강연구부

Relationship between Bisphenol A Exposure and Obesity in Korean Adults from the Second Stage of KoNEHS (2012-2014)

Moon-Young Hwang, Young-Mee Lee, Soon-Won Jung, Soo-Yeon Hong,
Ji-Yong You, and Choong-Hee Park[†]

Environmental Health Research Division, National Institute of Environmental Research

ABSTRACT

Objectives: Bisphenol A (BPA) has been extensively used in a variety of consumer products, resulting in widespread non-occupational human exposure. It is often detected in the human body. Studies have reported many health effects associated with endocrine and metabolic disruptions, including obesity, diabetes, hypertension, and cardiovascular diseases. This study was performed to explain the relationship between BPA exposure and obesity in the Korean adult population.

Methods: The second stage of the Korean National Environmental Health Survey (KoNHES) was conducted from 2012 to 2014 with 6,478 persons participating. Using the results of the survey, we analyzed the exposure levels for BPA and the influence on obesity of BPA.

Results: In model 1, the volume-based measure concentration of BPA, total, female and the 30s to 60s age group were positively related with BMI. In model 2, creatinine adjusted as a covariate and positive associations for BPA with BMI were observed in the female group and was marginally significantly associated in low body weight group. In model 3, creatinine adjusted (g/g-creatinine), BPA exposure, and BMI were positively related with sex, in females, and there was a marginally significant association with the low body weight group in the BMI categories. BMI was significantly associated with BPA in the female group in all three models.

Conclusion: This study added further evidence that exposure to EDCs, include bisphenol A, is related with obesity among the general population. Given the environmental health concerns over BPA, it is necessary to develop comprehensive measures to reduce BPA exposure.

Keywords: Biomonitoring, Bisphenol A, Obesity, BMI, KoNEHS

I. 서 론

1980년대 이후 미국에서는 비만과 당뇨가 급속하게 증가하고 있으며,¹⁾ 청소년기 비만아동의 80% 이상이 성인이 되어서도 계속 비만으로 남는다는 보고

가 있다.²⁾ 또한, 비만은 당뇨, 고혈압, 비알콜성 지방간 등 건강문제와 관련이 있어 현대사회의 주요 환경보건문제로 대두하고 있다. 비만의 증가는 당뇨, 지방 간 및 심혈관질환의 발병위험도를 높이는 고혈압을 포함한 대사증후군의 각 요소의 증가와 관

[†]**Corresponding author:** Environmental Health Research Division, National Institute of Environmental Research, Hwankyung-ro 42, Seo-gu, Incheon, 22689, Republic of Korea, Tel: +82-32-560-7126, E-mail: whoispch@gmail.com
Received: 18 July 2018, Revised: 29 July 2018, Accepted: 09 August 2018

련이 있다.³⁾

비만은 일차적으로 유전, 사회경제적 지위, 스트레스 및 우울증과 같은 심리적 요인 및 환경요인이 복합적으로 작용한 것이나,⁴⁾ 최근에는 비스페놀 A와 같은 내분비계 장애 추정물질(endocrine disrupting chemicals; EDCs) 등도 비만의 원인 중 하나라는 연구결과가 지속적으로 나오고 있다.^{5,6,7)} 내분비계 장애 추정물질(EDCs)의 노출은 많은 실험연구에서 내분비계 장애, 생식 및 발달과정에 영향을 주는 것으로 알려져 있다.^{8,9,10)} 내분비계의 일종인 갑상선호르몬의 변화가 성인의 비만, 인슐린저항성 및 당뇨와도 관련이 있다고 보고가 있으며,^{6,11,12)} 최근에 세계적인 비만의 증가에 따라 프탈레이트와 비스페놀 A의 노출과 내분비계 장애와의 관련성이 환경보건학적 관심을 받고 있으며, 비스페놀 A를 포함하는 내분비계 장애추정물질의 관리를 위한 노력도 지속되고 있다.¹³⁾

사람을 대상으로 EDCs의 노출과 비만과의 관련성을 분석한 연구는 매우 드물며, 특히 인구집단을 대상으로 한 연구는 거의 없는 실정이다. 인간 대상 연구에서 BPA는 당뇨병과 간 기능 이상, 비만을 포함하는 대사증후군과의 관련성을 보고하였으며,^{11,12)} 비만, 반복유산 및 불임 등과 관련이 있으며, CVDs, 당뇨 및 간 효소의 이상과 관련을 보고하였다.^{12,14)} 중국의 8-15세 사이의 어린이를 대상으로 한 연구에서 BPA농도와 BMI사이의 유의한 상관성이 있음을 보고하였다.¹⁵⁾ 또한, 비만의 기전 중 하나인 인체 내 호르몬과의 관련성 연구도 보고되었다.^{16,17,18,19)}

본 연구는 2012년에서 2014년까지 진행된 제2기 국민환경보건기초조사의 한국의 성인 인구집단을 대상으로 비스페놀 A의 노출수준과 비만의 지표인 BMI와의 연관성을 확인하고자 한다.

II. 연구방법

1. 연구설계

제2기 국민환경보건기초조사는 우리나라 국민을 대표할 수 있는 바이오모니터링 프로그램으로, 체내 환경오염물질의 노출수준을 조사하기 위하여 2012년부터 2014년까지 진행되었다. 대상 인구는 2010년 기준으로 집단생활을 하는 인구를 제외한 총인구를 대상으로 하였고, 전국대표 추정치를 구하기 위

하여 기존의 바이오모니터링 결과를 바탕으로 6,000명을 연구대상 인구수로 결정하였다. 표본설계는 행정구역과 해안층으로 1차 층화를 하였고, 사회·경제수준에 따라 2차 층화를 하였으며, 전국 42개 대기중금속 측정망 설치지역을 지정조사구로 선정하여 총 62개의 층으로 구분하였으며, 지역별 배분은 인구제곱근비례 방식을 적용하였다. 최종적으로 일반조사구 358개와 지정조사구 42개를 포함하여 400개의 표본조사구를 선정하였다. 연도별로 2012년부터 2014년까지, 매년 2,000명씩, 3년간 총 6,000명을 모집하였다.²⁰⁾

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 21종을 분석하였다. BMI는 현지조사에서 숙련된 조사원이 측정된 몸무게(kg)를 신장(m)의 제곱으로 나누어 계산하였다.

2. 기기분석 및 정도관리

현지조사에서 채취된 혈액 및 요 시료는 당일 배송을 원칙으로 냉장보관 온도를 유지하여 분취기관으로 이송하였고, 생체시료 분석항목별 표준분취지침에 따른 조건 하에서 24시간 이내에 분취하여 냉동보관 하였다. 시료의 채취와 분석은 국립환경과학원에서 확정된 표준절차에 따랐으며, 요 중 비스페놀 A는 HPLC-MS/MS를 이용하여 진행하였다.^{21,22)}

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

3. 통계분석

본 연구는 2단계 층화 계통추출방법으로 설계되어, 추출 및 미응답 확률의 차이와 2010년 인구주택 총조사의 사후 층화를 보정하기 위하여 설계 가중치를 이용하였다. 조사된 표본의 가중치는 설계가중치, 무응답조정 및 모집단 추계인구조정을 위한 사후층화를 반영하도록 산정되었다. 통계분석은 다단계층 표

본설계 뿐만 아니라 인구가중치를 조정하기 위하여 표본 설계를 반영한 SAS 분석법(PROC SURVEYMEANS, PROC SURVEYFREQ, and PROC SURVEYREG)을 사용하였다. 측정값이 정규분포를 하지 않는 경우에는 로그변환을 하였고, 검출한계 미만의 값은 MDL의 1/2 또는 $1/\sqrt{2}$ 로 대체하였다.

요 시료를 채취하지 못하였거나 설문조사에서 고지혈증 또는 콜레스테롤 관련 약을 복용한다고 응답한 참여자 298명과 신장과 몸무게 자료가 없는 사람을 제외하고 총 6,123명을 분석대상자로 하였다.

빈도표는 전체 표본의 인구학적 및 사회경제학적 변수에 따른 특성을 보여주기 위하여 작성하였다. 체질량지수는 표본설계 기반 기하평균과 95% 신뢰구간을 산출하였다. 비스페놀 A 노출수준과 BMI값과의 상관성 평가를 위하여 표본설계를 반영하여 분석하였다. 모델에는 비스페놀 A를 독립변수로 공변량으로는 성, 연령, 가구 월 소득, 흡연상태를 포함하였다. 가구 월 소득은 2013년 통계청의 가구 월 소득 분위수를 참조하여 구분하였다.

비스페놀 A의 인체부하량(Body-Burden)을 고려하여 요 중 비스페놀 A는 측정값을 이용하여 모델 1을 구성하였다. 소변에 의한 희석효과를 보정하기 위하여 농도변이가 다양한 인구집단에 대한 보정방법으로, 그리고 BMI (또는 체중)가 크레아티닌의 예측자(predictor)일 가능성이 있어 BPA와 BMI의 상관성에 영향을 미칠 수 있으므로 이를 보완하기 위하여 요 중 크레아티닌 농도를 독립변수로 추가하는 방식으로 모델 2를 구성하였다.²³⁾ 모델 3은 소변의 희석효과를 반영하기 위한 방법 중 하나인 요 중 비스페놀 A 농도를 요 중 크레아티닌 농도로 나눈 값을 이용하였다. 요 중 크레아티닌 농도값에 따라 분석 대상에서 제외하지는 않았다. 통계분석은 SAS 소프트웨어 9.4버전을 사용하였다

III. 연구 결과

본 연구의 참여자는 19세 이상 성인 6,478명이며 응답율은 62.1%이다. 참여자 6,478명 중 비스페놀 A 결측치와 고지혈증 및 콜레스테롤 관련 약을 복용하는 사람을 제외하고, 분석에 사용한 대상자는 총 6,123명 이었다(Table 1). 조사 대상자의 BMI 평균은 24.1이었으며, 정상 또는 저체중인 사람이 41%,

과체중인 사람이 23%, 비만으로 분류된 대상자는 36%이었다.

조사대상자의 요 중에서 측정된 비스페놀 A농도와 몸무게 당 하루에 배출된 비스페놀 A는 표 2에 나타내었다. 요 중 비스페놀 A의 농도는 1.102 µg/L 이었으며, 남성이 1.142 µg/L로 여성의 1.063 µg/L보다 높은 수준이었다. 연령대별로 20대에서 가장 높은 1.295 µg/L 수준을 보였으며 연령이 증가함에 따라 감소하여 70세 이상 연령대에서는 0.718 µg/L로 가장 낮았다. BMI그룹에 따라서, 정상그룹이 1.009 µg/L로 가장 낮았고 저체중 그룹에서 1.358 µg/L로 가장 높게 나타났다. 가구 월 소득에 따른 노출수준은 소득수준이 낮은 그룹이 0.900 µg/L로 가장 낮았고, 소득이 가장 높은 그룹이 1.196 µg/L로 가장 높은 수준으로 나타났다. 흡연여부에 따라서, 흡연을 하지 않은 그룹이 1.090 µg/L로 가장 낮았고 현재 흡연 그룹이 1.122 µg/L로 가장 높은 수준이었다.

요 중 측정농도를 크레아티닌으로 보정한 농도는 1.196 µg/g-creatinine이었으며, 남성이 1.272 µg/g-creatinine으로 여성의 1.760 µg/g-creatinine보다 낮았다. 이는 여성의 요 중 크레아티닌 산술평균이 0.76 g/L로 남성의 1.09 g/L보다 낮아서 보정과정에서 측정농도와는 반대의 경향을 나타낸 것으로 판단된다. 성별 이외에 연령, BMI그룹, 월 가구소득 및 흡연여부에 따른 크레아티닌 보정 농도는 측정농도와 같은 경향을 보였다. 한편 크레아티닌 농도는 전체대상자의 산술평균이 0.92 g/L이었으며, 여성이 남성보다 낮았다. 연령대에 따라서 20대 그룹이 1.13 g/L로 가장 높게 나타났으며 연령이 증가할수록 감소하여 70대 이상 그룹에서는 0.72 g/L로 가장 낮았다. BMI 그룹별로, 정상체중 그룹, 과체중 그룹, 비만 그룹 순으로 높았으나, 저체중 그룹이 0.96 g/L로 가장 높았다. 가구 월 소득의 경우, 소득이 가장 낮은 그룹에서 요 중 크레아티닌 농도도 가장 낮았으며, 소득이 증가함에 따라 크레아티닌 농도도 증가하는 경향을 보였다. 흡연의 경우, 비 흡연 그룹이 가장 낮았고 과거흡연, 현재 흡연그룹 순으로 요 중 크레아티닌 농도가 높게 나타났다.

비스페놀 A 농도와 BMI의 상관성분석 결과는 표 3에 나타내었다. 비스페놀 A 측정농도로 분석한 모델 1에서는 전체 대상자에서 비스페놀 A가 증가할수록 BMI도 유의하게 증가(0.178: 0.075~0.282,

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

Group	Total	Male	Female	p-Value
All	6123 (100)	2661 (49.9)	3452 (50.1)	
Age				0.0005
20-29	535 (18.5)	263 (9.6)	272 (8.9)	
30-39	1047 (20.6)	430 (10.5)	617 (10.1)	
40-49	1209 (22.0)	493 (11.0)	716 (11.0)	
50-59	1351 (19.0)	553 (9.7)	798 (9.3)	
60-69	1187 (10.2)	557 (5.2)	630 (5.0)	
>=70	794 (9.7)	365 (3.9)	429 (5.8)	
BMI category				<.0001
Low weight	157 (3.3)	49 (0.86)	108 (2.41)	
Normal	2147 (37.7)	802 (15.4)	1345 (22.3)	
Over	1505 (22.9)	710 (12.5)	795 (10.4)	
Obesity	2314 (36.1)	1100 (21.1)	1214 (15.0)	
Monthly Household Income (US\$/month)				<.0001
Low (<1,330)	1653 (18.8)	675 (8.26)	978 (10.6)	
MidLow (1,330~2,580)	1523 (23.5)	682 (11.7)	841 (11.8)	
MidHigh (2,580~3,560)	1046 (20.0)	466 (10.4)	580 (9.56)	
High (≥3,560)	1897 (37.8)	837 (19.5)	1060 (18.2)	
Smoking status				<.0001
Never	3997 (62.3)	733 (15.4)	3264 (47.0)	
Former	1007 (15.7)	943 (14.5)	64 (1.19)	
Current	1119 (21.9)	95 (20.0)	134 (1.96)	

p=0.0008)하는 것을 확인하였다. 성별로 구분하였을 때, 남성에서는 유의하지 않았으나 여성에서는 통계적으로 유의(0.277: 0.148~0.406, p<0.0001)하게 나타났다. 연령대별로 구분하였을 때에서 20대와 70대 이상 그룹을 제외한 모든 연령그룹에서 유의하게 증가하는 것으로 나타났다. 또한 비스페놀 A에 의한 영향의 크기는 30대 연령그룹($\beta=0.239$)에서 가장 크게 나타났으며 연령대가 증가할수록 작게 나타났다. BMI 그룹으로 구분한 분석결과에서는 정상그룹에서 경계수준(0.054: -0.003-0.110, p=0.0637)의 유의성을 확인하였다.

요 중 크레아티닌을 공변량으로 포함한 모델 2에서는 여성그룹(0.235: 0.087~0.384, p=0.0020)에서만 통계적으로 유의하게 증가하였으며, 저체중 그룹에서 경계수준(0.083: -0.006-0.173, p=0.0688)의 유의성을 나타내었다. 다른 조건에서는 유의성을 확인하지 못하였다.

비스페놀 A 농도를 크레아티닌으로 나누어 보정

한 모델 3에서는 크레아티닌을 공변량으로 포함한 모델 2과 비슷하게 여성그룹(0.231: 0.083~0.379, p=0.0023)에서 통계적으로 유의하게 증가하였으며, 저체중 그룹에서 경계수준(0.084: -0.003-0.172, p=0.0584)의 유의성을 나타내었다.

IV. 고 찰

본 연구에서는 BPA의 노출과 BMI의 증가와 관련성이 있다는 것을 확인하였다. BPA 농도를 3가지 모델로 분석한 결과, 3가지 모델 모두 여성그룹에서 BPA의 증가와 BMI 증가 사이에 유의한 관련성이 있음을 확인하였다. 측정농도로 분석한 모델 1에서는 전체 대상자 및 대부분의 연령그룹에서 유의하였으며, 정상체중 그룹에서 경계수준의 유의성을 보였다. 소변의 희석효과를 보정한 모델 2와 모델 3은 여성에서 유의한 상관성을, 저체중 그룹에서 경계수준의 유의한 결과를 나타내어 비슷한 경향을 보였다.

Table 2. Geometric mean (95% CI) of measured and creatinine adjusted BPA concentrations and arithmetic mean of BMI and urinary creatinine in Korean Adult Population

Group	Measured Conc. ($\mu\text{g/L}$)	Creatinine-adjusted Conc. ($\mu\text{g/g-crea}$)	BMI	Creatinine (g/L)
All	1.102 (0.999-1.215)	1.496 (1.419-1.577)	24.1 (23.9-24.2)	0.92 (0.90-0.94)
Sex				
Male	1.142 (1.021-1.278)	1.272 (1.194-1.354)	24.7 (24.5-24.8)	1.09 (1.05-1.18)
Female	1.063 (0.949-1.190)	1.760 (1.660-1.866)	23.5 (23.3-23.7)	0.76 (0.73-0.78)
Age				
20-29	1.295 (1.045-1.604)	1.479 (1.321-1.655)	23.0 (22.6-23.5)	1.13 (1.06-1.20)
30-39	1.205 (1.009-1.439)	1.488 (1.357-1.632)	24.1 (23.8-24.3)	1.00 (0.95-1.06)
40-49	1.160 (0.984-1.369)	1.569 (1.432-1.720)	24.2 (24.0-24.4)	0.90 (0.86-0.95)
50-59	1.100 (0.945-1.281)	1.615 (1.477-1.765)	24.5 (24.3-24.7)	0.82 (0.79-0.86)
60-69	0.908 (0.779-1.058)	1.427 (0.313-1.552)	24.6 (24.4-24.8)	0.78 (0.74-0.81)
70대 이상	0.718 (0.611-0.842)	1.247 (1.143-0.360)	24.4 (24.2-24.7)	0.72 (0.68-0.76)
BMI category				
Low weight	1.358 (1.037-1.779)	1.682 (1.298-2.180)	17.8 (17.7-17.9)	0.96 (0.86-1.07)
Normal	1.009 (0.929-1.097)	1.456 (1.357-1.562)	21.2 (21.1-21.3)	0.88 (0.84-0.92)
Over	1.105 (0.950-1.286)	1.550 (1.432-1.679)	24.0 (24.0-24.0)	0.89 (0.85-0.93)
Obesity	1.183 (1.041-1.344)	1.489 (1.383-1.603)	27.7 (27.6-27.9)	0.98 (0.94-1.01)
Monthly Household Income				
Low	0.900 (0.768-1.055)	1.394 (1.283-1.515)	24.5 (24.3-24.8)	0.82 (0.77-0.87)
MidLow	1.121 (0.966-1.301)	1.467 (1.351-1.594)	24.2 (24.0-24.5)	0.94 (0.90-0.99)
MidHigh	1.108 (0.924-1.329)	1.509 (1.360-1.674)	23.9 (23.6-24.2)	0.92 (0.87-0.97)
High	1.196 (1.040-1.377)	1.557 (1.440-1.683)	23.8 (23.6-24.1)	0.96 (0.92-1.00)
Smoking status				
Never	1.090 (0.973-1.222)	1.631 (1.534-1.733)	23.7 (23.6-23.9)	0.84 (0.82-0.87)
Former	1.120 (0.952-1.318)	1.328 (1.212-1.456)	24.6 (24.4-24.9)	1.02 (0.97-1.08)
Current	1.122 (0.968-1.300)	1.276 (1.170-1.391)	24.6 (24.4-24.9)	1.07 (1.02-1.11)

일반인구 집단을 대상으로 비스페놀 A와 같은 내분비계 영향 추정물질의 노출과 비만과의 관련성에 대한 연구는 매우 드물다. 미국 NHANES 2003-2004년도와 2005-2006년도 데이터를 이용한 연구와 NHANES 2003-2008년도 데이터를 이용한 어린이와 청소년 연구에서 일부 유의한 결과를 제시한 연구만이 있다.^{5,24,25,26,27} 또한, 전체 인구집단이 아닌 어린이를 대상으로 한 일부의 연구가 있다.²⁸

NHANES 2003-2006년도 18세에서 74세의 참여자 2,747명을 대상으로 한 연구에서, BMI 25 미만인 그룹과 BMI가 25 이상 30 미만인 그룹에서는 크레아티닌 보정 BPA 농도 1분위수 대비 BPA 2분위수 농도그룹에서 교차비(odd ratio (OR)=1.72: 1.27-

2.34)가 통계적으로 유의하게 높았으며, BMI 30 이상인 그룹에서는 BPA농도 1분위에 비하여 2, 3, 4분위 모두 통계적으로 유의하게 odd ratio가 각각 1.96, 1.69, 1.85로 높아짐을 확인하였다.²⁵ NHANES 2003-2008년도 20세 이상 참여자 3,967명을 대상으로 한 연구에서, BMI 30 이상의 비만그룹에서 대상자 전체 및 남성, 여성 모두에서 요 중 BPA 측정농도 분위수가 증가할수록 비만과의 odd ratio가 증가하는 것을 확인하였다.²⁶

중국의 40세 이상 성인 3,390명을 대상으로 한 연구에서 요 중 BPA 측정농도가 가장 높은 분위 그룹에서 BMI 28이상 비만의 교차비(OR=1.50, 95%CI=1.15-1.97)가 유의하게 높았으며, BMI가 24 미만인

Table 3. Association between ln transformed Bisphenol A and Body Mass Index among Korean adult population

Group	MODEL 1	MODEL 2	MODEL 3
All	0.178 (0.075-0.282) p=0.0008	0.100 (-0.022-0.223) p=0.1076	0.092 (-0.031-0.215) p=0.1413
Sex			
Male	0.089 (-0.046-0.224) p=0.1954	-0.011 (-0.162-0.139) p=0.8833	-0.023 (-0.175-0.129) p=0.7674
Female	0.277 (0.148-0.406) <0.0001	0.235 (0.087-0.384) p=0.0020	0.231 (0.083-0.379) p=0.0023
Age			
20-29	0.119 (-0.207-0.444) p=0.4736	0.098 (-0.277-0.475) p=0.6056	0.092 (-0.282-0.467) p=0.6288
30-39	0.239 (0.114-0.473) p=0.0461	0.218 (-0.064-0.499) p=0.1299	0.215 (-0.068-0.497) p=0.1360
40-49	0.201 (0.015-0.386) p=0.0343	0.016 (-0.181-0.212) p=0.8766	0.005 (-0.192-0.201) p=0.9611
50-59	0.155 (0.008-0.302) p=0.0390	0.093 (-0.083-0.269) p=0.2983	0.087 (-0.090-0.263) p=0.3356
60-69	0.156 (0.107-0.301) p=0.0354	-0.004 (-0.186-0.178) p=0.9642	-0.012 (-0.197-0.174) p=0.9014
70대 이상	0.079 (-0.147-0.306) p=0.4915	-0.028 (-0.268-0.212) p=0.8183	-0.049 (-0.285-0.187) p=0.6826
BMI category			
Low weight	0.071 (-0.016-0.157) p=0.1098	0.083 (-0.006-0.173) p=0.0688	0.084 (-0.003-0.172) p=0.0584
Normal	0.054 (-0.003-0.110) p=0.0637	-0.005 (-0.064-0.054) p=0.8651	-0.010 (-0.070-0.049) p=0.7331
Over	0.019 (-0.010-0.048) p=0.1949	0.003 (-0.032-0.039) p=0.8562	0.004 (-0.032-0.040) p=0.8293
Obesity	0.032 (-0.078-0.143) p=0.5672	-0.001 (-0.121-0.119) p=0.9917	-0.006 (-0.125-0.113) p=0.9239

¹⁾Independent variable: BPA (µg/L), Covariates: age, sex, monthly household income, smoking status

²⁾Independent variable: BPA (µg/L), Covariates: age, sex, monthly household income, smoking status, urinary creatinine

³⁾Independent variable: BPA (g/g-creatinine), covariates: age, sex, monthly household income, smoking status

그룹에서 BPA의 농도가 높은 분위집단의 인슐린 저항성 교차비가 1.94로 유의하게 높았다.²⁸⁾ 또한, 중국의 어린이를 대상으로 한 연구결과는 어린이와 청소년이 대상이어서 연령대에 차이는 있으나 전체 대상자 및 여성에서 비중으로 보정한 요 중 BPA 측정 농도가 BMI와 양의 상관성이 있다고 보고하고 있어, 본 연구결과와의 방향성은 일치하는 것을 알 수 있다.²⁹⁾

EDCs가 비만을 유발하는 기전은 몇 가지가 제안되었다. EDCs의 노출이 지방세포생성(adipogenesis) 및 지질대사(lipid metabolism)와 관련이 있는 peroxisome proliferator activated receptor (PPARs)

에 결합하여 체중항상성(weight homeostasis)을 교란시키며,^{30,31)} 체내 지방의 생성과 분포에 영향을 미치는 성호르몬과 관련성이 있으며,³²⁾ 기초대사(basal metabolism)유지에 중요한 역할을 하는 갑상샘 기능(thyroid function)을 교란시키는 것으로 알려져 있다.³³⁾ 비스페놀 A 및 프탈레이트를 포함하는 EDCs는 세포의 에스트로젠 수용체(estrogen receptors, ERs), 그루코티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR) 등과 같은 아릴탄화수소 수용체(aryl hydrocarbon receptor, AhR), 다양한 핵 수용체(nuclear receptor, NR)와 반응하여 갑상샘 호르몬(thyroid hormone), 지

지방대사(adipogenesis) 및 인슐린 농도(insulin level) 등 내분비계에 영향을 준다고 알려져 있다.⁸⁾ BPA를 포함하는 EDCs는 지방세포(adipocytes)의 호르몬에 영향을 미치고, 지방조직(adipose tissue)의 분화에 영향을 미치는 등 에너지대사에 영향을 미치며, 사람의 지방조직에서 아디포킨(adipokine)의 방출에 영향을 미치는 것을 확인하였다.³⁴⁾ NHANES 2003-2008년의 조사결과를 분석한 연구에서, BPA는 체내 지방과 관련이 있는 대사증후군과 상관성을 보고하고 있다.³⁵⁾

본 연구에서는 비스페놀 A 농도와 BMI와의 상관성은 연령 및 성별에 따라, 특히 여성그룹에서 차이가 나타나고 있다. 이전의 연구에서도 성, 연령에 따른 차이와 다양한 생체 조직에서의 노출특성을 보고하고 있다.^{5,9,25)} 이러한 차이는 성호르몬이 성별에 따른 지방대사의 차이와 지방이 축적되는 부위에 영향을 미치며,³⁶⁾ BPA를 포함하는 EDCs가 남성호르몬에 길항적으로 작용(anti-androgenic)하여, 테스토스테론(testosterone) 수준을 변화시켜 지방대사에 영향을 주는 것으로 판단할 수 있다.³⁷⁾ 따라서 본 연구에서 관찰된, 성별에 따른 BMI와 관련된 영향의 차이는 기존의 연구결과와 일치하고 있다. 성호르몬과 관련한 연구에서, 높은 수준의 테스토스테론 농도는 남성의 허리둘레의 감소, 심혈관질환 프로파일과 관련이 있었으며, 안드로젠의 농도(androgen levels)가 높은 여성은 높은 BMI, 대사증후군 발병위험 등과 관련을 보고하고 있다.³⁸⁾

BPA노출과 내분비계의 하나인 갑상샘 호르몬과 상관성이 있다는 몇몇 연구가 진행되었다. NHANES 2007-2008년 성인과 청소년을 대상으로 한 연구에서 어른에서 BPA농도가 총 T4호르몬 농도의 저하와의 경계수준의 유의성을 확인하였으며,¹⁸⁾ 임신한 여성을 476명을 대상으로 한 CHAMACOS study에서 BPA가 총 T4호르몬의 농도저하와 관련이 있음을 확인하였다.¹⁶⁾ 미국의 불임클리닉을 방문한 성인 167명의 남성을 대상으로 한 연구에서 BPA농도와 TSH 호르몬의 증가와 통계적 유의성을 확인하였다.¹⁷⁾ 또한, 갑상선 호르몬의 감소는 갑상선 기능이상 증상이 있는 사람을 제외하였을 때, BMI의 유의한 증가를 확인한 연구에 의하여 뒷받침이 된다.³¹⁾ 프탈레이트, PBDEs, 비스페놀 A를 포함하는 많은 내분비계장애 추정물질은 갑상선 기능이상 물질로 의심

되고 있으며, 체내 갑상선 호르몬 수준을 감소키는 것으로 알려져 있다.³⁹⁾ 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.²⁰⁾

EDCs의 기전인 남성호르몬 길항적 작용(anti-androgenic effect)과 호르몬 분포의 이상은 체내지방의 대사와 분포에 영향을 미치고 있어, 성과 연령 등 인구학적 특성에 의하여 분석결과에 차이가 나타나거나, 효과조절(effect modification)을 일으킬 가능성이 있으며, 노출측정매체(exposure metrics; 혈액, 소변 중 농도측정, 노출과 health outcome이 측정된 시간, 소변 중 측정 농도의 보정방법 등)의 선택과 건강영향(health outcome)과 관련된 측정시료(metrics)의 선정은 분석결과에 영향을 준다고 보고하였다.⁴⁰⁾ 인체모니터링 연구에서 인체부하량(Body Burden)의 산정에는 소변 중 실측농도 및 보정 농도(크레아티닌으로 나눈 값, 크레아티닌을 모델의 공변량으로 추가하는 방법, 요의 비중을 측정하는 방법)와 일일섭취량(daily intake)을 추정하는 방법이 사용되고 있다.

일시 뇨를 사용할 경우에는 보정되지 않은 소변 중(volume-based) BPA농도에 소변의 희석효과와 관련된 차이를 고려해야 한다고 알려져 있다. 일반적인 보정방법은 소변 중 측정(volume-based)농도를 소변 중 크레아티닌으로 보정하는 것이다.²³⁾ 그러나, 소변 중 크레아티닌 농도는 그 자체의 변이와 시료 채취 시간, 성, 연령, BMI, 식이 및 신장의 건강상태 등에 의하여 영향을 받는 것으로 알려져 있다.^{23,41)} 또한, BMI는 요 중 크레아티닌의 예측자(predictor)의 역할을 하기 때문에 비스페놀 A와 BMI의 상관관계가 크레아티닌 보정에 의하여 변경될 수 있다.²³⁾ 일부 연구결과에서는, 노출측정매체(exposure metrics)의 선택은 연구결과에 편향을 주거나 결과를 변경(modify)할 수 있기 때문에, 요 중 화학물질을 이용한 분석에서는 보정 전과 보정 후의 결과 모두를 보고하는 것을 추천하고 있다.^{42,43)}

일시 뇨에서 측정된 화학물질 농도를 24시간 추정치인 일일섭취량(daily intake)으로 계산하는 방법에는 1) 24시간 소변배출량을 이용하여 소변 중 BPA 측정 농도(ng/mL, volume-based)를 일일 BPA 배출량(ng/day)으로 환산, 2) 24시간 크레아티닌 배출량을 이용하여 크레아티닌 보정 농도(g/g-creatinine)를

일일 BPA 배출량(ng/day)으로 환산, 3) 소변배출량(urine flow rate, mL/min)을 이용하여 소변 중 측정 BPA농도(ng/mL)를 일일 BPA 배출량(ng/day)으로 환산할 수 있다.⁴⁴⁾ 노출측정매체(exposure metrics)에 따른 분석결과와의 차이는 본 연구의 주제를 벗어나기 때문에 더 이상 자세한 설명은 하지 않겠다.

본 연구에서는 인체부하량을 추정하는 모델에 따라 비스페놀 A의 노출과 비만 사이의 연관성의 유의성과 크기에 차이가 나타났으나, 크레아티닌 보정 방법에 따른 차이는 확인하지 못하였다. 따라서 이러한 차이점을 나타낸 인체부하량에 대한 추가적인 연구가 필요한 것으로 판단된다. 본 연구에서 사용한 보정하지 않은 측정농도(모델 1), 크레아티닌 보정방법(모델 2, 3)을 고려하여도, 세 가지 모델 모두 여성에서는 통계적인 유의성을 확인하였다.

본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 첫째, 단면연구이기 때문에 비스페놀 A와 비만과의 연관성의 방향을 확인할 수 없다는 것이다. 즉 원인결과에서 역상관(reverse causation)을 배제할 수 없다. 둘째, 본 연구에서는 혼란변수를 조정하였으나, 비만과 관련이 높은 것으로 알려진 칼로리 섭취 및 음식의 종류 그리고 신체활동을 고려하지 못하였다. 비스페놀 A의 주요 노출경로는 음식으로 알려져 있어, 정상체중 그룹과 비교할 때, 비만그룹에서의 칼로리 섭취와 식습관이 비스페놀 A의 노출위험을 증가시킬 수 있다. 셋째, 일시 노를 이용하여 노출을 추정하였는데, 비스페놀 A는 체내에서 빠르게 대사되어 배출되며, 일시 노가 특정기간의 노출을 반영하는 것으로 알려져 있으나, 시료채취 시간에 따른 변화를 반영하지는 못한다. 프탈레이트와 같이 반감기가 짧은 물질은 인구집단 수준에서 일시노 중 대사체의 농도는 24시간 요의 농도와 중심경향은 비슷하였으나, 농도범위의 극단에서는 차이가 훨씬 커진다고 보고하였다.⁴⁵⁾

비스페놀 A 노출과 BMI 등 비만관련 연구에서는 이러한 제한점을 극복하기 위하여 지방대사(adipogenesis)에 대한 고려, 음식섭취와 운동량, 태아시기의 노출, 약물동력학적 기전의 차이, 과체중인 사람의 대사와 화학물질 배출, 크레아티닌 처리 방법, 좀 더 민감한 지표의 개발이 필요하다.⁶⁾ 비스페놀 A의 노출과 건강영향에 대한 연구가 진행되면서 비스페놀 A의 대체 물질이 개발되어 사용 중이나,

이들 물질의 건강영향에 대한 논의가 지속되고 있어 비만을 포함하는 내분비계 장애에 대한 추가적인 연구가 필요하다.⁴⁶⁾ 또한, 비스페놀 A 이외에 환경성 ‘obesogen’으로 알려진 프탈레이트, 브롬화난연제(PBDEs), PFOA 등의 인체노출과, 이들 물질의 상호작용을 고려한 건강영향에 대한 지속적인 연구가 필요하다.⁴⁷⁾

본 연구는 우리나라 인구집단을 대상으로 한 내분비계 장애추정물질(ECDs)의 노출과 비만과의 관련성을 분석한 최초의 연구로 그 의미를 찾을 수 있다. 또한, 대규모 인구집단(n=6,478)을 대상으로 하여 우리나라 인구를 대표하도록 설계되어, 이 연구는 비스페놀 A와 BMI의 관련성에 대한 결과를 좀 더 일반화 할 수 있으며, 일반적인 가설설정에 유용할 것으로 생각한다. 현대사회에서 비만의 유병률이 급증하고 있어 중요한 사회적인 문제로 나타나고 있음을 고려할 때, 비스페놀 A의 노출을 저감시키는 것은 환경보건학적으로 중요한 의미를 갖으며, 취약인구집단을 확인하고, 노출을 저감시키기 위한 정책 수립 및 의사소통 자료로 활용이 가능할 것이다.

V. 결 론

이 연구에서는 비스페놀 A의 노출과 BMI사이의 관련성이 있음을 확인하였다. 이 결과는 인구집단 대상의 단면연구와 탐색적인 연구이며, 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 비스페놀 A의 노출을 평가할 필요가 있으며, 다양한 종류의 내분비계 장애추정물질의 노출로 인한 건강영향을 전향적으로 연구할 필요가 있다.

References

1. Zimmet P., Alberti K., Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*, 2001; 414: 782-87.
2. Schonfeld-Warden N., Warden C. Pediatric obesity: an overview of etiology and treatment. *Pediatr.*

- Clin. North Am. 1997; 44 (2): 339-361.
3. Guh D., Zhang W., Bansback N., Amarsi Z., Birmingham C., Anis A. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, 2009; 9: 88.
 4. Kim MY, Oh JK, Lim MK, Yun EH, Kang YH. The association of socioeconomic and psychosocial factors with obesity in a rural community. *Korean J of Obesity*. 2012. 21(1); 18-28.
 5. 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*, 2008; 7:27.
 6. Hatch E., Nelson J., Stahlhut R., Webster T. 2010. Association of endocrine disruptors and obesity: perspectives from epidemiological studies. *International Journal of Andrology*. 2010; 33: 324-332.
 7. Hill J and Peters J. Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science*. 1998; 280: 1371-1374
 8. Casals-casas C. and Desvergne B. Endocrine Disruptors: From endocrine to metabolic disruption. *Annu. Rev. Physiol*. 2011; 73: 135-162.
 9. Frederiksen H., Skakkebaek N., Andersson A. Metabolism of phthalates in humans. *Mol. Nutr. Food Res*. 2007. 51(7): 899-911.
 10. Koch H., Bolt H., Preuss R., Angerer J. New metabolites of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in human urine and serum after single oral doses of deuterium-labelled DEHP. *Arch Toxicol*. 2005; 79: 367-376.
 11. Hugo E. Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environmental Health Perspectives*. 2008; 116: 1642-1647.
 12. Lang I., Galloway T., Scarlett A., Henley W., Depledge M., Wallace R., Melzer D. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *JAMA*. 2008; 300: 1303-1310.
 13. Lim MY, Park JY, Ji JH, Lee KY. Development and application of a chemical ranking and scoring system for the management of endocrine disrupting chemicals. *J Environ Health Sci*. 2018. 44(1); 76-89.
 14. Takeuchi T., Tsutsumi O., Ikezaki Y., Takai Y., Taketani Y. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocr. J*. 2004. 51: 165-169.
 15. Wang T, Li M, Chen B, Ku M, Ku Y, et al. Urinary Bisphenol A Concentration Associates with Obesity and Insulin Resistance. *J. Clin. Endocrin. and Metabol*. 2012. 97:e223-e227.
 16. Chevrier J., Gunier R., Nradman A., Holland N., Calafat A., Eskenazi B., Harley K. Maternal urinary bisphenol A during pregnancy and maternal and neonatal thyroid function in the CHAMACOS study. *Env. Health Persp*. 2013. 121: 138-144.
 17. Meeker J., Calafat A., Hauser R. Urinary bisphenol A concentrations in relation to serum thyroid and reproductive hormone levels in men from an infertility clinic, *Environ. Sci. Technol*. 2010. 44: 1458-1463.
 18. Meeker J and Ferguson K. 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*. 2011. 119: 1396-1402.
 19. Wang H., Zhou Y., Tang C., He Y., Wu J., Chen Y., Jiang Q. Urinary phthalate metabolites are associated with body mass index and waist circumference in Chinese school children: a cross-sectional study. *PLOS ONE* 8. 2013.
 20. Park CH, Choi WH, Hwang MY, Lee YM, Kim SJ, Ryu SD, Lee IA., Paek DM, Choi KH. Associations between urinary phthalate metabolites and bisphenol A level, and serum thyroid hormones among the Korean adult population - Korean National Environmental Health Survey (2012-2015). *Sci Total Environ*. 2017. vol 584-585: 950-957.
 21. National Institute of Environmental Research. Manual for analysis of Environmental pollutants in biological samples (inorganic chemicals). Korea Ministry of Environment. 2006.
 22. National Institute of Environmental Research. Manual for analysis of Environmental pollutants in biological samples (organic chemicals). Korea Ministry of Environment. 2008.
 23. Barr D., Wilder L., Caudill S., Gonzalez A., Needham L., Pirkle J. Urinary creatinine concentrations in the U.S. population: implications for urinary biologic monitoring measurements. *Environ. Health Perspect*. 2005. 113: 192-200.
 24. Buser M., Murray E., Scinicariello F. Age and sex differences in childhood and adulthood obesity association with phthalates: Analyses of NHANES 2007-2010. *Int. J. Hyg. Environ. Health*. 2014. 217: 687-694.

25. Carwile JL and Michels KB. Urinary bisphenol A and obesity: NHANES 2003-2006. *Environ Research*. 2011. 111: 825-830.
26. Shankar A., Teppala S., Sabanayagam C. Urinary bisphenol A levels and measures of obesity: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2008. *ISRN Endocrinology*. 2012. ID 965243.
27. Trasande L., Attina T., Sathyanarayana S., Spanier A., Blustein J. Race/Ethnicity-specific associations of urinary phthalates with childhood body mass index in a nationally representative sample. *Environ. Health Persp*. 2013. 121: 501-506.
28. Wang T, Li M, Chen B. Xu M, Xu Y et al. Urinary bisphenol A concentration associated with obesity and insulin resistance. *J clinical Endocrin and Metabol*. 2012. 97, e223-e227.
29. Wang H., Zhou Y., Tang C., Wu J., Chen Y., Jiang Q. Association between bisphenol A exposure and body mass index in Chinese school children: a cross-sectional study. *Environmental Health*. 2012. 11: 79.
30. Grun F. & Blumberg B. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology*. 2006. 147(6 Suppl), S50-S55.
31. Pasquali R. Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertil Steril*. 2006. 85: 1319-1340.
32. Lovejoy J. and Sainsbury A. Sex differences in obesity and the regulation of energy homeostasis. *Obes Rev*. 2009. 10, 154-167.
33. Knudsen N., Laurberg P., Rasmussen L., Bulow I., Perrild H., Ovesen L., Jørgensen T. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005. 90: 4019-4024.
34. Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD. Effects of Bisphenol A on Adipokine release from human adipose tissue: Implication for the Metabolic Syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2009. 304(1-2): 49-54.
35. Teppala S., Madhavanm S., Shankar A.. Bisphenol A and metabolic syndrome: Results from NHANES. *Int. J. Endocrinology*, 2012. 5: 598180, doi:10.1155/2012/598180.
36. Anderson L., McTernan P., Barnett A., Kumar S. The effects of androgens and estrogens on preadipocyte proliferation in human adipose tissue: influence of gender and site. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2001. 86: 5045-5051.
37. Saal F., Nagel S., Coe B., Angle B., Taylor J. The estrogenic endocrine disrupting chemical bisphenol A (BPA) and obesity. *Molec. and Cell. Endocrinology*. 2012. 354: 74-84.
38. Barber T., McCarthy M., Wass J., Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*. 2006. 65:137-145.
39. Zoeller R. Environmental chemicals impacting the thyroid: targets and consequences. *Thyroid*. 2007. 17: 811-817.
40. Christensen K., Sobus J., Phillips M., Blessinger T., Lorber M., Tan Y. Changes in epidemiologic associations with different exposure metrics: A case study of phthalate exposure associations with body mass index and waist circumference. *Env. International*. 2014. 73: 66-76.
41. Tynkevich E, Flamant M, Haymann JP, Metzger M, Thervet E, Boffa JJ, et al. Decrease in urinary creatinine excretion in early stage chronic kidney disease. 2014. *PLoS One*. 9 (11), e111949.
42. LaKind JS, Naiman DQ. BisphenolA (BPA) daily intakes in the United States: estimates from the 2003-2004 NHANES urinary BPA data. 2008. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 18, 608-615.
43. Weaver VM, Kotchmar DJ, Fadowski JJ, Silbergeld EK. Challenges for environmental epidemiology research: are biomarker concentrations altered by kidney function or urine concentration adjustment? 2015. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. <http://dx.doi.org/10.1038/jes.2015.8>, in press, Mar 4
44. Lakind JS and Naiman DQ. Temporal trends in bisphenol A exposure in the United States from 2003-2012 and factors associated with BPA exposure: Spot samples and urine dilution complicate data interpretation. 2015. *Eniron Research*. 142; 84-95.
45. Christensen KY, Lorber M, Koch H, Kolossa-Gehring M, Morgan MK. Population variability of phthalates metabolites and bisphenol A concentrations in spot urine samples versus 24- or 48-hour collections. epub ahead of print, 2012 June 6. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2012; 22(6): 632-40.
46. Lee KY and Choi KH. Endocrine disruption potentials of bisphenol A alternatives-Are bisphenol A alternatives safe from endocrine disruption?. 2013. *J Environ Health Sci*. 39(1); 1-18.
47. Holtcamp W. Obesogens: An environmental link to obesity. *Environ Health Perspect*. 2012. 120(2); 62-68.