

# EPIGENETIC CONTROL OF ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS ON GYNECOLOGICAL DISEASE: FOCUSED ON PHTHALATES

Hyun Hee Cho, MD, PhD

Department of Obstetrics and Gynecology, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Endocrine disrupting chemicals (EDC) are some chemicals which are acting like hormones inside the body. May kinds of EDCs are acting like estrogen or anti- estrogen, so reproductive systems of male are the main target organ. EDCs use genetic variations and epigenetic variations as main control route of diseases. When pregnant female is exposed to EDCs, the effects of EDCs on their epigenetic system affect through 3rd generation of offspring. Among many kinds of EDCs, the most notorious EDCs are dioxin and bisphenol A. Phthalates, which have so many kinds and high exposure rate, the effects of phthalate to gynecologic disease were not discovered. So in this paper, we try to summarize the effects of phthalate and new epigenetic technique to evaluate the relationship among phthalate and gynecologic disease.

**Keywords:** Epigenetics; Phthalate; Endocrine disrupting chemicals

내분비 장애물질(endocrine disrupting chemicals, EDC)이란 생체 내에서 호르몬 유사 기능을 하는 화학물질을 의미하는 말로, 흔히 환경 호르몬으로도 불린다. 미국환경보호국(Environmental Protection Agency)에서는 내분비 장애물질을 “항상성을 유지하거나 발달과정을 조절하는데 필요한 신체내 호르몬의 자연적인 생성, 분비, 이동, 대사, 결합, 작용, 제거의 과정에 문제를 유발하는 외부 물질”로 정의하였다. 내분비 장애물질은 자연계의 생태계 이상을 보고한 책 “도둑맞은 미래”가 발표되면서 처음 알려졌다. 초반기에는 주로 동물에 대한 관찰 연구 형식으로 이루어졌다.

내분비 장애물질에는 매우 다양한 물질들이 포함되는데, 산업 용제나 윤활제로 사용되는 물질들과 그 부산물들(폴리염화페닐 [polychlorinated biphenyl, PCB], 폴리브롬페닐[polybrominated biphenyl, PBBs], 다이옥신류, 플라스틱류[bisphenol A, BPA]), 고분자 화합물류(phthalate), 제초제(methoxychlor, chlorpyrifos, DDT), 항진균 제류(vinclozolin), 약물류(diethylstilbestrol, DES) 등이 포함된다. 내분비 장애물질의 분류는 국가와 기관에 따라 차이가 있을 수 있는데, 중점을 두는 분야가 생태계인지, 식품인지 등에 따라라도 차이가 있다. 또한 내분비 장애물질에 대한 연구가 계속 진행되고 있기 때문에 분류 리스트 역시 변화하고 있다[1]. 세계야생동물기금(World Wildlife Fund)에서는 내분비 장애물질을 농약류, 중금속, 유기염소류, 가소제류, 계면 활성제류 등으로 분류해 놓았는데, 여기에는 각종 제초제와 플라스틱 제조에 들어가는 물질들, 식물성 에스트로겐과 같은 천연화학물질, 각

종 약물, 동물이나 사람에게서 배설되는 호르몬 물질들이 포함되어 있다. 미국 환경보호국에서 2010년에 업데이트한 내분비 장애물질의 목록은 모두 134여 종이다. Table 1 [1]에서 제시된 것처럼, 많은 내분비 장애물질들이 에스트로겐 유사작용을 하거나, 항에스트로겐 작용을 하기 때문에 인간 생식에 영향을 줄 가능성이 매우 높다.

내분비 장애물질은 여성 생식계와 관련된 여러 질환에 영향을 주는데(Table 2), 다양한 종류의 내분비 장애물질들이 쥐나 양 등을 이용한 동물실험에서 시상하부의 생식샘자극호르몬 방출호르몬 발현을 감소시키거나 에스트로겐 수용체를 감소시키며, 암컷 생식기계 발

Received: 2012.6.19. Revised: 2012.8.4. Accepted: 2012.8.4.

Corresponding author: Hyun Hee Cho, MD, PhD

Department of Obstetrics and Gynecology, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, 9th floor, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea  
 Tel: +82-2-2258-2813 Fax: +82-2-2258-1930  
 E-mail: drrabbit@catholic.ac.kr

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.

Copyright © 2012. Korean Society of Obstetrics and Gynecology

**Table 1.** Suspected endocrine disruptors (From Lee et al., [1] with permission Korean Endocrine Society.)

Substance category	Name	Source/uses	Reported properties
Dioxins and dibenzofurans	2,3,7,8-TCDD, 2,3,7,8-p-TCDD, 2,3,7,8-PCDF, 2,3,4,7,8- PeCDF, 1,2,3,7,8 (9)-PeCDF	Arise as unwanted by-products from certain incineration and industrial chemical process	Anti-estrogenic
Industrial chemicals and related	Phthalates (DEHP, BBP, DBP, DPP, DPrP)	Used as plasticisers in the production of flexible plastics	Estrogenic
Substances	Alkylphenols (penta- to nonylphenols)	Degradation products of Alkylphenol polyethoxylates	Estrogenic
	Alkylphenols polyethoxylates	Non-ionic surfactants used extensively	Estrogenic
	Bi-phenolic compounds (bisphenol A, bisphenol F)	Used in the production of PVC, rubber, epoxy and polycarbonate resins, and plastics	Estrogenic
	PCB	No longer used manufactured or used, but some equipment (electrical) containing PCBs remains in use	Anti-estrogenic
Pesticides	DDT, DDD, DDE, alachlor, aldicarb, amitrole, atrazine, beta-HCH, dieldrin, endosulfon, lindane, heptachlor, kepone, toxaphene, ziram and so on	Many pesticides used throughout the world today and present in aquatic environment in significant concentration. Organochlorins are highly lipophilic and bioaccumulate.	Influence the endocrine system in more than one way
Synthetic estrogens	Diethylstilbestrol	Prescribed to women to prevent miscarriages (banned in present)	Estrogenic
	Ethinylestradiol	Oral contraceptive pill	Estrogenic
Phyto-estrogens	Isoflavones, coumestol, Lignans and stilbens	Synthesized in plants	Estrogenic
Myco-estrogens	beta-zearalenol, zearalenone	Found in fungi	Estrogenic

TCDD, 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin; PCDF, polychlorinated dibenzofuran; PeCDF, 1,2,3,7,8-Pentachlorodibenzofuran; DEHP, di(2-ethylhexyl) phthalate; BBP, benzyl butyl phthalate; DBP, dibutyl phthalate; DPP, di-n-pentyl phthalate; DPrP, di-propyl phthalate; PVC, polyvinyl chloride; PCB, polychlorinated biphenyl; DDT, dichloro diphenyl trichloroethane; DDD, dichlorodiphenyldichloroethane; DDE, dichlorodiphenyldichloroethene; HCH, hexachlorocyclohexane.

**Table 2.** Some animal studies and human data about endocrine disrupting chemicals which show positive correlations with female reproductive disorders

Disorder	Animal data		Human epidemiologic study
	Animal	Chemical(s)	Chemical(s)
Reproductive tract abnormalities/cancer	Mice	DES [2]	DES [2]
Endometriosis	Monkey	Dioxin [3]	DEHP [4], phthalate [5]
Precocious puberty	Rat Mouse	DDT [6] PBA [7]	DDT metabolites [8] PBB [9]
Premature thelarche			Phthalates and metabolites [10], phytoestrogen [11]
Disturbed lactation	Rodents	Atarazine [12]	DDE (DDT metabolites) [12]
Breast abnormalities/cancer	Rat Mice	Dioxin [13], BPA [14] BPA [15]	PCB [16]
PCOS, HPO axis	Sheep Rat	BPA [17], MXC [17], Sluge [18] PCBs [19]	AGEs [20]
Fertility and fecundity	Mice	DES [21]	Organochloride chemicals [5], pesticides [12]

DES, diethylstilbestrol; DEHP, Di(2-ethylhexyl)phthalate; DDT, dichloro diphenyl trichloroethane; PBA, polybutyl acrylate; PBB, polybrominated biphenyl; DDE, dichlorodiphenyldichloroethene; BPA, bisphenol A; PCB, polychlorinated biphenyl; PCOS, polycystic ovarian syndrome; HPO, hypothalamus pituitary ovarian; MXC, methoxychlor; AGEs, acute gastroenteritis.

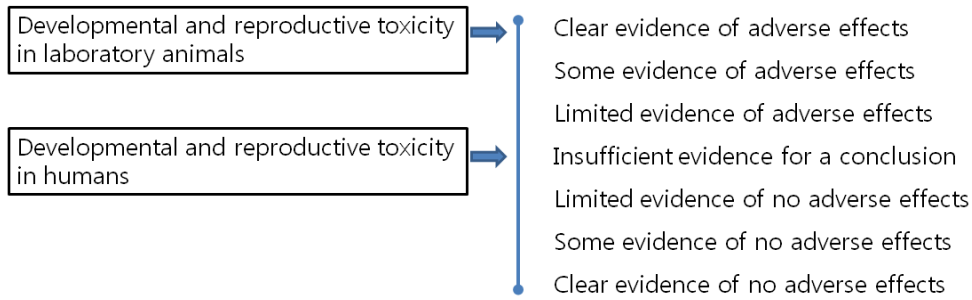
달이상, 신경내분비계(neuroendocrine) 발달 이상, 다낭성 난소증후군(polycystic ovarian syndrome), 시상하부-뇌하수체-난소 축 이상 등을 유발하는 것으로 밝혀져 있다[22]. 그러나 동물 연구에서와는 달리, 인간을 대상으로 한 역학연구에서는 내분비 장애물질과 질병의 관계가 명확하게 나오지 않은 경우도 많다. 그 이유는 내분비 장애물질의 연구를 이용한 인간 연구가 일반 독성물질 연구와는 달리 몇 가지 어려운 점이 있기 때문이다[23]. 첫째, 노출 연령에 따라 다른 반응을 보인다. 즉 성인이 노출된 경우와 발달과정의 태아, 영아, 유아, 청소년 시기에 노출된 경우, 완전히 다른 모습의 결과를 보이기 때문에 이것이 같은 원인에 의해 발생한 것인지 판단이 어려울 수 있다는 것이다. 둘째, 노출 시기와 질환의 발병시기가 매우 길 수 있다. 발달과정에 노출된 것이 성인이 된 후에 질병의 모습으로 나타날 수 있기 때문에 노출과 질환의 관계를 명확히 밝히기가 어렵다. 셋째, 대부분의 내분비 장애물질은 한 가지만 노출되는 경우가 없기 때문에 여러 개의 내분비 장애물질이 복합적으로 어떠한 영향을 주는가를 명확하게 알기가 어렵다. 넷째, 매우 낮은 용량의 내분비 장애물질이라도 심각한 이상을 유발할 수 있으며, 특별한 발달과정에서 특이농도(아주 저

농도일 수도 있음)에 노출되는 것이 문제가 될 수 있다. 또한 내분비 장애물질은 일반적인 용량 반응 곡선이 U자 형태 혹은 뒤집어진 U자 형태를 보이기 때문에, 농도 산정 및 연구결과 판정에 있어 오류가 발생할 수 있다. 다섯 번째, 내분비 장애물질에 노출되는 것은 노출 당사자가 아니라 후대 자손들에게 영향을 줄 수 있다. 내분비 장애물질은 유전자변이(genetic variation) 이외의 경로를 통해 영향을 주는데, DNA 메틸화(methylation)나 히스톤 아세틸화(histone acetylation) 등의 유전외적 변이(epigenetic variation)를 조절하여 질환을 발생시킬 수 있기 때문이다. 많은 내분비 장애물질 중 현재까지 연구가 진행된 것은 대부분 비스페놀 A, 알킬페놀, 프탈레이트, DDT, PCBs, 다이옥신류 등인데, 여성 생식계에 대한 영향은 많이 밝혀져 있지 않다. 이에 저자는 본 논문에서, 현재까지 알려진 내분비 장애물질 중 프탈레이트에 대해 산부인과 질환과 관련하여 이제까지 알려진 연구결과를 살펴보고 내분비 장애물질 연구에 중요한 유전외적 조절에 대해 정리해 보고자 한다.

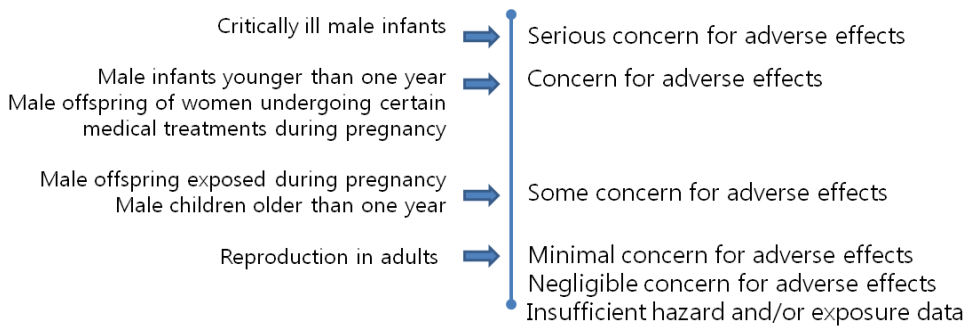
**Table 3.** Variable phthalates and metabolites

MW	Used for		Metabolites	EFSA TDI (μg/kg/day)	US EPA RfD (μg/kg/day)
High MW: long chain phthalate	Construction, clothing, packaging, toy, medical devices	DEHP	MEHP	50	20
			5OH-MEHP		
			5oxo-MEHP		
			5cx-MEHP		
			2cx-MMHP		
		DiNP	cx-MiNP	150	-
			OH-MiNP		
			Oxo-MiNP		
			MiNP		
Low MW: short chain phthalate	Cosmetics, insecticides, pharmaceuticals, PVC	DiDP/DPHP	cx-MiDP	150	-
			OH-MiDP		
			Oxo-MiDP		
		DMP	Monomethyl phthalate	-	-
		DEP	MEP	-	800
		DnBP	MnBP	10	100
		DiBP	MiBP	-	-
		BBzP	MBzP	500	200

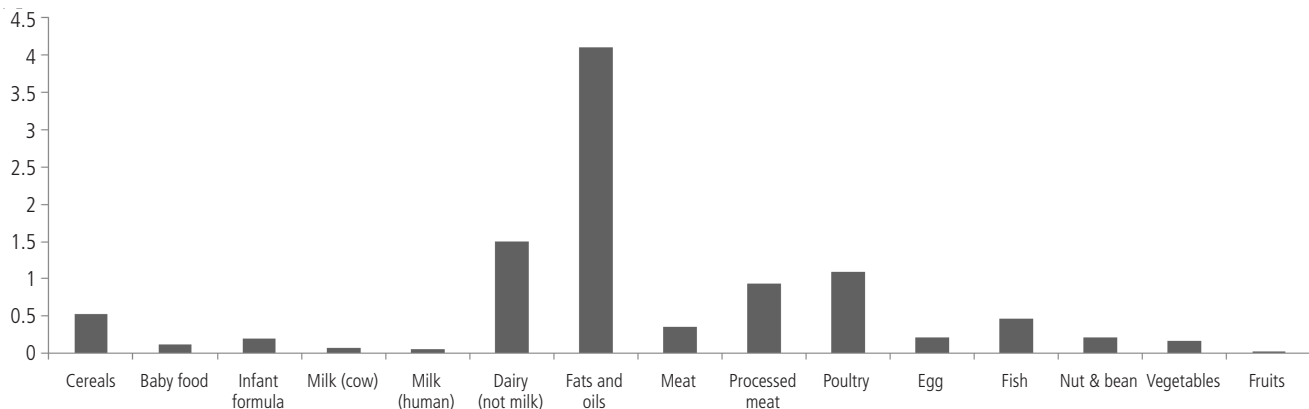
MW, molecular weight; EFSA, European food safety authority; TDI, tolerable daily intake; EPA, environmental protection agency; RfD, reference dose; DEHP, di(2-ethylhexyl)phthalate; MEHP, mono ethyl hexyl phthalate; DiNP, diisononyl phthalate; MiNP, mono-iso-nonyl phthalate; DiDP, diisodecyl phthalate; MiDP, monoisodecyl phthalate; PVC, polyvinyl chloride; DPHP, di(2-Propyl Heptyl) phthalate; DMP, dimethylphosphate; DEP, diethyl phthalate; MEP, mono-ethyl phthalate; DnBP, di-n butyl phthalate; MnBP, mono-n-butyl phthalate; DiBP, diisobutyl Phthalate; MiBP, mono-iso-butyl phthalate; BBzP, butyl benzyl phthalate; MBzP, monobenzyl phthalate.



**Fig. 1.** The weight of evidence that Di(2-ethylhexyl)phthalate causes adverse developmental or reproductive effect in human and laboratory animal.



**Fig. 2.** National toxicology program of USA conclusions regarding the possibilities that human development or reproduction might be adversely affected by exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate.



**Fig. 3.** Selected food concentrations of di(2-ethylhexyl)phthalate (μg/g).

## 본 론

프탈레이트는 가소제로 사용되는 화학물질로, 플라스틱을 더 강하면서도 유연하게 만드는 역할을 한다. 프탈레이트의 화학구조식은 프탈레이트 기본기에 여러 작용기가 붙은 구조를 이루고, 작용기에 따라 여러 종류로 구별된다(Table 3). 각종 건축재료, 옷, 화장품, 향수, 방향제, 윤활제, 유기용제, 음식물 포장재료, 장난감과 여러 비닐제품들(장판, 샤워커튼, 비옷 등)에 포함되어 있으며, 의약품 중 수혈백이나 튜브, 정맥 주사제제들 등에 포함되어 있다. 동물실험에서는 구개열이나 골격계 기형, 태아사망 등 여러 가지 질환을 유발하는 것으로 알려져 있는데, 현재까지 알려진 것 중 프탈레이트에 가장 민감한 기관은 발달중인 수컷의 생식계로 잠복고환, 정소무게 감소, 회음길이 감소 등을 유

발한다. 동물실험에서 임신한 쥐에 프탈레이트를 먹이거나 주사로 주는 경우, 태반을 거쳐 태아에게 전달되는데[24-29], 동물실험에서는 노출된 임신주수[30-32]와 프탈레이트의 수용도에 따라[33] 태아에 대한 효과가 달라지는 것으로 생각된다. 인간 남성을 대상으로 한 연구에서는 정자의 DNA 손상을 유발시키며 정자의 움직임을 감소시키고 정자의 수를 줄이거나 정액의 양을 감소시키기도 하며, 혈중 테스토스테론을 감소시키기도 하는 것으로 알려져 있다[34].

미국 후생성(Department of Health and Human Services)에서 발표한 자료에 의하면, di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP)의 동물독성과 인간독성은 다음과 같이 정리되어 있다(Fig. 1). 동물실험에서, 발달과 정과 생식기능에 대한 독성은 ‘명백한 증거가 있는 상태’이며, 인간에서의 독성은 ‘결론을 내기에는 증거가 부족한’ 상태이다. 그러나 또한

**Table 4.** Di(2-ethylhexyl)phthalate exposure dose

US EPA Rfd	20 µg/kg/day
Average exposure (adult)	3–30 µg/kg [38], 6–20 µg/kg [39]
Under medical condition	
Multiple medical procedure (infant)	6,000 µg/kg/day (6 mg/kg/day)
Parenteral nutrition (preterm neonate)	20,000 µg/kg/day (20 mg/day)
Transfusion (adult)	>4,000 µg/kg/transfusion
Transfusion (neonate)	360–3,300 µg/kg/ transfusion
Kidney dialysis patients	800 µg/kg/treatment

EPA, environmental protection agency; Rfd, reference dose.

**Table 5.** DEHP related disease in human and animal

Disease	Chemicals
Animal data	
Skeletal abnormalities	BBzP, MnBeP, MnBP, DnBP
Pre/post implantation loss, fetal death, decreased live fetus	BBzP, MnBeP, MBP, MnBP, DnBP, DiNP, DEHP
Decreased body weight	DEHP
Cleft palate	BBzP, MnBeP, DnBP, MnBeP
Kidney anomaly	BBzP, MnBeP
Male sexual development abnormalities	DEHP, BBzP, DBP
Decreased lung function	DEHP
Human data	
Male reproductive tract abnormality (decreased anogenital distance)	Maternal Urine metabolites (MEP, MBP, monobenzyl phthalate, MiBP)
Persistent allergic symptoms	BBzP
Asthma	Serum (DEHP)
Premature thelarche	Serum (DEHP, DBP, DEP, DMP)

DEHP, di(2-ethylhexyl)phthalate; BBzP, butyl benzyl phthalate; MnBeP, mono-n-benzyl phthalate; MnBP, mono-n-butyl phthalate; DnBP, di-n butyl phthalate; MBP, mono butyl phthalate; DiNP, diisononyl phthalate; DBP, dibutyl phthalate; MEP, mono-ethyl phthalate; MiBP, mono-iso-butyl phthalate; DBP, dibutyl phthalate; DEP, diethyl phthalate; DMP, dimethylphosphate.

DEHP로 인해 발생 가능한 인간 독성에 대하여 Fig. 2에서와 같이 정리한다. 즉, 중환자실의 남아 영유아의 경우, 부작용에 대하여 심각하게 생각해야 하며, 남아 임신 중 엄마가 치료를 받은 경우, 그리고 한 살 미만의 남아의 경우 부작용을 고려해야 한다는 것이다. 이는 프탈레이트에 노출된 태어나 영유아가 특히 남아인 경우 여아보다 더 위험하다는 말로 해석된다.

성장기 영유아들이 주식으로 삼는 모유나 우유, 유아식 등에는 프탈레이트가 다량 포함되어 있다. 또한 발달 단계상 물고 빠는 단계를 지나면서 플라스틱 장난감이나 식기류 등을 통해서 노출되기 때문에 노출량은 더욱 높아진다. 프탈레이트가 인체내로 들어오는 경로는 경피, 경구, 그리고 호흡기를 통해 이루어지는데, 그 중 구강섭취로 들어오는 경우가 가장 양이 많고 흔해서 DEHP의 경우 어린이, 10대 청소년, 성인의 90% 이상이 경구 섭취이며, 영유아의 경우 50%가 경구 섭취로 인한다[35]. 4세 이하의 영유아의 경우 몸무게당 칼로리가 어른보

다 더 필요하며, 섭취하는 음식들이 지방이 풍부하기 때문에 19세 미만 청소년들보다 체중대비 더 많은 양의 프탈레이트를 섭취한다[36]. 프탈레이트는 경구 섭취 후 에스테르분해효소와 지질분해효소에 의해 모노에스터(monoester) 대사물질로 전환되고, 글루쿠론산(glucuronic acid)과 결합되어 소변으로 배출되는데, 영유아의 경우 체장의 지질 분해효소 활성도가 어른보다 낮으며 포합과정 경로(glucuronidation pathway)의 발달이 완전하지 않기 때문에 프탈레이트의 배출이 어른처럼 원활하지 않다[37]. 즉, 영유아의 경우 1) 프탈레이트의 기본 섭취량이 높으며 2) 대사가 원활하지 않아 체내 피폭량이 어른보다 높다는 것이다.

미국에서 조사된 DEHP의 평균 노출량은 0.003–0.03 mg/kg/day [38], 0.006–0.02 mg/kg/day [39]이며(Table 4) [40,41], 음식에 함유된 DEHP의 양은 Fig. 3 [42]과 같다. 병원에 입원하여 각종 주사를 맞는 경우, 프탈레이트 노출량은 급격히 증가하는데, 특히 신생아, 영유



아, 임신한 엄마의 뱃속에서 노출된 태아는 프탈레이트에 허용치보다 과다 노출되게 된다. 따라서 이 시기에 프탈레이트에 노출된 아이들은 나중에 이상 소견을 보일 수 있는데, 현재까지 밝혀진 바로는 여아보다 남아에 대한 영향이 주로 밝혀져 있다. 여성 혹은 암컷 동물에서의 연구자료는 아직 부족한 실정이며, 남성 혹은 수컷 동물에서 나타나는 변화처럼 극적인 변화를 보이지 않는 것으로 생각된다. 생식계통에 영향을 주는 내분비 장애물질의 경우, 암컷에서보다 수컷에서 더 극적인 변화를 유발시키는 경우가 많이 관찰된다. 이는 수컷 한 마리가 많은 암컷을 임신시킬 수 있음을 고려할 때 그 종을 유지하는 데 더 좋지 않은 영향을 준다. 암컷 동물들을 대상으로 한 연구에서는, 혈중 에스트라디올의 증가, 사춘기의 시기를 앞당기거나 늦어지게 만드는 변화, 자궁기형, 난포수의 감소, 난소 난포막 세포의 감소 등이 발표된 바 있다 (Table 5) [36].

여성의 질환에 대한 연구에서는 자궁내막증과 프탈레이트의 연관성에 대해 조사된 바가 있다. Reddy 등[5]은 49명의 자궁내막증이 있는 불임 여성(제1그룹)과 38명의 대조군 여성(제2그룹), 그리고 21명의 불임만 있고 자궁내막증은 없는 여성(제3그룹)의 혈액을 채취하여 혈중 프탈레이트의 농도를 비교하였다. 프탈레이트 중 di-n butyl phthalate (DnBP), butyl benzyl phthalate (BBzP), di-n-octyl phthalate (DnOP), DEHP 농도가 제1그룹에서 제2그룹, 제3그룹보다 유의하게 높은 것으로 나타나 프탈레이트가 자궁내막증의 원인으로 작용할 수 있음을 시사하였다. 또한 Cobellis 등[4]은 자궁내막증이 있는 55명의 여성과 대조군 24명의 혈액과 복강액을 채취하여 프탈레이트 농도를 측정하였는데, 자궁내막증이 있는 여성에서 DEHP와 MEHP의 농도가 유의하게 높게 나왔음을 확인한 바 있다. 세포주를 이용한 실험결과도 있다. Kim 등[43]은 자궁내막암 세포주인 Ishikawa cell을 이용하여 프탈레이트 노출이 자궁내막세포에 미치는 영향에 대하여 연구를 하였는데, DEHP가 Ishikawa 세포주의 생존율을 증가시킨다는 것을 확인하였으며, 프탈레이트에 노출되는 것이 자궁내막증을 유발할 수 있다고 주장하였다.

난소의 자궁내막증이 10년 이상 지속되는 경우, 난소암 발생률이 증가할 수 있다는 것은 여러 역학연구에서 주장되어 왔다[44-46]. 자궁내막증이 있던 환자에서 발생하는 난소암은 특별한 조직형을 보이는데, Fukunaga 등[47]은 40% 이상이 투명세포(clear cell) 및 자궁내막모양세포(endometrioid)이며 일반 난소암과 자궁내막모양세포암은 서로 다른 발생기전을 갖는다고 주장한 바 있다. 최근 발표된 논문을 살펴보면[48], 7,911명의 난소암 환자와 13,226명의 대조군을 조사한 결과 자궁내막증을 진단받은 적이 있는 여성이 투명세포암이 발생할 확률은 교차비(odds ratio) 3.05 (95% confidence interval, 2.43-3.84;  $P < 0.0001$ )로 증가되었으며, 저등급 장액암은 교차비 2.11 (1.39-3.20;  $P < 0.0001$ ), 자궁내막모양세포암 발생률은 교차비 2.04 (1.67-2.48;  $P < 0.0001$ )로 증가되는 것으로 확인되었다. 반면 점액암, 고등급 장액암, 경계성종양 등은 증가하지 않는 것으로 나타났다. Ness [49]는 자궁내막증과 난소암이 전구병변은 염증 반응과 호르몬 변화 등의 공통된 경로를 공유하기 때문에 자궁내막증 환자에서 난소암이 증가한다고 주장한 바 있다. 베타 카테닌이나 *phosphatase and tensin*

*homolog (PTEN)* 유전자 등의 변이는 자궁내막암과 자궁내막양 난소암에서 공통적으로 발견되는 소견인데, 이는 자궁내막의 질환과 자궁내막양 난소암이 유사한 경로로 발생할 수 있음을 시사한다[50]. 또한 Wiegand 등[51]은 암억제유전자인 *AT-rich interactive domain-containing protein 1A (ARID1A)*의 변이와 *BAF250a*의 손실이 난소의 투명세포암과 자궁내막모양세포암에서 동시에 관찰되었다는 연구결과를 발표하면서, 자궁내막증에서 난소암으로 병변이 진행되는 데 있어서 중요한 소견이 될 수 있음을 주장한 바 있다. 난소의 자궁내막증 병변에는 출혈로 인해 유리철 성분이 증가하는데, 이것이 산화 스트레스를 유발하여 DNA 돌연변이의 원인이 되며, 이러한 변화가 결국 자궁내막증 병변을 암으로 발전시키는 데 영향을 준다는 주장도 있다[52]. 최근 발표되는 이러한 연구 결과들은 자궁내막증과 난소암이 어떠한 연결고리를 공유하고 있음을 의미하는 것으로, 자궁내막증을 유발하는 것으로 알려진 다이옥신과 PCB들이 강력한 발암 물질로 분류되고 있음을 고려하면, 이 두 가지 질병에 환경 유해 물질이라는 공통된 원인이 작용할 수 있음을 완전히 배제할 수 없다. 다이옥신의 경우, 거의 모든 종류의 암 발생과 연관이 있는 것으로 밝혀져 있으며, 평생 암 발생률을 1,000배 정도 증가시키는 매우 강력한 발암 물질이다[53,54]. 프탈레이트는 남성 비뇨기계통의 종양 중 고환암과의 연관성이 의심되고 있는데[55,56], 난소암 세포주와 인간 지방육종 연구에서 세포증식을 촉진시키기 때문에 난소암이나 자궁육종을 발생시킬 가능성이 있다는 주장도 있다[57,58]. 따라서, 프탈레이트를 포함한 여러 호르몬 교란물질이 난소암의 발생에 어떠한 영향을 주는가에 대한 연구도 필요한 실정이다.

내분비 장애물질은 식품 첨가물과 마찬가지로, 거의 모든 사람들이 매일 소량씩 노출되며, 한번에 여러 물질에 노출된다는 공통점을 가지고 있어 특정 질환과의 연관성을 찾는 것이 매우 어려웠다. 또한 이제까지의 연구들이 주로 혈중, 혹은 체액 내 내분비계 장애물질의 농도를 측정하여 그것이 질병과 어떠한 연관성을 갖는가를 주로 확인하는 방식이었는데, 이러한 방식은 반감기가 짧은 내분비 장애물질의 경우 그 날 노출량에 따라 혈중농도가 달라질 수 있기 때문에 정상시의 평균 노출량을 대변할 수가 없었다. 그러나 최근 컴퓨터화된 데이터베이스 처리를 기본으로 하여 각종 -omics를 다루는 연구가 활발해지면서, 내분비 장애물질의 연구에도 새로운 전개가 이루어지고 있다. 유전자(genomics), 단백질(proteomics), 대사(metabolomics) 발현을 관찰하는 microarray와 DNA 메틸화와 히스톤 조절에 대한 연구들은 현재 내분비 장애물질을 연구하는 데 있어서 매우 중요한 기술이다. 이러한 차세대 연구방법을 이용한 연구 결과들이 속속 발표되고 있는데, 최근 내분비 장애물질 연구에서 가장 핵심적인 것은 유전외적 조절(epigenetic control)에 대한 것이다. 유전외적 조절이란 DNA 유전자 배열에는 영향을 주지 않으면서 유전자의 발현을 조절하는 방식으로, 외부에서 자극이 주어졌을 때 유전자의 반응을 조절하여 한 세대에서 다음 세대로 유전자가 안정적으로 전파될 수 있도록 도와준다. DNA 메틸화는 염색체 CpG 부위 사이토신에 발생하며, 포유류 전체 유전자의 2%-5%에서 발견된다. 이 부위는 대개 촉진염기서열(promoter)에 해당하는 부

위로 전사(transcription)를 억제하는 기능을 하며, 반복 유전자나 전이 인자들에 대하여 전사 중단(silencing) 작용을 하여 유전자의 항상성을 유지한다. 히스톤 조절은 대부분 히스톤 말단부 라이신 부위의 아세틸화와 메틸화로 이루어지는데, 아세틸화가 증가하면 전사가 증가하고, 아세틸화가 감소하면 전사가 감소한다. 메틸화는 라이신의 위치에 따라 전사를 감소시키기도 하고 증가시키기도 한다. 즉, 유전외적 조절이란 유전자 자체에 변화를 주지 않고 유전자의 발현방식을 조절하는 것으로 주변 환경의 자극에 따라 유연하게 결정된다. 유전외독성인자(epigenotoxins)란 이러한 유전외적 조절을 통해 독성을 나타내는 물질을 말한다. 유전외독성인자가 처음 알려진 것은, Dolinoy 등[59]이 시행한 *agouti viable yellow (Avy)* 마우스를 이용한 실험이었다. *Avy* 마우스에게 임신 중에 BPA가 포함된 식사를 먹이는 경우, 태어난 1대 마우스들은 노란색 털을 보인 반면, 일반 식사를 먹인 대조군, 그리고 BPA와 영양제를 같이 먹인 군에서는 여러가지 색깔의 마우스가 태어났다. 이것은 임신 중 BPA에 노출되는 경우 태아 *Avy* 유전자에 저메틸화(hypomethylation)가 발생하기 때문으로, 매우 중요한 두 가지 유전외독성인자의 성질을 의미한다. 한 가지는, 발달 초기에 내분비 장애물질에 노출되는 경우, 유전자의 유전외적 조절방식에 영향을 줘 출생 후 질병 발생에 영향을 미칠 수 있다는 것이며[60,61] 또 한 가지는 식이를 조절함으로써 유전외독성인자의 작용을 막을 수 있다는 것이다[59]. 그 외에도 유전외독성인자에 대한 연구 결과는 여러 가지가 제시되고 있다. Alworth 등[62]은 태내에서 저농도와 고농도의 DES에 노출된 쥐에서 리보솜 유전자의 과메틸화(hypermethylation)가 나타남을 밝혀냈는데, 이는 유방암 환자에서 흔히 발견되는 소견으로 엄마가 임신 시 내분비 장애물질에 노출되는 것이 태아 출생 후 특정 질환의 원인이 될 수 있음을 시사한다. 2009년 Zama와 Uzumcu [63]은 임신한 쥐를 내분비 장애물질에 노출시킨 후, 생후 50-60일이 되었을 때 에스트로겐 수용체 유전자의 촉진염기서열에서 DNA 메틸화를 분석한 결과, 태내에서 잠시 내분비 장애물질에 노출된 것이 성장이 끝난 후 난소의 기능에 영향을 줄 수 있다는 것을 밝혀냈다. Tang 등[64]은 배속에서 DES와 피토에스트로겐에 노출된 CS-1 쥐에서 염색질 리모델링에 관여하는 *Nsfp1* 유전자의 저메틸화 및 과발현을 발견하였으며, 발달 초기에 내분비 장애물질에 노출되는 것은 신체 특정부위의 기능 이상을 유발할 수 있다고 주장하였다. 이러한 유전외독성인자의 영향은 1세대 이후의 그 다음 세대로도 이어지는 것으로 증명된다[61,65,66]. Stouder와 Paoloni-Giacobino [67]는 이러한 내분비 장애물질의 영향이 노출 2대 뿐만 아니라 3대에도 지속됨을 밝혀냈는데, 수컷 쥐를 이용하여 항안드로젠 물질과 에스트로겐성질을 가진 호르몬 교란물질에 대해 연구하던 중, 이런 식의 유전외적 변종이 3세대까지 지속될 수 있다고 주장하였다. Sallan 등[68]은 BPA에 태내에서 노출된 수컷의 제3세대에서 정자의 움직임과 정자수가 감소한다는 것을 밝혀냈으며, 암컷 쥐에서는 이러한 영향이 노출 2세대나 3세대에서 임신 시 질출혈의 빈도가 높아지거나 유방암 종괴 발생률이 높아지거나 하는 방식으로 나타난다는 연구결과도 있다[69].

## 결론

임상에서 경험하는 여러 산부인과 질환 중에는 뚜렷한 원인이 밝혀져 있지 않은 질환이 많다. 질병의 치료 전에 가장 우선되어야 하는 것이 예방임을 생각할 때, 원인을 밝혀내는 작업은 예방의학적 측면에서 매우 중요하다. 원인을 알 수 없는 질환이 많았기 때문에 그동안 산부인과학의 발전 방향은 다양한 치료 위주로 진행되어 왔다. 현재 발달되고 있는 첨단기술을 이용한 동물실험들의 결과들은, 사춘기 초기부터 빈번하게 나타나는 생리불순이나 원인모를 불임, 반복유산, 자궁내막증, 자궁근종 등의 원인이 태내에서 노출된 내분비 장애물질 때문일 수도 있음을 시사하고 있으나, 아직 명확하게 결론짓기에는 밝혀지지 않은 부분이 많다. 향후 많은 산부인과 의사들의 관심과 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## References

1. Lee CW, Choi KH, Jeong SW, Kim HL, Seo YR. An overview and future perspective on endocrine disruptors. J Korean Endocr Soc 2009;24:7-14.
2. Newbold R. Cellular and molecular effects of developmental exposure to diethylstilbestrol: implications for other environmental estrogens. Environ Health Perspect 1995;103 Suppl 7:83-7.
3. Yang JZ, Agarwal SK, Foster WG. Subchronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin modulates the pathophysiology of endometriosis in the cynomolgus monkey. Toxicol Sci 2000;56:374-81.
4. Cobellis L, Latini G, De Felice C, Razzi S, Paris I, Ruggieri F, et al. High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with endometriosis. Hum Reprod 2003;18:1512-5.
5. Reddy BS, Rozati R, Reddy BV, Raman NV. Association of phthalate esters with endometriosis in Indian women. BJOG 2006;113:515-20.
6. Rasier G, Parent AS, Gerard A, Lebrethon MC, Bourguignon JP. Early maturation of gonadotropin-releasing hormone secretion and sexual precocity after exposure of infant female rats to estradiol or dichlorodiphenyltrichloroethane. Biol Reprod 2007;77:734-42.
7. Howdeshell KL, Hotchkiss AK, Thayer KA, Vandenberg JG, vom Saal FS. Exposure to bisphenol A advances puberty. Nature 1999;401:763-4.
8. Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M, Du Caju M, Heinrichs C, de Beaufort C, et al. Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of

- previous exposure to organochlorine pesticides. *Hum Reprod* 2001;16:1020-6.
9. Blanck HM, Marcus M, Tolbert PE, Rubin C, Henderson AK, Hertzberg VS, et al. Age at menarche and tanner stage in girls exposed in utero and postnatally to polybrominated biphenyl. *Epidemiology* 2000;11:641-7.
  10. 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* 2000;108:895-900.
  11. Türkylmaz Z, Karabulut R, Sönmez K, Can Başaklar A. A striking and frequent cause of premature thelarche in children: *Foeniculum vulgare*. *J Pediatr Surg* 2008;43:2109-11.
  12. Martin OV, Lester JN, Voulvoulis N, Boobis AR. Human health and endocrine disruption: a simple multicriteria framework for the qualitative assessment of end point specific risks in a context of scientific uncertainty. *Toxicol Sci* 2007;98:332-47.
  13. Jenkins S, Rowell C, Wang J, Lamartiniere CA. Prenatal TCDD exposure predisposes for mammary cancer in rats. *Reprod Toxicol* 2007;23:391-6.
  14. Murray TJ, Maffini MV, Ucci AA, Sonnenschein C, Soto AM. Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma in situ following fetal bisphenol A exposure. *Reprod Toxicol* 2007;23:383-90.
  15. Vandenberg LN, Maffini MV, Schaeberle CM, Ucci AA, Sonnenschein C, Rubin BS, et al. Perinatal exposure to the xenoestrogen bisphenol-A induces mammary intraductal hyperplasias in adult CD-1 mice. *Reprod Toxicol* 2008;26:210-9.
  16. Caserta D, Maranghi L, Mantovani A, Marci R, Maranghi F, Moscarini M. Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology. *Hum Reprod Update* 2008;14:59-72.
  17. Mahoney MM, Padmanabhan V. Developmental programming: impact of fetal exposure to endocrine-disrupting chemicals on gonadotropin-releasing hormone and estrogen receptor mRNA in sheep hypothalamus. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010;247:98-104.
  18. Bellingham M, Fowler PA, Amezaga MR, Rhind SM, Cotinot C, Mandon-Pepin B, et al. Exposure to a complex cocktail of environmental endocrine-disrupting compounds disturbs the kisspeptin/GPR54 system in ovine hypothalamus and pituitary gland. *Environ Health Perspect* 2009;117:1556-62.
  19. Dickerson SM, Cunningham SL, Gore AC. Prenatal PCBs disrupt early neuroendocrine development of the rat hypothalamus. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011;252:36-46.
  20. Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL, Calafat AM, et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect* 2005;113:1056-61.
  21. Kaufman RH. Structural changes of the genital tract associated with in utero exposure to diethylstilbestrol. *Obstet Gynecol Annu* 1982;11:187-202.
  22. Fowler PA, Bellingham M, Sinclair KD, Evans NP, Pocar P, Fischer B, et al. Impact of endocrine-disrupting compounds (EDCs) on female reproductive health. *Mol Cell Endocrinol* 2012;355:231-9.
  23. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2009;30:293-342.
  24. Parmar D, Srivastava SP, Seth PK. Hepatic mixed function oxidases and cytochrome P-450 contents in rat pups exposed to di-(2-ethylhexyl)phthalate through mother's milk. *Drug Metab Dispos* 1985;13:368-70.
  25. Singh AR, Lawrence WH, Autian J. Maternal-fetal transfer of 14C-di-2-ethylhexyl phthalate and 14C-diethyl phthalate in rats. *J Pharm Sci* 1975;64:1347-50.
  26. Kremer JJ, Williams CC, Parkinson HD, Borghoff SJ. Pharmacokinetics of monobutylphthalate, the active metabolite of di-n-butylphthalate, in pregnant rats. *Toxicol Lett* 2005;159:144-53.
  27. Fennell TR, Krol WL, Sumner SC, Snyder RW. Pharmacokinetics of dibutylphthalate in pregnant rats. *Toxicol Sci* 2004;82:407-18.
  28. Kessler W, Numtip W, Grote K, Csanady GA, Chahoud I, Filser JG. Blood burden of di(2-ethylhexyl) phthalate and its primary metabolite mono(2-ethylhexyl) phthalate in pregnant and nonpregnant rats and marmosets. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;195:142-53.
  29. Calafat AM, Brock JW, Silva MJ, Gray LE Jr., Reidy JA, Barr DB, et al. Urinary and amniotic fluid levels of phthalate monoesters in rats after the oral administration of di(2-ethylhexyl) phthalate and di-n-butyl phthalate. *Toxicology* 2006;217:22-30.
  30. Ema M, Harazono A, Miyawaki E, Ogawa Y. Characterization of developmental toxicity of mono-n-benzyl phthalate in rats. *Reprod Toxicol* 1996;10:365-72.
  31. Saillenfait AM, Langonne I, Leheup B. Effects of mono-n-butyl phthalate on the development of rat embryos: in vivo and in vitro observations. *Pharmacol Toxicol* 2001;89:104-12.
  32. Ema M, Itami T, Kawasaki H. Teratogenic phase specificity of butyl benzyl phthalate in rats. *Toxicology* 1993;79:11-9.
  33. Singh AR, Lawrence WH, Autian J. Teratogenicity of phthalate esters in rats. *J Pharm Sci* 1972;61:51-5.



34. Pan G, Hanaoka T, Yoshimura M, Zhang S, Wang P, Tsukino H, et al. Decreased serum free testosterone in workers exposed to high levels of di-n-butyl phthalate (DBP) and di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP): a cross-sectional study in China. *Environ Health Perspect* 2006;114:1643-8.
35. Wormuth M, Scheringer M, Vollenweider M, Hungerbühler K. What are the sources of exposure to eight frequently used phthalic acid esters in Europeans? *Risk Anal* 2006;26:803-24.
36. Lyche JL, Gutleb AC, Bergman A, Eriksen GS, Murk AJ, Ropstad E, et al. Reproductive and developmental toxicity of phthalates. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2009;12:225-49.
37. Cresteil T. Onset of xenobiotic metabolism in children: toxicological implications. *Food Addit Contam* 1998;15 Suppl:45-51.
38. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP). Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2002.
39. Shea KM; American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. Pediatric exposure and potential toxicity of phthalate plasticizers. *Pediatrics* 2003;111:1467-74.
40. Sjöberg P, Bondesson U, Sedin G, Gustafsson J. Dispositions of di- and mono-(2-ethylhexyl) phthalate in newborn infants subjected to exchange transfusions. *Eur J Clin Invest* 1985;15:430-6.
41. Sjöberg PO, Bondesson UG, Sedin EG, Gustafsson JP. Exposure of newborn infants to plasticizers. Plasma levels of di-(2-ethylhexyl) phthalate and mono-(2-ethylhexyl) phthalate during exchange transfusion. *Transfusion* 1985;25:424-8.
42. Clark K, Cousins IT, Mackay D. Observed concentrations in the environment. In: Staples CA, editor. *Phthalate esters. The handbook of environmental chemistry. Volume 3Q*. London: Springer; 2003. p.125-77.
43. Kim YH, Kim SH, Lee HW, Chae HD, Kim CH, Kang BM. Increased viability of endometrial cells by in vitro treatment with di-(2-ethylhexyl) phthalate. *Fertil Steril* 2010;94:2413-6.
44. Rossing MA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, Doherty JA, Weiss NS. Risk of epithelial ovarian cancer in relation to benign ovarian conditions and ovarian surgery. *Cancer Causes Control* 2008;19:1357-64.
45. Merritt MA, Green AC, Nagle CM, Webb PM; Australian Cancer Study (Ovarian Cancer); Australian Ovarian Cancer Study Group. Talcum powder, chronic pelvic inflammation and NSAIDs in relation to risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 2008;122:170-6.
46. Brinton LA, Sakoda LC, Sherman ME, Frederiksen K, Kjaer SK, Graubard BI, et al. Relationship of benign gynecologic diseases to subsequent risk of ovarian and uterine tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2929-35.
47. Fukunaga M, Nomura K, Ishikawa E, Ushigome S. Ovarian atypical endometriosis: its close association with malignant epithelial tumours. *Histopathology* 1997;30:249-55.
48. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 2012;13:385-94.
49. Ness RB. Endometriosis and ovarian cancer: thoughts on shared pathophysiology. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:280-94.
50. Kurman RJ, Shih Ie M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm. *Hum Pathol* 2011;42:918-31.
51. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, Zhao Y, Tse K, Zeng T, et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med* 2010;363:1532-43.
52. Yamaguchi K, Mandai M, Toyokuni S, Hamanishi J, Higuchi T, Takakura K, et al. Contents of endometriotic cysts, especially the high concentration of free iron, are a possible cause of carcinogenesis in the cysts through the iron-induced persistent oxidative stress. *Clin Cancer Res* 2008;14:32-40.
53. International Agency for Research on Cancer. Polychlorinated dibenzo-para-dioxins and polychlorinated dibenzofurans [Internet]. Lyon, France: World Health Organization; c2012 [cited 2012 Aug 20]. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol69/volume69.pdf>.
54. National Toxicology Program. The january 2001 addendum to the ninth report on carcinogens (originally published May 2000), US HHS, Public Health Service, National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC: 2001.
55. Meeks JJ, Sheinfeld J, Eggner SE. Environmental toxicology of testicular cancer. *Urol Oncol* 2012;30:212-5.
56. Yao PL, Lin YC, Richburg JH. Mono-(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP) promotes invasion and migration of human testicular embryonal carcinoma cells. *Biol Reprod* 2012;86:160.
57. Park MA, Hwang KA, Lee HR, Yi BR, Jeung EB, Choi KC. Cell growth of BG-1 ovarian cancer cells is promoted by di-n-butyl phthalate and hexabromocyclododecane via upregulation of the cyclin D and cyclin-dependent kinase-4 genes. *Mol Med Report* 2012;5:761-6.
58. Campioli E, Batarseh A, Li J, Papadopoulos V. The endocrine disruptor mono-(2-ethylhexyl) phthalate affects the differ-

- entiation of human liposarcoma cells (SW 872). PLoS One 2011;6:e28750.
59. Dolinoy DC, Huang D, Jirtle RL. Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development. Proc Natl Acad Sci U S A 2007;104:13056-61.
  60. Ho SM, Tang WY, Belmonte de Frausto J, Prins GS. Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. Cancer Res 2006;66:5624-32.
  61. Newbold RR. Lessons learned from perinatal exposure to diethylstilbestrol. Toxicol Appl Pharmacol 2004;199:142-50.
  62. Alworth LC, Howdeshell KL, Ruhlen RL, Day JK, Lubahn DB, Huang TH, et al. Uterine responsiveness to estradiol and DNA methylation are altered by fetal exposure to diethylstilbestrol and methoxychlor in CD-1 mice: effects of low versus high doses. Toxicol Appl Pharmacol 2002;183:10-22.
  63. Zama AM, Uzumcu M. Fetal and neonatal exposure to the endocrine disruptor methoxychlor causes epigenetic alterations in adult ovarian genes. Endocrinology 2009;150:4681-91.
  64. Tang WY, Newbold R, Mardilovich K, Jefferson W, Cheng RY, Medvedovic M, et al. Persistent hypomethylation in the promoter of nucleosomal binding protein 1 (Nsbp1) correlates with overexpression of Nsbp1 in mouse uteri neonatally exposed to diethylstilbestrol or genistein. Endocrinology 2008;149:5922-31.
  65. Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. Science 2005;308:1466-9.
  66. Newbold RR, Padilla-Banks E, Jefferson WN. Adverse effects of the model environmental estrogen diethylstilbestrol are transmitted to subsequent generations. Endocrinology 2006;147:S11-7.
  67. Stouder C, Paoloni-Giacobino A. Transgenerational effects of the endocrine disruptor vinclozolin on the methylation pattern of imprinted genes in the mouse sperm. Reproduction 2010;139:373-9.
  68. Salian S, Doshi T, Vanage G. Perinatal exposure of rats to Bisphenol A affects the fertility of male offspring. Life Sci 2009;85:742-52.
  69. Nilsson EE, Anway MD, Stanfield J, Skinner MK. Transgenerational epigenetic effects of the endocrine disruptor vinclozolin on pregnancies and female adult onset disease. Reproduction 2008;135:713-21.

### 산부인과 질환에서 내분비 장애물질의 유전외적 조절: 프탈레이트를 중심으로

가톨릭대학교 의과대학 산부인과학교실

조현희

내분비 장애물질은 생체내에 들어와 호르몬 유사기능을 하는 물질을 의미하는 말로, 많은 종류의 내분비 장애물질들은 대부분 에스트로겐 유사기능을 하거나, 혹은 항에스트로겐 기능을 하는 등, 생식계통을 공격하는 것으로 알려져 있다. 내분비 장애물질은 유전자 변이(genetic variation) 혹은 유전외적 변이(epigenetic variation)를 조절하여 질환을 발생시키는데, 태내에서 노출되는 경우 제3세대까지 영향을 준다. 내분비 장애물질은 여러 종류가 있는데, 다이옥신이나 비스페놀 A 등 많은 내분비 장애물질들에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다. 그 중 프탈레이트의 경우 주변에 매우 흔하고 종류가 많아 노출량이 높지만 산부인과 질환에 미치는 영향이 명확하게 밝혀져 있지 않다. 최근 발견되고 있는 유전외적 변이에 대한 연구는 이제까지 밝히지 못했던 내분비 장애물질과 산부인과 질환과의 연관성을 알아내는 데 큰 도움이 될 것으로 생각된다.

**중심단어:** 내분비 장애물질, 유전외적 변이