한국환경보건학회지, 제45권 제1호(2019)
J Environ Health Sci. 2019; 45(1): 18-29

pISSN: 1738-4087 eISSN: 2233-8616
https://doi.org/10.5668/JEHS.2019.45.1.18

원 저 Original articles

어린이의 요 중 비스페놀 A 농도에 근거한 위해성 평가와 알레르기 질환과의 관련성

최지희* · 홍소영* · 김규상*,**†
*서울의료원 의학연구소 환경건강연구실, **서울의료원 직업환경의학과

Relationship between Risk Assessment Based on Urinary Bisphenol A Concentration and Allergic Diseases in Children

Jihee Choi*, Soyoung Hong*, and KyooSang Kim*,†**
**Department of Environmental Health Research, Seoul Medical Center*
***Department of Occupational and Environmental Medicine, Seoul Medical Center*

ABSTRACT

Objectives: The purpose of this study was to examine the relationship between urinary bisphenol A concentration and allergic diseases in children.

Methods: This study was conducted in Seoul, South Korea. We collected urine samples from 231 children from a single elementary school in June 2014. Among these, 69 children with urinary creatinine levels outside the normal range were excluded. Information on allergic diseases was obtained from the parents of the children. Urinary bisphenol A was analyzed using a liquid chromatography tandem mass spectrometer. Logistic regression analysis was used to determine if allergic disease was affected by urinary bisphenol A concentration.

Results: Girls had a significantly higher concentration of urinary bisphenol A than did boys ($p<0.05$). Children of 10-12 years old had a significantly higher concentration of urinary bisphenol A than did children 7-9 years old ($p<0.01$). Concentration of urinary bisphenol A was increased from underweight to overweight ($p<0.05$). As the concentration of urinary bisphenol A was increased by 1 μg/L or 1 μg/g creatinine, the risks of lifetime symptoms of atopic dermatitis in children was 1.22 times (95% CI; 1.05-1.41) or 1.08 times (95% CI; 1.01-1.15).

Conclusion: Concentration of urinary bisphenol A was associated with gender, age, body mass index, and allergic disease. Particularly, urinary bisphenol A concentration was associated with lifetime symptoms of atopic dermatitis. The findings of this study could contribute to the management of health effects among sensitive groups such as children.

Keywords: Allergic diseases, bisphenol A, children, risk assessment, urine

I. 서 론

최근 전 세계적으로 알레르기 질환이 급증하고 있으며, 이에 대한 사회적 관심이 증가되고 있다. 천식(asthma), 알레르기 비염(allergic rhinitis), 아토피피부염(atopic dermatitis) 등과 같은 알레르기 질환은 특히 소아 및 청소년기의 발병률이 성인에 비해 높은 것으로 알려져 있다.[1] 국민건강보험공단의 보도자료에 따르면 12세 이하의 아동에서 주요 알레르기 질환이 가장 많이 발생하였고,[2] 질병관리본부의 청소년건강행태온라인조사 통계에 의하면 천식, 알레르기 비염 및 아토피피부염의 2014년도 의사진

†**Corresponding author:** Seoul Medical Center, 156 Sinnae-ro, Jungnang-gu, Seoul 02053, Korea, Tel: +82-2-2276-7755, Fax: +82-2-2276-7438, E-mail: kyoosang@daum.net
Received: 31 January 2019, Revised: 18 February 2019, Accepted: 20 February 2019

단율이 2007년도에 비해 각각 0.7, 8.2, 6.7% 증가한 것으로 보고되었다.[3] 이러한 알레르기 질환 발생의 증가는 삶의 질을 저하시키고 경제적 부담을 초래하고 있다.[4] 알레르기 질환의 원인은 현재 명확하게 밝혀지지 않았지만 유전적 요인과 환경적 요인의 복합적인 작용에 의한 것으로 추정되고 있다. 최근에는 황사, 매연과 같은 대기환경 뿐만 아니라 비스페놀 A (bisphenol A, BPA), 프탈레이트(phthalate)와 같은 화학물질, 사회경제적 수준, 흡연, 식이습관, 거주환경 등의 다양한 환경적 요인들과 알레르기 질환과의 관련성이 대두되고 있다.[5]

BPA는 페놀 2개로 구성된 방향족화합물로, 동물이나 사람의 체내로 유입될 경우 호르몬을 분비하는 내분비계의 정상적인 기능을 방해하거나 혼란시키는 대표적인 내분비계 장애물질(endocrine disrupting chemicals, EDCs)의 일종이다.[6] 주로 플라스틱 제품의 폴리카보네이트(polycarbonate)와 에폭시(epoxy) 수지 등을 만드는데 사용되며, 음료 및 식품 용기의 코팅제, 장난감, 화장품 등에 포함되어 있다.[7] BPA는 일상생활 속에서 대부분 음식과 함께 경구를 통해 인체에 흡수되며, 호흡기나 피부를 통해서도 노출될 수 있다. 특히 민감계층인 어린이가 BPA에 노출되면 정신적 및 신체적 발달 장애와 생식 장애를 초래하고, 성조숙증과 같이 2차 성징 발달에 영향을 주는 것으로 보고되었다.[8] 또한 인체 내 BPA 농도와 비만, 당뇨, 고혈압, 천식 및 알레르기 등과의 연관성이 제시되고 있다.[9,10,11]

어린이는 BPA와 같은 유해물질의 노출에 매우 취약하며 건강에 악영향을 받을 가능성이 높다. 그러나 국내 어린이 등 민감계층의 BPA 노출 수준과 특히 저용량 노출 수준에서의 알레르기 질환과 같은 건강영향에 대한 정보가 매우 부족한 실정이다. 따라서 이 연구는 어린이의 요 중 BPA 농도를 파악하고 알레르기 질환과의 관련성과 요 중 BPA의 위해성을 평가함으로써 생체 내 오염물질의 노출 저감과 환경성 질환 예방의 기초자료를 제공하고자 한다.

II. 대상 및 방법

1. 연구대상

2014년도 서울시 소재 1개 초등학교의 협조를 통하여 1-6학년(만 7-12세)을 대상으로 수행하였다. 2014년 6월 중 보건 및 담임교사를 통해 379명에게 설문지와 소변용기를 배부하였고, 사전교육을 받은 조사원이 직접 초등학교에 방문하여 연구 대상자의 학부모로부터 작성된 설문지와 1인당 하나의 소변시료가 채취된 용기를 모두 회수하였다. 그 중 설문응답이 불완전한 148명을 제외하여 총 231명을 분석에 포함하였다. 그러나 이들 중 요 중 creatinine 농도가 정상범위(30-300 mg/dL) 내에 포함되지 않는 69명은 최종 결과에서 제외하였다. 이 연구는 서울의료원 의생명윤리위원회로부터 승인을 받았다(IRB no. 2014-026).

2. 설문조사

설문조사 시 성(남학생, 여학생), 연령(만 7-9세, 만 10-12세), 신장, 체중, 미숙아 여부(아니오, 예), 간접흡연 여부(아니오, 예), 알레르기 질환(천식, 알레르기 비염, 아토피피부염)의 평생 및 12개월 내 증상 여부(아니오, 예), 가구소득(200만원 미만, 200만원 이상 500만원 미만, 500만원 이상), 부모의 학력(고등학교 이하, 대학교 이상), 부모의 결혼상태(미혼, 기혼), 모유수유 여부(아니오, 예), 부모의 알레르기 질환(천식, 알레르기 비염, 아토피피부염) 평생 의사진단 여부(아니오, 예)에 대한 문항을 포함하였다. 체질량지수(body mass index, BMI)(kg/m^2)는 체중을 신장의 제곱으로 나누어 계산하였고, 알레르기 질환 유무는 국제 소아천식 및 알레르기 질환 역학조사(international study of asthma and allergies in childhood, ISAAC) 설문지를 이용하였다.

3. 시료분석

소변시료는 일요일 저녁식사 후 채취하도록 하여 이송 및 냉동보관 하였다. 요 중 BPA의 농도를 분석하기 위하여 고체상추출법(solid phase extraction, SPE)을 이용하였다. 시료의 전처리는 5 mL 소변에 증류수 5 mL와 내부표준용액 10 μL를 넣고 vortex-mixing 후 1 M 아세트산암모늄(ammonium acetate) 4 mL와 증류수 2 mL, 효소액 500 μL를 첨가하여 vortex-mixing을 하였다. 그 다음 3시간 동안 37°C에서 반응시킨 후 냉각하여 100 μL의 포름산(formic acid)을 넣어주었다. 카트리지(Oasis HLB 5 cc glass vac cartridge, 200 mg sorbent per cartridge, 60 μm particle size, Waters, USA)에 메틸삼차부틸에테르

(methyl *tert*-butyl ether) 4 mL, 메탄올(methanol) 3 mL, 증류수와 샘플을 차례로 넣어준 후 증류수 5 mL, 50% 메탄올 3 mL, 메탄올:증류수:수산화암모늄(ammonium hydroxide)(5:44:1) 3 mL를 첨가한 다음 증류수와 디클로로메탄(dichloromethane) 3 mL를 넣고 샘플을 씻어주었다. 그 다음 6 mL의 메틸 삼차부틸에테르를 넣어 BPA를 추출한 후 질소(nitrogen, N_2)가스로 용매를 휘발시켜 BPA를 얻었다. 이를 200 μL의 50% 아세토니트릴(acetonitrile)에 재용해시킨 후 2 mL 바이알(vial)에 옮긴 다음 5 μL씩 주입하여 액체크로마토그래피(liquid chromatography, LC, AllianceHT, Waters, USA) 탠덤 질량분석기(tandem mass spectrometer, MS/MS, Quattro Premier, Waters, USA)로 분석하였다(Table 1). 표준시료는 50% 아세토니트릴 용액에 stock solution을 조제하여 바탕시료에 각 농도가 0.1, 0.5, 1.0, 2.0, 5.0, 10.0, 20.0 ng/mL가 되도록 넣어준 다음 내부표준용액의 농도가 5 ng/mL가 되도록 혼합시킨 후 검량선을 작성하였다.

4. 통계분석

연구 대상자 231명 중 요 중 creatinine 농도가 정상범위(30-300 mg/dL) 내에 포함되지 않는 69명은 제외하였고, 검출한계(limit of detection, LOD) 이하의 농도값은 불검출(not detected, ND)로 처리하였다. LOD는 분석할 때마다 공시료를 7번 주입하여 나오는 분석결과를 표준편차의 3.14배로 계산하였다. 요 중 BPA는 기하평균과 기하표준편차를 이용하여 요 중 creatinine 농도로 보정하지 않은 값과 보정한 값으로 제시하였다. 요 중 BPA 농도는 비정규분포를 이루고 있었기 때문에 비모수검정을 이용하였다. 연구 대상자의 일반적 특성과 알레르기 질환에 의한 요 중 BPA 농도는 변수의 수준에 따라 Mann-Whitney U test 또는 Kruskal-Wallis test 분석을 실시하였다. 또한 요 중 BPA 농도의 영향을 받는 알레르기 질환을 평가하고자 혼란변수를 보정하여 로지스틱 회귀분석(logistic regression analysis)을 수행하였으며, 교차비(odds ratio, OR)와 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)으로 나타내었다. 통계

Table 1. Analysis condition of LC-MS/MS

		Analysis condition
LC	Column	XBridge C18 (3.5 μm, 2.1 mm×150 mm)
	Mobile phase	A: Deionized water B: Acetonitrile
	Injection volume	5 μL
	Flow rate	0.3 mL/min
	Total run time	6 min
MS/MS	Ion source type	Electrospray ionization (ESI)
	Ionization mode	Negative ion mode
	Scan range	150-300 m/z
	Mass to charge ratio (m/z)	Bisphenol A: Q1; 227.1 → Q3; 212.2 Internal standard: Q1; 241.2 → Q3; 223.2
	Source temperature	130°C
	Desolvation temperature	350°C
	Desolvation gas flow	500 L/hr
	Cone gas flow	50 L/hr
	Capillary voltage	2.9 V
	Extractor voltage	1 V
	Radio frequency lens voltage	0.1 V
	Cone energy	40 V
	Collision energy	19 V
	Collision cell pressure	$3\times1.00e^{-3}$ mbar

분석은 SPSS (version 18.0, SPSS Inc.)를 이용하였다.

5. 위해성 평가

위해성 평가는 유해성 확인, 용량-반응평가, 노출평가, 위해도 결정의 절차에 따라 수행하였으며, 단일 평가치 분석과 몬테카를로 시뮬레이션(Monte-Carlo simulation)을 이용한 확률론적 위해성 평가로 나누어 조사하였다. 단일 평가치 분석에서는 CTE (central tendency exposure)와 RME (reasonable maximum exposure) 수준에서의 위해도를 계산하였고, 몬테카를로 시뮬레이션은 Oracle Crystal Ball, fusion edition version 11.1.2.3을 이용하여 100,000번의 반복 실행 후 확률분포의 평균(mean), 최소(min), 최대(min) 및 25%, 50%, 75%, 95% 값을 산출하여 요 중 BPA의 위해도 분포수준을 파악하였다.

1.1. 유해성 확인

요 중 BPA에 관한 역학자료, 독성자료, 인체를 대상으로 한 인위적 실험자료, *in vivo/vitro* 실험자료 등을 기본 자료로 이용하여 비발암 물질에 대한 유해성을 확인하였다.

1.2. 용량-반응평가

EPA의 IRIS (integrated risk information system)를 이용하여 비발암 독성자료인 무영향관찰용량(no observed adverse effect level, NOAEL), 최소영향관찰용량(lowest observed adverse effect level, LOAEL), 불확실성계수(uncertainty factor, UF), 변형계수(modifying factor, MF), 기준용량(reference dose, RfD) 등을 조사하였다(Table 2).

1.3. 노출평가

이 연구의 요 중 BPA 농도 분포, 체중(body weight, BW), 요배설량(urinary output, V) 등에 대한 요소들을 고려하였다. 체중은 본 연구 대상자의 결과를 이용하여 삼각분포로 가정하였고, 요배설량은 국제 방사선방호위원회(International Commission on Radiological Protection, ICRP)의 10세 참고값(700 mL/day)[12]을 적용하였다. BPA의 노출량은 Table 3과 같이 작성된 노출 시나리오를 이용하여 비발암 물질의 일일섭취량(daily intake, DI)을 산정하였다(식 (1)).

$$\text{DI } (\mu g/kg/day) = \frac{C \times V}{BW} \quad (1)$$

DI: daily intake (μg/kg/day)
C: urinary BPA concentration (μg/mL)
V: urinary output (mL/day)
BW: body weight (kg)

1.4. 위해도 결정

BPA의 노출량 평가를 통하여 얻어진 일일섭취량을 일일허용섭취량(tolerable daily intake, TDI)으로 나누어 위해도지수(hazard index, HI)를 산출하였다(식 (2)). 일일허용섭취량은 유럽식품안전청(European

Table 2. Oral reference dose summary of BPA

EPA classification	Critical effect	Experimental doses (mg/kg/day)		UF‡	MF§	RfD‖ (mg/kg/day)
		NOAEL*	LOAEL†			
E	Reduced mean body weight Rat chronic oral bioassay	None	50	1000	1	5.0E-2

*No observed adverse effect level, †Lowest observed adverse effect level, ‡Uncertainty factor, §Modifying factor, ‖Reference dose

Table 3. Exposure factors of risk assessment

Factors	Unit	Gender	Fixed point		Monte-carlo simulation	
			CTE*	RME†	Distribution type	Distribution parameter
BW	kg	Boys	31.6	47.5	Triangular	Min: 18.0, Likeliest: 31.6, Max: 49.0
		Girls	38.8	57.1	Triangular	Min: 21.0, Likeliest: 38.8, Max: 61.9
V	mL/day	Boys	700	700	Point	-
		Girls	700	700	Point	-

*Central tendency exposure, †Reasonable maximum exposure

Food Safety Authority, EFSA)의 참고값(0.05 mg/kg/day)[13]을 적용하였다. 산출된 각각의 위해도지수는 1을 기준으로 하여 해당 기준치를 초과하면 인체 위해가능성이 있는 것으로 평가하였다.

$$HI = \frac{DI}{TDI} \quad (2)$$

HI: hazard index
DI: daily intake (mg/kg/day)
TDI: tolerable daily intake (mg/kg/day)

III. 결 과

1. 요 중 BPA 농도와 알레르기 질환과의 관련성

Table 4에 요 중 BPA의 기하평균 농도와 검출한계 및 검출율을 나타내었다. 요 중 creatinine 농도의 정상범위(30-300 mg/dL) 내에 포함된 162명의 요 중 BPA의 농도는 2.3 μg/L, 3.6 μg/g creatinine이었고, 검출율은 49.4%였다.

Table 5는 어린이의 일반적 특성과 알레르기 질환에 의한 요 중 BPA 농도를 나타낸 것이다. 성별에서는 여학생(2.7 μg/L, 4.1 μg/g creatinine)이 남학생(1.9 μg/L, 3.1 μg/g creatinine)보다 요 중 BPA 농도가 높게 나타났다($p<0.05$). 연령의 경우 만 10-12세 어린이의 요 중 BPA 농도가 3.0 μg/L, 4.5 μg/g creatinine으로 만 7-9세 어린이(1.6 μg/L, 2.4 μg/g creatinine)에 비해 통계적으로 유의하게 높았다($p<0.01$). BMI의 경우 저체중(1.9 μg/L, 2.8 μg/g creatinine)에서 과체중(3.8 μg/L, 6.3 μg/g creatinine)으로 갈수록 요 중 BPA 농도가 증가하였고, 유의한 차이가 있었다($p<0.05$). 그러나 미숙아, 간접흡연 항목에서는 요 중 BPA 농도와 관련이 없었다. 알레르기 질환 여부의 경우 알레르기 비염의 평생 증상(3.3 μg/L, 5.3 μg/g creatinine)($p<0.01$)과 12개월 내 증상(3.5 μg/L, 5.5 μg/g creatinine)($p<0.01$), 아토피피부염의 평생 증상(3.2 μg/L, 5.2 μg/g creatinine)($p<0.05$)이 있었던 어린이의 요 중 BPA 농도가 증상이 없었던 어린이보다 높았고, 통계적으로 유의하였다. 천식 항목은 알레르기 비염, 아토피피부염과 반대의 양상을 보였으며, 유의한 차이도 없었다. 가구소득, 학력, 결혼상태, 모유수유, 알레르기 질환의 평생 의사진단과 같은 부모 관련 변수 또한 요 중 BPA 농도와 연관이 없었다.

요 중 BPA 농도의 영향을 받는 알레르기 질환을 파악하기 위하여 이 연구에서 조사된 일반적 특성을 혼란변수로 보정하여 로지스틱 회귀분석을 실시하였으며, 그 결과는 Table 6과 같다. 요 중 BPA 농도가 1 μg/L씩 증가할수록 어린이의 아토피피부염 평생 증상 경험의 위험도가 1.22배(95% CI; 1.05-1.41) 유의하게 증가하였고, 요 중 BPA 농도가 1 μg/g creatinine씩 증가할수록 어린이의 아토피피부염 평생 증상 경험의 위험도가 1.08배(95% CI; 1.01-1.15) 유의하게 증가하였다. 천식의 평생 증상과 12개월 내 증상, 알레르기 비염의 평생 증상과 12개월 내 증상, 아토피피부염의 12개월 내 증상 경험의 위험도는 통계적으로 유의한 차이는 없었지만, 아토피피부염의 평생 증상 경험과 같이 요 중 BPA 농도가 증가할수록 알레르기 질환 경험의 위험도가 증가하는 양상을 보였다.

2. 요 중 BPA의 위해성 평가

Table 7은 어린이의 요 중 BPA 농도를 이용하여 BPA의 노출량을 나타내는 일일섭취량과 위해성 평가 결과를 제시한 것이다. BPA의 일일섭취량은 남학생이 6.7×10^{-5} μg/kg/day, 여학생이 5.4×10^{-5} μg/kg/day로 남학생이 여학생에 비해 더 높게 나타났고, 일일허용섭취량(50 μg/kg/day)을 초과하지 않았다. 몬테카를로 시뮬레이션을 통한 요 중 BPA 농도의 위해도지수는 남학생이 7.4×10^{-4}, 여학생이 6.6×10^{-4}으로 모두 기준치 1 미만이었다(Fig. 1).

Table 4. Concentration of urinary BPA in children

Unit	N	LOD*	%>LOD*	GM†	GSD‡	Min	Percentiles				Max
							25th	50th	75th	95th	
μg/L	162	0.5	49.4	2.3	1.5	ND§	ND§	ND§	2.7	7.7	15.9
μg/g cr.				3.6	1.5	ND§	ND§	ND§	3.9	12.8	44.0

*Limit of Detection, †Geometric mean, ‡Geometric standard deviation, §Not detected

IV. 고 찰

만 7-12세 어린이를 대상으로 한 이 연구에서 조사된 요 중 BPA의 기하평균 농도는 2.3 μg/L, 3.6 μg/g creatinine으로 기존 국내 연구보다 높은 수준이었다. 국립환경과학원에 의하면 전국 8-12세 연령

Table 5. Concentration of urinary BPA for general characteristics and allergic diseases

Variable	N	%	μg/L			μg/g cr.		
			GM*	GSD†	*p*-value‡	GM*	GSD†	*p*-value‡
Child variables								
Gender								
Boys	83	51.2	1.9	1.5	**<0.05**	3.1	1.6	**<0.05**
Girls	79	48.8	2.7	1.4		4.1	1.5	
Age (years)								
7-9	91	56.2	1.6	1.5	**<0.01**	2.4	1.6	**<0.01**
10-12	71	43.8	3.0	1.4		4.5	1.5	
BMI (kg/m^2)								
Underweight (<18.5)	106	65.4	1.9	1.5	**<0.05**	2.8	1.5	**<0.05**
Normal (18.5-23.0)	45	27.8	3.1	1.5		5.0	1.5	
Overweight (≥23.0)	11	6.8	3.8	1.2		6.3	1.3	
Preterm infant								
No	154	95.1	2.4	1.5	0.68	3.7	1.6	0.96
Yes	8	4.9	1.4	1.4		3.0	1.4	
Second-hand smoking								
No	93	57.4	2.3	1.5	0.29	3.6	1.6	0.36
Yes	69	42.6	2.4	1.5		3.6	1.5	
Asthma symptoms, ever								
No	141	87.0	2.5	1.5	0.76	3.7	1.5	0.62
Yes	21	13.0	1.8	1.5		3.2	1.6	
Asthma symptoms, <12 month								
No	154	95.1	2.4	1.5	0.15	3.7	1.6	0.12
Yes	8	4.9	1.5	1.4		2.5	1.3	
Allergic rhinitis symptoms, ever								
No	104	64.2	2.0	1.4	**<0.05**	3.0	1.5	**<0.05**
Yes	58	35.8	3.3	1.5		5.3	1.5	
Allergic rhinitis symptoms, <12 month								
No	112	69.1	2.0	1.5	**<0.05**	3.1	1.6	**<0.05**
Yes	50	30.9	3.5	1.5		5.5	1.5	
Atopic dermatitis symptoms, ever								
No	128	79.0	2.1	1.5	**<0.05**	3.2	1.6	**<0.05**
Yes	34	21.0	3.2	1.4		5.2	1.5	
Atopic dermatitis symptoms, <12 month								
No	138	85.2	2.2	1.5	0.20	3.4	1.6	0.21
Yes	24	14.8	2.9	1.4		4.7	1.5	

*Geometric mean, †Geometric standard deviation, ‡Mann-Whitney U test or Kruskal-Wallis test

Table 5. Continued

Variable	N	%	μg/L			μg/g cr.		
			GM*	GSD†	*p*-value‡	GM*	GSD†	*p*-value‡
Parental variables								
Family income (million won)								
<2	22	13.6	2.3	1.5	0.70	3.7	1.4	0.77
2-5	111	68.5	2.5	1.5		3.9	1.6	
≥5	29	17.9	1.8	1.5		2.8	1.5	
Education level								
≤High school	108	66.7	2.5	1.5	0.86	3.8	1.5	0.88
≥University	54	33.3	2.1	1.5		3.3	1.6	
Marital status								
Unmarried	34	21.0	1.9	1.4	0.75	3.3	1.5	0.96
Married	128	79.0	2.5	1.5		3.7	1.6	
Breastfeeding								
No	40	24.7	2.6	1.5	0.97	4.0	1.6	0.89
Yes	122	75.3	2.3	1.5		3.5	1.5	
Asthma diagnosis, ever								
No	146	90.1	2.2	1.5	0.71	3.3	1.6	0.69
Yes	16	9.9	2.8	1.4		4.3	1.5	
Allergic rhinitis diagnosis, ever								
No	102	63.0	2.3	1.5	0.95	3.6	1.5	0.79
Yes	60	37.0	3.2	1.5		4.2	1.6	
Atopic dermatitis diagnosis, ever								
No	141	87.0	2.3	1.4	0.56	3.5	1.5	0.67
Yes	21	13.0	2.8	1.6		4.2	1.8	

*Geometric mean, †Geometric standard deviation, ‡Mann-Whitney U test or Kruskal-Wallis test

어린이의 요 중 BPA 기하평균 농도가 0.89 μg/g creatinine이었고,[14] 아산과 인천지역에서 6-12세 연령 초등학생의 요 중 BPA 기하평균 농도는 1.43 μg/g creatinine이었다.[15] 또한 이 연구와 기존 국내 연구의 요 중 BPA 농도는 성인보다 높은 수준이었다. 우리나라의 국민환경보건기초조사 자료에 의하면 2011년 성인의 요 중 BPA 기하평균 농도는 0.71 μg/g creatinine이었다.[16] 이는 특히 어린이가 성인에 비해 BPA에 노출될 수 있는 경로가 많고, 상대적으로 높은 대사속도를 가지고 있어[17] BPA 노출에 더 취약한 것으로 생각된다.

Table 8은 국가별로 초등학생의 요 중 BPA 기하평균 농도를 비교하여 나타낸 것이다. 그 결과, 2000년도에 비해 2012년도의 요 중 BPA 농도가 약 0.25배로 감소하였으나, 비슷한 시기에 이루어졌던 연구들의 요 중 BPA 농도는 비슷한 수준이었다. 그러나 이 연구의 요 중 BPA 농도는 국외의 선행연구보다 높은 경향을 보였다.

이 연구에서 일반적 특성에 따른 어린이의 요 중 BPA 농도를 비교하였을 때, 여학생이 남학생보다 요 중 BPA 농도가 더 유의하게 높았다. 국내 어린이와 청소년을 대상으로 한 선행연구에 따르면 남학생 0.65 μg/g creatinine, 여학생 0.83 μg/g creatinine으로 여학생이 남학생에 비해 요 중 BPA 농도가 더 높았고[15], 어린이를 포함한 다른 연구 또한 여성(2.16 μg/g creatinine)의 요 중 BPA 농도가 남성(1.87 μg/g creatinine)보다 더 높은 것으로 보고되었다.[27] 이는 여성이 지방조직의 비율이 상대적으로 높고, 체중 증감의 변화가 잦을 뿐만 아니라 BPA와 같은 환경유해물질이 체내에 대사, 축적, 배설되는 경로와

Table 6. Logistic regression analysis for allergic diseases affected by urinary BPA concentration

Variable	μg/L		μg/g cr.	
	OR* (95% CI†)	*p*-value	OR* (95% CI†)	*p*-value
Asthma symptoms, ever				
No	1‡		1‡	
Yes	1.05 (0.87-1.28)	0.62	1.04 (0.96-1.13)	0.30
Asthma symptoms, <12 month				
No	1‡		1‡	
Yes	1.07 (0.80-1.42)	0.65	1.01 (0.87-1.18)	0.89
Allergic rhinitis symptoms, ever				
No	1‡		1‡	
Yes	1.08 (0.95-1.23)	0.26	1.02 (0.96-1.08)	0.56
Allergic rhinitis symptoms, <12 month				
No	1‡		1‡	
Yes	1.03 (0.90-1.18)	0.67	1.01 (0.94-1.06)	0.95
Atopic dermatitis symptoms, ever				
No	1‡		1‡	
Yes	**1.22 (1.05-1.41)**	**<0.05**	**1.08 (1.01-1.15)**	**<0.05**
Atopic dermatitis symptoms, <12 month				
No	1‡		1‡	
Yes	1.14 (0.97-1.33)	0.12	1.05 (0.98-1.12)	0.17

*Odds ratio, †Confidence interval, ‡Reference

Table 7. Estimation of daily intake and non-carcinogenic hazard index of urinary BPA

Gender	Daily intake (μg/kg/day)		Hazard index								
			Fixed point		Monte-Carlo simulation						
								Percentiles			
	CTE*	RME†	CTE*	RME†	Mean	Min	Max	25	50	75	95
Boys	6.7E-5	1.0E-4	1.3E-3	2.9E-3	7.4E-4	2.6E-6	6.4E-2	1.7E-4	3.8E-4	8.3E-4	2.6E-3
Girls	5.4E-5	8.7E-5	1.1E-3	1.7E-3	6.6E-4	3.0E-6	5.5E-2	1.4E-4	3.8E-4	6.7E-4	2.1E-3

*Central tendency exposure, †Reasonable maximum exposure

기전이 남성과 달라 남성에 비해 환경유해물질에 더 취약하기 때문에 여학생의 요 중 BPA 농도에 더 영향을 준 것으로 생각된다.[28]

연령의 경우 만 10-12세 연령의 어린이가 만 7-9세 연령의 어린이에 비해 요 중 BPA 농도가 더 높았고 통계적으로 유의하였다. 기존 연구에서 연령이 증가할수록 요 중 BPA 농도가 증가(9세: 0.99 μg/L, 10세: 1.05 μg/L, 11세: 1.18 μg/L, 12세: 1.55 μg/L)하는 것으로 보고된 바 있었고, 이 연구와 비슷한 결과를 나타내었다.[26] 다른 연구의 요 중 BPA 농도 또한 12-15세 연령의 어린이(0.72 μg/L)가 8-11세 연령의 어린이(0.31 μg/L)보다 유의하게 높았다 (p<0.001).[29] 그러나 이 연구와 일부 상반된 결과[27]도 보고되고 있으므로 추후 어린이의 요 중 BPA 농도와 연령요인 간의 지속적인 연구가 필요한 것으로 생각된다.

BMI의 경우 어린이의 체중이 증가할수록 요 중 BPA 농도도 유의하게 증가하였다. 이는 BPA가 내분비계 장애물질 중 하나로 소량으로도 체내 항상성을 교란시킬 가능성이 있기 때문에 어린이의 BPA 노출이 지질 대사에 영향을 준 것으로 생각된다.[30] 서울지역 초등학생을 대상으로 한 연구에서 비만 아

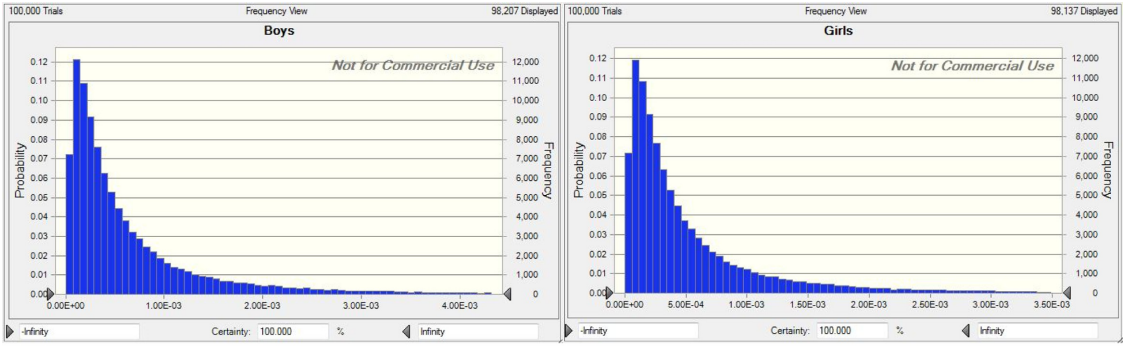

Fig. 1. Distribution of non-carcinogenic risk for urinary BPA.

동의 요 중 BPA 농도(7.31 μg/g creatinine)가 정상 체중 아동의 요 중 BPA 농도(4.25 μg/g creatinine)보다 높았다.[31] 미국에서도 소아 및 청소년의 요 중 BPA 농도와 비만과의 연관성(OR=1.24, 95% CI; 1.08-1.44)이 보고되었고,[32] 이 연구를 뒷받침하고 있다.

요 중 BPA 농도에 따른 알레르기 질환의 영향을 살펴보았을 때, 어린이의 요 중 BPA 농도가 증가할수록 아토피피부염의 평생 증상 경험의 위험도가 유의하게 증가하였다. 이는 위생가설(hygiene hypothesis)[33]에 근거하여 환경 변화로 인해 BPA와 같은 환경유해물질이 유년기에 음식, 공기, 토양이나 물을 통해 미생물 항원에 노출될 수 있는 빈도 및 강도를 감소시키면서 Th1 (T-helper type 1) 세포와 Th2 (T-helper type 2) 세포 사이의 불균형이 일어나 Th2 사이토카인(cytokine)이 분비되어 아토피피부염을 증가시킨 것[34]으로 생각된다. 기존 연구에서도 3-7세 아동의 요 중 BPA 농도가 1 μg/L씩 증가할수록 아토피피부염 증상 경험의 위험도가 2.01배(95% CI; 1.08-3.74) 유의하게 증가하였고,[35] 이 연구와 비슷한 결과를 보였다. 천식과 알레르기 비염은 요 중 BPA 농도가 증가할수록 증상 경험의 위험도가 증가하는 경향을 보였으나, 유의한 차이는 없었다. 미국의 4-5세 아동을 대상으로 한 연구에서는 요 중 BPA 농도와 천식 증상인 천명과의 연관성이 관찰되지 않았고,[36] 중

Table 8. Urinary BPA concentrations among children populations worldwide

Country	Study year	Age (years)	N	GM*	
				μg/L	μg/g cr.
Spain[18]	2000-2002	9-11	269	4.6	5.1
US[19]	2003-2004	6-11	314	3.6	4.3
US[20]	2005-2006	6-11	356	2.9	-
Germany[21]	2003-2006	6-8	143	2.7	-
		9-11	147	2.2	-
Canada[22]	2007-2009	6-11	1,028	1.3	2.0
Korea[14]	2010	8-12	2,427	-	0.9
Sweden[23]	2011	6-11	97	1.5	1.7
Slovenia[24]	2011-2012	6-11	94	1.8	1.5
Korea[15]	2011-2012	6-12	342	-	1.4
US[25]	2011-2012	6-11	395	1.6	2.3
China[26]	2012	9-12	666	1.1	2.3
This study	2014	7-12	162	2.3	3.6

*Geometric mean

국의 한 연구에서도 6세 연령 어린이의 요 중 BPA 농도와 알레르기 비염과의 관련이 없었다.[37] 그러나 일부 다른 연구에서는 아동의 요 중 BPA 농도와 천식 및 알레르기 비염 증상 간의 연관이 있는 것으로 보고되었다.[37,38] 따라서 어린이의 요 중 BPA 농도와 알레르기 질환과의 관계를 구체적으로 규명하는 연구의 확대가 필요한 것으로 보인다.

이 연구의 요 중 BPA 농도를 이용하여 BPA의 노출량을 나타내는 일일섭취량을 추정한 결과, 남학생은 6.7×10^{-5} μg/kg/day, 여학생은 5.4×10^{-5} μg/kg/day로 조사되었고, 일일허용섭취량 기준치인 50 μg/kg/day 미만이었다. 미국의 6-11세 어린이의 BPA 일일섭취량은 0.065[39], 0.054 μg/kg/day[20]로 이 연구결과가 더 낮은 수치를 보였다. 위해성 평가를 실시하여 요 중 BPA 농도에 대한 위해도지수를 산출한 결과, 남학생과 여학생이 각각 7.4×10^{-4}, 6.6×10^{-4}으로 모두 기준치 1 미만이었다. 그러나 BPA는 장기간 저농도에 노출될 우려가 있으므로 관련 영향요인과 알레르기 질환과 같은 환경성 질환의 예방관리가 필요한 것으로 생각된다.

이 연구의 몇 가지 제한점은 다음과 같다. 연구 대상자는 임의의 초등학교를 선정하여 모집되었고, 적은 연구 대상자 수에 비해 요 중 BPA 농도에 대한 높은 불검출율을 보였기 때문에 연구결과에 대하여 과대평가로 해석될 수 있다. 또한 알레르기 질환에 영향을 줄 수 있는 요인들 중 이 연구에 포함되지 않았거나 알려지지 않은 요인이 존재할 가능성을 배제할 수 없다. 그러나 이 연구는 국내 어린이의 생체 내 BPA 노출 수준을 파악하고 요 중 BPA 농도와 알레르기 질환과의 관계를 살펴보았다는 것에 의의가 있다.

V. 결 론

2014년도 초등학교의 1-6학년(만 7-12세) 162명을 대상으로 요 중 BPA 농도와 알레르기 질환과의 관계를 살펴보았다. 그 결과, 요 중 BPA 농도는 아토피피부염의 평생 증상 경험과 유의한 연관이 있었다. 따라서 이 연구는 어린이의 요 중 BPA 농도와 알레르기 질환 간의 관련성을 확인함으로써 어린이 등 민감계층의 건강영향 관리방안을 마련하는 데 기여할 수 있을 것이다.

감사의 글

이 연구는 서울의료원 의학연구소 “서울시 아동의 비스페놀A 노출에 대한 연구, 2014”의 지원에 의하여 수행 되었습니다.

References

1. Shin JW, Kim WK, Yoon HS. Association of breast-feeding and allergic diseases in preschool aged children. *Pediatr Asthma Allergy Immunol.* 2009; 19(4): 374-382.
2. National Health Insurance Service (NHIS). National Health Insurance Service Press Release. Available: http://www.nhis.or.kr/menu/retriveMenuSet.xx?menuId=D4000 [accessed 28 November 2018]
3. Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDC). The Korea Youth Risk Behavior Web-based Survey. Available: https://www.cdc.go.kr/yhs/home.jsp?id=m03_01 [accessed 28 November 2018]
4. Maio S, Baldacci S, Simoni M, Angino A, Martini F, Cerrai S, et al. Impact of asthma and comorbid allergic rhinitis on quality of life and control in patients of Italian general practitioners. *J Asthma.* 2012; 49(8): 854-861.
5. Yi Y, Kim J. Factors affecting asthma and atopic dermatitis in Korean children: a population-based cross-sectional survey. *Child Health Nurs Res.* 2015; 21(1): 20-27.
6. Lee Y, Lee Y, Jang J, Han G, Kho Y. Exposure to bisphenol A through contact with thermal receipts among service industry workers. *J Environ Health Sci.* 2014; 40(6): 435-441.
7. Kwak ES, Just A, Whyatt R, Miller RL. Phthalates, pesticides, and bisphenol-A exposure and the development of nonoccupational asthma and allergies: how valid are the links? *Open Allergy J.* 2009; 2: 45-50.
8. Cho HH, Yoon YM, Moon SH. Research trends on children with precocious puberty and their families in Korea. *J Korean Soc Matern Child Health.* 2014; 18(1): 97-108.
9. Hwang MY, Lee YM, Jung SW, Hong SY, You JY, Park CH. Relationship between bisphenol A exposure and obesity in Korean adults from the second stage of KoNEHS (2012-2014). *J Environ Health Sci.* 2018; 44(4): 370-379.
10. Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, Henley WE, Depledge M, Wallace RB, et al. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disor-

ders and laboratory abnormalities in adults. *JAMA.* 2008; 300(11): 1303-1310.
11. Zhou A, Chang H, Huo W, Zhang B, Hu J, Xia W, et al. Prenatal exposure to bisphenol A and risk of allergic diseases in early life. *Pediatr Res.* 2017; 81(6): 851-856.
12. Valentin J. Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: reference values: ICRP publication 89. *Ann ICRP.* 2002; 32(3-4): 1-277.
13. European food safety authority (EFSA). Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food on a request from the commission related to 2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propane (bisphenol A). *EFSA J.* 2006; 428: 1-75.
14. National Institute of Environmental Research (NIER). Korean environmental health survey for children [VI]. National Institute of Environmental Research; 2010.
15. Ha M, Kwon HJ, Leem JH, Kim HC, Lee KJ, Park I, et al. Korean environmental health survey on children and adolescents (KorEHS-C): survey design and pilot study results on selected exposure biomarkers. *Int J Hyg and Environ Health*. 2014; 217(2-3): 260-270.
16. National Institute of Environmental Research (NIER). Annual report on Korean national environmental health survey: the first stage (2009~2011) 3rd year. National Institute of Environmental Research; 2011.
17. Bearer CF. How are children different from adults? *Environ. Health Perspect.* 1995; 103(Suppl 6): 7-12.
18. Perez-Lobato R, Mustieles V, Calvente I, Jimenez-Diaz I, Ramos R, Caballero-Casero N, et al. Exposure to bisphenol A and behavior in school-age children. *Neurotoxicology.* 2016; 53: 12-19.
19. Calafat AM, Ye X, Wong LY, Reidy JA, Needham LL. Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-*tertiary*-octylphenol: 2003-2004. *Environ. Health Perspect.* 2008; 116(1): 39-44.
20. LaKind JS, Naiman DQ. Daily intake of bisphenol A and potential sources of exposure: 2005-2006 national health and nutrition examination survey. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 2011; 21: 272-279.
21. Becker K, Goen T, Seiwert M, Conrad A, Pick-FuB H, Muller J, et al. GerES IV: phthalate metabolites and bisphenol A in urine of German children. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2009; 212(6): 685-692.
22. Bushnik T, Hanies D, Levallois P, Levesque J, Van Oostdam J, et al. Lead and bisphenol A concentrations in the Canadian population. *Health Rep.* 2010; 21(3): 7-18.
23. Larsson K, Bjorklund KL, Palm B, Wennberg M, Kaj L, Lindh CH, et al. Exposure determinants of phthalates, parabens, bisphenol A and triclosan in Swedish mothers and their children. *Environ. Int.* 2014; 73: 323-333.
24. Tratnik JS, Kosjek T, Heath E, Mazej D, Cehic S, Karakitsios SP, et al. Urinary bisphenol A in children, mothers and fathers from Slovenia: overall results and determinants of exposure. *Environ. Res.* 2019; 168: 32-40.
25. LaKind JS, 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. *Environ. Res.* 2015; 142: 84-95.
26. Wang B, Wang H, Zhou W, He Y, Zhou Y, Chen Y, et al. Exposure to bisphenol A among school children in eastern China: A multicenter cross-sectional study. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 2014; 24: 657-664.
27. Park JH, Hwang MS, Ko A, Jeong DH, Lee JM, Moon G, et al. Risk assessment based on urinary bisphenol A levels in the general Korean population. *Environ. Res.* 2016; 150: 606-615.
28. Park EK, Kim KY, Ha EH. Women, environment, and health. *J Korean Soc Matern Child Health.* 2014; 18(1): 54-59.
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. *Environ. Health.* 2012; 11(1): 79.
30. Newbold RR, Padilla-Banks E, Snyder RJ, Jefferson WN. Developmental exposure to estrogenic compounds and obesity. *Birth Defects Res. Part A Clin. Mol. Teratol.* 2005; 73(7): 478-480.
31. Yi B, Shin HJ, Na H, Lee NK, Yang M. Bisphenol A exposure and childhood obesity. *J. Environ. Toxicol.* 2009; 24(4): 287-292.
32. Trasande L, Attina TM, Blustein J. Association between urinary bisphenol A concentration and obesity prevalence in children and adolescents. *JAMA.* 2012; 308(11): 1113-1121.
33. Blaser MJ, Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nat Rev Microbiol.* 2009; 7: 887-894.
34. Islam SA, Chang DS, Colbin RA, Byrne MH, McCully ML, Moser B, et al. Mouse CCL8, a CCR8 agonist, promotes atopic dermatitis by

recruiting IL-5^{+} T_H2 cells. *Nat Immunol.* 2011; 12(2): 167-177.
35. Kim EH, Jeon BH, Kim J, Kim YM, Han Y, Ahn K, et al. Exposure to phthalates and bisphenol A are associated with atopic dermatitis symptoms in children: a time-series analysis. *Environ. Health.* 2017; 16(1): 24.
36. Spanier AJ, Kahn RS, Kunselman AR, Schaefer EW, Hornung R, Xu Y, et al. Bisphenol A exposure and the development of wheeze and lung function in children through age 5 years. *JAMA Pediatr.* 2014; 168(12): 1131-1137.
37. Wang IJ, Chen CY, Bornehag CG. Bisphenol A exposure may increase the risk of development of atopic disorders in children. *Int J Hyg and Environ Health.* 2016; 219(3): 311-316.
38. Donohue KM, Miller RL, Perzanowski MS, Just AC, Hoepner LA, Arunajadai S, et al. Prenatal and postnatal bisphenol A exposure and asthma development among inner-city children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131(3): 736-742.
39. Lakind JS, Naiman DQ. Bisphenol A (BPA) daily intakes in the United States: estimates from the 2003-2004 NHANES urinary BPA data. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 2008; 18: 608-615.

<저자 정보>

최지희(연구원), 홍소영(연구원),
김규상(환경건강연구실장/직업환경의학과장)