



내분비교란물질이 사람의 건강에 미치는 영향

Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals on Human Health

이준형 · 조성은 · 대한임상화학회 임상질량분석연구위원회

Jun Hyung Lee, M.D., Sung-Eun Cho, M.D., Clinical Mass Spectrometry Research Committee (CMSRC) of the Korean Society of Clinical Chemistry (KSCC)

녹십자의료재단 내분비물질분석센터

Endocrine Substance Analysis Center (ESAC), GC Labs, Yongin, Korea

Endocrine-disrupting chemicals (EDCs) are exogenous substances that interfere with normal endocrine physiology by disrupting the synthesis, metabolism, and cellular function of natural hormones. Humans are constantly exposed to EDCs from various sources, such as plant-derived substances, industrial chemicals, household and personal hygiene products, medical products, and pharmaceuticals which they regularly encounter in their surrounding environments. Common EDCs include bisphenol A, dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT), diethylstilbestrol, dioxins, genistein, perfluoroalkyl compounds, phthalates, and polychlorinated biphenyls. In this review, we analyzed the effects of EDCs on human reproductive organs, focusing on reproductive abnormalities and fertility decline. Additionally, we summarized the oncogenic effects of EDCs, focusing on testicular, breast, and prostate cancers. We also investigated the impact of EDCs on different organs, including conditions such as obesity and diabetes, in addition to cardiovascular, respiratory, neurological, and thyroid diseases.

Key Words: Endocrine disruptors, Endocrine system, Environmental exposure

서론

내분비교란물질(endocrine-disrupting chemical, EDC)은 ‘정상적인 내분비 생리작용을 방해하는 외인성 화학물질’로서[1], 인체 내 자연적으로 존재하는 호르몬의 합성, 대사, 세포 작용을 방해한다. 1990년대 말부터 EDC가 사람의 건강에 상당한 영향을 미칠 수 있다는 다양한 연구결과가 발표되었는데, 이 중 주로 문제가 되는 것은 현대의 산업공정에서 생산된 화학물질들이다. 산업화 이후 EDC는 화학제품뿐만 아니라 수많은 가정용품 및 의료 기기에서도 발견되며 공기, 물, 토양을 비롯한 우리 주위 환경 어디에서나 검

출되고 있다. 다른 환경오염 물질과 마찬가지로 내분비교란물질은 태반을 통과할 수 있어서, 지난 20-30년 동안 당뇨병, 암 및 불임의 증가는 적어도 부분적으로는 태아의 EDC 노출에 기인하는 것으로 판단된다[2-6]. 본 종설에서는 EDC가 사람의 건강에 미치는 영향에 대해 지금까지 보고된 여러 연구들을 종합해 보고자 한다.

본론

1. 내분비교란물질의 분류

EDC는 처음에는 고수준의 산업 오염이 물고기, 수생 동물 및 조류의 비정상적인 발달에 미치는 영향으로 인해 관심을 받았다. 높은 수준의 EDC 노출에 초점을 맞춘 초기 연구결과는 사람이 일상에서 노출되는 농도가 아니라는 이유로 무시되었으나, 이제 일상에서 노출되는 정도의 낮은 농도로도 사람의 건강에 중요한 영향을 초래할 수 있다는 연구 결과가 보고되고 있다[7, 8]. EDC는 에스트로젠, 항에스트로젠, 안드로젠, 항안드로젠 및 기타 호르몬 효과를 가지고 있으며 생식, 발달 및 그 외 다양한 작용으로 건강에 영향을 미칠 수 있다. 1,000개 이상의 개별 EDC가 보고되었는데, 전체 목록은 EDC에 대한 정보를 제공하는 비영리단체인 TEDX (The Endocrine Disruption Exchange)의 홈페이지에서 확인할 수 있다[9].

Corresponding author: Sung-Eun Cho, M.D.

<https://orcid.org/0000-0001-8082-3100>

Endocrine Substance Analysis Center, GC Labs, 107 Ihyeon-ro 30beon-gil, Giheung-gu, Yongin 16924, Korea

Tel: +82-31-260-0947, Fax: +82-31-260-9049, E-mail: secho0824@gmail.com

Received: March 29, 2023

Revision received: May 12, 2023

Accepted: May 12, 2023

This article is available from <https://www.labmedonline.org>

© 2023, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Types of endocrine-disrupting chemicals classified by exposure source

Type	Source of exposure	EDC
Plant-derived (phytoestrogens)	Flaxseed, nuts, soy products, cereals, breads, and legumes	Genistein and daidzein
Industrial chemicals	Pesticides, flame retardants, combustion products, and lubricants	DDT, PFAS, PAHs, dioxins, and PCBs
Household, personal care, and consumable items	Cosmetics, sunscreens, toys, food and beverage packaging materials, coating surfactants, contaminated food, contaminated water, and tobacco products	Tea tree and lavender oils, BP-3, BPA, PFAS, phthalates, perchlorate, and dioxins
Medical supplies	Intravenous tubing, gloves, and bags	BPA and phthalates
Pharmaceuticals	Natural and synthetic steroids	DES and estradiol

Abbreviations: BP-3, benzophenone-3; BPA, bisphenol A; DDT, dichlorodiphenyltrichloroethane; DES, diethylstilbestrol; EDC, endocrine-disrupting chemical; PAH, polycyclic aromatic hydrocarbon; PCB, polychlorinated biphenyl; PFAS, perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substance.

EDC는 노출원을 기준으로 식물 유래 물질, 산업용 화학 물질, 가정용품 및 개인 위생용품, 의료용품 및 의약품에 존재하는 물질로 분류해 볼 수 있는데, 일부 EDC는 이 분류에서 둘 이상의 범주에 포함된다(Table 1).

EDC는 내인성 호르몬의 생산과 대사를 자극하거나 억제하고, 호르몬이 표적 조직으로 전달되는 말초 수송을 방해할 수 있다[10]. EDC의 작용 중 에스트로겐 및 항안드로젠 활성이 가장 잘 연구되어 있는데, EDC와 내인성 스테로이드 호르몬 사이에는 상당한 구조적 차이가 있으므로 개별 EDC의 에스트로겐 및 항안드로젠 특성은 일반적으로 생물학적 실험을 통하여 검증된다. 또한 EDC는 단독으로 또는 다른 물질과 결합하여 다양한 신호전달 경로를 통해 세포의 기능을 변화시킬 수 있다.

2. 내분비교란물질이 생식기관에 미치는 영향

1) 소아

(1) 성조숙증

EDC는 신경내분비 조절 시스템의 기능을 교란시킬 수 있는데, 가장 잘 알려진 것은 시상하부-뇌하수체-성선 축(hypothalamic-pituitary-gonadal axis)에 대한 영향이다. 여아의 경우 8세 미만, 남아의 경우 9세 미만에서 이차 성징이 나타나면 성조숙증(precoocious puberty)에 대한 평가가 필요하다. 성조숙증은 생식샘자극 호르몬방출호르몬(gonadotropin releasing hormone, GnRH) 분비의 조기 활성화 또는 생식샘자극호르몬의 내인성 분비 및 성 스테로이드의 외인성 공급의 결과로 발생할 수 있다.

남아의 여성화(여성형 유방 포함)는 크림, 연고 및 스프레이로 인한 과도한 에스트로겐 노출에 기인할 수 있다. 갱년기 증상을 치료하기 위해 이러한 국소 에스트로겐을 사용하는 경우 실수로 소아를 여성호르몬에 노출시킬 수 있다. 에스트로겐 노출의 다른 가능한 원인으로 콩과 같은 식물성 에스트로겐이 있다. 라벤더 또는 티트리 오일은 사춘기 이전 남성의 여성형 유방[11-13] 및 어린 소녀의 조기유방발육증(premature thelarche)[14]의 발병과 관련이 있다.

어린이의 성조숙증은 미국과 대부분의 다른 선진국에서 더 일찍 나타나며, 성조숙증의 증가가 부분적으로 EDC 노출에 의해 야

기될 수 있다는 몇 가지 실험적, 임상적 증거가 있다[15]. 조기유방 발육증이 있는 푸에르토리코의 여아들에서 더 높은 혈청 프탈레이트(phthalate) 수치가 보고되었다[16]. 이소플라본(제니스테인과 다이드제인)은 콩으로 만든 유아용 조제분유에서 상대적으로 높은 수준으로 발견되며, 이 식물성 에스트로겐은 합성 에스트로겐에 대한 건강한 대안으로 홍보되어 많은 식이 보조제에서 발견되고 있다[17]. 이와 관련하여 8-10세의 한국인 소녀 약 200명을 대상으로 한 환자-대조군 연구는 높은 혈청 이소플라본 수치가 중추성 성조숙증과 관련이 있다고 보고하였다[18].

2) 여성

(1) 생식기 발달 이상

내분비교란물질에 대한 조기 노출은 여성 생식 기관의 발달을 변화시킨다[17, 19, 20]. 가장 큰 위험은 장기와 신경계가 형성되는 태아기 및 출생 후 초기 발달 단계에서 일어날 수 있다. 대표적인 예로 태아기 diethylstilbestrol (DES) 노출이 있다[21, 22].

비스페놀 A (bisphenol A, BPA) 조기 노출의 잠재적 영향에 대해서도 상당한 우려가 있다. 다양한 규제 기관에 의해 금지되기 전까지 BPA는 젓병, 젓꼭지, 이유식 포장재, 유아 및 어린이 장난감에 널리 사용되었다[23]. 역학 데이터는 아직 부족하지만, 동물 데이터에 따르면 태아기 BPA 노출은 난소 낭종, 난관의 증식성 병변, 질 선종, 자궁경부 육종, 자궁 폴립 및 유선 선암종과 관련이 있다[24]. BPA가 체외수정(*in vitro* fertilization, IVF) 시술을 받는 여성의 착상 장애와 관련이 있다는 보고도 있다[25]. 국내에서는 2012년부터 영유아용 젓병 제조시 BPA의 사용을 금지하였고, 2020년부터는 모든 영유아용 기구 및 포장용기 제조시 사용을 금지하였다. BPA의 사용이 금지되며 대체제로 사용되는 BPF (bisphenol F), BPS (bisphenol S)의 안전성에 대해서도 여러가지 우려가 존재한다.

(2) 난소 기능 이상 및 생식능 저하

실험 및 역학 연구에 따르면 여러 EDC에 노출되면 난포형성(folliculogenesis)이 방해받을 수 있다. BPA, 프탈레이트, 살충제 및 담배 연기의 성분은 원시난포(primitive follicle)의 수를 감소시키고

일차난포(primary follicle), 전동난포(preantral follicle) 또는 황체(corpus luteum)의 발달을 교란하는 것으로 알려져 있다[26-30].

임상 및 실험 데이터 모두 EDC가 배란 및 수정 과정을 방해할 수 있음을 시사한다. 폴리염화비페닐(polychlorinated biphenyl, PCB)은 이전에 윤활유, 절삭유, 건축 자재의 전기 절연체 등에 사용되었던 합성 방향족 화합물이다. PCB는 1978년 미국에서, 2004년 전세계적으로 사용이 금지되기 전까지 유출, 장비 누출, 부적절한 보관과 폐기로 환경에 유입되었다[31]. 국내에서는 1979년 전기사업법을 통해 PCB 사용을 규제하기 시작하여, 1996년 유해화학물질관리법에 의해 PCB 함유 제품의 생산, 수입, 사용 등이 전면 금지되었다[32]. 그러나 PCB는 토양과 침전물에 강하게 결합하기 때문에 우리 주위 환경에 계속 남아 있다. 가장 일반적인 노출 경로는 음식을 통한 것인데, PCB가 친유성이어서 해산물과 가축의 지방 조직에 축적되기 때문이다. 성인에서는 여전히 높은 혈청 PCB 수치가 보고되고 있으며, 이로 인해 월경 주기 및 임신에 영향을 받을 수 있다[33]. 또한, 체외수정 시술을 받는 여성에서 혈청 및 난포액의 DDE (dichlorodiphenyldichloroethylene; DDT 대사 산물) 농도는 수정 실패와 양의 상관관계가 보고 되었다[34]. 동물 모델에서 임신 중 프탈레이트에 노출된 경우 착상률 감소, 유산율 증가, 신생아 생존율 감소가 관찰되었다[19].

그 외, 다수의 EDC가 스테로이드 호르몬, 특히 난소의 에스트라디올, 프로게스테론 및 테스토스테론의 생합성 과정을 변화시키는 것으로 실험적으로 밝혀졌는데, 프탈레이트와 살충제는 스테로이드 생성 효소를 감소시키고[35, 36], 에스트라디올의 생산을 억제하는 것으로 보고되었다[37]. EDC는 또한 생식샘자극호르몬(gonadotropin), 황체형성호르몬(luteinizing hormone, LH) 및 난포자극호르몬(follicle stimulating hormone, FSH)에 작용해서 스테로이드 호르몬의 생산 및 방출에 영향을 미칠 수 있다.

(3) 다낭성 난소 증후군

다낭성 난소 증후군(polycystic ovary syndrome, PCOS)은 희소 월경, 안드로겐 과잉, 다낭성 난소, 인슐린 저항성 및 비만과 같은 대사 합병증을 특징으로 하는 여성의 생식 질환이다. 일부 연구에서는 EDC가 PCOS의 위험 요소가 될 수 있다고 주장하는데, 이들 연구들에 따르면 혈청 BPA 농도는 정상 여성에 비해 PCOS 환자에서 더 높았고[38-40], BPA 수치가 고안드로겐혈증 및 인슐린 저항성의 정도와 상관관계를 보인 경우도 있었다[39, 40]. 스테로이드 생성 및 순환 호르몬 농도에 영향을 미치는 EDC의 작용이 전신 안드로겐의 상승을 유발할 수도 있다[41]. 설치류 모델에서 태아기 EDC에 대한 노출은 자손에서 다낭성 난소의 발병률을 증가시켰지만[42], 이는 아직 사람에서는 명확히 증명되지 않았다.

(4) 자궁내막증

자궁내막증(endometriosis)은 자궁내막 조직이 자궁 밖에서 성장함으로써 통증, 출혈을 유발하고 경우에 따라 불임까지 유발한다. 이는 에스트로겐 의존성 질환이므로 EDC가 영향을 끼칠 것으로 여겨지는데, 다이옥신(dioxin)이 자궁 상피 세포의 성장을 자극하는 것이 실험 환경에서 확인되었으며[43], 평생 대두 식단을 섭취한 설치류 모델에서 자궁내막증의 주요 특징이 유도되었다[44]. 그러나 사람의 EDC 노출과 자궁내막증 사이의 인과 관계에 대해서는 추가 연구가 필요한 상황이다[45, 46].

(5) 자궁근종

자궁근종(uterine leiomyoma)은 자궁의 가장 흔한 양성 종양이며, 비정상적인 자궁 출혈, 골반 통증 및 압박 증상을 유발한다. 자궁근종은 또한 불임 및 난임에 영향을 주기도 한다. 자궁근종은 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER)와 프로게스테론 수용체(progesterone receptor, PR) 활성을 필요로 하며 임상 데이터에 따르면 두 호르몬 모두 근종의 성장을 자극한다[47]. 두 개의 관찰 연구에서 자궁 내 DES 노출 이력이 있는 여성에서 자궁근종의 위험이 더 높다고 보고했다[48, 49]. DES와 제니스테인에 의한 영향과 관련하여 히스톤 메틸화 패턴의 변화가 자궁의 에스트로겐 반응성 유전자를 호르몬에 과민반응하게 만든다는 설치류 실험 결과가 있으며, 이러한 후성적 변화(epigenetic change)는 EDC에 노출된 동물에서 자궁근종의 발달을 촉진했다[50].

3) 남성

(1) 생식기 발달 이상

EDC가 남성 생식에 미치는 영향에 대한 연구결과는 다음과 같다. EDC에 노출된 남성에서 요도하열(hypospadias), 잠복고환증(cryptorchism), 정자부족증(oligospermia)을 포함한 생식 발달 이상이 보고되었다[10, 51]. DES의 발달 독성에 대한 실험적 연구는 DNA 메틸화의 ER 의존적 변화에 의해 매개되는 정낭의 위축 효과를 보여주었고, 위축 효과는 DES에 노출된 아들(DES son)에게서 나타나는 임상적 남성 불임과 관련될 수 있다[52]. 자궁 내 DES 노출시 남성 생식 장애의 비율이 증가한다[53-55].

(2) 생식능 저하

EDC가 정액의 질에 미치는 영향은 다음과 같다. 역학 및 임상 데이터 모두 디클로로디페닐트리클로로에탄(DDT) 노출과 정액 부피 및 정자 농도, 운동성 및 정상 형태의 감소 사이의 연관성을 보고했다[56, 57]. 역학 연구는 BPA 노출과 정자의 질에 대한 여러 특성의 저하 사이의 연관성을 보여주었다[58-60]. 또한 성인 남성 혈청의 PCB 농도가 정액의 질, 특히 정자의 운동성과 반비례한다

는 일관된 보고가 있다[61-63].

실험적 연구에 따르면 몇몇 프탈레이트는 항안드로겐 활성을 가지고 있으며[64], 이러한 화학물질에 남성이 노출되면 정자 형성 장애 및 고환 독성 유발 등 생식력에 부정적 영향을 미칠 수 있다는 가설이 제기되었다. 현대 환경에서는 프탈레이트 노출은 어디에서나 발생하는데[10], 이렇게 환경에서 측정되는 수준의 프탈레이트 노출도 정자의 질에 영향을 미칠 가능성이 있다[65, 66]. 20개의 역학 연구에 대한 메타 분석에서 정자 농도 및 운동성의 감소는 일부에서 검출 가능한 농도 수준의 혈청 프탈레이트와 관련이 있었다[65].

과불화화합물(per- and polyfluoroalkyl substances, PFAS) 노출과 정자의 메틸화 사이의 연관성에 대해서는 일관된 결과를 확인하지는 못했지만, 연구집단 일부에서 DNA 저메틸화 또는 과메틸화와 PFAS 농도 간에 통계적으로 유의미한 연관성을 발견하였고, PFAS가 정자의 후생유전 과정에 미치는 영향을 완전히 배제할 수 없다고 보고하였다[67].

3. 내분비교란물질이 암 발생에 미치는 영향

1) 고환암

지난 수십 년 동안 고환 생식세포암(testicular germ cell cancer, TGCC) 발생률이 상당히 증가하였는데[68, 69], 일반적으로 젊은 나이에 발생하기 때문에 주요 병인은 생애 초기에, 아마도 태아기에 기인하는 것으로 추정된다. PCB, DDE 또는 벤젠에 대한 태아기 노출 이력이 있는 남성의 TGCC 위험에 대한 환자-대조군 연구에서 혈청 DDE 수치는 정상피종 및 비정상피종 TGCC 모두에서 위험도와 상관관계를 보여주었다[70]. PFAS와 암 발생 간의 관계에 대한 연구에서는 연관성이 가장 많은 암종으로 고환암과 신장암을 보고하였다[71]. 특히 최근 미국 환경보호청(EPA)은 식수의 PFAS 오염 문제에 주목하여 'PFAS 보건 권고'[72]를 발표하고 식수에서 검출되는 대표적인 PFAS인 PFOA (perfluorooctanoic acid)와 PFOS (perfluorooctanesulfonic acid)의 농도를 낮추고자 노력하고 있다.

2) 유방암

평생 동안 난소 호르몬에 노출되는 것은 유방암(breast cancer)에 대한 확인된 위험 요소이다. 당연히 유방 발육 및 유방암 위험에 대한 EDC의 영향(에스트로겐 유사 효과)에 대해 우려가 대두되었다. 태아기 EDC 노출은 나중에 유방암 발병 위험에 영향을 미칠 수 있는데, 그 예로 태아기 에스트로겐 노출은 쌍둥이의 유방암 발병률 증가와 관련이 있었다[73]. 마찬가지로, DES에 노출된 딸(DES daughter)은 40세 이상에서 유방암 발병률이 일반인보다 2.1배 더 높다. 임신 중 DDT에 노출된 여성에 대한 종단 연구에서는 산모의 유방암 병력과 관계없이 DES 딸의 유방암 위험이 거의

4배 증가하는 것으로 예측됐다[74]. 자매 관계에 있는 미국과 푸에르토리코의 5만 명 이상의 여성을 대상으로 한 연구에서 염색약과 스트레이트너의 사용은 특히 아프리카계 미국인 여성의 유방암 위험 증가와 관련이 있었다[75]. PFAS와 유방암과의 관계에 대한 체계적 문헌고찰(systematic review)에서는 3건의 연구에서 각각 유방암 위험과 PFOA를 포함한 PFAS 사이의 연관성을 보고하였으나, 한 건의 환자-대조군 연구는 혈청 PFAS 수준이 유방암의 위험도와 의미있는 상관관계를 보여주지 않았다고 보고했다[76]. 최근의 메타 분석 연구는 PFAS에 대한 노출이 여성의 유방암 위험 증가와 관련이 있다고 보고하였다[77].

동물 및 체외 모델의 데이터는 EDC와 유방암과의 연관성을 설명해준다. 제노에스트로겐(xenoestrogen)에 초기에 노출되면 설치류의 유선 형태가 비정상적으로 변하여 발암성 변화를 일으킬 수 있다[78]. 난소암과 유방암 세포에 대한 시험관 내 연구는 여러 부류의 EDC가 에스트로겐 조절 유전자 발현과 증식 경로의 상향 조절에 변화를 일으킨다는 것을 보여준다[79, 80]. 이러한 물질들은 또한 상피 세포의 악성 성장 및 침습성을 촉진하는 방식으로 종양 간질에서 상피-중간엽으로의 전이 및 신호 전달을 촉진하여 암 전이를 유도할 가능성이 있다[81, 82].

식물성 에스트로겐이 유방에서 종양 형성 효과 또는 반대로 항종양 효과가 있는지에 대해서는 약간의 논란이 있다. 동물에서는 제니스테인 및 레스베라트롤(resveratrol)과 같은 여러 식물성 에스트로겐이 실험실 조건에서 종양 발생에 예방 효과를 나타냈는데[83], 이는 조직에서 내인성 에스트로겐 수용체 자극 활동을 약화시키는 것과 관련이 있다고 해석된다.

3) 전립선암

전립선암(prostate cancer)은 한국에서 유병률이 급격하게 증가하는 암으로서, 2020년 국가암등록통계자료에 따르면 10만 명 당 16,815명의 환자가 발생하여 전체 남성암 중 발생률 3위를 차지했다. 특히, 농업 인구에서 EDC에 대한 직업적 노출은 전립선암의 위험 증가와 관련이 있는데[84], 약 9만 명을 대상으로 한 대규모 역학 연구의 결과는 전립선암 발병률과 브롬화메틸(진균제) 및 6가지 다른 살충제에 대한 노출 사이에 직접적이고 매우 중요한 상관관계가 있음을 보여주었다[85, 86]. 이러한 화학 물질이 전립선에서 발암 과정을 유발하는 정확한 메커니즘은 아직 밝혀지지 않았지만, 한 가지 주목할 만한 것은 에스트로겐 효과이다. 인간 전립선 줄기 세포의 생체 내 모델은 에스트로겐 활성을 가진 EDC가 안드로겐이 존재하는 환경에서 전립선 발암을 시작하고 촉진한다는 것을 보여주었다. 이러한 발견은 조직 줄기 세포가 직접적인 EDC 표적이 될 수 있고 발달기 또는 성인기의 일시적인 노출이 이후 평생 영향을 미칠 수 있다는 가설로 이어졌다[87, 88]. EDC 노출은 또

한 전립선암 개시 및 성장에 관여하는 여러 유전자 내에서 후생유전학적 변화를 일으키는 것으로 밝혀졌고[89, 90], 이러한 변화는 메틸화 증가 및 유전자 발현 감소와 관련이 있다. 더욱이, 아로마타제(aromatase)의 대립형질 변이로 인해 남성에서 증가된 에스트로겐은 전립선암의 위험 증가와 관련이 있다[91]. 한 보고서에서 임신 중 산모의 경구 피임약 사용은 자녀(남아)의 전립선암 위험 및 사망률과 양의 상관관계가 있었다[92].

4. 내분비교란물질이 생식기관 외 다른 기관에 일으키는 문제들

1) 비만 및 당뇨병

비만은 심장병, 뇌졸중 및 제2형 당뇨병의 위험에 기여한다는 것이 잘 알려져 있는데, EDC에 대한 노출이 당뇨병과 비만의 발병에도 영향을 줄 수 있다는 보고들이 있다. 일부 연구에서는 EDC 노출, 체지방 및 비만 사이의 상관관계를 보고하여 지방 생성 EDC를 ‘화학적 비만 유발 물질(chemical obesogens)’로 지정했는데[93], 이들 연구에 따르면 프탈레이트에 대한 노출은 고령의 유럽 여성에서 약 5만4천여 건의 비만 사례를 초래하였고[94], EDC 노출(프탈레이트 및 BPA)은 허리둘레 증가와도 관련이 있었다[95, 96].

BPA 노출은 또한 임신부를 포함한 가임기 여성의 인슐린 저항성 및 제2형 당뇨병의 위험과 관련이 있다[97, 98]. 역학 연구에 따르면 모든 연령대의 여성에서 요중 프탈레이트 대사 산물의 증가가 당뇨병 발병률을 증가시키는 것으로 나타났다[99]. 이제 EDC에 대한 노출은 어린이와 청소년 비만의 잠재적인 위험 요소로 간주되고 있다[100-102].

2) 심혈관 질환

소아와 성인의 심혈관 질환 위험과 BPA 노출과 관련해서 다음과 같은 연구결과가 보고되었다. 임신 2기에 BPA 농도가 높은 산모에게서 태어난 아이는 4세에 상당히 높은 확장기 혈압을 나타내었다[103]. 2015년 33건의 역학 연구 메타 분석에서 BPA 노출은 관상동맥 질환 및 고혈압의 위험 증가와 관련이 있었다[96]. 혈청 BPA 수치는 고혈압 환자의 만성 신질환 진행을 예측할 수 있다[104]. 임신 중 PFAS 노출의 영향에 대한 연구에서 PFOS, PFOA 및 PFNA(perfluorononanoic acid) 노출이 조산 위험 증가와 연관될 수 있고, 유산 및 자간전증 위험과 연관될 수 있음이 보고되었다[105].

반대로 식물성 에스트로겐이 심장 보호 효과를 발휘할 수 있다는 증거도 제시되었는데, 많은 양의 식물성 에스트로겐을 섭취하는 집단에서 심혈관 질환 발생률 감소는 이 가설을 뒷받침한다[106].

3) 호흡기 질환

호흡기계의 경우 클렌저, 비누 및 화장품을 포함한 일반 가정용 세제가 호흡기 건강에 악영향을 끼칠 수 있는데, 200개 이상의 상용 제품을 분석한 결과 BPA, 프탈레이트 및 벤조페논-3을 포함하여 천식과 관련된 50개 이상의 EDC 및 화합물이 확인되었다[107]. 다른 연구에서는 폴리염화비닐(polyvinyl chloride, PVC)과 천식/호흡기 증상 사이의 연관성이 보고되었다[108, 109]. 특히 PVC는 프탈레이트를 환경으로 방출하는 가장 널리 사용되는 합성 플라스틱 중 하나인데, 파이프, 바닥, 문, 창문 및 기타 많은 가정용 제품에 사용되기 때문에 우리 환경 주위 어디서나 노출의 위험이 있다.

4) 신경학적 영향

지난 수십 년 동안 인지, 정신 및 행동 장애의 증가를 관찰한 결과 EDC가 뇌 기능에 미치는 잠재적 영향에 대한 우려가 증가하고 있다[110]. 역학 데이터는 EDC 노출이 어린 시절에 다양한 신경학적 발달 결함 및 기능적 결함을 초래할 수 있음을 시사하고 있는데[111], 프랑스에서 총 3,421명의 임신부를 대상으로 한 PELAGIE 모자 코호트 연구는 태아기에 글리콜 에테르, 세제에 사용되는 화학 물질, 액체 비누 및 페인트 등에 노출된 6세 아동들에서 신경인지 결함을 보고했고[112], 같은 코호트에서 출생 전 살충제 노출은 인지 장애와 비정상 사회 활동과 관련이 있었다[113, 114]. BPA, 프탈레이트 등의 EDC 노출은 어린이의 낮은 성적과 관련이 있으며[115], 태아기 PCB 노출은 낮은 지능 지수(IQ)와 관련이 있었다.

자폐 스펙트럼 장애(autism spectrum disorder, ASD) 및 주의력 결핍 과잉행동장애(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)의 증가는 질병 병인으로서 환경의 역할에 관심을 집중시켰는데, EDC는 자폐증 관련 유전자의 발현을 유도하는 것으로 생각되고 있으며 납과 PCB가 ADHD 위험과 관련될 수 있다는 일부 동물 및 사람 연구결과가 있다[116]. 다민족 도시 인구를 대상으로 한 연구에서는 출생 전 프탈레이트에 대한 노출이 아동기 사회성 장애와 관련이 있음을 보여주었다[117]. 태아기에 유기염소 살충제 살포에 영향을 받은 어린이들에서 ASD 위험이 6배 증가했다는 연구결과도 있다[118]. 또한 태아기 PFAS 노출에 기인한 갑상선 기능 장애가 ASD 및 신경발달 장애를 유발할 수 있다는 가설도 제기되었다[119].

5) 갑상선 질환

갑상선 호르몬은 정상적인 발달에 필수적이며 산모 또는 태아 호르몬의 일시적 또는 경미한 변동도 신경 발달의 손상과 관련이 있다[120]. EDC는 호르몬 생합성, 수송, 대사 및 갑상선 호르몬 수용체(thyroid hormone receptor, TR) 활동을 포함하여 여러 방식

Table 2. Endocrine-disrupting chemicals and their effects on human health

EDC	Activity	Effects on human health
BPA	Anti-androgenic	Decreased sperm quality; sperm DNA damage
DDT	Estrogenic	Increased risk of breast cancer
DES	Estrogenic	Infertility; reproductive tract abnormalities; cancer
Dioxin	Context-dependent estrogenic or androgenic	Increased risk of diabetes; gastrointestinal and lymphatic cancers
Genistein	Estrogenic	Cancer: pro- or anti-proliferative depending on dose and tissue type; protective in breast cancer
PFAS	Context-dependent estrogenic or androgenic	Increased risk of kidney and testicular cancers
Phthalates	Anti-androgenic	Alterations in neonatal androgens and Leydig cell function
PCBs	Context-dependent androgenic or weak estrogenic	Prostate cancer; dermal lesions

Abbreviations: BPA, bisphenol A; DDT, Dichlorodiphenyltrichloroethane; DES, diethylstilbestrol; EDC, endocrine-disrupting chemical; PCB, polychlorinated biphenyl; PFAS, per-fluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances.

으로 갑상선 기능에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다[121]. 따라서 EDC 노출이 발달 중 갑상선 신호 전달체계를 손상시켜서 태아기에 EDC에 노출된 소아들에서 신경학적 결손을 유발할 수 있다는 우려가 있다[120, 122]. 난연제인 폴리브로마화 디페닐 에테르(polybrominated diphenyl ethers, PBDEs) 노출은 갑상선 기능 저하증과 관련이 있다[123].

과염소산염(perchlorate)은 식수와 잎채소에 널리 퍼져 있는 오염 물질이며 폭발물의 성분으로 갑상선 호르몬(T3, T4)의 생합성에 관여하는 요오드화물 수송체의 억제제이다. 갑상선 기능이 경계 수준인 임신부의 과염소산염 수치는 자녀의 인지 능력과 반비례 관계가 있다[122]. BPA, 제니스테인 및 PCB는 갑상선 수송 단백질을 방해하고 갑상선 호르몬의 양과 유리형/결합형의 비율에 영향을 주는 것으로 알려져 있다[124]. 사람을 대상으로 한 여러 연구에서 요충 프탈레이트 농도 증가와 갑상선 자극 호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH) 수치 상승 간의 상관관계가 보고되었다[121].

지금까지 EDC가 사람의 건강에 미치는 영향에 대해 다양한 연구 결과를 살펴보았다. 이중 역학적, 실험적 근거를 통해 뒷받침되며 전문가들에 의해 인정되는 대표적인 영향에 대해서는 Table 2에 별도로 정리하였다.

결론

EDC 노출의 영향에 대한 근거자료 중 대다수는 역학 연구들인데, 이는 EDC의 저용량 효과(low-dose effect)와 비단조적 선량-반응곡선(nonmonotonic dose-response curves, NMDRC) 등의 특성으로 인해 ‘용량이 높을수록 독성이 증가한다’는 전통적인 독성평가 방식을 적용하기 어렵기 때문이다[125, 126]. 그럼에도 불구하고 지금까지 축적된 역학 연구결과는 태아기, 아동기, 청소년기, 성인기 모두에서 EDC에 노출되면 심각한 임상적 결과가 유도될 수 있음을 암시하고 있다.

향후 EDC 노출과 사람의 질병 사이의 확고한 인과 관계를 확립하기 위해 추가적인 실험 연구와 데이터의 축적이 필요하다. 다행스럽게도 국내에서도 여러 연구자들이 EDC의 위해성에 관심을 가지고 있으며, 의미있는 연구결과들이 발표되었다[127-129]. 또한 EDC의 측정을 위해서는 $\mu\text{g/L}$ 또는 ppb (10^{-9}) 단위의 극미량의 농도 측정이 요구되고 이를 위해선 질량분석법(mass spectrometry)을 이용한 분석이 필수적이다[130-132]. 대한임상화학회 임상질량분석연구위원회는 진단검사실에서 질량분석법을 이용한 EDC 검사의 정확성을 담보하기 위한 노력을 기울이고 있으며, 우선적으로 본 종설을 통하여 EDC 검사의 필요성부터 공유하고자 하였다.

현 시점에서 일상생활에서의 만성적인 EDC 노출에 대해서는 마땅한 치료법이 없기 때문에 EDC에 해당하는 물질들을 인지하고, 노출 정도를 정확히 평가하고, 추후 예상되는 노출을 사전에 회피하는 것이 최선의 예방법이자, 치료법이다. 특히 저용량 노출에도 생물학적 영향이 있음을 시사하는 충분한 결과가 있으므로, EDC의 영향에 가장 취약한 태아기의 EDC 노출을 줄이기 위한 국가적, 사회적 조치가 시급히 요구되며, 저용량 노출 및 체내 잔존 EDC의 정확한 측정을 담보하기 위해 측정방법에 대한 체계적 품질관리가 필요하다. 마지막으로, 본 연구가 EDC의 유해성에 대한 의학계의 경각심을 고취하고, 더 많은 연구자들이 EDC 관련 연구를 시작하는 계기가 되기를 바란다.

요약

내분비교란물질(Endocrine-disrupting chemical, EDC)은 정상적인 내분비 생리작용을 방해하는 외인성 화학물질로서 인체 내에 자연적으로 존재하는 호르몬의 합성, 대사, 세포작용을 방해한다. 현대인은 주위 생활 환경에서 쉽게 접하는 식품 유래 물질, 산업용 화학 물질, 가정용품 및 개인 위생용품, 의료용품 및 의약품 등으로부터 지속적으로 EDC에 노출되고 있다. 대표적인 EDC로는 비스페놀 A, 디클로로디페닐트리클로로에탄, 디에틸stil베스트롤,

다이옥신, 제니스테인, 과불화화합물, 프탈레이트, 폴리염화비페닐 등이 있으며, 본 연구에서는 이들 EDC가 사람의 건강에 미치는 영향에 대해 지금까지 발표된 다양한 연구결과들을 종합하였다. 그 결과로 EDC가 사람의 생식기관에 미치는 영향을 생식기 발달 이상, 생식능 저하를 중심으로 정리하였고, EDC가 암 발생에 미치는 영향을 고환암, 유방암, 전립선암에 주목하여 살펴보았다. 또한 EDC가 생식기관 외 다른 인체기관에 일으키는 문제로서 비만 및 당뇨병, 심혈관 및 호흡기 질환, 신경학적 질환, 갑상선 질환 등에 대해서도 살펴보았다.

이해관계

저자들은 본 연구와 관련하여 어떠한 이해관계도 없음을 밝힙니다.

REFERENCES

1. La Merrill MA, Vandenberg LN, Smith MT, Goodson W, Browne P, Patisaul HB, et al. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16:45-57.
2. Bonde JP, Flachs EM, Rimborg S, Glazer CH, Giwercman A, Ramlau-Hansen CH, et al. The epidemiologic evidence linking prenatal and postnatal exposure to endocrine disrupting chemicals with male reproductive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2016;23:104-25.
3. Mallozzi M, Leone C, Manurita F, Bellati F, Caserta D. Endocrine disrupting chemicals and endometrial cancer: an overview of recent laboratory evidence and epidemiological studies. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14:334.
4. Silva JF, Mattos IE, Luz LL, Carmo CN, Aydos RD. Exposure to pesticides and prostate cancer: systematic review of the literature. *Rev Environ Health* 2016;31:311-27.
5. Song Y, Chou EL, Baecker A, You NC, Song Y, Sun Q, et al. Endocrine-disrupting chemicals, risk of type 2 diabetes, and diabetes-related metabolic traits: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes* 2016;8:516-32.
6. Soto AM and Sonnenschein C. Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6:363-70.
7. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR Jr, Lee DH, et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev* 2012;33:378-455.
8. Vandenberg LN, Ehrlich S, Belcher SM, Ben-Jonathan N, Dolinoy DC, Hugo ER, et al. Low dose effects of bisphenol A: an integrated review of *in vitro*, laboratory animal, and epidemiology studies. *Endocr Disruptors* 2013;1:e26490.
9. The Endocrine Disruption Exchange. Search the TEDX List. <https://endocrinedisruption.org/interactive-tools/tedx-list-of-potential-endocrine-disruptors/search-the-tedx-list?sname=&searchfor=any&sortby=chemname&action=search&searchcats=all&sortby=chemname> (Last accessed on Mar 2023).
10. 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.
11. Edidin DV and Levitsky LL. Prepubertal gynecomastia associated with estrogen-containing hair cream. *Am J Dis Child* 1960 1982;136:587-8.
12. Felner EI and White PC. Prepubertal gynecomastia: indirect exposure to estrogen cream. *Pediatrics* 2000;105:E55.
13. Henley DV, Lipson N, Korach KS, Bloch CA. Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils. *N Engl J Med* 2007;356:479-85.
14. Ramsey JT, Li Y, Arai Y, Naidu A, Coons LA, Diaz A, et al. Lavender products associated with premature thelarche and prepubertal gynecomastia: case reports and endocrine-disrupting chemical activities. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:5393-405.
15. Euling SY, Selevan SG, Pescovitz OH, Skakkebaek NE. Role of environmental factors in the timing of puberty. *Pediatrics* 2008;121(S3):S167-71.
16. 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.
17. Jefferson WN, Patisaul HB, Williams CJ. Reproductive consequences of developmental phytoestrogen exposure. *Reproduction* 2012;143:247-60.
18. 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)* 2011;75:831-5.
19. Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho S, Hunt P, et al. Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing. *Fertil Steril* 2008;90:911-40.
20. Maffini MV, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Endocrine disruptors and reproductive health: the case of bisphenol-A. *Mol Cell Endocrinol* 2006;254-5:179-86.
21. Veurink M, Koster M, Berg LT. The history of DES, lessons to be

- learned. *Pharm World Sci PWS* 2005;27:139-43.
22. Hilakivi-Clarke L, de Assis S, Warri A. Exposures to synthetic estrogens at different times during the life, and their effect on breast cancer risk. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2013;18:25-42.
23. Erler C and Novak J. Bisphenol a exposure: human risk and health policy. *J Pediatr Nurs* 2010;25:400-7.
24. Newbold RR, Jefferson WN, Padilla-Banks E. Prenatal exposure to bisphenol A at environmentally relevant doses adversely affects the murine female reproductive tract later in life. *Environ Health Perspect* 2009;117:879-85.
25. Peretz J, Vrooman L, Ricke WA, Hunt PA, Ehrlich S, Hauser R, et al. Bisphenol A and reproductive health: update of experimental and human evidence, 2007-2013. *Environ Health Perspect* 2014;122:775-86.
26. Bhattacharya P and Keating AF. Impact of environmental exposures on ovarian function and role of xenobiotic metabolism during ovariotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012;261:227-35.
27. Foster WG. Fetal and early postnatal environmental contaminant exposures and reproductive health effects in the female. *Fertil Steril* 2008;89(S):E53-4.
28. Hannon PR and Flaws JA. The effects of phthalates on the ovary. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015;6:8.
29. Hoyer PB and Sipes IG. Assessment of follicle destruction in chemical-induced ovarian toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996;36:307-31.
30. Woodruff TK and Walker CL. Fetal and early postnatal environmental exposures and reproductive health effects in the female. *Fertil Steril* 2008;89(S):E47-51.
31. Porta M and Zumeta E. Implementing the Stockholm treaty on persistent organic pollutants. *Occup Environ Med* 2002;59:651-2.
32. Choi SD and Chang YS. Estimation of long-term trends of polychlorinated biphenyls (PCBs) in multimedia environments of South Korea. *J Korean Soc Environ Anal* 2008;11:144-54.
33. Cooper GS, Klebanoff MA, Promislow J, Brock JW, Longnecker MP. Polychlorinated biphenyls and menstrual cycle characteristics. *Epidemiology* 2005;16:191-200.
34. Younglai EV, Foster WG, Hughes EG, Trim K, Jarrell JF. Levels of environmental contaminants in human follicular fluid, serum, and seminal plasma of couples undergoing *in vitro* fertilization. *Arch Environ Contam Toxicol* 2002;43:121-6.
35. Basavarajappa MS, Craig ZR, Hernández-Ochoa I, Paulose T, Leslie TC, Flaws JA. Methoxychlor reduces estradiol levels by altering steroidogenesis and metabolism in mouse antral follicles *in vitro*. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011;253:161-9.
36. Lovekamp-Swan T and Davis BJ. Mechanisms of phthalate ester toxicity in the female reproductive system. *Environ Health Perspect* 2003;111:139-45.
37. Zhou W, Liu J, Liao L, Han S, Liu J. Effect of bisphenol A on steroid hormone production in rat ovarian theca-interstitial and granulosa cells. *Mol Cell Endocrinol* 2008;283:12-8.
38. Barrett ES and Sobolewski M. Polycystic ovary syndrome: do endocrine-disrupting chemicals play a role? *Semin Reprod Med* 2014;32:166-76.
39. Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Livadas S, Palioura E, Economou F, Koutsilieris M, et al. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): elevated serum levels of bisphenol A in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E480-4.
40. Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezaki Y, Takai Y, Taketani Y. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocr J* 2004;51:165-9.
41. Rutkowska AZ and Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome and environmental toxins. *Fertil Steril* 2016;106:948-58.
42. Manikkam M, Tracey R, Guerrero-Bosagna C, Skinner MK. Plastics derived endocrine disruptors (BPA, DEHP and DBP) induce epigenetic transgenerational inheritance of obesity, reproductive disease and sperm epimutations. *PLoS One* 2013;8:e55387.
43. Bredhult C, Bäcklin BM, Olovsson M. Effects of some endocrine disruptors on the proliferation and viability of human endometrial endothelial cells *in vitro*. *Reprod Toxicol* 2007;23:550-9.
44. Patisaul HB, Mabrey N, Adewale HB, Sullivan AW. Soy but not bisphenol A (BPA) induces hallmarks of polycystic ovary syndrome (PCOS) and related metabolic co-morbidities in rats. *Reprod Toxicol* 2014;49:209-18.
45. Smarr MM, Kannan K, Buck Louis GM. Endocrine disrupting chemicals and endometriosis. *Fertil Steril* 2016;106:959-66.
46. Sofo V, Götte M, Laganà AS, Salmeri FM, Triolo O, Sturlese E, et al. Correlation between dioxin and endometriosis: an epigenetic route to unravel the pathogenesis of the disease. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292:973-86.
47. Bulun SE. Uterine fibroids. *N Engl J Med* 2013;369:1344-55.
48. Mahalingaiah S, Hart JE, Wise LA, Terry KL, Boynton-Jarrett R, Missmer SA. Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of uterine leiomyomata in the Nurses' Health Study II. *Am J Epidemiol* 2014;179:186-91.
49. Baird DD and Newbold R. Prenatal diethylstilbestrol (DES) exposure

- is associated with uterine leiomyoma development. *Reprod Toxicol* 2005;20:81-4.
50. Greathouse KL, Bredfeldt T, Everitt JI, Lin K, Berry T, Kannan K, et al. Environmental estrogens differentially engage the histone methyltransferase EZH2 to increase risk of uterine tumorigenesis. *Mol Cancer Res* 2012;10:546-57.
 51. Rehman S, Usman Z, Rehman S, AlDraihem M, Rehman N, Rehman I, et al. Endocrine disrupting chemicals and impact on male reproductive health. *Transl Androl Urol* 2018;7:490-503.
 52. Li Y, Hamilton KJ, Lai AY, Burns KA, Li L, Wade PA, et al. Diethylstilbestrol (DES)-stimulated hormonal toxicity is mediated by ER α alteration of target gene methylation patterns and epigenetic modifiers (*DNMT3A*, *MBD2*, and *HDAC2*) in the mouse seminal vesicle. *Environ Health Perspect* 2014;122:262-8.
 53. Palmer JR, Herbst AL, Noller KL, Boggs DA, Troisi R, Titus-Ernstoff L, et al. Urogenital abnormalities in men exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Environ Health* 2009;8:37.
 54. Gill WB, Schumacher GF, Bibbo M, Straus FH, Schoenberg HW. Association of diethylstilbestrol exposure in utero with cryptorchidism, testicular hypoplasia and semen abnormalities. *J Urol* 1979;122:36-9.
 55. Guillette LJ Jr and Guillette EA. Environmental contaminants and reproductive abnormalities in wildlife: implications for public health? *Toxicol Ind Health* 1996;12:537-50.
 56. Hosie S, Loff S, Witt K, Niessen K, Waag KL. Is there a correlation between organochlorine compounds and undescended testes? *Eur J Pediatr Surg* 2000;10:304-9.
 57. De Jager C, Farias P, Barraza-Villarreal A, Avila MH, Ayotte P, Dewailly E, et al. Reduced seminal parameters associated with environmental DDT exposure and p,p'-DDE concentrations in men in Chiapas, Mexico: a cross-sectional study. *J Androl* 2006;27:16-27.
 58. Li DK, Zhou Z, Miao M, He Y, Wang J, Ferber J, et al. Urine bisphenol-A (BPA) level in relation to semen quality. *Fertil Steril* 2011;95:625-30.e1-4.
 59. Meeker JD, Ehrlich S, Toth TL, Wright DL, Calafat AM, Trisini AT, et al. Semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary bisphenol A among men from an infertility clinic. *Reprod Toxicol* 2010;30:532-9.
 60. Knez J, Kranvogel R, Breznik BP, Vončina E, Vlaisavljević V. Are urinary bisphenol A levels in men related to semen quality and embryo development after medically assisted reproduction? *Fertil Steril* 2014;101:215-21.e5.
 61. Hauser R, Altshul L, Chen Z, Ryan L, Overstreet J, Schiff I, et al. Environmental organochlorines and semen quality: results of a pilot study. *Environ Health Perspect* 2002;110:229-33.
 62. Hauser R, Williams P, Altshul L, Calafat AM. Evidence of interaction between polychlorinated biphenyls and phthalates in relation to human sperm motility. *Environ Health Perspect* 2005;113:425-30.
 63. Spano M, Seli E, Bizzaro D, Manicardi GC, Sakkas D. The significance of sperm nuclear DNA strand breaks on reproductive outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:255-60.
 64. Park JD, Habeebu SSM, Klaassen CD. Testicular toxicity of di-(2-ethylhexyl)phthalate in young Sprague-Dawley rats. *Toxicology* 2002;171:105-15.
 65. Jeng HA. Exposure to endocrine disrupting chemicals and male reproductive health. *Front Public Health* 2014;2:55.
 66. Thurston SW, Mendiola J, Bellamy AR, Levine H, Wang C, Sparks A, et al. Phthalate exposure and semen quality in fertile US men. *Andrology* 2016;4:632-8.
 67. Leter G, Consales C, Eleuteri P, Uccelli R, Specht IO, Toft G, et al. Exposure to perfluoroalkyl substances and sperm DNA global methylation in Arctic and European populations. *Environ Mol Mutagen* 2014;55:591-600.
 68. Bray F, Richiardi L, Ekblom A, Pukkala E, Cuninkova M, Møller H. Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: continuing increases in incidence and declines in mortality. *Int J Cancer* 2006;118:3099-111.
 69. Ekblom A and Akre O. Increasing incidence of testicular cancer — birth cohort effects. *APMIS* 1998;106:225-9; discussion 229-31.
 70. McGlynn KA, Quraishi SM, Graubard BI, Weber JP, Rubertone MV, Erickson RL. Persistent organochlorine pesticides and risk of testicular germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:663-71.
 71. Steenland K and Winquist A. PFAS and cancer, a scoping review of the epidemiologic evidence. *Environ Res* 2021;194:110690.
 72. United States Environmental Protection Agency. Drinking Water Health Advisories (HAs). <https://www.epa.gov/sdwa/drinking-water-health-advisories-has> (Updated on Jun 2022).
 73. Trichopoulos D. Is breast cancer initiated in utero? *Epidemiology* 1990;1:95-6.
 74. Cohn BA, La Merrill M, Krigbaum NY, Yeh G, Park JS, Zimmermann L, et al. DDT exposure in utero and breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2865-72.
 75. Eberle CE, Sandler DP, Taylor KW, White AJ. Hair dye and chemical straightener use and breast cancer risk in a large US population of black and white women. *Int J Cancer* 2020;147:383-91.

76. Wan MLY, Co VA, El-Nezami H. Endocrine disrupting chemicals and breast cancer: a systematic review of epidemiological studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2022;62:6549-76.
77. Jiang H, Liu H, Liu G, Yu J, Liu N, Jin Y, et al. Associations between polyfluoroalkyl substances exposure and breast cancer: a meta-analysis. *Toxics* 2022;10:318.
78. Fenton SE. Endocrine-disrupting compounds and mammary gland development: early exposure and later life consequences. *Endocrinology* 2006;147:s18-24.
79. Hall JM and Korach KS. Endocrine disrupting chemicals promote the growth of ovarian cancer cells via the ER-CXCL12-CXCR4 signaling axis. *Mol Carcinog* 2013;52:715-25.
80. Knowler KC, To SQ, Leung YK, Ho SM, Clyne CD. Endocrine disruption of the epigenome: a breast cancer link. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21:T33-55.
81. Lee HM, Hwang KA, Choi KC. Diverse pathways of epithelial mesenchymal transition related with cancer progression and metastasis and potential effects of endocrine disrupting chemicals on epithelial mesenchymal transition process. *Mol Cell Endocrinol* 2017;457:103-13.
82. Burks H, Pashos N, Martin E, McLachlan J, Bunnell B, Burow M. Endocrine disruptors and the tumor microenvironment: a new paradigm in breast cancer biology. *Mol Cell Endocrinol* 2017;457:13-9.
83. Park MA, Hwang KA, Choi KC. Diverse animal models to examine potential role(s) and mechanism of endocrine disrupting chemicals on the tumor progression and prevention: Do they have tumorigenic or anti-tumorigenic property? *Lab Anim Res* 2011;27:265-73.
84. Morrison H, Savitz D, Semenciw R, Hulka B, Mao Y, Morison D, et al. Farming and prostate cancer mortality. *Am J Epidemiol* 1993;137: 270-80.
85. Alavanja MC, Samanic C, Dosemeci M, Lubin J, Tarone R, Lynch CF, et al. Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *Am J Epidemiol* 2003;157:800-14.
86. Mahajan R, Bonner MR, Hoppin JA, Alavanja MC. Phorate exposure and incidence of cancer in the agricultural health study. *Environ Health Perspect* 2006;114:1205-9.
87. Prins GS, Calderon-Gierszal EL, Hu WY. Stem cells as hormone targets that lead to increased cancer susceptibility. *Endocrinology* 2015; 156:3451-7.
88. Prins GS, Hu WY, Shi GB, Hu DP, Majumdar S, Li G, et al. Bisphenol A promotes human prostate stem-progenitor cell self-renewal and increases in vivo carcinogenesis in human prostate epithelium. *Endocrinology* 2014;155:805-17.
89. Wang Q, Trevino LS, Wong RL, Medvedovic M, Chen J, Ho SM, et al. Reprogramming of the epigenome by MLL1 links early-life environmental exposures to prostate cancer risk. *Mol Endocrinol* 2016;30: 856-71.
90. Cheong A, Zhang X, Cheung YY, Tang WY, Chen J, Ye SH, et al. DNA methylome changes by estradiol benzoate and bisphenol A links early-life environmental exposures to prostate cancer risk. *Epigenetics* 2016; 11:674-89.
91. Modugno F, Weissfeld JL, Trump DL, Zmuda JM, Shea P, Cauley JA, et al. Allelic variants of aromatase and the androgen and estrogen receptors: toward a multigenic model of prostate cancer risk. *Clin Cancer Res* 2001;7:3092-6.
92. Margel D and Fleshner NE. Oral contraceptive use is associated with prostate cancer: an ecological study. *BMJ Open* 2011;1:e000311.
93. Tabb MM and Blumberg B. New modes of action for endocrine-disrupting chemicals. *Mol Endocrinol* 2006;20:475-82.
94. Legler J, Fletcher T, Govarts E, Porta M, Blumberg B, Heindel JJ, et al. Obesity, diabetes, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1278-88.
95. Stahlhut RW, van Wijngaarden E, Dye TD, Cook S, Swan SH. Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult U.S. males. *Environ Health Perspect* 2007;115:876-82.
96. Rancière F, Lyons JG, Loh VH, Botton J, Galloway T, Wang T, et al. Bisphenol A and the risk of cardiometabolic disorders: a systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence. *Environ Health* 2015;14:46.
97. Hong SH, Sung YA, Hong YS, Ha E, Jeong K, Chung H, et al. Urinary bisphenol A is associated with insulin resistance and obesity in reproductive-aged women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;86:506-12.
98. Chiu YH, Mínguez-Alarcón L, Ford JB, Keller M, Seely EW, Messerlian C, et al. Trimester-specific urinary bisphenol A concentrations and blood glucose levels among pregnant women from a fertility clinic. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:1350-7.
99. James-Todd T, Stahlhut R, Meeker JD, Powell SG, Hauser R, Huang T, et al. Urinary phthalate metabolite concentrations and diabetes among women in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001-2008. *Environ Health Perspect* 2012;120:1307-13.
100. Sarni ROS, Kochi C, Suano-Souza FI. Childhood obesity: an ecological perspective. *J Pediatr (Rio J)* 2022;98(S1):S38-46.
101. Kiess W, Häussler G, Vogel M. Endocrine-disrupting chemicals and

- child health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2021;35:101516.
102. Braun JM. Early-life exposure to EDCs: role in childhood obesity and neurodevelopment. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13:161-73.
 103. Bae S, Lim YH, Lee YA, Shin CH, Oh SY, Hong YC. Maternal urinary bisphenol A concentration during midterm pregnancy and children's blood pressure at age 4. *Hypertension* 2017;69:367-74.
 104. Hu J, Wang Y, Xiang X, Peng C, Gao R, Goswami R, et al. Serum bisphenol A as a predictor of chronic kidney disease progression in primary hypertension: a 6-year prospective study. *J Hypertens* 2016;34:332-7.
 105. Gao X, Ni W, Zhu S, Wu Y, Cui Y, Ma J, et al. Per- and polyfluoroalkyl substances exposure during pregnancy and adverse pregnancy and birth outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Environ Res* 2021;201:111632.
 106. Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordevic BS, Buzina R, et al. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med* 1984;13:141-54.
 107. Dodson RE, Nishioka M, Standley IJ, Perovich IJ, Brody JG, Rudel RA. Endocrine disruptors and asthma-associated chemicals in consumer products. *Environ Health Perspect* 2012;120:935-43.
 108. Larsson M, Hägerhed-Engman L, Kolarik B, James P, Lundin F, Jansson S, et al. PVC – as flooring material – and its association with incident asthma in a Swedish child cohort study. *Indoor Air* 2010;20:494-501.
 109. Jaakkola JJ and Knight TL. The role of exposure to phthalates from polyvinyl chloride products in the development of asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2008;116:845-53.
 110. Landrigan PJ and Goldman LR. Children's vulnerability to toxic chemicals: a challenge and opportunity to strengthen health and environmental policy. *Health Aff (Millwood)* 2011;30:842-50.
 111. Kajta M and Wójtowicz AK. Impact of endocrine-disrupting chemicals on neural development and the onset of neurological disorders. *Pharmacol Rep* 2013;65:1632-9.
 112. Béranger R, Garlantézec R, Le Maner-Idrissi G, Lacroix A, Rouget F, Trowbridge J, et al. Prenatal exposure to glycol ethers and neurocognitive abilities in 6-year-old children: the PELAGIE cohort study. *Environ Health Perspect* 2017;125:684-90.
 113. Viel JF, Rouget F, Warembourg C, Monfort C, Limon G, Cordier S, et al. Behavioural disorders in 6-year-old children and pyrethroid insecticide exposure: the PELAGIE mother-child cohort. *Occup Environ Med* 2017;74:275-81.
 114. Viel JF, Warembourg C, Le Maner-Idrissi G, Lacroix A, Limon G, Rouget F, et al. Pyrethroid insecticide exposure and cognitive developmental disabilities in children: the PELAGIE mother-child cohort. *Environ Int* 2015;82:69-75.
 115. Clark-Reyna SE, Grineski SE, Collins TW. Ambient concentrations of metabolic disrupting chemicals and children's academic achievement in El Paso, Texas. *Int J Environ Res Public Health* 2016;13:874.
 116. Eubig PA, Aguiar A, Schantz SL. Lead and PCBs as risk factors for attention deficit/hyperactivity disorder. *Environ Health Perspect* 2010;118:1654-67.
 117. Miodownik A, Engel SM, Zhu C, Ye X, Soorya LV, Silva MJ, et al. Endocrine disruptors and childhood social impairment. *Neurotoxicology* 2011;32:261-7.
 118. Roberts EM, English PB, Grether JK, Windham GC, Somberg L, Wolff C. Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley. *Environ Health Perspect* 2007;115:1482-9.
 119. Shin HM, Oh J, J Schmidt R, N Pearce E. Prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances, maternal thyroid dysfunction, and child autism spectrum disorder. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2022;37:819.
 120. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549-55.
 121. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. EDC-2: The endocrine society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr Rev* 2015;36:E1-150.
 122. Taylor PN, Okosieme OE, Murphy R, Hales C, Chiusano E, Maina A, et al. Maternal perchlorate levels in women with borderline thyroid function during pregnancy and the cognitive development of their offspring: data from the Controlled Antenatal Thyroid Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4291-8.
 123. Oulhote Y, Chevrier J, Bouchard MF. Exposure to polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and hypothyroidism in Canadian women. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:590-8.
 124. Marchesini GR, Meimaridou A, Haasnoot W, Meulenberg E, Albertus F, Mizuguchi M, et al. Biosensor discovery of thyroxine transport disrupting chemicals. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008;232:150-60.
 125. Calabrese EJ and Baldwin LA. Toxicology rethinks its central belief. *Nature* 2003;421:691-2.
 126. Lagarde F, Beausoleil C, Belcher SM, Belzunces LP, Emond C, Guerbet M, et al. Non-monotonic dose-response relationships and endo-

- crine disruptors: a qualitative method of assessment. Environ Health 2015;14:13.
127. Kim HK, Ko DH, Lee W, Kim KR, Chun S, Song J, et al. Body fluid concentrations of bisphenol A and their association with *in vitro* fertilization outcomes. Hum Fertil (Camb) 2021;24:199-207.
128. Park O, Park JT, Chi Y, Kwak K. Association of phthalates and early menarche in Korean adolescent girls from Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2015-2017. Ann Occup Environ Med 2021;33:e4.
129. Park SY, Jeon JH, Jeong K, Chung HW, Lee H, Sung YA, et al. The association of ovarian reserve with exposure to bisphenol A and phthalate in reproductive-aged women. J Korean Med Sci 2021;36:e1.
130. Bousoumah R, Antignac JP, Camel V, Grimaldi M, Balaguer P, Courant F, et al. Development of a molecular recognition based approach for multi-residue extraction of estrogenic endocrine disruptors from biological fluids coupled to liquid chromatography-tandem mass spectrometry measurement. Anal Bioanal Chem 2015;407:8713-23.
131. Foster W, Chan S, Platt L, Hughes C. Detection of endocrine-disrupting chemicals in samples of second trimester human amniotic fluid. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2954-7.
132. Vu THV, Lim HH, Shin HS. Determination of 15 biomarkers of endocrine disrupting chemicals in human saliva by gas chromatography-mass spectrometry. Bull Korean Chem Soc 2020;41:424-32.