

내분비계 장애물질과 사춘기 발달

김신혜 · 박미정

인제대학교 상계백병원 소아과학교실

Endocrine Disrupting Chemicals and Pubertal Development

Shin Hye Kim, Mi Jung Park

Department of Pediatrics, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

During the past decades, advancement in pubertal onset especially in girls has been noticed worldwide. Genetic factors and increasing prevalence of adiposity may contribute, however ubiquitous presence of endocrine disrupting chemicals (EDCs) is suspected to be involved in the trend of earlier pubertal onset. Most of known EDCs have estrogenic and/or anti-androgenic actions and few have androgenic or anti-estrogenic effects. Some studies reported earlier age at menarche after exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs), polybrominated biphenyls, dichlorodiphenyltrichloroethane, phthalate esters, while several other studies found no effect of these compounds on Tanner stages or age at menarche in girls. Limited studies reported an association of delayed puberty in boys and exposure to PCBs or the pesticide endosulfan. However, epidemiological research on the effects of EDCs on sexual maturation is hampered by many pitfalls, such as the mixture of many chemicals with different effects in environment, unidentified critical window of exposure, and limited knowledge about the time lag between exposure and effect. In this paper, we reviewed possible mode of actions of different chemical compounds, and summarized animal/human studies shown the effects of EDCs on the pubertal development. (*Endocrinol Metab* 27:20-27, 2012)

Key Words: Antiestrogens, Endocrine disruptors, Estrogens, Puberty

서 론

지난 50여 년 동안 야생 동물과 사람에서 생식계 발달의 이상 징후가 증가하고 있다. 조류, 어류, 파충류, 포유류 등 다양한 종에 걸쳐 생식 능력이 감소하고, 부화율이 감소하며, 여성화 또는 남성화 현상이 관찰되고 있으며[1], 사람에서는 정자 수의 감소, 잠복고환(cryptorchidism), 요도하열(hypospadias) 및 성발달 장애(disorder of sex development) 등의 생식기계의 이상과 유방암 및 고환암 등 성호르몬과 연관된 암의 발생률이 증가하고 있다[2]. 이러한 경향의 유력한 원인으로 '내분비계 장애물질(endocrine disrupting chemicals)'에 대한 관심이 모아지고 있다. 내분비계 장애물질이란, 환경에 노출된 화학 물질이나 환경 내에 존재하는 물질이 체내에 유입되어 내분비계의 정상적인 기능을 방해하는 물질로서, 천연호르몬과는 달리 쉽게 분해되지 않고 인체의 지방 및 조직에 농축되는 성질을 가지고

있다. 내분비계 장애물질의 화학구조는 성선스테로이드와 유사하여 핵수용체(nuclear receptor) 결합과정에서 핵수용체를 촉발하여(trigger) 호르몬과 유사한 작용을 하거나, 호르몬의 작용을 차단(block) 하기도 하며[3], 호르몬 자체의 합성, 운반, 대사, 또는 배설을 방해하는 등의 간접적인 영향을 일으키기도 한다[4]. 따라서 시상하부의 신호전달 체계에 직접적으로 영향을 주거나, 말초 신호, 즉 유사에스트로젠(xenoestrogen) 또는 anti-androgen의 역할을 통하여 사춘기 발달에 영향을 미칠 수 있을 것으로 생각된다[5].

사춘기는 시상하부에서 파동적으로 분비되는 생식샘자극호르몬 분비호르몬(gonadotropin releasing hormone, GnRH)에 의해 뇌하수체에서 황체형성호르몬(luteinizing hormone, LH)과 난포자극호르몬(follicle stimulating hormone, FSH)의 분비가 증가되고, 이에 따라 생식샘에서 성호르몬의 합성 및 분비, 생식세포의 증식이 일어나면서 시작된다. 사춘기의 첫 징후는 남아에서는 고환 용적이 4 mL

Corresponding author: Mi Jung Park

Department of Pediatrics, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 1342 Donggil-ro, Nowon-gu, Seoul 139-707, Korea

Tel: +82-2-950-1130, Fax: +82-2-951-1246, E-mail: PMJ@paik.ac.kr

Copyright © 2012 Korean Endocrine Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

이상으로 증가하고(성기 단계 2, G2), 여아에서는 유선 조직(glandular tissue)의 발달이 관찰되기 시작하는 것(유방 단계 2, B2)이다[5]. 이러한 사춘기의 징후가 시작되는 연령이 1980년대 이후 전 세계적으로 감소하는 추세에 있다[6]. 미국 여아의 B2 중위연령(median age)은 1985년 10.9세에서[7] 1994년 9.7세로[8], 덴마크 여아의 평균 B2 연령은 1991년 10.88세에서 2008년 9.86세로[9] 앞당겨졌다. 평균 초경 연령의 경우, 중국 여아는 1979년의 13.5세에서 2005년에 12.27세로 빨라졌으며[10], Park 등[11]은 지난 80여 년간 우리나라 여아의 초경 연령이 약 2년 이상 빨라졌음을 보고하였다. 남아의 사춘기 시작 시기 또한 빨라지고 있어, 미국 백인 남아의 G2 중위연령은 1985년 11.5세에서[7] 1994년 10.1세로[12], 우리나라 남아의 평균 G2 연령은 1992년의 12.7세에서[13], 2008년에는 10-11세로 앞당겨졌다[14]. 이처럼 사춘기가 빨라지는 추세에 대한 원인으로서는 영양 상태의 향상 및 체지방량의 증가 등이 제시되어 왔으며[15-17], 최근에는 내분비계 장애물질에의 노출도 가능한 요인으로 제기되고 있어 국내에서도 연구가 진행되고 있다[18].

본 논문에서는 내분비계 장애물질이 사춘기 발달에 미치는 영향에 대한 동물 실험 결과와 사람에서의 역학적 연구 결과들을 개관하고자 한다.

내분비계 장애물질과 동물의 사춘기 발달

내분비계 장애물질에의 노출이 사춘기 발달에 미치는 영향에 대한 동물 실험 결과를 Table 1에 요약하였다. 대부분의 내분비계 장애물질들은 estrogen receptor (ER) agonist 또는 ER antagonist로서 작용하여, 생체 내의 에스트로겐과 경쟁적으로 ER에 결합하여 ER-의존적인 여러 유전자의 전사(transcription)를 활성화하거나 억제한다. ER agonist에는 비스페놀 A (bisphenol A, BPA), phytoestrogen, dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT)와 그 분해산물인 dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) 등이 있다.

BPA는 폴리카보네이트나 에폭시수지 같은 플라스틱 제조에 사용되는 기본 원료로서 플라스틱 식품용기, 치과에서 사용하는 레진, 캔 제품의 코팅제 등의 생산에 널리 사용되어 환경 중에서 쉽게 노출될 수 있다. BPA는 ER agonist로서 estradiol보다 에스트로겐 활성 능력은 10,000-100,000배 정도 낮음에도 불구하고 ER에 결합하여 다양한 세포 내 유전자를 발현시키고 신호전달 체계를 교란한다[19]. BPA는 랫트와 마우스를 모델로 한 *in vivo* 실험에서 난소 및 자궁의 무게, 항문-생식공 거리, 질 개방, 산자의 성비 및 생존율, 임신기간, 발정주기 등 다양한 생식기능을 변화시키는 것으로 알려져 있다[20].

Table 1. Animal studies investigating the relation between environmental chemical exposures and pubertal development

Mode of Action	Chemical	Species, gender	Treatment interval	Effects (at dosages)	Reference
ER agonist	Bisphenol A	Mice, female	<i>In utero</i>	Reduced interval between VO and first vaginal estrus	Howdeshell et al. [21]
ER agonist	Bisphenol A	Mice, female	<i>In utero</i>	Early VO	Honma et al. [22]
ER agonist	Bisphenol A	Mice, female	<i>In utero</i>	Pregnancy stage-like mammary gland differentiation	Markey et al. [23]
ER agonist	Bisphenol A	Mice, female	<i>In utero</i>	Early VO	Nah et al. [24]
ER agonist	Genistein	Rat, female	Neonatal	Early VO	Bateman et al. [25]
ER agonist	Genistein	Mice, female	Neonatal	Decreased reproductive function	Jefferson et al. [26]
ER agonist	Genistein	Mice, female	<i>In utero</i>	Early VO and increased length of the estrus cycle	Nikaïdo et al. [27]
ER agonist	Genistein	Rat, female	Peripubertal	Early VO; increased transcriptional activities of ER α and ER β in ovary and uterus.	Lee et al. [28]
ER agonist or antagonist	DEHP	Rat, female	<i>In utero</i> and peripubertal	Delayed VO; delayed first estrus	Grande et al. [30]
ER agonist or antagonist	DEHP	Rat, female	<i>In utero</i>	Earlier VO and first estrus cycle	Ma et al. [31]
ER agonist or antagonist	Butylbenzyl Phthalate	Rat, male	<i>In utero</i>	Decreased anogenital distance; atrophy of seminiferous tubules; decreased serum testosterone	Nagao et al. [33]
ER agonist and AR antagonist	DDE	Rat, male	Peripubertal	Delayed PPS	Ashby et al. [34]
ER agonist and AR antagonist	DDE	Rat, male	Peripubertal	Delayed PPS	Kelce et al. [35]
Ah agonist	TCDD	Rat, female	<i>In utero</i>	Delayed VO and decreased/incomplete mammary epithelial differentiation	Gray et al. [36] Fenton et al. [38]
Ah agonist	TCDD	Rat, male	<i>In utero</i>	Delayed PPS; reduced ejaculated sperm counts	Gray et al. [37]

Ah, aryl-hydrocarbon; AR, androgen receptor; DDE, dichlorodiphenyldichloroethylene; DDT, dichlorodiphenyltrichloroethane; DEHP, diethylhexyl phthalate; ER, estrogen receptor; PPS, preputial separation; TCDD, 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin; VO, vaginal opening.

태내에서 BPA에 노출된 암컷 마우스는 질 개방 시기가 앞당겨지고 [21,22], 사춘기가 되었을 때 에스트로겐에 대한 유선 조직의 예민도가 증가하였다[23]. Nah 등[24]은 유아기에 BPA에 노출된 암컷 마우스에서 사춘기가 유의하게 빨라지고 발정주기가 불규칙하게 됨을 보고하였다.

Phytoestrogen은 식물에서 추출되는 화학물질로서 에스트로겐과 구조가 유사하고 ER agonist로 작용하며 크게 isoflavone계, lignan계, coumestan계로 분류된다. 이 중, isoflavone계의 대표적인 물질이 genistein 및 daidzein이며, 콩류에 많이 함유되어 있다. 출생 직후 genistein에 노출되면 암컷 랫트는 질 개방 시기가 앞당겨지고[25], 암컷 마우스에서는 수태능력이 감소하는 현상이 관찰되었다[26]. 태내에서 어미를 통해 genistein에 노출된 암컷 마우스에서는 질 개방 시기가 앞당겨지고 발정주기가 연장되었다[27]. Lee 등[28]은 genistein을 투여받은 미성숙 암컷 랫트에서 질 개방 시기가 빨라지는 현상과 함께, 자궁과 난소의 ER α 와 ER β mRNA의 발현이 증가하는 것을 관찰하였다.

프탈레이트류(phthalate)는 폴리염화비닐(polyvinyl chloride, PVC)을 부드럽게 하기 위해 사용하는 가소제로 사용되는 물질로서, 장난감, 비닐 바닥재, 의료 장비 및 식품포장지 등 광범위한 제품생산에 사용되고 있으며, 종류에는 diethylhexyl phthalate, dibutyl phthalate, butylbenzyl phthalate 등이 있다[29]. 프탈레이트류는 약한 ER agonist 또는 antagonist로 작용하여[30], 이유기 이후에 노출된 암컷 랫트는 사춘기 발현이 빨라지는 한편[31], 성체 암컷 랫트에서는 발정 주기를 증가시키고 혈중 estradiol 농도를 감소시키는 등[32] 노출 시기에 따라 다양한 작용을 나타낸다. 태내 또는 수유기에 노출된 산자의 수컷 랫트는 항문-생식관 거리 감소, 세정관(semiferous tubule)의 위축, 혈청 testosterone 분비 감소 등 생식기계 발달 이상을 초래한다[33].

Androgen receptor (AR) antagonist는 생체 내의 testosterone과 dihydrotestosterone 대신 AR에 경쟁적으로 결합하여 이들 호르몬의 작용을 억제한다. AR antagonist에는 살충제, 제초제, 살균제 등이 포함되는데, 대표적인 물질인 DDT 및 DDE는 ER agonist로서 에스트로겐과 유사한 작용을 할 뿐 아니라 AR antagonist로서 작용하여 수컷의 생식기 발육 이상과 이차 성징의 발현을 저해한다[34,35].

Aryl-hydrocarbon (Ah) receptor에 작용하여 유전자의 발현의 변화를 초래하는 내분비계 장애물질에는 2,3,7,8-tetrachlorodibenxop-dioxin (TCDD), polychlorinated dibenzodioxin, polychlorinated biphenyl (PCBs), polybrominated diphenyl (PBBs) 등이 있다. Dioxin은 살충제와 목재 보존제 등의 염소를 포함한 화학물질을 만들 때, 염소를 이용하여 종이를 표백할 때, 화석 연료를 태울 때 생성되는 부산물이다. 특히 TCDD는 벤젠고리의 '2,3,7,8'이라는 위치에 염소가 결합한 dioxin류로 맹독성 물질이다. 임신 기간 중 TCDD에 노출된 설치류는 매우 낮은 농도에서도 생식기계의 발달 이상을

초래할 수 있는데, 수컷 및 암컷 랫트는 사춘기 발현이 늦어지거나 [36,37], 유선 조직의 발달과 분화에 장애가 발생할 수 있다[38].

내분비계 장애물질은 말초 조직이나 생식샘뿐만 아니라 시상하부(hypothalamus), 뇌하수체(pituitary) 등 중추성 신경계에 직접적으로 작용하여 사춘기 발달 과정에 영향을 미칠 수 있다. 포유류를 이용한 *in vivo* 또는 *in vitro* 연구들에서 GnRH neuron 자체뿐 아니라 GnRH neuron에 신경전달물질을 분비하는 neuron들에도 ER 또는 AR이 존재함이 밝혀졌다[39]. 일반적으로 미성숙 동물은 에스트로겐 농도가 증가되면 음성피드백(negative feedback)기전으로 GnRH의 분비가 억제된다. 사춘기 직전 또는 성숙한 동물에서는 증가된 에스트로겐 농도가 양성피드백(positive feedback)기전으로 GnRH 및 FSH/LH의 분비를 촉진하여 사춘기를 앞당길 수 있다[3]. 따라서 성호르몬의 활성을 가지는 내분비계 장애물질에 노출되면 같은 기전으로 GnRH의 분비가 조절될 수 있다. ER agonist인 DDT는 ER receptor와 glutamate receptor를 통하여 GnRH neuron의 분비를 촉진시킬 수 있으며[39,40] 성분화에 중요한 역할을 하는 brain aromatase를 억제하기도 한다[41].

내분비계 장애물질과 여아의 사춘기 발달

내분비계 장애물질과 여아의 사춘기 발달과의 연관성에 관한 역학적 연구를 Table 2에 요약하였다.

1973년 미국 미시간주에서 가축사료에 영양제 대신 발화지연제를 첨가하는 사고가 발생하여 PBBs에 오염된 육가공품과 유제품에 4,000여 명의 주민들이 노출되게 되었다. 이후 26년이 지난 1997년, 사고 당시 임신 또는 수유 중이었던 산모들의 딸에서 사춘기 발달 단계와 초경 연령을 조사한 결과, 수유를 통해 고농도의 PBBs에 노출된 딸의 초경 연령이 저농도에 노출된 딸의 초경 연령보다 약 0.9세 빨랐으며, 음모 발달 단계도 보다 빨랐다고 보고하였는데[42], 이것이 환경오염물질에의 노출과 사춘기 발달과의 연관성에 대한 첫 코호트 연구였다.

사춘기 발달과의 연관성이 가장 많이 보고된 내분비계 장애물질은 DDT와 그의 대사물질인 DDE이다. 미시간주 코호트 연구에서는 산모의 DDE 농도가 높을수록 딸의 초경 연령이 빨라졌다고 보고한 반면[43], 다른 연구에서는 유의한 상관관계가 없다고 보고되었다[44]. DDE 노출 정도와 사춘기 조숙증의 연관성을 조사한 연구에서는, 외국에서 출생 후 벨기에로 이민 온 여아의 혈청 DDE 농도와 사춘기 조숙증의 발병률이 본국에서 출생한 여아보다 유의하게 높다고 보고하면서[45], 그 기전에 대하여 시상하부의 음성피드백 효과(negative feedback effect)로 억제하고 있던 내분비계 장애물질이 이민과 함께 제거되면서 시상하부의 성숙과 사춘기 발달이 촉진된 것으로 추론하였다. 중국의 한 연구는 섬유산업 근로여성에서 혈청 DDT/DDE 농도가 증가할수록 초경 연령이 비례적으로 빨라졌다고

Table 2. Studies investigating the relation between environmental chemical exposures and pubertal timing in girls

Compound (biospecimen)	Study population (sample size)	Study design	Findings	Reference
PBBs (estimated maternal serum PBB at conception)	US, Michigan girls, <i>in utero</i> and lactational exposure (327)	Assessment of Tanner stages; recalled age at menarche	High PBBs are associated with earlier menarche and pubic hair development	Blanck et al. [42]
DDE (estimated maternal serum DDE at conception)	US, Michigan daughters of women who consumed Great Lakes fish (151)	Recalled age at menarche	Higher DDE associated with earlier menarche	Vasiliu et al. [43]
DDE (maternal blood, cord blood, and placenta averaged; breast milk)	US, North Carolina girls, <i>in utero</i> and lactational exposure (316)	Assessed menarche, Tanner stages by annual questionnaire	No association with age at menarche; suggestion of an association of higher exposure and higher Tanner stages	Gladden et al. [44]
DDE (serum)	Belgium girls with PP; immigrated girls (26); native-born girls (15)	Serum DDE compared between 2 groups	Immigrated girls with PP had higher DDE concentration than native Belgium girls with PP	Krstevska-Konstantinova et al. [45]
DDT/DDE (serum in adulthood)	Chinese female textile workers (466)	Recalled age at menarche	Higher DDT/DDE associated with earlier menarche	Ouyang et al. [46]
Dioxin-like activity (serum; CALUX)	17-yr-old Belgium girls (120) from polluted and nonpolluted areas	Assessment of Tanner stage; recalled age at menarche	High serum dioxin was associated with retarded breast development.; No association with menarcheal age	Den Hond et al. [47]
Dioxin (TCDD)	Seveso, Italy, girls exposed at age 0-17 yr (282)	Recalled age at menarche	No association	Warner et al. [48]
PCBs (maternal serum)	US, Michigan girls, <i>in utero</i> and lactational exposure (256)	Assessment of Tanner stages; recalled age at menarche	No association	Blanck et al. [42]
PCBs (maternal blood, cord blood, and placenta averaged; breast milk)	US, North Carolina girls, <i>in utero</i> and lactational exposure (316)	Assessed menarche, Tanner stages by annual questionnaire	Suggestion of an association of higher Tanner stages with high exposure	Gladden et al. [44]
PCBs/PCDFs	Taiwan, girls, exposed to contaminated oil (Yucheng) <i>in utero</i> (27) and controls (21)	Recalled age at menarche, menstrual cycle characteristics	No association with menarcheal age; exposed girls reported shorter and more irregular cycles	Yang et al. [50]
PCBs (estimated maternal serum PCBs at conception)	US, Michigan daughters of women who consumed Great Lakes fish (151)	Recalled age at menarche	No association	Vasiliu et al. [43]
Phthalates (serum)	Puerto Rico (41 PT cases, 35 controls)	Case control	Higher serum phthalate (DEHP) in PT cases	Colón et al. [51]
Phthalate (urine)	Taiwan (30 PT cases, 26 CPP cases, 33 controls)	Case control	Higher urine monomethyl phthalate in PT cases	Chou et al. [53]
Phthalate (urine)	US (28 CPP cases, 28 controls)	Case control	No difference in urine phthalate metabolite	Lomenick et al. [54]
Phthalate (urine)	US, New York, 1,151 girls aged 6-8 yr	Assessed Tanner stages by annual questionnaire	A positive trend for low-molecular-weight phthalate biomarkers with breast and pubic hair development	Wolff et al. [52]
Bisphenol A (urine)	US, New York, 192 girls aged 9 yr	Assessment of Tanner stages	No association	Wolff et al. [55]
Bisphenol A (urine)	US, New York, 1,151 girls aged 6-8 yr	Assessed Tanner stages by annual questionnaire	No association	Wolff et al. [52]
Phytoestrogen (urine)	US, New York, 192 girls aged 9 yr	Assessment of Tanner stages	Urinary daidzein/genistein was lower in girls with breast development	Wolff et al. [55]
Phytoestrogen (urine)	US, New York, 1,151 girls aged 6-8 yr	Assessed Tanner stages by annual questionnaire	Urinary daidzein was associated with delayed breast development	Wolff et al. [52]
Phytoestrogen (serum)	Korea (108 PP cases, 91 controls)	Case control	Higher daidzein/genistein in PP girls	Kim et al. [56]

CALUX, chemically activated luciferase gene expression; CPP, central precocious puberty; DDE, dichlorodiphenyldichloroethylene; DDT, dichlorodiphenyltrichloroethane; DEHP, diethylhexyl phthalate; PBBs, polybrominated biphenyls; PCBs, polychlorinated biphenyls; PCDFs, polychlorinated dibenzofuran; PP, precocious puberty; PT, premature thelarche; TCDD, 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin.

Table 3. Studies investigating the relation between environmental chemical exposures and pubertal timing in boys

Compound (biospecimen)	Study population (sample size)	Study design	Findings	Reference
DDE (maternal blood, cord blood, and placenta averaged; breast milk)	US, North Carolina boys, accidental <i>in utero</i> and lactational exposure (278)	Assessed Tanner stages by annual questionnaire	No association	Gladen et al. [44]
Dioxin-like activity (serum; CALUX)	17-yr-old Belgium boys (78) from polluted and nonpolluted areas	Assessment of Tanner stage by examination	No association	Den Hond et al. [47]
PCBs (maternal blood, cord blood, and placenta averaged; breast milk)	US, North Carolina boys, accidental <i>in utero</i> and lactational exposure (278)	Assessed Tanner stages by annual questionnaire	No association	Gladen et al. [44]
PCBs (cord blood)	Faroe Islands boys (175)	Genital anomalies at birth, examination at age 14 for Tanner stages, spermaturia and serum hormones	No association	Mol et al. [58]
PCBs (serum; congeners 138, 153, and 180)	17-yr-old Belgium boys (78) from polluted and nonpolluted areas	Assessment of Tanner stage by examination	Higher exposure to PCB 138 less likely to have reached highest stages of genital development, higher exposure to PCB 153 less likely to have reached highest stage of pubic hair	Den Hond et al. [47]
PCBs (maternal blood)	Taiwan, boys, exposed to contaminated oil (Yucheng) <i>in utero</i> (55) and controls (55)	Prospective study Tanner stages by exam	Yucheng boys had reduced penile length compared with controls	Guo et al. [57]
PCBs/PCDFs	Taiwan, boys (mean age: 12.3) exposed to contaminated oil (Yucheng) <i>in utero</i> (61) and controls (60)	Tanner stages by exam, serum hormones	No association	Hsu et al. [59]
Endosulfan	India, boys aged 10-17 in exposed (117) and unexposed (90) areas	Assessment of Tanner stage by examination; serum hormones and endosulfan levels	Exposed boys were less mature and had lower testosterone and higher LH than unexposed boys	Saiyed et al. [60]

CALUX, chemically activated luciferase gene expression; DDE, dichlorodiphenyldichloroethylene; LH, luteinizing hormone; PCBs, polychlorinated biphenyls; PCDFs, polychlorinated dibenzofuran.

보고하였는데, 이 연구는 초경 이후에 채혈을 시행하였으므로 원인과 관계를 밝힐 수는 없었다[46].

Dioxin은 Ah receptor에 작용하여 암컷 동물의 사춘기 지연을 초래할 수 있다[36,37]. Dioxin에 폭로된 지역에서 출생한 여아는 타 지역에서 출생한 여아보다 유방발육이 지연되었다고 한 보고도 있으나[47], dioxin 노출 정도와 여아의 초경 연령 사이에는 유의한 상관성이 관찰되지 않는다는 보고도 있다[48].

PCBs는 전기 절연성이 강하고 연소되지 않는 물질로서 1980년대 이후 많은 전기 공업제품 생산에 사용되었는데, Ah agonist로서 유전자의 발현의 변화를 초래하며 cytochrome p-450의 발현을 촉진하여 에스트로겐의 분해를 촉진시킨다[49]. 그러나 현재까지 PCB 노출과 여아의 사춘기 발달 사이에는 유의한 연관관계는 없는 것으로 보고되었다[42-44,50].

현재까지 내분비계 장애물질과 사춘기 발달의 연관관계에 대한 대부분의 연구는 산업 폐기물, 살충제, 제초제 등의 환경오염물질에 집중되어 있었으나, 최근의 연구들은 PVC 제품에 포함된 프탈레이

트류, 폴리카보네이트 제품이나 캔 제품의 코팅제에 포함된 BPA, 대두 식품에 함유된 phytoestrogen 등의 물질에 관심을 돌리고 있다.

프탈레이트 농도와 사춘기 조숙증에 대한 관심이 모아진 것은, 조기유방발육증 여아의 혈청 프탈레이트 농도가 대조군 여아에 비해 유의하게 높다는 푸에르토리코의 한 연구 결과가 발표되면서부터이다[51]. 뉴욕 여아를 대상으로 한 대규모 연구에서도 노 중 저분자량-프탈레이트 농도는 유방 및 음모 발달과 양의 상관관계를 보였으며 [52], 대만의 연구에서도 조기유방발육증 여아의 노 중 monomethyl phthalate 농도가 중추성 사춘기 조숙증 또는 대조군 여아보다 높은 결과를 보였다[53]. 그러나 중추성 사춘기 조숙증과 대조군 여아의 노 중 프탈레이트 농도를 비교한 한 연구에서는 두 군 간의 유의한 차이를 관찰할 수 없었다[54].

BPA는 약한 ER agonist로서 사춘기 시기와 생식기능에 영향을 주는 것으로 알려져 있으나, BPA에의 노출 정도와 여아의 사춘기 단계에 대한 연구들에서는 유의한 상관성을 찾을 수 없었다[52,55].

Phytoestrogen의 일종인 genistein과 daidzein은 BPA 보다 ER-결

합능이 100배 가량 높은 것으로 알려져 있다. 뇨 중 genistein/daidzein 농도는 유방발달이 없는 여아에서 유방발달이 있는 여아의 농도보다 높으며[55], 뇨 daidzein 농도는 여아의 유방발달 단계와 음의 상관관계가 있다는 보고가 있었다[52]. 이는 phytoestrogen이 체내의 에스트로겐 대신 ER에 결합함으로써 에스트로겐의 활성도를 감소시킨 결과로 해석되었다. 한편, Kim 등[56]은 중추성 성조숙증 여아에서 대조군 여아에 비해 혈청 daidzein, genistein 및 총 isoflavone 농도가 높음을 보고하여, 고농도의 phytoestrogen에의 노출과 사춘기 조숙과의 연관성을 제시하였다.

내분비계 장애물질과 남아의 사춘기 발달

내분비계 장애물질과 남아의 사춘기 발달과의 연관성에 관한 역학적 연구를 Table 3에 요약하였다.

DDE는 ER agonist와 anti-androgen 효과가 있으나, 산모의 혈액 및 모유의 DDE 농도는 아들의 사춘기 발달과 유의한 상관성이 없었다[44].

Dioxin은 Ah receptor에 작용하여 수컷의 사춘기 지연을 초래할 수 있으나[2], 벨기에 남아의 dioxin 농도와 사춘기 발달단계는 유의한 상관관계가 없었다[47].

PCBs도 Ah receptor에 작용하는데, 벨기에[47]와 대만[57]의 두 연구에서 PCB의 노출량과 남아의 사춘기 지연 사이의 유의한 상관관계를 보고하였으나, 다른 연구들에서는 유의한 연관성이 없다고 보고하였다[44,58,59].

엔도설판(endosulfan)은 강력한 살충제로서 태내 또는 사춘기 전 노출될 때, 수컷의 스테로이드 호르몬의 합성을 억제한다. 이 같은 강력한 anti-androgen 효과는 인도의 한 역학 연구에서도 드러나, 엔도설판에 폭로된 지역의 남아들은 음낭수종, 잠복고환 등의 기형의 발생률이 높고, 사춘기 발달은 느렸다는 사실이 보고되었다[60].

내분비계 장애물질 연구의 제한점과 향후 연구 방향

내분비계 장애물질이 사춘기 발달에 미치는 영향에 대한 역학적 연구에는 많은 제한점이 따른다. 첫째, 환경을 오염시키거나 식품을 통하여 흡수되는 내분비계 장애물질은 그 종류가 다양하고 내분비계 장애를 일으키는 작용 방식이 estrogenic, anti-estrogenic, anti-androgenic 등으로 다양하므로 이들의 생체 내에서의 작용은 매우 복잡적으로 나타날 수 있다. 둘째, 내분비계 장애물질에의 폭로 후 생체 내 반응이 발생하는 시점까지의 시간 간격이 밝혀지지 않았다. 셋째, 내분비계 장애물질에 취약한 결정적인 시기(critical window)가 태내, 수유기, 사춘기 이전 또는 그 이후 인지에 대하여 명확히 밝혀지지 않았다. 넷째, 역학적 연구는 연구 지역, 연구 대상자 수, 연구 종말점(end point), 노출 농도 등의 선정에 의하여 많은 영향을 받을

수 있으며, 다양한 교란변수들을 효율적으로 통제하기 어려운 한계점이 있다.

향후 내분비계 장애물질이 사춘기 발달에 미치는 영향에 대한 체계적인 연구를 달성하기 위해서는, 먼저 정상적으로 사춘기가 시작되는 일차적 신호 체계에 대한 연구가 선행되어야 한다. 또한, 사춘기 발달 과정에서 체격과 체지방의 자연적인 변화에 대한 연구, 체지방과 내분비계 장애물질이 사춘기 조숙 혹은 지연을 일으키는 기전에 대한 기초적 연구, 그리고 일생 중 내분비계 장애물질에의 노출에 취약한 결정적인 시기와 인체에 부작용을 일으키는 시간적 간격을 밝히기 위한 동물 실험 연구 및 대규모의 전향적 연구가 이루어져야 할 것이다.

참고문헌

1. Vos JG, Dybing E, Greim HA, Ladefoged O, Lambré C, Tarazona JV, Brandt I, Vethaak AD: Health effects of endocrine-disrupting chemicals on wildlife, with special reference to the European situation. *Crit Rev Toxicol* 30:71-133, 2000
2. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, Giwercman A, Grandjean P, Guillette LJ Jr, Jégou B, Jensen TK, Jouannet P, Keiding N, Leffers H, McLachlan JA, Meyer O, Müller J, Rajpert-De Meyts E, Scheike T, Sharpe R, Sumpter J, Skakkebaek NE: Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect* 104 Suppl 4:741-803, 1996
3. Goldman JM, Laws SC, Balchak SK, Cooper RL, Kavlock RJ: Endocrine-disrupting chemicals: prepubertal exposures and effects on sexual maturation and thyroid activity in the female rat. A focus on the EDSTAC recommendations. *Crit Rev Toxicol* 30:135-196, 2000
4. Schug TT, Janesick A, Blumberg B, Heindel JJ: Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. *J Steroid Biochem Mol Biol* 127:204-215, 2011
5. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP: The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev* 24:668-693, 2003
6. Karlberg J: Secular trends in pubertal development. *Horm Res* 57 Suppl 2:19-30, 2002
7. Tanner JM, Davies PS: Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr* 107:317-329, 1985
8. National Center for Health Statistics: Analytic and reporting guidelines: the third National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III (1988-94). Hyattsville, Centers for Disease Control and Prevention, 1997
9. Akslae L, Sorensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A: Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics* 123:e932-e939, 2009
10. Ma HM, Du ML, Luo XP, Chen SK, Liu L, Chen RM, Zhu C, Xiong F, Li T, Wang W, Liu GL; Pubertal Study Group of the Society of Pediatric Endocrinology and Genetic Disease, Chinese Medical Association: Onset of breast and pubic hair development and menses in urban chinese girls. *Pediatrics* 124:e269-e277, 2009
11. Park MJ, Lee IS, Shin EK, Joung H, Cho SI: The timing of sexual maturation

- tion and secular trends of menarchial age in Korean adolescents. *Korean J Pediatr* 49:610-616, 2006
12. Herman-Giddens ME, Wang L, Koch G: Secondary sexual characteristics in boys: estimates from the national health and nutrition examination survey III, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 155:1022-1028, 2001
 13. Hong CH, Rho HO, Song SH: The sexual maturity rating of adolescent boys and girls in Korea. *J Korean Pediatr Soc* 37:193-198, 1994
 14. Song JE, Yi YY, Hwang IT, Lee HR, Lim JS, Yang S: Testicular volume in Korean boys. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 15:14-18, 2010
 15. Park MJ: Update in the etiology and treatment of sexual precocity. *Korean J Pediatr* 49:718-725, 2006
 16. Yoon JR, Ahn JH, Huh K, Park MJ: Body composition in girls with precocious puberty. *Korean J Obes* 19:95-100, 2010
 17. Ahmed ML, Ong KK, Dunger DB: Childhood obesity and the timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab* 20:237-242, 2009
 18. Choi JM, Park MJ, Joung H: The associated factors of sexual maturation and characteristics of precocious puberty in Korean children. pp112-157, Seoul, Korea Food & Drug Administration, 2009
 19. Gutendorf B, Westendorf J: Comparison of an array of in vitro assays for the assessment of the estrogenic potential of natural and synthetic estrogens, phytoestrogens and xenoestrogens. *Toxicology* 166:79-89, 2001
 20. Goodman JE, McConnell EE, Sipes IG, Witorsch RJ, Slayton TM, Yu CJ, Lewis AS, Rhomberg LR: An updated weight of the evidence evaluation of reproductive and developmental effects of low doses of bisphenol A. *Crit Rev Toxicol* 36:387-457, 2006
 21. Howdeshell KL, Hotchkiss AK, Thayer KA, Vandenbergh JG, vom Saal FS: Exposure to bisphenol A advances puberty. *Nature* 401:763-764, 1999
 22. Honma S, Suzuki A, Buchanan DL, Katsu Y, Watanabe H, Iguchi T: Low dose effect of in utero exposure to bisphenol A and diethylstilbestrol on female mouse reproduction. *Reprod Toxicol* 16:117-122, 2002
 23. Markey CM, Luque EH, Munoz De Toro M, Sonnenschein C, Soto AM: In utero exposure to bisphenol A alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland. *Biol Reprod* 65:1215-1223, 2001
 24. Nah WH, Park MJ, Gye MC: Effects of early prepubertal exposure to bisphenol A on the onset of puberty, ovarian weights, and estrous cycle in female mice. *Clin Exp Reprod Med* 38:75-81, 2011
 25. Bateman HL, Patisaul HB: Disrupted female reproductive physiology following neonatal exposure to phytoestrogens or estrogen specific ligands is associated with decreased GnRH activation and kisspeptin fiber density in the hypothalamus. *Neurotoxicology* 29:988-997, 2008
 26. Jefferson WN, Padilla-Banks E, Newbold RR: Disruption of the developing female reproductive system by phytoestrogens: genistein as an example. *Mol Nutr Food Res* 51:832-844, 2007
 27. Nikaido Y, Yoshizawa K, Danbara N, Tsujita-Kyutoku M, Yuri T, Uehara N, Tsubura A: Effects of maternal xenoestrogen exposure on development of the reproductive tract and mammary gland in female CD-1 mouse offspring. *Reprod Toxicol* 18:803-811, 2004
 28. Lee W, Lee SH, Ahn RS, Park MJ: Effect of genistein on the sexual maturation in immature female rats. *Korean J Pediatr* 52:111-118, 2009
 29. Swan SH: Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ Res* 108:177-184, 2008
 30. Grande SW, Andrade AJ, Talsness CE, Grote K, Chahoud I: A dose-response study following in utero and lactational exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate: effects on female rat reproductive development. *Toxicol Sci* 91:247-254, 2006
 31. Ma M, Kondo T, Ban S, Umemura T, Kurahashi N, Takeda M, Kishi R: Exposure of prepubertal female rats to inhaled di(2-ethylhexyl)phthalate affects the onset of puberty and postpubertal reproductive functions. *Toxicol Sci* 93:164-171, 2006
 32. Davis BJ, Maronpot RR, Heindel JJ: Di-(2-ethylhexyl) phthalate suppresses estradiol and ovulation in cycling rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 128:216-223, 1994
 33. Nagao T, Ohta R, Marumo H, Shindo T, Yoshimura S, Ono H: Effect of butyl benzyl phthalate in Sprague-Dawley rats after gavage administration: a two-generation reproductive study. *Reprod Toxicol* 14:513-532, 2000
 34. Ashby J, Lefevre PA: The peripubertal male rat assay as an alternative to the Hershberger castrated male rat assay for the detection of anti-androgens, oestrogens and metabolic modulators. *J Appl Toxicol* 20:35-47, 2000
 35. Kelce WR, Stone CR, Laws SC, Gray LE, Kemppainen JA, Wilson EM: Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature* 375:581-585, 1995
 36. Gray LE Jr, Ostby JS: In utero 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) alters reproductive morphology and function in female rat offspring. *Toxicol Appl Pharmacol* 133:285-294, 1995
 37. Gray LE, Ostby JS, Kelce WR: A dose-response analysis of the reproductive effects of a single gestational dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in male Long Evans Hooded rat offspring. *Toxicol Appl Pharmacol* 146:11-20, 1997
 38. Fenton SE, Hamm JT, Birnbaum LS, Youngblood GL: Persistent abnormalities in the rat mammary gland following gestational and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Toxicol Sci* 67:63-74, 2002
 39. Rasier G, Toppari J, Parent AS, Bourguignon JP: Female sexual maturation and reproduction after prepubertal exposure to estrogens and endocrine disrupting chemicals: a review of rodent and human data. *Mol Cell Endocrinol* 254-255:187-201, 2006
 40. Ohtake F, Takeyama K, Matsumoto T, Kitagawa H, Yamamoto Y, Nohara K, Tohyama C, Krust A, Mimura J, Chambon P, Yanagisawa J, Fujii-Kuriyama Y, Kato S: Modulation of oestrogen receptor signalling by association with the activated dioxin receptor. *Nature* 423:545-550, 2003
 41. Kuhl AJ, Manning S, Brouwer M: Brain aromatase in Japanese medaka (*Oryzias latipes*): molecular characterization and role in xenoestrogen-induced sex reversal. *J Steroid Biochem Mol Biol* 96:67-77, 2005
 42. Blanck HM, Marcus M, Tolbert PE, Rubin C, Henderson AK, Hertzberg VS, Zhang RH, Cameron L: Age at menarche and tanner stage in girls exposed in utero and postnatally to polybrominated biphenyl. *Epidemiology* 11:641-647, 2000
 43. Vasiliu O, Muttineni J, Karmaus W: In utero exposure to organochlorines and age at menarche. *Hum Reprod* 19:1506-1512, 2004
 44. Gladen BC, Ragan NB, Rogan WJ: Pubertal growth and development and prenatal and lactational exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene. *J Pediatr* 136:490-496, 2000
 45. Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M, Du Caju M, Heinrichs C, de Beaufort C, Plomteux G, Bourguignon JP: Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Hum Reprod* 16:1020-1026, 2001
 46. Ouyang F, Perry MJ, Venners SA, Chen C, Wang B, Yang F, Fang Z, Zang

- T, Wang L, Xu X, Wang X: Serum DDT, age at menarche, and abnormal menstrual cycle length. *Occup Environ Med* 62:878-884, 2005
47. Den Hond E, Roels HA, Hoppenbrouwers K, Nawrot T, Thijs L, Vandermeulen C, Winneke G, Vanderschueren D, Staessen JA: Sexual maturation in relation to polychlorinated aromatic hydrocarbons: Sharpe and Skakkebaek's hypothesis revisited. *Environ Health Perspect* 110:771-776, 2002
48. Warner M, Samuels S, Mocarelli P, Gerthoux PM, Needham L, Patterson DG Jr, Eskenazi B: Serum dioxin concentrations and age at menarche. *Environ Health Perspect* 112:1289-1292, 2004
49. Safe S: Polychlorinated biphenyls (PCBs), dibenzo-p-dioxins (PCDDs), dibenzofurans (PCDFs), and related compounds: environmental and mechanistic considerations which support the development of toxic equivalency factors (TEFs). *Crit Rev Toxicol* 21:51-88, 1990
50. Yang CY, Yu ML, Guo HR, Lai TJ, Hsu CC, Lambert G, Guo YL: The endocrine and reproductive function of the female Yucheng adolescents prenatally exposed to PCBs/PCDFs. *Chemosphere* 61:355-360, 2005
51. Colón I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O: Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ Health Perspect* 108:895-900, 2000
52. Wolff MS, Teitelbaum SL, Pinney SM, Windham G, Liao L, Biro F, Kushi LH, Erdmann C, Hiatt RA, Rybak ME, Calafat AM; Breast Cancer and Environment Research Centers: Investigation of relationships between urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols and pubertal stages in girls. *Environ Health Perspect* 118:1039-1046, 2010
53. Chou YY, Huang PC, Lee CC, Wu MH, Lin SJ: Phthalate exposure in girls during early puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 22:69-77, 2009
54. Lomenick JP, Calafat AM, Melguizo Castro MS, Mier R, Stenger P, Foster MB, Wintergerst KA: Phthalate exposure and precocious puberty in females. *J Pediatr* 156:221-225, 2010
55. Wolff MS, Britton JA, Boguski L, Hochman S, Maloney N, Serra N, Liu Z, Berkowitz G, Larson S, Forman J: Environmental exposures and puberty in inner-city girls. *Environ Res* 107:393-400, 2008
56. Kim J, Kim S, Huh K, Kim Y, Joung H, Park M: High serum isoflavone concentrations are associated with the risk of precocious puberty in Korean girls. *Clin Endocrinol (Oxf)* 75:831-835, 2011
57. Guo YL, Lambert GH, Hsu CC, Hsu MM: Yucheng: health effects of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Int Arch Occup Environ Health* 77:153-158, 2004
58. Mol NM, Sørensen N, Weihe P, Andersson AM, Jørgensen N, Skakkebaek NE, Keiding N, Grandjean P: Spermaturia and serum hormone concentrations at the age of puberty in boys prenatally exposed to polychlorinated biphenyls. *Eur J Endocrinol* 146:357-363, 2002
59. Hsu JF, Guo YL, Yang SY, Liao PC: Congener profiles of PCBs and PCDD/Fs in Yucheng victims fifteen years after exposure to toxic rice-bran oils and their implications for epidemiologic studies. *Chemosphere* 61:1231-1243, 2005
60. Saiyed H, Dewan A, Bhatnagar V, Shenoy U, Shenoy R, Rajmohan H, Patel K, Kashyap R, Kulkarni P, Rajan B, Lakkad B: Effect of endosulfan on male reproductive development. *Environ Health Perspect* 111:1958-1962, 2003