



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

이화여자대학교 대학원
2018학년도
박사학위 청구논문

임신 중 복합 환경유해물질 노출이 6개월
영유아 아토피 피부염 발생에 미치는
영향

의 과 학 과
이 슬 비
2019

임신 중 복합 환경유해물질 노출이 6개월
영유아 아토피 피부염 발생에 미치는
영향

이 논문을 박사학위 논문으로 제출함

2019 년 6 월

이화여자대학교 대학원

의 과 학 과 이 슬 비

이 슬 비 의 박사학위 논문을 인준함

지도교수 하 은 희 _____

심사위원 박 혜 숙 _____

이 우 주 _____

박 성 균 _____

권 정 현 _____

이화여자대학교 대학원

목 차

I. 서론.....	1
A. 연구 배경.....	1
B. 연구 목적.....	6
II. 이론적 배경.....	7
A. 아토피 피부염 발생 기전.....	7
1. 아토피 피부염 발생 기전.....	7
2. 환경유해물질 노출과 아토피 피부염의 발생 기전.....	8
B. 환경유해물질 복합 노출과 아토피 피부염.....	12
1. 임신 중 환경유해물질 노출평가의 중요성 및 방법론.....	12
2. 임신 중 각 환경유해물질 노출과 아토피 피부염 연구.....	25
3. 임신 중 복합 환경유해물질 노출과 아토피 피부염 연구.....	28
III. 연구 내용 및 방법.....	33
A. 연구 대상.....	33
B. 연구 자료.....	36
1. 자료 수집.....	36
2. 환경 노출 측정.....	37
가. 생체 시료.....	37

나. 대기오염 물질 노출 모형.....	40
3. 보정 변수.....	45
C. 통계 분석.....	45
1. 환경유해물질의 단일 노출 평가 방법론.....	45
가. 다중로지스틱 회귀(Multiple logistic regression).....	45
2. 환경유해물질의 복합 노출 평가 방법론	46
가. 엘라스틱넷 회귀(ENR).....	46
나. 부분최소제곱 회귀(PLS-DA).....	47
다. 베이지안커널머신 회귀(BKMR).....	49
라. 환경유해물질의 복합 노출 평가를 위한 통계적 방법론 적용 과정...	51
IV. 연구 결과.....	52
A. 연구 자료의 일반적 특성.....	52
1. 아토피 피부염 발생 여부에 따른 산모의 일반적 특성.....	54
2. 임신 초기와 말기 환경유해물질들의 농도 분포.....	55
B. 환경유해물질의 단일 노출과 아토피 피부염 관련성 분석.....	58
C. 환경유해물질의 복합 노출과 아토피 피부염 관련성 분석.....	60
1. ENR을 이용한 중요한 환경유해물질의 선택 및 아토피 피부염과의 관련성.....	60
2. PLS-DA를 이용한 환경유해물질의 복합 노출과 아토피 피부염.....	63
3. BKMR을 이용한 환경유해물질의 복합 노출과 아토피 피부염.....	65

V. 고찰.....	70
A. 환경유해물질 노출 농도에 대한 고찰.....	70
B. 환경유해물질의 복합 노출과 아토피 피부염 관련성에 대한 고찰.....	73
C. 생물학적 기전에 대한 고찰.....	83
D. 본 연구의 강점 및 제한점.....	86
E. 공중보건학적 의의.....	89
VI. 결론	90
참고문헌.....	92
APPENDIX	110
ABSTRACT.....	125

List of Tables

Table 1. Statistical methodology for multiple pollutants model.....	21
Table 2. Studies for the association between multiple prenatal exposures and atopic dermatitis (eczema) in children.....	30
Table 3. The environmental pollutants included in the present study...	37
Table 4. The limit of detection and certified reference materials for quality controls of each environmental pollutants.....	39
Table 5. Characteristics of variables used in land use regression model...	41
Table 6. Sociodemographic characteristics of the study participants...	54
Table 7. Comparing between prenatal exposures at early pregnancy and at late pregnancy in present study	56
Table 8. Multiple-exposure unpenalized logistic regression models for the selected exposure via ENR and atopic dermatitis in 6-month-infants...	62
Table 9. PLS-DA models for the prenatal exposures and atopic dermatitis in 6-month-infants.....	64
Table 10. Posterior inclusion probabilities (PIP) for exposures in BKMR.....	65

List of Figures

Figure 1. Effect of common glutathione-reducing pollutants on Th1/Th2 balance.....	11
Figure 2. Biologic Susceptibility and co-exposure to other chemicals on the relationship between individual pollutants exposure and adverse health outcomes.....	13
Figure 3. Flow diagram for selecting study population.....	35
Figure 4. Spearman correlation coefficients between pollutants.....	57
Figure 5. Association between prenatal exposure and atopic dermatitis in 6-month-infants based on single pollutant regression models.....	59
Figure 6. Overall effect of prenatal exposure for atopic dermatitis in 6-month-infants.....	68
Figure 7. Overall effect of all exposures for atopic dermatitis in 6-month-infants according to infant's sex.....	69

List of Abbreviation

Full name	Abbreviation
Bisphenol A	BPA
Mono (2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate	MEHHP
Mono (2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate	MEOHP
Mono-n-butyl phthalate	MnBP
nitrogen dioxide	NO ₂
Particulate Matter up to 10 micrometers in diameter	PM ₁₀
Particulate Matter up to 2.5 micrometers in diameter	PM _{2.5}
Elastic-net regression	ENR
Partial least square-discriminant analysis	PLS-DA
Bayesian kernel machine regression	BKMR

감사의 글

새로운 분야로의 도전에 대한 설렘, 한편으로는 두려움을 안고 시작했던 학위 과정을 무사히 마무리하게 되었습니다. 먼저 부족한 저를 항상 깊은 애정과 관심으로 3년 내내 지도해주신 하은희 교수님께 감사의 인사를 올립니다. 앞으로도 교수님의 가르침 대로 새로운 도전을 두려워하지 않고 항상 발전하는 연구자가 되어 교수님의 믿음에 보답할 수 있도록 노력하겠습니다. 또한 바쁘신 가운데 훨씬 더 좋은 논문이 될 수 있도록 세심하게 지도해주신 박혜숙 교수님, 박성균 교수님, 이우주 교수님, 권정현 교수님께도 고개 숙여 감사의 인사를 드립니다.

그리고 지난 3년간 기쁨과 슬픔을 함께 나누었던 이화여대 직업환경의학교실의 모든 선생님들께도 감사의 인사를 드립니다. 선생님들의 한결 같은 지지와 격려가 있었기에 학위 과정을 무사히 마칠 수 있었습니다. 특히 힘들 때마다 흔들리지 않고 앞으로 나아갈 수 있도록 정신적 지주가 되어 주신 박은교 선생님, 한 팀으로 같이 일하며 항상 저를 믿어 주시고 저를 위해 금 같은 조언을 아끼지 않으셨던 이명지 선생님과 이주은 선생님께 진심으로 감사드립니다.

마지막으로 언제나 나의 편이 되어주는 소중한 내 친구 태이, 지치지 않도록 항상 힘을 주는 선호 언니, 그리고 가장 가까워서 늘 응원해주시고 든든한 버팀목이 되어 주는 부모님과 오빠에게도 깊은 감사의 인사를 올립니다.

학위 과정은 저의 주변분들에 대한 감사함과 소중함을 깨달은 시간이었습니다. 지면으로 미처 언급하지는 못했지만, 저를 아끼고 격려해 주셨던 모든 분들께도 진심으로 감사하다는 말씀을 드립니다. 앞으로 학문에 더 열심히 정진하여 보건의료 분야에서 꼭 필요한 존재가 되도록 노력하겠습니다.

2019년 6월 저자 올림

논문개요

본 연구는 ‘산모·영유아의 환경유해인자 노출 및 건강영향 연구’에 참여한 산모와 출생아를 대상으로 6개월 시기 아토피 피부염 발생에 중요한 영향을 미치는 환경유해물질을 시기별로 확인하고, 이들의 복합 노출이 출생 후 6개월 시기의 아토피 피부염 발생에 미치는 영향을 확인하고자 하였다. 환경유해물질로는 중금속 3종 (납, 수은, 카드뮴), 비스페놀 A (BPA), 프탈레이트 대사체 3종 (MEHHP, MEOHP, MnBP), 대기오염물질 (NO_2 , PM_{10} , $\text{PM}_{2.5}$)를 포함하여 총 10가지 물질을 이용하였다. 통계 분석 모형은 중요한 물질 선택과 연관성의 크기를 동시에 평가하기 위해 Elastic-net regression (ENR)을 이용하였다. 또한, 선택된 유해물질들의 누적 노출 영향을 평가하기 위해 Partial least square-discriminant analysis (PLS-DA)을 이용하였으며, 비선형 연관성과 교호 작용 효과를 반영한 누적 노출 영향을 평가하기 위해 Bayesian kernel machine regression (BKMR)을 이용하였다.

주요 연구 결과를 요약하면 환경유해물질의 단일 노출과 6개월 시기 아토피 피부염 발생의 연관성을 확인하였을 때 임신 말기 납, MEHHP, MEOHP, PM_{10} 노출이 6개월 시기 아토피 피부염과 유의한 연관성을 나타냈다. 다음으로 총 10가지 환경유해물질을 이용하여 ENR 분석을 한 결과, 임신 초기에는 납, 수은, MnBP, PM_{10} 노출이 선택되었으며 임신 말기에는 납, 수은, MEHHP, MEOHP, PM_{10} 이 선택되었다. 또한, 임신 말기에 선택된 물질 중 다른 노출들을 공동유해인자로서 보정하였을 때 납 (오즈비 [OR]: 1.389, 95% CI: 1.037, 1.887)과 PM_{10} (OR: 1.616, 95% CI: 1.068, 2.507)의 개별 노출이 6개월 시기 아토피 피부염을 유의

하게 증가시키는 것으로 나타났다. PLS-DA를 통해 모든 환경유해물질의 누적 노출 점수를 산출하고 6개월 시기 아토피 피부염 발생과의 연관성을 살펴본 결과 임신 말기 누적 노출 점수가 증가할수록 아토피 피부염의 발생 위험이 유의하게 증가하였다(OR:1.492, 95% CI: 1.209, 1.871). 또한, BKMR을 통해 환경유해물질 노출과 아토피 피부염 발생 사이의 비선형 연관성 및 유해 물질 사이의 교호 작용 효과가 존재하는 것을 확인하였으며 이들을 반영하여 누적 노출의 영향을 확인하였을 때도 임신 말기의 누적 노출과 아토피 피부염 발생 사이의 유의한 연관성이 나타났다.

이러한 결과는 영아 시기 아토피 피부염 발생에 중요한 영향을 미치는 환경유해물질들이 임신 중 노출 시기별로 다를 수 있음을 나타내며, 환경유해물질들에 복합적으로 노출될 경우 각 오염 물질의 농도가 관찰 가능한 효과를 유발하는 농도보다 낮은 수준에 있더라도 이들이 함께 작용함으로써 영아 시기 아토피 피부염 발생에 유의한 영향을 미칠 수 있음을 시사한다. 따라서 추후 역학 연구에서 서로 상관되어 있는 환경유해물질의 노출 평가 시 단일 노출 접근법과 함께 복합 노출 접근법을 고려하는 것이 필요하며, 공중 보건학적으로는 전체적으로 내분비계장애물질들의 혼합물에 대한 노출을 줄이기 위한 예방적 조치가 필요할 것으로 사료된다.

I. 서론

A. 연구 배경

1. 아토피 피부염

아토피 피부염(atopic dermatitis)은 영유아기와 소아기에서 주로 발생하는 알레르기성염증 피부질환으로 극심한 소양감을 동반하고 만성으로 악화와 호전을 반복하는 특징을 가진다[1, 2]. 아토피 피부염은 주로 영유아기부터 시작되는데, 약 85%가 5세 이내에 발병하며, 약 60%가 생후 1세 이내에 발병한다[3, 4]. 전 세계적으로 약 10%-20%의 소아 이환율을 보이고 있으며[5], 국내 유병률은 10세 미만과 10세 이상에서 각각 9.5%, 1.2%로 보고된 바 있다[6]. 2010 년 세계 질병 부담 조사(Global Burden of Disease survey)에 따르면, 소아청소년의 장애보정생존연수(Disability Adjusted Life Years, DALY)는 피부질환 중 아토피 피부염이 가장 높게 나타나 국가적 차원의 질병부담도 높은 질환으로 나타났다[7]. 아토피 피부염 증상은 일반적으로 청소년기 이전에 완화되는 경향이 있지만 환자의 70-90%는 성인까지 지속되며, 소아 환자의 80%는 자라면서 천식이나 알레르기 비염으로 진행(atopic march)하는 경우가 많다[8, 9]. 또한, 아토피 피부염 환자는 심한 가려움증과 통증으로 인하여 수면 장애, 집중력 저하, 우울증을 겪을 수 있으며, 이로 인해 환자의 정신적, 사회적 발달에 영향을 미치고 삶의 질에 영향을 주어 정상적인 발달과정을 방해할 수 있으므로 초기부터

지속적인 관리와 치료가 요구된다[10].

2. 태아기 환경유해물질과 아토피 피부염 발생 관련성

아토피 피부염의 발생 기전이 완전히 밝혀지지지는 않았지만, 현재까지 유전적 소인, 환경적 요인, 면역학적 요인과 함께 피부장벽 이상이 서로 상호작용하여 발병하는 것으로 알려져 있다[3]. 그러나 아토피 피부염의 평생 유병률(lifetime prevalence)은 지난 30년간 2~3배 증가했으며, 특히 도시화, 산업화된 도시에서 유병률이 현저히 증가하였다[1, 11, 12]. 이러한 증가 추세는 유전적 소인만으로 설명하기에는 부족하며, 다양한 환경적 요인에 대한 노출 증가가 중요 원인일 수 있다고 제시되었다[13, 14].

우리는 일생동안 수백만의 화학 물질을 접할 수 있으며, 최근 수십 년 동안 대기 오염, 화장품, 장난감, 개인 위생 물품 등 다양한 노출원으로부터 화학물질에 대한 노출이 증가하고 있다[15-17]. 이러한 화학물질에 노출은 면역 체계 발달에 영향을 미칠 수 있으며, 특히 T helper 2 (Th2)반응의 증가를 일으켜 면역반응의 불균형을 초래함으로써 아토피 피부염 발생에 영향을 줄 수 있는 것으로 알려져 있다[15-18]. 또한, 화학물질 노출에 의한 아토피 피부염과의 관련성은 호흡기나 피부 접촉을 통한 직접적인 노출뿐만 아니라 임신 기간 산모를 통해 태아에게 노출된 화학물질 노출도 태아의 면역 체계 발달에 영향을 주어 향후 아토피 피부염 발생 위험을 증가시킨다는 것이 최근 여러 연구를 통해 밝혀지고 있다[19, 20].

최근 연구들을 통해 아토피 피부염에 영향을 주는 환경유해물질로 대기오염, 담배 연기, 프탈레이트, 비스페놀, 중금속 등이 보고되고 있다. 임신 중 담배 연기의 노출은 영유아 시기 아토피 피부염 발생 위험 증가와의 연관성이 보고되어 왔으며[21, 22], 일부 연구에서는 임신 중 담배 연기가 제대혈의 조절 T 세포(regulatory T cell) 수의 감소와 태아의 DNA 메틸화에 영향을 미침으로써 영유아 시기 아토피 피부염 발생에 영향을 줄 수 있음을 발표하였다[21, 23-25]. 또한, 최근 다수의 연구들을 통해 임신 중 교통 관련 대기오염물질인 미세먼지(particulate matter, PM)와 이산화질소(nitrogen dioxide, NO₂)에 노출과 내분비계 장애물질(Endocrine disrupted chemicals, EDCs)에 속하는 프탈레이트와 비스페놀에 노출 역시 아토피 피부염 발생에 영향을 미치는 것으로 확인되었다[26-30]. 산모에 노출된 일부 중금속은 태반을 쉽게 통과하여 태아의 성장 및 신경계 발달뿐만 아니라 면역계 형성에도 영향을 미칠 수 있는 것으로 보고되었다[31-34]. 본 연구대상자 코호트의 이전 연구 결과에서도 임신 기간 중 PM₁₀ (Particulate Matter up to 10 micrometers in diameter)과 NO₂, 카드뮴(Cadmium, Cd)에 노출과 6개월 시기 아토피 피부염 발생과의 관련성을 확인한 바 있다[30, 31].

3. 환경유해물질에 복합 노출의 중요성과 아토피 피부염과의 관련성

환경유해물질과 아토피 피부염을 포함한 알레르기 질환과의 관련성에 관한 보고들이 최근 많이 발표되고 있으나 환경유해물질의 복합 노출과의 관련성을 본 연구는 매우 제한적이다. 지금까지 대부분의 연구는 “one chemical at a

time” 접근법에 초점을 맞추어 모든 사람은 다양한 환경유해물질에 노출된다는 사실을 무시하였다[35]. 그러나 실제에서 증상의 원인이 된 노출은 이미 과부화 되어있는 항상성 균형을 단지 과증시키는 것이고, 이로 인해 건강상의 위기를 초래한다[35]. 즉, 우리는 생활 속에서 다양한 환경유해물질에 노출되고 있으며, 질병은 단 하나의 노출원에 의해서 발생하는 것이 아니라 여러 노출원의 복합 혹은 부가적 효과에 의해서 발생하는 것이라고 할 수 있다. 따라서 우리는 질병의 원인이 되는 서로 다른 오염 물질의 총 부하(Total load)의 상승 작용(synergism)을 고려해야 한다[36]. 최근 미국의 국립환경보건과학원(National Institute of environmental health science, NIEHS)은 전통적인 단일 물질 연구를 뛰어 넘어 건강 결과에 대한 환경유해물질의 복합 노출의 영향을 평가하는 연구를 장려하였다[37]. 또한, NIEHS는 2015년에 역학 연구에서 환경유해물질의 복합노출 분석이 가능한 방법론들을 탐구하고 확인하는 워크숍을 개최함으로써, 연구자들에게 복합노출에 대한 중요성과 필요성을 알렸다[38]. 이러한 흐름에 맞추어 최근 환경 유해물질의 복합 노출 평가를 위한 통계적 방법론들이 새롭게 제안되고 있으며[39], 이에 따라 복합 노출 평가 및 건강 영향과의 관련성에 대한 연구들이 활발히 진행되고 있다. 임신 중 일부 프탈레이트 또는 persistent organic pollutants(POPs)의 복합 노출과 영유아 시기 아토피 피부염 발생과의 관련성을 조사한 몇 가지 연구들이 발표가 되었으나[40-42], 노출과 아토피 피부염 발생과의 비선형 관계 혹은 교호 작용 등을 반영한 연구는 없었으며, 중금속, 프탈레이트, 대기오염물질을 모두 포함하여 복합 노출을 고려한 연구는 현재까지 보고되지 않았다.

4. 연구의 필요성

같은 노출에도 노출 시기별로 이에 대한 건강 결과는 다르게 나타날 수 있으므로 환경유해물질 노출에 가장 민감성이 높은 시기(susceptible window)가 언제 인지 확인하기 위해 시기별 노출을 반복 측정하는 연구디자인이 필수적이다. 또한, 아토피 피부염 발생에 상대적으로 중요한 영향을 미치는 유해물질 확인이 필요하며, 복합 노출의 영향을 정확하게 평가하기 위해 EDCs에서 흔히 나타날 수 있는 비선형 관계 또는 교호 작용 등을 고려할 수 있는 적절한 통계적 방법론의 적용이 필요하다. 이에 본 연구에서는 전향적 출생 코호트를 이용하여 임신 중 반복 측정된 환경유해물질에 복합 노출과 6개월 시기의 아토피 피부염 발생간의 관련성 및 노출의 시기별 감수성을 살펴보고자 하였으며, 유해물질들의 특징을 반영하여 변수 선택 및 누적 노출(cumulative exposure)을 평가할 수 있는 통계적 방법론의 적용을 통해 임신 중 환경유해물질의 복합 노출과 아토피 피부염 발생의 관련성을 확인하고자 하였다.

B. 연구 목적

본 연구는 산모·영유아의 환경유해인자 노출 및 건강영향 연구 (Mothers and Children's Environmental Health Study: MOCEH)를 통해 연구에 참여한 산모의 임신중 복합 환경유해물질 노출이 생후 6개월 시기의 아토피 피부염 발생에 미치는 영향을 평가하였으며, 연구의 구체적인 목적은 다음과 같다.

첫째, 임신 초기/말기 노출에 따라 환경유해물질에 단일 노출이 출생아의 6개월 시기 아토피 피부염 발생에 미치는 영향 및 임신 중 노출의 시기별 민감성을 확인한다.

둘째, 임신 초기/말기 노출에 따라 환경유해물질들 내에서 각 물질들의 개별 노출이 출생아의 6개월 시기 아토피 피부염 발생에 미치는 영향 및 임신 중 노출의 시기별 민감성을 확인한다.

셋째, 임신 초기/말기 노출에 따라 환경유해물질들에 누적 노출이 출생아의 6개월 시기 아토피 피부염 발생에 미치는 영향 및 임신 중 노출의 시기별 민감성을 확인한다.

II. 이론적 배경

A. 환경유해물질 노출과 아토피 피부염 발생 기전

1. 아토피 피부염 발생 기전

건강한 면역 체계의 경우, 신체내 면역 반응이 적절히 균형을 유지하는 것이 필수적이다. 일단 병원체가 신체의 상피층을 통과하면 대식 세포 (macrophage)에 의해 섭취되고, 대식 세포는 화학 전달 물질인 인터루킨 1(IL-1)을 내보냄으로써 병원체의 존재를 T-보조세포 (T-helper cell)에 알린다[35]. 이에 T-보조세포는 IL-2와 INF- α 를 주로 분비하는 Th1 세포와, IL-4, IL-5, IL-13을 주로 분비하는 Th2 세포로 분화한다[35]. Th1 세포와 Th2 세포는 인체 내에서 길항 작용을 하며 면역 반응의 균형을 유지하는데, 체내에서 어느 한쪽으로 우세하게 되면 균형이 무너지고 질병이 발생할 수 있다[43].

아토피 피부염은 면역계의 비정상적인 발달 과정으로 인한 Th1과 Th2 세포 간의 불균형으로 Th2 반응에 치우친 과도한 면역 반응으로 보고 있다[44]. Th2 세포에서 분비되는 IL-4는 알레르겐 항체를 만드는 B 세포에서 면역글로불린 생성시 IgE로의 분화를 유도하고, 염증세포들을 염증이 일어나는 조직 세포로 이동하도록 도와준다. IL-5는 호산구의 생존 기간을 늘리고, 호염구에서 히스타민 분비를 촉진시킨다. 알레르기 질환에서는 선택적 표적

장기에 병변을 일으킬 수 있는 선택적 표적 기억 TH2 세포 (selective target memory TH2 cells)가 존재하는데[45], 피부 귀소 수용체 (Cutaneous Lymphocyte Receptor: CLA)를 표현하는 림프구만이 피부로 이동하여 침윤됨으로써 아토피 피부염을 유발하게 된다. 즉, 아토피 피부염의 발생 기전은 알레르겐 혹은 슈퍼 항원에의 노출로 인해 TH2 세포들의 분화가 유도되어 알레르겐-특이 IgE가 생성되고, 피부 귀소 수용체 양성 T 세포가 활성화되어 비만세포 탈과립과 호산구 침윤 등이 일어나 피부에서 염증이 발생하는 것이다.

2. 환경유해물질 노출과 아토피 피부염 발생 기전

가. 환경유해물질 노출에 의한 Th1-Th2 반응 불균형 기전

Th1 반응 감소와 Th2 반응 우세를 초래하며 사이토 카인 생산 및 면역 기능을 변화시키는 것으로 알려진 디젤 배기가스, 다환방향족탄화수소, 미세먼지, 납, 수은, PCB, 벤젠, 비스페놀 A, 프탈레이트, 다이옥신 등 환경유해물질의 노출은 주로 산화 스트레스를 통해 글루타티온(L-g-glutamyl-L-cysteinyl-glycine, GSH) 수준을 낮추는 것으로 나타났다[35] (Figure 1). 글루타티온은 글루탐산, 시스테인, 글리신 세 개의 아미노산의 중합체로, 체내 산화환원반응에 중요한 역할을 한다. 환원된 글루타티온(GSH)은 분자의 화학적 성질을 변화시키거나 기능을 없앨 수 있는 활성산소와 반응하여 산화되고, 활성 산소를 제거함으로써 세포 생존에 중요한 역할을 할 수 있다. 이 외에도

GSH는 많은 생리적 반응(physiological reaction)에도 관여하는데, 면역 체계가 제대로 기능하기 위해서 필요한 물질이기도 하다. 실제로 생체 및 시험관 연구 결과, 항원전달세포(antigen-presenting cells, APC)의 글루타티온 수치는 면역계에서 주로 Th1 또는 Th2가 우세하는지 결정하는 것으로 나타났는데[46], 낮은 GSH 수치는 Th2 우세를 증가시킨 반면 높은 GSH 수치는 Th1 면역 반응이 증가시켰다[47]. 동물 연구에서 EDCs 등의 노출은 APC에서 GSH 수치를 감소시켜 IL-12 분비를 감소시키고 IL-10 분비를 증가시키는 것으로 나타났으며, 이러한 불균형으로 인해 Th2 반응이 우세하고 염증 반응이 증가하였다[48]. 따라서 환경유해물질에 노출은 APC의 GSH 수치를 낮추어 Th2 반응의 우세를 초래함으로써 알레르기 질환인 아토피 피부염 발생에 영향을 줄 수 있다(Figure 1).

나. 태아기 환경유해물질 노출과 면역 반응 발달 장애

환경유해물질에 노출 시기는 태아기부터 성인기까지 모두 포함되는데, 발생 면역 독성학(developmental immunotoxicology) 분야에서는 환경 노출에 대한 중요 시기(critical window) 중 하나로 면역 발달 내에서 특정 세포 계통 형성에 필요한 많은 단계가 발생하는 태아기가 포함되는 것을 확인하였다[49, 50]. 태아 발달 과정에서 면역 세포들의 발생 시기를 살펴보면, 조혈 작용은 임신 2주 정도부터 시작되어 10주정도에 골수에서 확립된다. 또한, 선천 면역을 담당하는 대식세포와 NK 세포(natural killer cell)는 각각 임신 3주차와 9주차부터 검출이 가능하며, 적응 면역을 담당하는 T세포와 수지상세포는 각각 임신 10주와 임신 9주부터 발생한다[51, 52]. Pre-B세포는 임신 8주차까

지 존재한다. 또한, 출생 후에는 Th1과 Th2 면역 반응의 불균형과 수지상 세포 성숙 등을 포함하는 몇 가지 면역 성숙 단계가 발생하며, 기억 B세포와 T세포가 생성된다. 이러한 과정에서 자궁 내 환경유해물질의 노출은 조혈 작용을 변화시키고, DNA 메틸화를 포함하는 유전성 프로그래밍(후성 유전)이 일어나게 하며, 면역 세포의 변형을 포함하는 면역 발달 장애를 일으킬 수 있다[53, 54]. 또한, 이미 형성된 세포 유형의 직접적인 변형을 일으키거나, 면역 반응의 불균형 (Th1과 Th2의 불균형 등)을 일으킬 수 있다[54, 55]. 자궁 내 환경유해물질의 노출은 태아의 발달 중인 면역 체계를 변화시킬 수 있으며, “성인기 건강과 질병의 발달 기원(Developmental origins of health and disease hypothesis)” 또는 “발달 프로그래밍 가설(developmental programming hypothesis)”에 따라 태아기 노출은 출생 후 아토피 피부염을 포함한 알레르기 질환 발생 등에 영향을 미칠 수 있다[53].

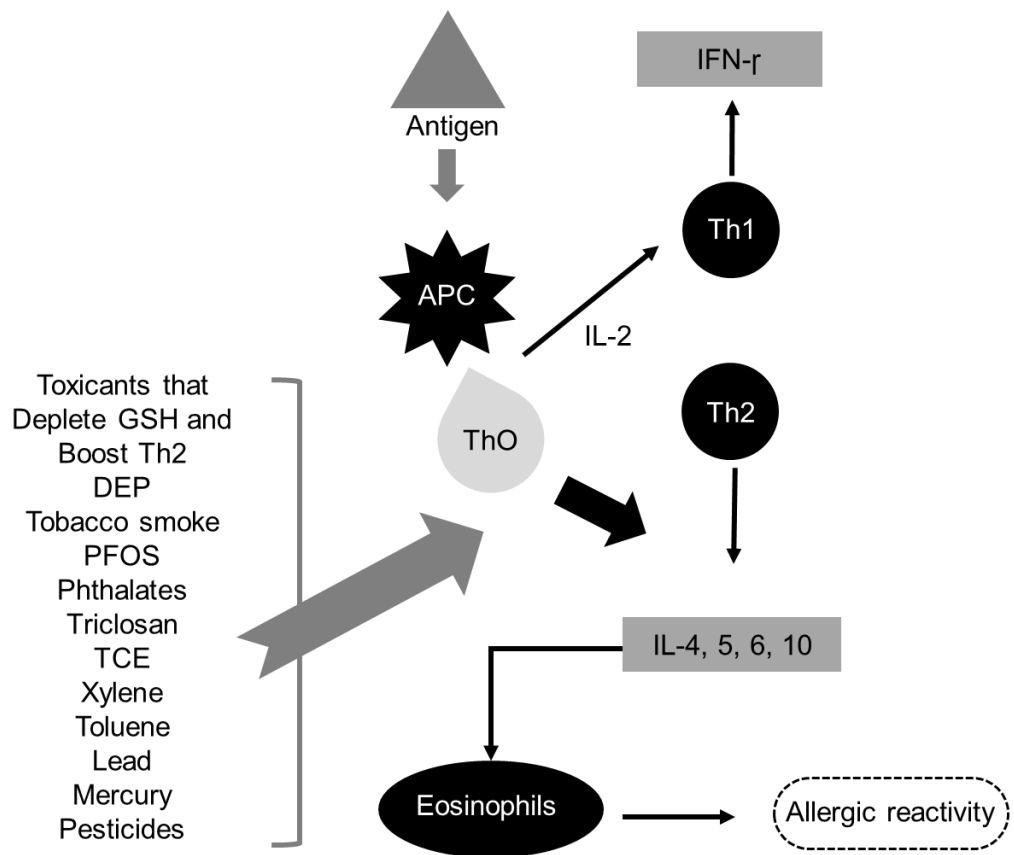


Figure 1. Effect of common glutathione-reducing pollutants on Th1/Th2 balance.
 (source: Crinnion, W.J. and J.E. Pizzorno, Clinical Environmental Medicine—E—BOOK: Identification and Natural Treatment of Diseases Caused by Common Pollutants. 2018: Elsevier Health Sciences)

B. 환경유해물질 단일 노출과 아토피 피부염

1. 환경유해물질 복합 노출 평가의 중요성 및 방법론

가. 임신부에서의 환경유해물질 복합 노출의 중요성

잔류성 유기오염 물질 (Persistent Organic Pollutants, POPs), 프탈레이트, 비스페놀 A, 살충제, 일부 중금속(납, 수은, 카드뮴 등), 다환방향족탄화수소 (PAHs), 유기 화합물 등이 내분비계 장애물질에 포함되며[56], 금속류, PAHs, 프탈레이트로 이루어진 대기오염물질들 또한 체내에서 내분비계 장애 물질로 작용할 수 있다[57-60]. 이러한 EDCs에 적은 양의 노출에도 높은 감수성을 보이는 결정적 시기(critical window)는 기관 기능의 형성 및 발달이 이루어지는 태아기이며, 산모의 EDC 노출이 태반을 통과하여 태아에게 영향을 줄 수 있다는 사실은 잘 알려져 있다[61, 62]. 이렇게 태반을 통과한 노출들은 태아에게 직접적으로 전달이 되어 면역 관련 유전자의 발현을 변형시키거나 산모의 성 호르몬 농도에 영향을 주는 등 면역 체계 발달에 영향을 줄 수 있다는 연구 결과들이 보고되었다[63-66].

환경유해물질은 TEDX (The Endocrine Disruption Exchange) 데이터베이스에 따르면, EDCs로 의심되는 물질의 종류가 2011년 881개에서 2017년 1419개로 급격히 증가하였다. 따라서 EDCs는 우리 주변의 다양한 노출원에서 다양한 경로를 통해 노출될 수 있으며, 임신부의 노출 패턴은 만성적이고 (chronic), 저용량이며 (low-dose), 한가지 물질에 단일 노출보다는 여러 물

질들에 동시에 노출되고 있음이 여러 연구들을 통해 확인되었다[67-69]. 동시에 노출된 물질들은 특정 호르몬 수용체에 결합하는 등 공통적인 메커니즘(mechanism)을 통해 건강에 영향을 미칠 수 있고, 이는 저농도 노출일지라도 각각의 유해 물질들이 함께 작용한다면 한 물질에 고농도에 노출되었을 때와 동일한 결과를 불러올 수 있음을 보여 준다[64].

나. 환경유해물질의 복합 노출에 대한 실험 연구 결과

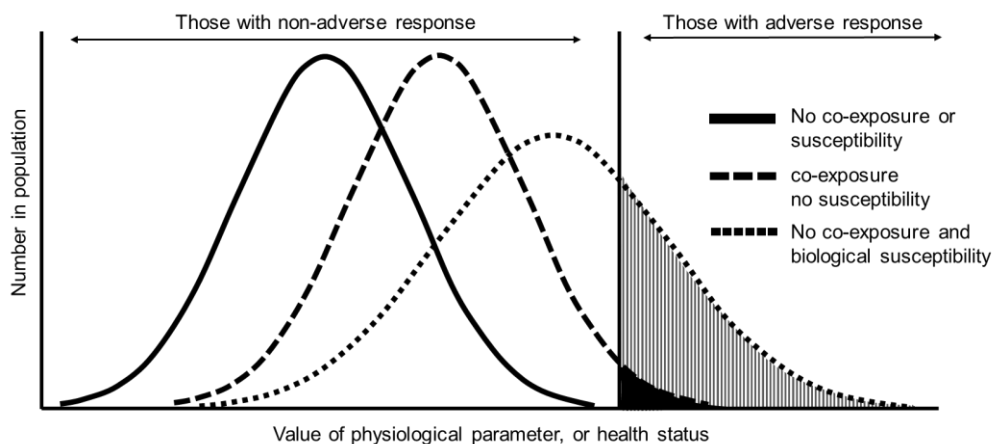


Figure 2. Biologic Susceptibility and co-exposure to other chemicals on the relationship between individual pollutants exposure and adverse health outcomes
Source[70], p. 961.

실험 연구들을 통해 각각의 제노에스트로젠(xenoestrogens)이 관찰 가능한 효과를 일으키는 수준(no-observed effects level, NOEL) 이하의 농도로 존재하여도, 이들의 조합이 유의한 효과를 만들어 낼 수 있다는 것이 입증되

었다 (Figure 2) [71, 72]. 또한, 내분비계 장애물질 노출에 있어서 NOEL보다 낮은 수준의 노출이라도, 이들의 복합 노출로 인해 출생 전과 출생 후 발달 모두에서 부정적인 영향이 나타난다는 실질적인 독성학적 연구 결과가 보고되었다[73, 74]. 이러한 연구 결과들은 건강 영향과 관련성이 없다고 보고한 단일 유해물질 노출에 대한 역학 연구들이 환경유해물질들에 노출의 실제 위험을 과소평가했을 수도 있음을 시사한다[75].

다. 주요 기관 및 전문가들에 의해 표명된 복합 노출연구의 중요성 및 문제점

미국국립과학아카데미(National Academy of Sciences)과 NIEHS를 포함하여 수많은 전문가들은 단일 화학 물질의 건강 영향 분석을 넘어 화학 혼합물 연구를 향한 역학 연구의 필요성을 표명하였으며[67, 76-78], NIEHS는 환경유해물질에 복합 노출의 건강 영향에 대한 연구를 우선 순위 연구로 지정하여 진행하고 있다[78]. 그러나 이러한 복합 노출에 대한 연구가 어려운 이유는 노출 물질들 사이의 높은 상관관계로 인한 다중 공선성, 서로 다른 측정 오차(measurement error), 교호 작용, 결과 변수와 노출 물질 간의 비선형성 등으로 인한 문제를 다뤄야 하며, 이를 위해 높은 수준의 질과 양을 갖는 데이터 확보와 고급의 통계적 방법론 적용이 필수적이기 때문이다[39, 79].

2015년에 NIEHS는 워크숍을 주최하여 혼합물(mixture) 연구에 대한 이슈를 논의하고 적용가능한 통계적 방법론을 제시하고 비교하였다. 이어서 Braun et al (2016)은 혼합물 연구에서의 3가지 주요 논의점, 1) 혼합물 내에서 단일 물질 노출에 의한 건강 영향, 2) 유해물질들의 누적 노출(cumulative

exposure)에 의한 건강 영향, 3) 혼합물 내에서 물질 간 상호작용 효과 반영에 대한 설명과 각각에 적용 가능한 통계적 방법론을 제시하였으며, 공통적으로 표적 중재(target intervention) 측면에서 중요 물질 선택이 필요함을 제시하였다. 먼저, 단일 유해 물질 노출에 의한 건강 영향을 평가할 때, 상관되어 있는 중요한 공동 유해물질(co-pollutant)들을 찾고 이들로 인해 발생할 수 있는 혼동(confounding)을 보정하는 것이 중요하며, 이를 위해 베이지안 방법론, elastic-net, least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) 등이 사용될 수 있다. 또한, 독성학적 측면에서 동시에 노출되는 서로 다른 유해물질들의 노출의 부가적인 효과가 크지 않을 때, 각각의 노출 농도를 의미 있는 하나의 요약 척도(summary metric)로 정량화 하여 이를 누적 노출의 평가 지표로서 사용할 수 있다고 가정하며[80], 이를 위해 주성분 분석(principal component analysis, PCA) 등을 사용될 수 있다. 마지막으로, 둘 이상의 유해물질들이 상호 작용을 통해 관심 건강 결과와의 부가적(additive or synergistic) 혹은 적대적(antagonistic) 연관성을 갖는지 여부를 확인하는 것이 중요하며, 이를 위해 ENR 혹은 베이지안 커널 머신 회귀분석(BKMR)이 적용될 수 있다.

라. 복합 노출 평가를 위해 적용된 통계적 방법론 분류

유해물질들에 대한 복합 노출 연구가 활발히 이루어짐에 따라 복합 노출 평가를 위한 통계적 방법론들이 제시되고 있으나, 아직까지는 적절한 통계적 방법론에 대한 합의는 없다 [77]. 최근 시뮬레이션 연구를 통해 중요한 노출 선택과 그들의 상호 작용을 확인하기 위해 적용 가능한 방법론들의 성능을 비교

했으나 일관된 우월성을 보이는 단일 방법론은 존재하지 않았으며, 적절한 방법론의 선택은 연구자의 분석 목적에 따라 다를 것이라고 보고하였다[38, 39]. 현재까지 유해물질들의 복합 노출 평가에 사용된 방법론들을 살펴보면 다음과 같으며, 분석 목적에 따라 크게 4가지로 분류할 수 있다 (Table 1).

(1) 변수 선택 방법론 (variable selection method)

베이지안 모형 평균법 (Bayesian model averaging, BMA)은 모형의 불확실성을 반영하기 위해 사용되는 방법론으로, 단 하나의 선택된 물질 세트만을 결과로 주는 것이 아니라 가능한 모든 물질 조합들에 대해 가중치 평균 값을 제공하는 베이지안 방법론이다[81-83]. 따라서 모델 선택의 불확실성을 설명할 수 있고, 교호 작용 및 비선형성을 포함할 수 있다는 장점이 있지만, 다중 공선성 문제가 일어날 수 있고 노출 변수가 많은 모델을 고려할 때 비효율적이며 해석하기 어렵다는 단점이 있다[81]. 또다른 변수 선택 방법론으로, 의사결정나무의 한 종류인 classification and regression tree (CART), 앙상블 기법인 랜덤 포레스트 (Random forest)와 같은 나무 기반 기계학습 기법을 사용할 수 있다[39, 54]. 불순도를 나타내는 지니 계수 (gini index)의 감소량을 이용하여 이진분리(binary split)를 수행하는 방법론으로, 분류 기준에 사용되는 물질들을 이용하여 변수 선택을 할 수 있다. 교호 작용과 비선형성을 고려할 수 있고, 구축된 모델은 결과 변수에 대한 예측력이 좋다는 장점이 있지만, 자료의 변화에 민감하게 반응하는 불안정성을 가진다는 단점이 있다[84]. 이러한 단점을 보완하기 위해 의사결정나무에 앙상블 기법을 적용한 랜덤 포레스트는 의사결정나무에 비하여 예측력이 뛰어나고, 변수의 중요도를

과약할 수 있고, 설명 변수가 많은 고차원 자료에서 예측력이 매우 높다는 장점이 있다[85].

(2) 혼합물 내에서 개별 노출의 영향 평가 (Individual effect with/without variable selection)

일반화 선형모형 (Generalized linear model, GLM)은 계수를 해석하기 쉽고, 혼동 변수를 보정하기 쉽고, 교호 작용 존재를 확인하기 쉽다는 장점을 가지나, 상관관계가 매우 높은 노출들이 모형에 함께 포함될 경우 다중공선성 문제가 발생하여 편향된 추정량(biased estimator)이 산출될 수 있다는 단점이 있다[69]. 또한, 많은 노출들 중에서 결과와 연관된 중요한 노출을 확인하기 위하여 전통적인 단계별 변수선택법(stepwise variable selection)을 이용할 수 있으나, 이는 각 단계에서 노출들이 상호 보정되지 않기 때문에 선택의 정확성이 감소할 것으로 예상된다[86]. 이러한 단점을 보완하기 위하여 Ridge, LASSO, Elastic-net regression(ENR) 회귀분석과 같은 축소 방법론(Shrinkage methods)이 사용될 수 있다[87]. 축소 방법은 회귀 계수의 벌점(penalty)을 부과함으로써 노출들의 다중공선성이 높아 회귀 계수의 과잉 추정이 우려 될 때 회귀계수를 평균 쪽으로 축소하는 효과를 지니며[88], LASSO와 ENR은 영향력이 작은 변수들의 회귀계수를 0으로 만듦으로써 변수 선택 기능이 있다는 장점이 있다[89]. 또한, 베이지안을 적용한 축소 방법론 Bayesian hierarchical regression[90]은 노출들의 회귀 계수를 사전 분포(prior distribution)로부터 생성된 무작위 변수로 정의하며, 회귀 계수를 사전

평균(prior mean) 방향으로 축소시킴으로써 다중공선성 문제를 해결할 수 있다[91]. 이 때 사전 분산(prior variance)의 크기에 따라 축소량을 결정하며, 사전 분산은 연구자가 데이터에 따라 설정하되 일반적으로 알려진 값을 사용할 수 있다[92, 93]. 이 방법론은 작은 표본 크기에서 과적합(overfitting) 문제에 강하며, 확률을 기반으로한 신용구간을 생성할 수 있다는 장점이 있으나 [94], 계산에 시간이 오래 걸리며 베이지안 분석을 위한 소프트웨어를 다뤄야 하는 등 분석이 쉽지 않다는 단점이 있다.

(3) 누적 노출의 영향 평가 (Cumulative effect of various pollutants with/without variable selection)

여러 환경유해물질들의 누적 효과를 추정하고 건강영향과의 관련성을 평가할 수 있는 방법으로는 주로 차원축소 방법론들이 사용될 수 있으며 최근 소개된 Weighted quantile sum regression(WQSR)을 적용할 수 있다[67]. 먼저 변수 선택 측면에서 LASSO와 ENR의 대안으로 개발된 WQSR은 이전의 축소 방법론보다 유사한 민감도와 향상된 특이도를 갖는 것으로 나타났다 [95]. WQSR에서 유해물질 노출들의 농도는 붓스트랩 표본들에 의해 경험적으로 산출된 가중치를 적용하여 총 신체 부담 지수(Total body burden index)를 나타내는 WQS 점수를 산출하고, WQS를 회귀분석에 이용하여 건강 영향 추정치를 확인할 수 있다. 또한 이 때 사용된 각 물질의 가중치는 각 노출의 상대적 중요도를 의미한다. WQSR은 전체 농도를 특정 분위로 나누어 분석함으로써 비선형 관계를 고려할 수 있으며, 각 물질들의 가중치 산출 시 효과의

방향을 설정할 수 있어 부적절한 건강 영향을 위험을 증가시키는 유해물질들에게 높은 가중치를 줄 수 있다는 장점이 있다. 그러나 가중치의 크기가 0이 아니기 때문에 변수 선택을 위해서는 임계값(threshold) 선택이 필수적이며 각 유해물질들의 독립적인 효과를 살펴보기는 어렵다는 단점이 있다[95]. 다음으로 차원 축소 방법론 중 가장 전통적인 방법론인 PCA는 대표적인 비지도학습(unsupervised learning)으로, 노출들의 상관관계 행렬을 기반으로 서로 직교하는 노출들로 이루어진 선형 조합 (즉, 주성분)들을 만들고 상위 p 개의 주성분만을 선택함으로써 차원을 축소하는 방법론이다. PCA는 주성분을 생성할 때 각각의 노출과 건강결과와의 연관성은 고려하지 않기 때문에 생물학적 기전과 관련된 해석을 하기 어려우며, 노출로서 연속형 변수만을 사용할 수 있고 변수 선택을 할 수 없다는 단점을 갖는다[96]. 건강 결과와의 연관성을 고려할 수 없고, 변수 선택을 할 수 없다는 PCA의 단점을 보완하기 위해 지도주성분분석 (Supervised principal component analysis, SPCA)이 개발되었다[97]. 이 방법론은 먼저 각 노출과 건강 영향 사이의 연관성의 절대적 크기를 추정하고 교차검증에 의해 선택된 특정 임계값보다 큰 노출들만 선택한 뒤, 선택된 노출들만을 이용하여 주성분을 생성한다. 다음으로 부분최소제곱법 (Partial least square regression, PLS)은 노출과 건강 결과의 공분산을 최대화하는 성분들을 형성하여 잠재 변수를 구성하는 감독 된 차원 축소 방법으로 [98], 성분을 구성할 때 건강 결과와의 관련성을 반영하지 못하는 PCA와 SCPA의 단점을 보완한다. 그러나 PLS는 PCA와 같이 변수 선택을 할 수 없다는 단점 갖고 있으며, 이를 보완하기 위해 희소 부분최소제곱법(Sparse partial least squares regression, SPLS)을 개발되었으나 변수 선택 시 혼동

변수들을 보정할 수 없고 선택되는 노출들이 매우 적다는 단점이 있다[99].

(4) 비선형성 및 교호 작용을 고려한 누적 노출의 영향 평가 (Cumulative effect considered non-linearity and interaction effect)

다중 유해물질의 복합 노출과 건강 영향 평가에 대한 새로운 접근법으로 소개된 Bayesian kernel machine regression(BKMR)은 노출-반응 함수 (exposure-response function)을 기반으로 유해물질 간 교호 작용 및 건강 결과와의 비선형관계를 고려할 수 있다는 장점이 있다[100]. 또한, BKMR의 계층적 변수 선택 (hierarchical variable selection) 방법은 상관 관계가 높은 유해물질들 사이에서 중요한 유해 물질을 검출할 수 있다. 그러나 이 때 변수 선택의 기반이 되는 사후 포함 확률 (posterior inclusion probabilities, PIPs)의 크기는 선택된 조절 옵션 (tuning parameter)에 따라 민감하다는 단점이 있다.

Table 1. Statistical methodology for multiple pollutants model

Method	Description	Purpose	Outcome types	Strengths	Weakness
(1) Variable selection (only)					
Bayesian averaging (BMA)	A Bayesian technique that provides weighted average estimates for subsets of all possible models as well as the best subset.	Variable selection	Any GLM link function and family; survival data	<ul style="list-style-type: none"> -Accounts for uncertainty in model selection. -Supports the inclusion of interaction and nonlinearity 	<ul style="list-style-type: none"> -Not robust to multicollinearity -Computational inefficiency involved in considering numerous models with large numbers of exposure variables -Difficult to interpret of results -Restricted to linear or logistic models
Tree based models (CART, Random Forest etc)	Using ensemble methods	Variable selection	Any	<ul style="list-style-type: none"> -Able to consider nonlinearity and interaction -Powerful prediction performance for outcome -In CART: can perform variable selection -In Random forest: provides variable importance scores 	<ul style="list-style-type: none"> -Difficult to interpret -In CART: sensitive to dataset (sample) -In Random Forest: do not have any threshold for variable selection
(2) Individual effect with/without variable selection					
Generalized linear model (GLM)	Generalized linear models with one or a few single exposures	Regression	Any GLM link function and family	<ul style="list-style-type: none"> - Easy interpretation of regression coefficients - Control for potential confounders - Identification of interaction and nonlinearity 	<ul style="list-style-type: none"> -Multicollinearity problem if exposures are high correlated -High false positive rate for single pollutant models with correlated exposure -Not suitable for larger exposure

				sure variables as does not perform variable selection
Ridge, LASSO, elastic net regression (ENR)	Shrinkage (penalized regression) methods, LASSO and ENR perform variable selection	Shrinkage; variable selection	Any	<ul style="list-style-type: none">–Easy interpretation of regression coefficients–Robust to multicollinearity–Lower coefficient variance than ordinary least squares (OLS) regression–Able to control for potential confounders
				<ul style="list-style-type: none">–Among a chemical set of highly correlated exposures, only one may be selected among them in LASSO–Post-selection statistical inference tools are required for inference, including generating confidence intervals
Bayesian hierarchical regression (BHR) / BHR with stochastic search variable selection (BHR-SSVS)	A flexible class of models, which can be parameterized by a metric	Shrinkage; variable selection	Any	<ul style="list-style-type: none">–Able to control for collinearity and potential confounders–Robust to multicollinearity due to shrinkage estimator–Adaptive rather than fixed shrinkage; allowing the data to inform the amount of shrinkage based on support for the prior based on distribution–Able to consider nonlinear interaction
				<ul style="list-style-type: none">–Specification may require subject-matter knowledge that may not be available–Computationally demanding–Advanced techniques for dealing with software for Bayesian analysis are required (e.g., WinBUGS)
(3) Cumulative effect of various pollutants with/without variable selection				
Weighted quantile sum regression (WQSR)	Weighted sums of exposure quantiles are used in a regression model, with weights and	Variable selection and regression	Any GLM link function and survival data	<ul style="list-style-type: none">–Robust to multicollinearity–Able to reduce the impact of outlying observations–May have greater accuracy, loss of information through the none use of quantiles–Specific threshold selection is

	parameters estimated by nonlinear programming and bootstraps		comparable sensitivity, and higher specificity than shrinkage methods	and required for identifying important pollutants based on estimated weights –Interaction effects cannot be considered
Principal component analysis (PCA)	Reducing exposure data to several components, which are then regressed on the outcome.	Dimension reduction	Any	–Eliminates multicollinearity by reducing data to several uncorrelated –Able to control for confounders in regression model using components generated by PCA
Supervised principal component analysis (SPCA)	After perform selecting variables that are most correlated with the outcome, reducing exposure data to several components using selected variables	Dimension reduction; variable selection	Continuous outcome and survival data	–Eliminates multicollinearity by reducing data to several uncorrelated –Perform variable selection and provides importance scores with fixed ordering –Able to control for confounders in subsequent regression model using components generated by PCA
Partial least squares regression (PLS) / Partial least squares regression	A supervised dimension reduction method that constructs latent variables by forming linear combinations of exposures that maximize the	Dimension reduction;	Continuous and category outcome	–Addresses multicollinearity by constructing a set of orthogonal latent variables – Ability to control for confounding in subsequent regression

gression-dis-criminant analysis (PLS-DA)	covariance between the exposure and outcome.	gression model using components generated by PLS
Sparse partial least squares regression (SPLS) / SPLS-DA	In addition to the PLS Dimensionality reduction; performs variable selection	<ul style="list-style-type: none"> -Perform variable selection and provides importance scores -One exposure may be selected somewhat arbitrarily among a set of highly correlated exposure variables
(4) Cumulative effect considered non-linearity and interaction effect		
Bayesian kernel machine regression (BKMR)	<p>Estimates joint effects of multiple exposures, allows for nonlinearity and interactions, and performs component-wise selection or hierarchical variable selection</p> <p>Smoothly varying; binary and count outcome</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Simultaneously estimates mixture health effects while identifying drivers of the association -Robust to multicollinearity -Estimation of posterior inclusion probabilities (as importance index of each exposure) -Able to model nonlinearity in a high-dimensional exposure-response surface -Able to model interaction effect between/among exposures -Computation for very large datasets currently not feasible -Magnitude, but not relative ranking, of the posterior inclusion probabilities is sensitive to the select of tuning parameters -Currently does not allow overlapping groups -One exposure can be selected within a group in BKMR-HVS (hierarchical variable selection)

Abbreviation CART, classification and regression tree; LASSO, least absolute shrinkage and selection operator;

2. 임신 중 각 환경유해물질 노출과 아토피 피부염 연구

가. 임신 중 프탈레이트 노출과 아토피 피부염과의 연관성

프랑스의 어린이 환경보건 출생 코호트 연구(the EDEN Mother-Child Cohort Study) 내의 604명의 엄마-남아 쌍을 대상으로 진행된 연구에서 임신 중기 요 중 디이소부틸 프탈레이트 (di-isobutyl phthalate, DiBP)와 디이소노닐 프탈레이트 (di-isononyl phthalate, DiNP) 대사체의 농도가 출생아의 0~24개월과 24~60개월의 습진 발생에 유의한 영향을 주는 것으로 나타났다 [101]. 또 다른 독일의 어린이 환경보건을 위한 출생 코호트 연구 (Lifestyle and Environmental Factors and their Influence on Newborns Allergy risk, LINA)에서도 임신 3분기의 요 중 모노이소부틸 프탈레이트 (Monoisobutyl phthalate, MiBP) 노출이 증가에 따른 3세 이전 아토피 피부염 발생의 오즈비가 2.21로 나타났다[102]. 대만의 출생 패널 코호트 연구에서도 483명의 엄마-아이 쌍을 관찰한 결과, 임신 3분기의 요 중 모노에틸 프탈레이트 (monoethyl phthalate, MEP), 모노부틸 프탈레이트 (monobutyl phthalate, MBP), 모노벤질 프탈레이트 (monobenzyl phthalate, MBzP), 모노 (2-에틸헥실) 프탈레이트 (mono-(2-ethylhexyl) phthalate, MEHP) 의 농도 증가는 출생아의 2세 시기 알레르기 질환의 예측 지표인 혈청 IgE 농도증가와 유의한 관련성을 보였으며, 특히 4분위의 MBzP 농도는 1분위 노출 농도에 비해 2세까지 아토피 피부염 발생 위험이 2.5배 높은 것으로 나타났다[103]. 또한, 뉴욕에서 거주하는 407명의 임신부를 대상으로 진행된 연구에서도 산

모의 임신 3분기의 요 중 MiBP 농도가 높을 수록 출생아의 24개월까지 아토피 피부염 발생 위험이 증가하는 것으로 나타났다[104].

나. 임신 중 대기오염 노출과 아토피 피부염과의 연관성

최근 임신 중 미세먼지, 이산화 질소, 담배 연기 등 다양한 대기 오염에 노출은 출생아의 아토피 피부염 발생에 영향을 준다는 연구 결과들도 발표되고 있다[105, 106]. 일본의 도시에 사는 산모를 대상으로 진행된 전향적 연구에서 임신 중 거주지로부터 가장 가까운 주요 도로와의 거리가 가까울수록 아기가 태어난 후 2개월에서 9개월 사이에 아토피 피부염이 발생할 위험이 증가하는 것으로 나타났다[107]. 또한, 중국에서 진행된 연구에서 전체 임신 기간 NO₂ 노출과 3세에서 6세 사이 아토피 피부염이 발생과의 관련성이 나타났으며 특히 아토피 피부염 발생 위험은 임신 1분기의 NO₂ 노출과 관련이 있었다[108, 109]. 본 연구와 같은 연구대상자로 진행된 임신 중 대기 오염 농도와 영유아의 아토피 피부염 발생 연구에서도, PM₁₀ 농도 10 ug/m³ 증가에 따른 6개월 시기 아토피 피부염 발생 오즈비가 1.22, NO₂ 농도 10 ppb 증가에 따른 오즈비는 1.35로 나타났다[30]. 폴란드의 출생코호트 연구에서는 임신 중 PM_{2.5} (Particulate Matter up to 2.5 micrometers in diameter) 농도와 영아의 습진 발생과의 유의한 연관성은 나타나지 않았지만, 임신 중 PM_{2.5} 농도와 출생 후 담배 연기 노출과의 복합 효과에서는 유의한 연관성이 나타났다[26].

다. 임신 중 중금속 노출과 아토피 피부염과의 연관성

중금속의 노출은 체내 면역 체계에 영향을 주어 면역 반응의 불균형을 초래할 수 있는 것으로 알려져 있고, 산모에게 노출된 중금속은 태반을 쉽게 통과하여 태아에게 영향을 미칠 수 있음에도 현재까지 임신 중 산모의 중금속 노출과 출생아의 아토피 피부염과의 관련성에 대한 연구는 제한적이다. 폴란드에서 224명의 임신부를 대상으로 연구한 결과, 임신 2분기의 납 노출은 5세 시기 아토피성 감작(atopic sensitization)에 대한 위험비가 2.25로 나타났다[34]. 산모의 임신 중 납 노출과 태아의 면역 반응의 연관성은 쥐 실험을 통해서도 나타났으며, 어미 쥐의 임신 중 납 노출이 새끼 쥐의 T 보조 세포의 발달 또는 기능에 영향을 주어 Th1과 Th2 면역 반응의 불균형을 초래할 수 있다고 보고하였다[110]. 또한, 본 연구와 같은 연구대상자에서 산모의 Cd 노출과 출생아의 아토피 피부염의 연관성을 연구하였을 때, 제대혈의 Cd 농도 증가에 따라 6개월 시기 아토피 피부염 발생 위험이 증가하는 것을 확인하였다[31]. 반면 지금까지 보고된 임신 중 수은 노출과 출생아의 아토피 피부염 발생의 연관성에 대한 연구 결과에서는 모두 유의한 연관성이 없는 것으로 나타났다[32, 34, 111].

3. 임신 중 복합 환경유해물질 노출과 아토피 피부염 연구

가. 임신 중 환경유해물질의 복합 노출과 아토피 피부염 관련성 연구

환경유해물질의 복합 노출 평가가 가능한 방법론들이 제시됨에 따라 이를 적용하여 복합노출과 건강 영향에 대한 연구가 활발히 진행 중이다. 그러나 임신 중 환경유해물질의 복합 노출과 영유아 시기 아토피 피부염의 관련성에 대한 연구는 매우 제한적이다(Table 2). 미국의 캘리포니아에서 진행된 출생 코호트에서 임신 중 고 분자량 프탈레이트 (High-molecular weight phthalate)와 BPA의 노출과 7세 때 습진 혹은 알레르기성 피부 발진 발생과의 연관성을 연구하였고, 이 때 같은 시기에 측정된 저 분자량 프탈레이트 (Low-molecular weight phthalate)를 보정한 연관성을 확인하였다[40]. 측정된 15개의 저 분자량 프탈레이트 (MCPP, MiBP, MnBP, MEP, MCOP, MCNP, BPA, BP3, TCS, MP, MBzP, PP, DEHP, 2,5-DCP, 2,3-DCP) 중에 모델에 포함할 가장 중요한 변수를 탐색하기 위해 Bayesian model averaging (BMA) [83]를 적용하였고, 사후 포함 확률(posterior inclusion probability, PIP)이 가장 높은 3가지의 물질을 선택하였다. 습진 발생에 대해 가장 중요하게 선택된 물질은 MCPP, MiBP, MnBP였으며, 이 물질들을 각 모델에 함께 포함하여 연관성을 확인하였을 때, 임신 중 고분자량 프탈레이트와 BPA의 노출과 7세 때 습진 발생의 유의한 연관성은 나타나지 않았다. 또한 유럽의 출생 코호트 연구 (INUENDO birth cohort) 내의 그린랜드와 우크라이나에 거주하는 1024명의 엄마-아이 쌍을 대상으로 한 연구에서 임신 중 혈청에서 측정된 6가지 물질

(PFAS, DEHP, DiNP, PCB-153, p,p'-DDE)의 복합 효과와 출생아의 5-9세 때 습진 발생과의 연관성을 연구하였다[41]. 이 연구에서 복합 노출을 평가하기 위해 주성분 분석을 적용하였으며, 주성분 분석[112]을 통해 생성된 5개의 주성분 점수를 주 노출 변수(main exposure)로 이용하였다. DiNP를 대표하는 주성분 점수가 높아질수록 현재 습진 발생 위험이 감소하였으며, 유기염소를 대표하는 주성분 점수가 높아질수록 0세부터 9세까지 기간 습진 발생 위험이 감소하는 것으로 나타났다[41]. 마지막으로 일본의 전향적 출생 코호트 연구에서 81명의 임신부를 대상으로 제대혈의 잔류성 유기 오염물질(persistent organic pollutants, POPs) 농도와 출생아의 아토피 피부염 발생과의 연관성을 연구하였다[42]. 10 종류의 잔류성 유기오염물질의 복합 노출을 평가하기 위하여 요인 분석 (Factor analysis)을 수행하였으며, 생성된 요인 중 27개의 PBDE 물질의 합을 대표하는 요인과 7개월 시기의 아토피 피부염 발생과의 유의한 연관성을 확인하였다.

Table 2. Studies for the association between multiple prenatal exposures and atopic dermatitis (eczema) in children

Exposures	Exposed period	Method	Age	N	Results ¹	Author
BPA, MBzP, MCNP, MCOP, MCPP, Σ DEHP ²	First and Third trimester	Bayesian Moving Averaging	7 years	392	Null associations	Berger et al. (2019)
PFAS, DEHP, DiNP, PCB-153, and p,p'-DDE	Entire	Principal component analysis	5-9 years	1024	Current eczema PC2 score (DiNP): OR 0.71 (0.52-0.960) Ever eczema PC4 (organochlorines): OR 0.78 (0.61-0.99)	Smit et al. (2015)
Σ PCB-15, p,p'-DDT, p,p'-DDE, β -HCH, HCB, cis-nonachlor, trans-nonachlor, mirex, oxychlordane, and Σ PBDE-27	Umbilical cord tissues	Factor analysis	7 months	81	Atopic dermatitis Low levels of Σ PBDE-27: 1 (reference) Middle levels of Σ PBDE-27: OR 0.263 (0.084-0.821) High levels of Σ PBDE-27: OR 0.136 (0.037-0.501)	Ochiai et al. (2014)

Abbreviation BPA, bisphenol A; MBzP, monobenzyl phthalate; MCNP, mono(carboxynonyl) phthalate; MCOP, monocarboxyisooctyl phthalate; MCPP, mono(3-carboxypropyl) phthalate; DEHP, di(2-ethylhexyl) phthalate; PFAS, perfluoroalkyl substances; DiNP, diisononyl phthalates; PCB, polychlorinated biphenyl; p,p'-DDE, dichlorodiphenyldichloroethylene; MEP, mono-ethyl phthalate; MiBP monoisobutyl phthalate; MnBP, mono-n-butyl phthalate; p,p'-DDT, dichlorodiphenyltrichloroethane; β -HCH, β -hexachlorocyclohexane; HCB, hexachlorobenzene; PBDE, polybrominated diphenyl ether; OR, odds ratio;

1) Results are described with odds ratio (95% confidence interval)

2) Σ DEHP is sum of four DEHP metabolites (mono-2-ethylhexyl phthalate, mono-(2-ethyl-5-hydroxy-hexyl) phthalate, mono-(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate, and mono-(2-ethyl-5-carboxypentyl) phthalate)

나. 이전 연구들의 한계점

이처럼 소수의 연구에서 복합 노출의 평가를 시도하였으나 이는 임신 중 프탈레이트 또는 POPs 노출만을 대상으로 하였다. 하지만 이전의 단일 물질 연구 결과에서도 볼 수 있듯이, 임신 중 산모의 중금속과 대기 오염 노출도 출생아의 영유아 시기 아토피 피부염 발생에 영향을 줄 수 있는 것으로 나타났다. 또한, 프탈레이트 등 EDCs 노출은 건강 결과와 비선형관계를 나타낼 수 있는 물질임에도 불구하고, 이전의 연구들은 노출과 건강 영향 사이의 선형관계를 가정으로 한 방법론들만 적용되었으며 노출과 건강 영향 사이에 비선형관계를 반영하는 방법론을 적용한 연구는 없다. 따라서 출생아의 아토피 피부염 발생에 영향을 줄 수 있는 유해 물질들의 비선형 관계를 고려한 복합 노출 평가가 필요하며, 임신 기간 반복 측정된 노출을 이용하여 유해 물질의 시기별 감수성을 파악하는 것이 중요하지만 이에 대한 연구는 현재까지 보고되지 않았다.

다. 본 환경유해물질 복합 노출 분석의 목적

이에 본 분석의 목적은 6개월 시기 아토피 피부염 발생에 중요한 영향을 미치는 환경유해물질을 선택하고, 선택된 물질들을 이용하여 노출과 결과 사이의 비선형 연관성과 노출들 사이의 교호 작용 효과를 고려하여 복합 노출의 영향을 확인하고자 하였다. 또한, 노출의 시기별 민감성을 확인하기 위하여 전향적 출생 코호트 연구 내의 임신 초기와 말기에 각각 측정된 중금속(납, 수은, 카드뮴), 프탈레이트 (MEHHP, MEOHP, MnBP), 비스페놀 A(BPA), 대기오염 (NO₂, PM₁₀, PM_{2.5}) 노출 농도를 이용하였으며, 구체적 목적은 다음

과 같다.

첫째, ENR을 이용한 중요 변수 선택 및 각 물질의 독립 효과를 확인함.

둘째, PLS-DA 적용을 통해 환경유해물질들의 누적 노출 점수 산출 및 누적 노출 점수와 6개월 시기 아토피 피부염 발생과의 연관성을 확인함.

셋째, BKMR 적용을 통해 반응-노출 함수를 기반으로 비선형성과 교호작용을 고려하여 임신 중 환경유해물질의 누적 노출과 6개월 시기의 아토피 피부염 발생과의 연관성을 확인함.

Ⅲ. 연구 내용 및 방법

A. 연구 대상

본 연구는 태아시기부터 출생 후 영유아 및 어린이에게 노출되는 환경 유해 물질이 성장, 발달 및 질병 이환 등에 미치는 영향을 관찰하고자 수행된 전향적 출생 코호트인 산모 영유아의 환경유해인자 및 건강 영향 연구 (Mother and children's environmental health study, MOCEH)에 등록된 산모와 영유아를 대상으로 하였다[113].

MOCEH 연구 2006년부터 2010년까지 서울, 천안, 울산에 거주하는 산모 중 임신 20주 미만의 산모를 대상으로 연구 참여자를 모집하였으며, 본 연구 참여에 동의한 산모와 어린이 쌍을 현재까지 추적 관찰하고 있다. 이 연구를 통해 모집된 산모는 총 1,751명이었으며, 임신 중 외래 방문을 통해 설문 조사를 시행하여 사회 경제적 요인, 생활 습관 요인, 질병의 과거력 및 가족력, 영양, 거주 환경 및 환경 노출 인자 등을 조사하였다. 또한, 등록된 산모들의 환경유해물질의 노출 농도는 임신 초기와 말기에 외래 방문을 통해 혈액 및 소변 채취를 통해 조사되었으며, 분만 및 출생 기록은 산모와 아이의 의무기록에 근거하여 임신 결과를 확인하였다. 연구 대상자 1751명의 산모에게서 태어난 아이 중 조산아, 사산아, 저체중아 (출생 체중 2500g 미만)와 다태아인 388명은 분석에서 제외하였으며, 6개월 시기 추적 관찰에 참여하지 않아 아토피 피부염 발생 여부를 알 수 없는 372명도 분석에서 제외하였다. 또한,

MOCEH 연구의 1차년도 연구대상자는 프탈레이트 및 BPA 노출 농도 분석을 수행하지 않았기 때문에 노출 농도의 자료가 없거나 요 중 크레아티닌 농도가 정상 범위를 벗어나 노출 농도를 신뢰할 수 없는 연구 대상자도 제외하였다. 따라서 임신 초기 노출에 대해서는 524명의 연구 대상자가 포함되었으며, 임신 말기 노출에 대해서는 550명의 연구대상자가 포함되었다. 본 연구에서는 노출 시기별 민감성을 확인하기 위하여 임신 초기와 말기 연구대상자에 모두 포함된 302명의 산모-아이 쌍을 대상으로 분석하였다 (Figure 3).

MOCEH 연구는 조사 전 모든 연구대상자에게 연구의 목적 및 방법을 설명하였고 수집된 정보를 연구에 활용한다는 동의서를 받았으며, 연구 계획(protocol)은 이화여자대학교 목동 병원, 단국대학교 병원, 울산대학교 병원의 기관연구윤리심의위원회 (Institutional Review Board)에서 승인을 받았다.

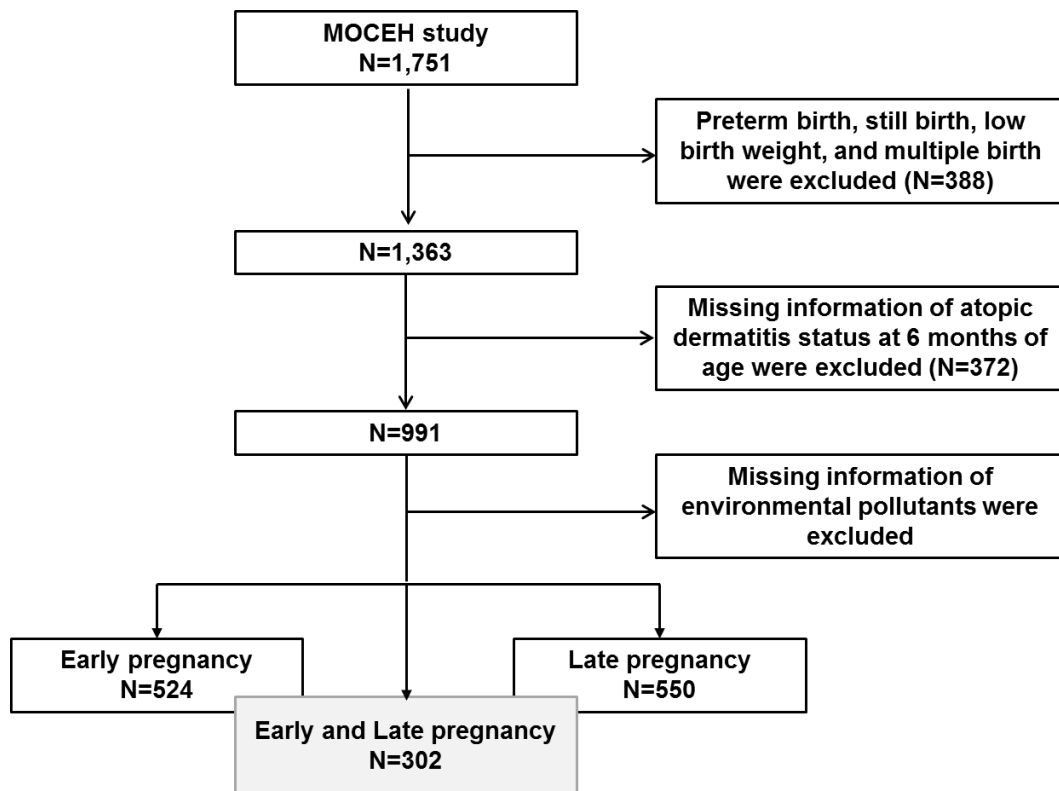


Figure 3. Flow diagram for selecting study population

B. 연구 자료

1. 자료 수집

가. 연구 대상자 선정 기준 및 아토피 피부염 정의

MOCEH 연구는 임신 20주 이전의 만 19세 이상의 산모를 대상으로 연구 참여자를 모집하였으며, 본 연구에 동의하여 등록한 산모들은 각 지역 병원의 외래 방문 시 연구 참가 동의서를 작성하였으며, 연구 참여자의 기본 특성을 조사하기 위해 인구학적 특성 및 사회 경제적 요인, 생활습관 요인, 질병의 과거력 및 가족력과 함께 연구에 필요한 노출 요인을 확인하기 위한 환경설문 조사 등을 시행하였다. 등록된 산모가 분만하였을 때 훈련된 연구원이 의무 기록에 근거하여 출생아의 성별, 재태 기간, 출생 시 체중과 신장, 다태아 여부, 태아의 선천성 기형 여부, 현재 임신 관련 질환 등 분만 및 출생 기록 조사와 함께 제대혈을 채취하였다. 태아의 출생 체중은 신생아를 체중 측정계(AD-15T model: CAS Korea)에 얹히고 2회 측정하여 둘의 평균값을 표기하였으며, 출생 시 체중이 2,500g 미만인 경우를 저체중아로 정의하고 임신 주수가 37주 미만인 경우를 조산으로 정의하여 이 대상자는 분석에서 제외하였다.

출생 후 영유아의 아토피 피부염 발생 여부는 연구 추적 방문 시기인 6개월 시기에 진행된 설문조사 중 “아이가 아토피 피부염(태열, 영아 습진)으로 진

단반은 적이 있습니까?” 라는 질문을 통해 확인하였다.

2. 환경 노출 측정

본 연구에서 임신 전 환경유해물질로서 사용된 물질은 총 10개로, 중금속 3종, 비스페놀 대사체 1종, 프탈레이트 대사체 3종, 대기 오염 물질 3종을 사용하였다 (Table 3).

Table 3. The environmental pollutants included in the present study.

Category		Matrix	Pollutants
Heavy metals		Blood	Pb, Hg, Cd
Urinary metabolites	Phenol	Urine	BPA
	Phthalate	Urine	MEHHP, MEOHP, MnBP
Air pollutant		Modeling	NO ₂ , PM ₁₀ , PM _{2.5}

Abbreviation Pb, lead; Hg, mercury; Cd, cadmium; BPA, bisphenol A; MEHHP, Mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate; MEOHP, Mono(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate; MnBP, Mono-n-butyl phthalate; NO₂, nitrogen dioxide; PM₁₀, Particulate Matter up to 10 micrometers in diameter; PM_{2.5}, Particulate Matter up to 2.5 micrometers in diameter

가. 생체 시료

본 연구에 등록된 산모는 임신 초기 (임신 12주-20주 사이)와 임신 말기 (임신 28주-42주 사이)에 각각 외래를 방문하여 혈액 및 소변 샘플을 채취하였으며, 혈액 샘플을 통해서도 납, 수은, 카드뮴의 노출 농도를 검출하였고, 소변 샘플을 통해서도 BPA, MEHHP, MEOHP, MnBP 노출 농도를 검출하였다. 각 물질의 검출 한계값 (limit of detection, LOD)은 Table 4에 나타나 있

으며, 검출된 유해물질들의 농도가 LOD 미만일 경우 LOD의 1/2을 곱한 값을 적용하였다. 또한, 요 중 대사체 농도는 소변의 양을 보정하기 위하여 실제 검출 농도를 요 중 크레아티닌 농도로 나누는 방식인 요 중 크레아티닌-보정 (urinary creatinine-correction)을 적용하였으며, 이 때 요 중 크레아티닌의 농도가 0.3 g/L 미만 이거나 3 g/L 초과하는 값은 부적합 시료로서 결측값으로 처리하여 분석에서 제외하였다. 또한, 물질들의 농도가 기울어진 (skewed) 분포를 보이므로 로그 변환 (log-transform)을 통해 정규 분포로 만들어주었다.

연구의 모든 시료는 수집, 운송, 검사, 보관 및 관리에 이르기까지 각 단계별 표준화된 방법을 이용하여 시료를 안정적으로 관리하였다. 모든 시료와 시료명부 등의 서류는 사업명, 센터명, 대사장구분 그리고 가족번호로 구성된 동일 고유번호 체계를 유지하였으며, 분석을 위한 전문 실험실로 옮겨지기 전까지 혈액 샘플은 영하 70도에서, 소변 샘플은 영하 20도의 온도에서 저장되었다. 또한, 검체의 운송은 검체의 파손을 방지하기 위하여 전용 운송박스를 이용하여 냉장 (0~10°C)를 유지하였고, 온도계를 사용하여 운송과정 중 온도를 주기적으로 점검하고 관리하였다. 임상 검사는 검사 방법, 사용 시작 및 장비, 참고 범위 설정 등의 모든 과정에서 엄격한 정도관리(quality control) 하에 이루어졌으며, 장기 보관을 목적으로 제작된 시료는 Web을 통한 바이오자원 입출고 위치관리 시스템(BSRS: Biospecimen Storage and Requirement System)을 이용하여 체계적으로 관리하였다.

Table 4. The limit of detection and certified reference materials for quality controls of each environmental pollutants

Pollutants	Matrix	LOD*	Certified Reference Materials	
			Product Name	Producer
Pb	Blood	0.151	ClinChek 8840	RECIPE, Germany
Hg	Blood	0.070	ClinChek 8840	RECIPE, Germany
Cd	Blood	0.098	ClinChek 8840	RECIPE, Germany
BPA	Urine	0.275	G-EQUAS 14/15 A, B	Friedrich-Alexander uni- versity, Germany
MEHHP	Urine	0.650	G-EQUAS 9 A, B	Friedrich-Alexander uni- versity, Germany
MEOHP	Urine	0.530	G-EQUAS 9 A, B	Friedrich-Alexander uni- versity, Germany
MnBP	Urine	0.870	G-EQUAS 9 A, B	Friedrich-Alexander uni- versity, Germany

*unit: $\mu\text{g/L}$

Abbreviation LOD, limit of detection; Pb, lead; Hg, mercury; Cd, cadmium; BPA, bisphenol A; MEHHP, Mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate; MEOHP, Mono(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate; MnBP, Mono-n-butyl phthalate; PM₁₀, Particulate Matter up to 10 micrometers in diameter; NO₂, nitrogen dioxide.

나. 대기오염 물질 노출 모형

(1) Land use regression 방법을 이용한 NO₂와 PM₁₀ 노출 평가

(가) LUR 모형 설명

Land use regression (LUR)은 대기 오염 노출 평가 시 대기오염의 변화와 관련 있는 교통 및 도로 패턴과 토지 이용 특성을 동시에 고려하는 방법으로, 연구 참여자 개개인의 거주지 주소를 이용하여 개인별 노출 분석을 할 수 있다는 장점이 있다. 본 연구에서는 NO₂와 PM₁₀ 노출을 평가하기 위해 대기오염 실측 자료와 지리정보 자료를 구축하고, LUR 모델링을 통해 연구에 산모의 임신 중 노출 값을 추정하였다.

(나) LUR 모델에 포함된 변수 생성 과정

먼저, 각 연구대상자 산모들의 거주지 좌표를 TM(transverse mercator) 좌표로 전환하여 국가 교통 DB 센터의 1:25000 축적의 행정경계지도 위에 표시하였다. LUR 모형의 결과 변수로 사용되는 대기오염 실측 자료는 대기오염 모니터링에서 측정된 농도를 사용하였으며, 대기오염측정망의 TM 좌표를 이용하여 연구대상자의 거주지가 표시된 행정경계지도와 중첩하였다. LUR 모형의 예측 변수로 사용되는 지리정보 자료는 교통 관련 자료, 교통량 자료, 전국 고도 분포, 토지 이용 자료 등이 사용되었으며 모두 1:25000의 축적의 지도를 이용하여 각 연구대상자의 거주지의 좌표와 중첩하여 분석하였다 (Table 5). 모든 분석은 지리정보시스템 (geographic information system,

GIS)을 이용하여 수행되었다[114].

Table 5. Characteristics of variables used in land use regression model

자료	출처	축적	추출 변수	NO ₂ 최종모형	PM ₁₀ 최종모형
대기오염 실측 자료 (Outcome)					
대기오염 모니터링 측정소		1:25000	측정 농도	●	●
지리정보 자료 (Predictors)					
교통 관련 자료	국가교통 DB센터	1:25000	고속도로와의 거리 주요도로와의 거리 도로 총 길이	●	●
교통량	종합교통센터	1:25000	교통량	●	●
전국 고도	국가교통 DB센터	1:25000	지점 별 고도		
토지 이용	환경부 토지 피 복 분류도	1:25000	청정지역, 주거지역, 상업지역, 교통 및 공 업지역 분류	●	

(다) LUR 모형 구축

각 연구대상자 별로 산출된 변수들을 이용하여 대기오염 농도에 대한 선형 회귀식을 구축한 뒤 변수 선택법 (stepwise variable selection)을 이용하여 최적 모형을 구축하였다. 결과적으로 NO₂ 최종 모형에 선택된 변수들은 반경 300m 버퍼(buffer) 내 도심 녹지 면적, 최인접 도로의 교통량, 반경 200m 버퍼 내 도로 총 길이, 반경 100m 버퍼 내 중량자동차(8.5톤 초과 화물차 및 버스) 교통량이며, PM₁₀ 최종 모형에 선택된 변수들은 반경 200m 버퍼 내 도로 총 길이와 반경 100m 버퍼 내 중량 자동차 (8.5 톤 초과 화물차 및 버스) 교통량이다. 최종 LUR 모형을 통해 추정된 예측 값의 정확도를 평가하기 위하여 설명력(adjusted R²)과 평균 제곱근 오차 (root mean squared error, RMSE)를 확인해보았을 때, NO₂ 모형의 R²와 RMSE는 각각 0.79,

0.005 ppm이었으며, PM₁₀ 모형의 경우 각각 0.69, 3.14 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 로 나타났다 [30].

(라) LUR 최종 모형을 이용한 연구대상자 별 임신 초기/말기 노출 산출

최종 구축된 모형을 통해 각 산모 별 NO₂와 PM₁₀의 노출을 추정하였으며, 각 산모의 임신 중 분기별 노출은 분만 날짜와 임신 주수를 이용하여 산출되었다. 1분기 노출은 임신 0~12주까지의 일별 평균 노출을 산출하였고, 3분기 노출은 임신 27주~분만시까지의 일별 평균 노출을 산출하여 이용하였다.

(2) CMAQ 방법을 이용한 PM_{2.5} 노출 평가

개별 PM_{2.5} 노출을 평가하기 위해 대기오염 측정망에서 측정된 실측 데이터가 충분하다면 보간법 (Interpolation techniques) 또는 시공간 모형을 이용할 수 있다. 그러나 한국에서는 PM_{2.5}의 실외 농도는 2015년 이후부터 전국적으로 측정이 시작되었으며, 2015년 이전 측정은 서울 일부에서만 수행되었다. 따라서 PM_{2.5}의 측정이 거의 이루어지지 않은 2006년부터 2015년 사이의 실외 PM_{2.5} 농도를 추정하기 위하여, Weather Research and Forecast (WRF, version 3.3.1) – Sparse Matrix Operator Kernel Emission (SMOKE, version 3.1) – Community Multiscale Air Quality (CMAQ, version 4.7.1)을 사용하였다. 이 모형은 미국 환경 보호국 (Environment Protection Agency, EPA)에서 개발한 CMAQ은 3차원 광화학 대기 질 모형이며, 화학 배출량 모델(SMOKE)과 기상 모델(WRF)을 기반으로 PM_{2.5}의 형성 (formation), 수송(transport) 및 제거(removal)를 추정할 수 있다[115].

CMAQ 모형을 통해 추정된 $PM_{2.5}$ 농도는 실제 관측된 데이터와의 농도 차이를 줄이기 위해 Kriging 보간법을 기반으로 한 데이터 동화가 적용되었다. 마지막으로, 관측 동화가 적용된 $PM_{2.5}$ 농도 자료는 한국의 각 행정구역(시군구 단위)에 대해 시간별(hourly) 평균 $PM_{2.5}$ 를 산출하였다. 추정된 $PM_{2.5}$ 의 정확도를 평가하기 위하여 추정된 $PM_{2.5}$ 와 실측 데이터 사이의 R^2 와 RMSE를 확인해보았을 때, 각각 0.64 and $4.17 \mu g/m^3$ 로 나타났다[116].

(가) CMAQ 모형을 이용한 연구대상자 별 임신 초기/말기 노출 산출

연구대상자의 개인 노출을 산출하기 위해, 최종 구축된 $PM_{2.5}$ 노출 자료를 각 산모의 실거주지 주소의 시군구 단위로 연계하였으며, 각 산모의 임신 중 분기별 노출은 분만 날짜와 임신 주수를 이용하여 산출되었다. 1분기 노출은 임신 0~12주까지의 일별 평균 노출을 산출하였고, 3분기 노출은 임신 28주~분만시까지의 일별 평균 노출을 산출하여 이용하였다.

3. 보정 변수

보정 변수는 임신 중 산모의 기본 특성을 조사하기 위해 진행된 설문 응답과, 출생아의 6개월 추적 방문 시 진행된 아이의 영양, 건강, 거주지 환경 등에 대해 진행된 설문 응답을 통해 얻어졌다.

각 유해 물질과 아토피 피부염 발생과의 연관성에서 보정 변수로 사용될 공변수를 결정하기 위해 DAGitty 소프트웨어[117]를 사용하여 DAG(Directed Acyclic Graph)를 적용했다[118]. 이전 문헌 검토를 통해서 DAG에서 유해

물질 또는 아토피 피부염 발생과 관련이 있다고 설명된 경우를 잠재적 혼동 변수로서 선택하였다[19]. DAG에 따르면, 중금속 모형에 대한 보정 변수로는 엄마의 교육 수준, 임신 중 흡연 여부, 임신 전 체질량지수(body mass index, BMI), 엄마의 아토피 피부염 질병력, 태아의 형제자매 수로 나타났으며(supplementary figure 1), BPA 모형에 대한 보정 변수로는 엄마의 교육 수준, 임신 중 흡연 여부, 태아의 출생 계절, 태아의 형제자매 수로 나타났다(supplementary figure 2). 또한, 대기 오염 모형에 대한 보정 변수는 엄마의 교육 수준, 임신 중 흡연 여부, 엄마의 아토피 피부염 질병력, 태아의 출생 계절, 태아의 형제자매 수로 나타났으며(supplementary figure 4), 프탈레이트 모형에 대한 보정변수로는 앞의 세 모형에 대한 보정 변수를 모두 포함하는 것으로 나타났다(supplementary figure 3). 따라서 본 연구에서 사용할 보정 변수로는 각 모형에서 나타난 보정 변수들을 모두 포함하여 엄마의 교육 수준, 임신 중 흡연 여부, 엄마의 임신 전 BMI, 엄마의 아토피 피부염 질병력, 출산력(태아의 형제자매 수를 대표함), 태아의 출생 계절로 결정하였다.

C. 통계 분석

1. 환경유해물질의 단일 노출 평가 방법론

가. Multiple logistic regression

로지스틱 회귀분석은 결과 변수가 이분형인 경우에 적용할 수 있는 방법으로, x 가 주어졌을 때 Y 의 조건부 확률을 적절한 연결함수(link function)를 통해 모형화 하는 것이다. 단순 로지스틱 회귀분석의 모형은

$$P(Y = 1|x) = \exp(\beta_0 + \beta_1 x) / (1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 x))$$

로 주어진다. 주어진 설명 변수 x 에 대하여, 오즈(odds)는 $P(Y = 1|x) / P(Y = 0|x)$ 로 정의되며, $x+1$ 에서의 오즈와 설명 변수 x 에서의 오즈비(odds ratio)는 다음과 같이 주어진다.

$$\frac{P(Y = 1|x+1)/P(Y = 1|x)}{P(Y = 0|x+1)/P(Y = 0|x)} = \exp(\beta_1)$$

즉, 오즈비는 x 가 한 단위 증가할 때 $y=1$ 일 확률과 $y=0$ 일 확률의 비의 증가율을 나타내며, 입력변수 x 가 한 단위 증가할 때 오즈비가 $\exp(\beta_1)$ 만큼 일정하게 증가한다는 것을 알 수 있다.

단순 로지스틱 모형에 대한 로그 가능도 함수(log likelihood function)는

$$l(\beta_0, \beta_1) = \sum_{i=1}^n (y_i \log p(\beta_0 + \beta_1 x_i) + (1 - y_i) \log(1 - p(\beta_0 + \beta_1 x_i)))$$

이며, 회귀계수 추정을 위해서는 로그 가능도 함수를 최대로 하는 최대가능도 추정량(maximum likelihood estimator, MLE) $(\widehat{\beta}_0, \widehat{\beta}_1)$ 을 수치적 방법을 이용하여 구한다.

2. 환경유해물질의 복합 노출 평가 방법론

가. 엘라스틱넷 회귀(ENR)

ENR은 차원이 높은 데이터 혹은 상관관계가 높은 노출 변수들을 사용하여 회귀분석을 수행하기 위해 제안된 방법으로, 회귀 계수에 벌점 함수(penalty function)을 부과함으로써 회귀 계수 추정값의 분산을 감소시켜 회귀 계수를 평균 쪽으로 축소하는 효과를 갖는다[89]. ENR은 같은 벌점화 회귀분석의 방법론들인 능형회귀와 LASSO 회귀의 절충적인 방법으로, 능형 회귀의 벌점 함수와 LASSO의 벌점 함수의 볼록 결합(convex combination) 형태로 이루어져 있다. 따라서 $N < p$ 일 때 적용 가능한 능형 회귀의 장점과 변수 선택이 가능한 LASSO의 장점을 모두 갖는 방법론으로, 계수 추정과 변수 선택을 동시에 수행할 수 있는 장점을 갖는다. 또한 상관관계가 있는 변수들 중에서 하나의 변수만을 흔히 선택하는 LASSO의 단점을 보완한다[86].

본 연구에서 사용한 ENR의 계수 추정을 위한 목적 함수는

$$\widehat{\beta_{ENR}} = \min_{\beta_0, \beta_j, \beta_k} \frac{1}{2n} \sum_{i=1}^n (y_i - \beta_0 - \sum_{j=1}^e \beta_j X_{ij} - \sum_{k=1}^c \beta_k Z_{ik})^2 + \lambda \sum_{j=1}^e ((1-\alpha)\beta_j^2 + \alpha|\beta_j|)$$

단, $0 \leq \alpha \leq 1$ 이며 $\lambda \geq 0$ 이다. y_i 는 i 번째 결과 변수, β_0 는 y 절편, β_j 는 표준화된 노출들의 회귀계수 β_k 는 혼란변수들의 회귀계수이다.

이다. 중요하지 않은 변수에 대해서는 추정 계수를 0으로 만듦으로써 중요한 변수만을 모형에 남길 수 있다. 본 연구에서는 수식에 표현되어 있듯이 혼란 변수(confounder)를 보정하였을 때 유해물질과 아토피 피부염의 발생과의 연

관성을 확인하기 위하여, ENR 모형에서 10가지의 유해물질에만 변수 선택이 가능한 페널티 함수를 적용하고, 그 외 혼동 변수에는 페널티 함수를 적용하지 않았다. 또한, ENR의 조율 모수인 α 와 λ 는 반복된 10-fold 교차 검증(10-fold cross validation)을 통해 가장 작은 MSE를 보이는 값들을 선택하였다.

ENR을 통해 선택된 유해물질들은 상대적으로 중요한 아토피 피부염 발생과 연관성을 갖는 물질들이라고 할 수 있으며, 선택된 물질들을 이용하여 반복가중 최소제곱법을 이용한 다중 로지스틱 회귀분석을 통해 건강 결과에 대한 오즈비와 95% 신뢰구간을 확인하였다. 이 때 추정된 오즈비를 통해 선택된 다른 노출들을 보정하였을 때 각 노출들과 아토피 피부염 발생 사이의 독립적인 연관성을 확인할 수 있다.

나. 부분최소제곱 회귀(PLS-DA)

PLS은 차원 축소법과 다중 선형 회귀분석을 결합한 방법으로 고차원의 설명 변수를 갖는 예측 모델을 구성하는 유용한 방법이다[119, 120]. 독성학적 측면에서는 PCA와 PLS 등 차원 축소를 이용한 방법이 환경유해물질들의 누적 효과(cumulative effect)를 평가할 수 있는 것으로 알려져 있다[77, 121, 122]. PLS은 설명 변수들 간의 상관 관계뿐만 아니라 설명 변수와 결과 변수와의 연관성까지 고려할 수 있기 때문에 PCA에 비하여 더 적은 수의 성분이 사용된다는 장점이 있다. PLS 모형의 기본적인 두 개의 수식은 아래와 같다[123].

$$X = TP^T + E$$

$$Y = TQ^T + F$$

단, X 는 $n \times P$ 의 설명변수 행렬, P 는 $J \times P$ 의 로딩 행렬, Y 는 결과 변수 벡터, Q 는 $1 \times P$ 의 로딩 행렬이다.

다음으로, P 의 가중치 행렬을 W 라고 정의하면, 점수 행렬 (score matrix)는

$$T = XW(P^TW)^{-1}$$

이며, 이를 PLS-DA 모형에 넣으면 아래와 같이 표현할 수 있다.

$$Y = XW(P^TW)^{-1}Q^T + F$$

회귀 계수 벡터인 B 는

$$\hat{B} = W(P^TW)^{-1}Q^T$$

$$(\because \hat{Y} = X\hat{B} = XW(P^TW)^{-1}Q^T)$$

표현될 수 있으며, PLS-DA 알고리즘은 아래와 같은 단계를 통해서 W , T , P , Q 행렬을 추정할 수 있다[123]. 표준화(scaling)된 유해물질 자료를 X , 건강 결과를 Y 라고 할 때,

Step 0. 초기 오차 행렬은 $E_0 = X, F_0 = Y$; $p = 1$ 로 설정한다.

Step 1, $W_p^T W_p = 1$ 의 조건 하에 선형 결합 $E_0 W_p$ 와 F_0 간의 공분산을 최대화하는 가중적재 벡터 (loading weight vector) W_p 를 다음과 같이 구한다.

$$W_p = E_0^T F_0;$$

Step 2. 구해진 W_p 에 대한 X 의 사영(projection)인 점수벡터 T_p 는 다음과 같다.

$$T_p = E_0 W_p (W_p^T E_0^T E_0 W_p)^{-1/2};$$

Step 3. 적재벡터 P_p 을 구하기 위하여 T_p 에 E_0 를 회귀시키면, P_p 는 다음과 같다.

$$P_p = E_0^T T_p;$$

Step 4. Q_p 를 하기 위하여 T_p 에 F_0 를 회귀시키면, Q_p 는 다음과 같다.

$$Q_p = F_0^T T_p;$$

Step 5. X의 오차항과 Y의 오차항을 업데이트 한다.

$$E_0 = E_0 - T_p P_p^T;$$

$$F_0 = F_0 - T_p Q_p^T;$$

Step 6. p 를 하나 증가시키고 step 5에서 구해진 업데이트된 E_0 와 F_0 를 이용하여 step1으로 돌아간다.

위 알고리즘을 step 1-step 6까지 $p = P$ 일 때까지 반복하여 W, T, P, Q 행렬을 추정한다.

그러나 PLS은 연속형 결과 변수에 사용 가능한 방법론이므로, 이분형 결과 변수를 가지는 본 연구에서는 기존 PLS 방법에 로지스틱 회귀분석을 적용한 partial least square-discriminant analysis (PLS-DA) 방법을 적용하였다 [124]. 최적의 구성 요소 개수는 교차 검증을 통해 오분류율을 최소로 하거나 이미 정해진 임계 값을 넘어서지 않는 구성 요소의 개수를 선택할 수 있다 [39]. 그러나 본 연구에서는 가장 큰 설명력을 갖는 첫번째 성분만을 선택하고, 첫번째 성분에 의해 산출된 점수를 주 노출(main exposure)로 하여 다중 회귀분석을 수행하였다[125].

다. 베이지안커널머신 회귀(BKMR)

BKMR은 커널 함수를 적용을 통해 노출과 건강 결과사이의 비선형 관계와 노출 간 상호 작용을 고려하여 유해물질들의 결합 효과(joint effect)를 평가

할 수 있는 비모수 방법론이다[100, 126]. 본 연구에서는 ENR과 WQSR 방법론을 통해 선택된 환경유해물질들의 복합 노출을 평가할 때, 각 물질들과 아토피 피부염 발생 사이의 비선형 관계와 선택된 물질들 사이의 교호 작용을 반영하기 위하여 BKMR 모형을 적합 시켰다. 각 연구 대상자 $i=1, \dots, n$ 에 대하여 BKMR 모형은 아래와 같다.

$$Y_i = h(z_i) + x_i^T \beta + \epsilon_i$$

단, Y_i 은 아토피 피부염 발생 여부, $z_i = (z_{i1}, \dots, z_{iM})^T$ 는 10가지 환경유해물질 노출, x_i 는 혼란 변수이며, $\epsilon_i \sim N(0, \sigma^2)$ 이다.

이 때 $h()$ 함수는 유해물질(z_1, \dots, z_p)사이의 교호 작용 또는 유해물질과 건강 결과 사이의 비선형 관계를 반영할 수 있는 노출-반응 함수이다. 이 때 여러 가지 특정 커널 함수를 선택할 수 있는데, 본 연구에서는 실제 노출-반응시나리에 기초한 시뮬레이션 연구에서 잘 작동하는 것을 나타난 가우시안 커널(Gaussian kernel) 함수를 사용하였으며[100, 126], 이 커널은 $h()$ 에 대한 다양한 기본 함수 형식을 유연하게 잡아낼 수 있다.

본 연구에서는 BKMR 적용을 통해 건강 결과에 대한 유해물질들의 중요도를 대표할 수 있는 PIP를 확인하였으며, 각 유해물질들과 아토피 피부염 발생과의 관련성 간의 노출-반응 함수를 통해 비선형 관계를 확인하였다. 또한, 각 물질들 사이의 교호 작용 효과를 확인해보기 위해 한 물질(expos1)의 노출과 아토피 피부염 발생의 연관성을 다른 물질(expos2) 농도의 4분위에 따라 층화 하여 살펴보았다. 마지막으로, 노출-반응 함수 $h()$ 를 이용하여 각 유해물질들의 복합 노출 영향과 개별 물질 영향을 확인하였다.

라. 환경유해물질의 복합 노출 평가를 위한 통계적 방법론 적용 과정

정리하면, 본 연구에서 환경유해물질의 복합 노출과 아토피 피부염 발생과의 연관성을 평가하기 위한 분석 과정은 아래와 같다.

첫째, 10가지 유해물질 중 중요한 물질을 확인하고 선택된 각 유해물질의 독립적인 영향력을 확인하기 위해 ENR을 적용하였다.

둘째, 환경유해물질에 누적 노출(cumulative exposure) 점수를 산출하고, 아토피 피부염과의 연관성을 확인하기 위해 PLS-DA 방법론을 적용하였다.

셋째, 환경유해물질들과 아토피 피부염 발생 사이의 비선형 관계 및 물질 간 교호 작용 효과를 노출-반응 함수를 기반으로 확인하고, 비선형성과 교호 작용을 고려한 물질들의 누적 효과를 평가하기 위하여 BKMR을 적용하였다.

또한, 각각의 환경유해물질 세트는(중금속, 비스페놀 및 프탈레이트, 대기오염) 각각이 매우 상이한 측정 오차(measurement error)를 갖고 있으므로, 우선 중금속, BPA와 프탈레이트, 대기오염 물질 세트에 대한 분석을 한 후에 모든 물질에 대한 통합적인 분석을 수행하였다.

복합 노출 평가를 위한 모든 분석은 R을 이용하였으며, ENR 분석을 위해서는 *R package* 중 *train*과 *glmnet* 를, PLS-DA 분석을 위해서는 *pls*, BKMR 분석을 위해서는 *bkmr package*를 이용하였다.

IV. 연구 결과

A. 연구 자료의 일반적 특성

1. 아토피 피부염 발생 여부에 따른 산모의 일반적 특성

본 연구의 분석대상자인 엄마-아이 쌍은 총 302쌍으로 이 중 27.81%의 아이에서 6개월 시기까지 아토피 피부염이 발생한 것으로 나타났다. 또한, 산모의 교육수준은 고등학교 졸업 이상의 학력을 가진 산모가 73.18%이었으며, 아이가 아토피 피부염이 발생한 산모와 발생하지 않은 산모 간에 유의한 차이는 없었다. 또한, 산모의 임신 전 BMI가 23 kg/m^2 이상인 비율은 23.17%로 나타났으며, BMI로 나눈 그룹의 비율은 아이가 아토피 피부염이 발생한 산모와 발생하지 않은 산모 간에 유의한 차이를 보였다. 산모의 아토피 피부염 질병력은 없는 산모들의 비율은 94.3%, 출산 경험이 없는 산모들의 비율은 49.34%였으며, 가을에 태어난 아이들의 비율이 36.42%로 가장 많았고 남아의 비율이 50.33%로 여아의 비율보다 많았다. 산모의 아토피 피부염 질병력, 출산력, 아이의 출생 계절, 아이의 성별은 아토피 피부염 발생군과 발생하지 않은 군에서 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다(Table 6).

아이의 아토피 피부염 발생 여부에 대한 자료가 있는 991명 중 환경유해물질 노출 농도의 결측으로 인해 제외된 689명의 산모-아이 쌍과 본 연구의 분석대상자 302명의 산모-아이쌍의 특성을 비교해보았을 때, 아토피 피부염 발생

률은 27.29%로 본 연구 대상에서의 아토피 피부염 발생률과의 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 또한, 산모의 교육 수준, 임신 전 BMI, 아토피 피부염 질병력, 출산력에서도 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았으며, 아이의 출생 계절에서만 유의한 차이를 보이는 것으로 나타나 본 연구의 분석 대상자가 전체 대상자와 비슷한 특성을 가지는 것을 확인하였다 (Supplementary table 1).

Table 6. Sociodemographic characteristics of the study participants.

	Total		Non-AD		AD		<i>P</i> *
Total	302	100	218	72.19	84	27.81	
Mother's education level							0.073
≤12 years	76	25.17	62	28.44	14	16.67	
>12 years	221	73.18	153	70.18	68	80.95	
Missing	5	1.66	3	1.38	2	2.38	
Mother's pre-pregnancy BMI							0.034
<23	172	56.95	117	53.67	55	65.48	
23-25	39	12.91	29	13.3	10	11.9	
≥25	31	10.26	29	13.3	2	2.38	
Missing	60	19.87	43	19.72	17	20.24	
Mother's atopic dermatitis							0.254
No	285	94.37	208	95.41	77	91.67	
Yes	13	4.3	7	3.21	6	7.14	
Missing	4	1.32	3	1.38	1	1.19	
Parity							0.237
0	149	49.34	101	46.33	48	57.14	
1	99	32.78	77	35.32	22	26.19	
≥2	18	5.96	15	6.88	3	3.57	
Missing	36	11.92	25	11.47	11	13.1	
Season at birth							0.254
Spring	72	23.84	57	26.15	15	17.86	
Summer	43	14.24	32	14.68	11	13.1	
Fall	110	36.42	74	33.94	36	42.86	
Winter	77	25.5	55	25.23	22	26.19	
Infant's sex							
Boy	152	50.33	112	51.38	40	47.62	0.647
Urinary cotinine levels							
At early pregnancy	1.73	±4.56	1.81	±5.11	1.55	±3.24	0.368
At late pregnancy	1.46	±4.17	1.5	±4.86	1.34	±2.52	0.442

Data are expressed as mean±standard deviation or n (%); Geometric mean and standard deviation was calculated for urinary cotinine levels.

*Tested by chi-square for category variable and t-test for continuous variable

Abbreviations: AD, atopic dermatitis; BMI, body mass index

2. 임신 초기와 말기 환경유해물질들의 농도 분포

본 연구에서 사용된 임신 초기와 말기 환경유해물질의 노출 농도 분포는 다음과 같다 (Table 7와 Supplementary table 2). 임신 초기 로그 변환된 납, 수은, 카드뮴, BPA, MEHHP, MEOHP, MnBP 농도의 산술 평균 값은 각각 0.24 ug/dL, 1.17 ug/L, 0.32 ug/L, -0.25 ug/g Cr, 2.44 ug/g Cr, 2.37 ug/g Cr, 3.57 ug/g Cr이었으며, NO₂, PM₁₀, PM_{2.5}의 평균 농도는 0.02 ppm, 56.20 ug/m³, 31.40 ug/m³ 이었다. 임신 말기 노출의 경우, 로그 변환된 납, 수은, 카드뮴, MEHHP, MEOHP, MnBP 농도의 평균 값은 0.24 ug/dL, 1.05 ug/L, 0.39 ug/L, 0.55 ug/g Cr, 2.83 ug/g Cr, 2.71 ug/g Cr, 3.82 ug/g Cr이었으며, NO₂, PM₁₀, PM_{2.5}의 평균 농도는 0.02 ppm, 51.31 ug/m³, 29.14 ug/m³ 이었다 (Supplementary table 2). 또한, 각 물질별로 임신 초기 노출과 말기 노출을 대응 표본 t-test를 통해 비교하였을 때, 수은, PM₁₀, PM_{2.5}은 임신 초기 노출에 비해 임신 말기 노출이 유의하게 감소하였으며, 카드뮴, BPA, MEHHP, MEOHP, MnBP 노출은 임신 초기 노출에 비해 임신 말기 노출이 유의하게 증가하였다 (Table 7).

환경유해물질 사이의 상관관계를 살펴보면, BPA와 프탈레이트 사이의 상관관계와 대기오염 물질 사이의 상관관계가 상대적으로 높은 것으로 나타났다 (Figure 4). 특히 같은 MEHP 대사체인 MEHHP와 MEOHP의 상관계수가 임신 초기와 말기 모두 0.9로 가장 높게 나타났으며, 미세먼지인 PM₁₀과 PM_{2.5}의 상관계수도 0.7로 높게 나타났다. 또한, 프탈레이트 대사체인 MEHHP와 대기 오염 물질인 NO₂의 상관관계도 0.5로 상대적으로 높게 나타났

다(Figure 5).

Table 7. Comparing between prenatal exposures at early pregnancy and at late pregnancy in present study

Pollutants	At early pregnancy		At late pregnancy		<i>P</i> *
	Mean	SD	Mean	SD	
ln Pb	0.24	0.39	0.24	0.39	0.814
ln Hg	1.17	0.44	1.05	0.44	<0.001
ln Cd	0.32	0.28	0.39	0.24	<0.001
ln BPA	-0.25	1.4	0.55	1.45	<0.001
ln MEHHP	2.44	0.87	2.83	0.91	<0.001
ln MEOHP	2.37	0.88	2.71	0.92	<0.001
ln MnBP	3.57	0.92	3.82	0.92	<0.001
NO ₂	0.02	0.01	0.02	0.01	0.047
PM ₁₀	56.2	11.3	51.31	9.94	<0.001
PM _{2.5}	31.4	7.97	29.14	7.71	<0.001

Data are expressed as arithmetic mean and standard deviation (95% confidence interval)

*Tested by paired sample t-test

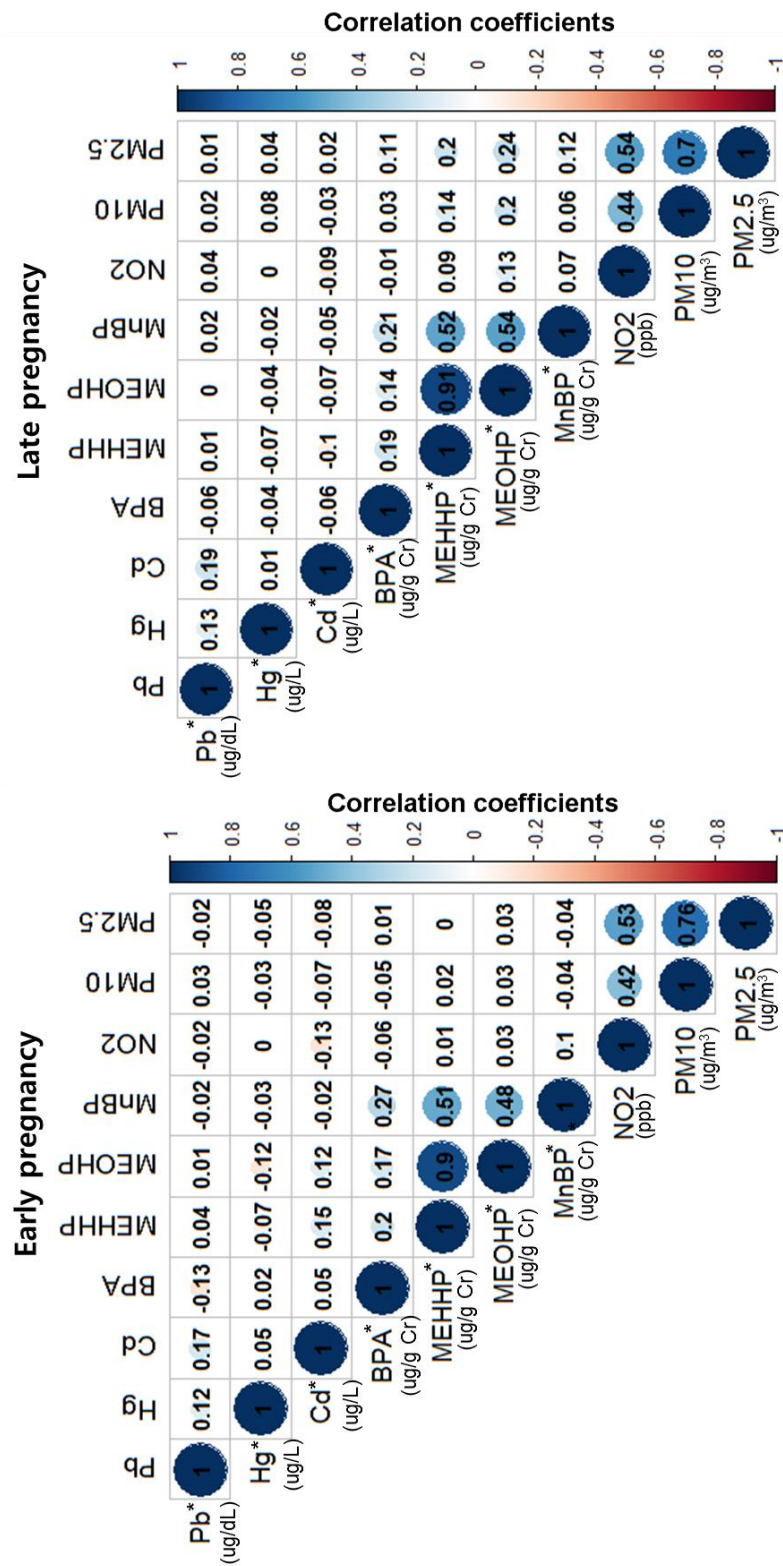


Figure 4. Spearman correlation coefficients between pollutants.

*The heavy metals, phthalates and bisphenol concentrations were log-transformed

B. 환경유해물질의 단일 노출과 아토피 피부염 관련성 분석

먼저 일반화 가법모형 (Generalized additive model, GAM) 을 이용하여 임신 초기와 말기 환경유해물질의 노출과 아토피 피부염 발생에서 비선형 관계를 확인하였다 (Supplementary figure 5 and 6). 임신 초기 노출의 경우 납, 수은, MEHHP, NO₂, PM₁₀, PM_{2.5}의 노출이 증가할수록 아토피 피부염의 발생 위험이 점차 증가하는 패턴을 보이는 것을 확인하였으며, 이 중 납과 MEHHP, PM₁₀, PM_{2.5} 노출이 아토피 피부염 발생과 비선형 관계를 나타내는 것을 확인하였다 (Supplementary figure 5). 임신 말기 노출의 경우 납, 수은, BPA, MEHHP, MEOHP, MnBP, NO₂, PM₁₀의 노출이 증가할수록 아토피 피부염의 발생 위험이 증가하는 패턴을 보였고, 이 중 납, 수은, NO₂, PM₁₀가 비선형 관계를 나타냈다 (Supplementary figure 6).

그림 5은 각각의 임신 중 환경유해물질의 단일 노출과 6개월 시기 아토피 피부염 발생과의 관련성을 다중 로지스틱 회귀분석을 이용하여 분석한 결과이다. 엄마의 교육 수준, 임신 전 BMI, 엄마의 아토피 피부염 질병력, 출산력, 출생 계절, 엄마의 요 중 코티닌 농도를 보정하였을 때, 임신 초기 노출과 아토피 피부염 발생 사이의 유의한 연관성은 나타나지 않았다. 그러나 임신 말기의 경우, 납, MEHPP, MEOHP, PM₁₀에 의한 아토피 피부염 발생의 오즈비는 각각 1.40, 1.58, 1.49, 1.63으로 6개월 시기 아토피 피부염 발생 위험을 통계적으로 유의하게 높이는 것으로 나타났다.

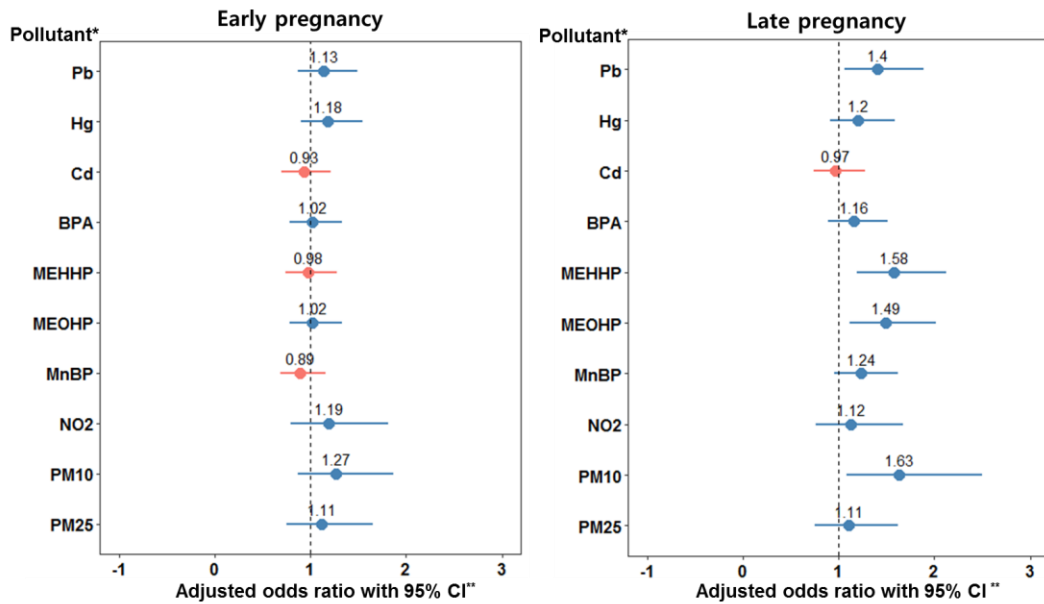


Figure 5. Association between prenatal exposures and atopic dermatitis in 6-month-infants based on multiple logistic regression.

*Each pollutant was used z-score of concentrations.

**Each model was adjusted for mother's education level, mother's pre-pregnancy BMI, parity, mother's atopic dermatitis, mother's urinary cotinine level, and season at birth.

C. 환경유해물질의 복합 노출과 아토피 피부염 관련성 분석

1. ENR을 이용한 중요한 환경유해물질의 선택 및 아토피 피부염과의 관련성

ENR을 적용하여 환경유해물질 중 아토피 피부염 발생에 영향을 미치는 중요한 환경유해물질을 선택하고, 각각의 독립적인 영향을 확인하였다. 먼저 엄마의 교육 수준, 임신 전 BMI, 엄마의 아토피 피부염 질병력, 출산력, 출생 계절, 엄마의 요 중 코티닌 농도를 보정하여 각각의 환경유해물질 세트 별로 아토피 피부염과의 관련성을 확인하였을 때, 임신 초기 중금속 물질에 노출에서는 3가지 중금속 노출이 모두 선택되었고, BPA와 프탈레이트 대사체에서는 BPA, MEOHP, MnBP가 선택되었으며, 대기 오염 물질에서는 PM₁₀이 선택되었다. 임신 말기 노출의 경우, 중금속 노출 중에는 납과 수은이 선택되었으며, BPA와 프탈레이트 노출에서는 MEHHP와 MEOHP가 선택되었으며, 대기오염물질에서는 PM₁₀이 선택되었다. 다음으로 10가지 물질을 모두 한번에 분석하였을 때는, 임신 초기 노출에서는 납, MnBP, PM₁₀이 선택되었고, 임신 말기 노출에서는 납, 수은, MEHHP, MEOHP, PM₁₀이 선택되었다(Supplementary table 3).

선택된 물질들의 아토피 피부염 발생에 대한 오즈비와 신뢰구간을 확인하기 위하여, 선택된 물질들을 이용하여 다중 로지스틱 회귀분석을 수행하였다(Table 8). 임신 초기 노출에서는 각각의 유해물질 세트의 분석과 모든 물질

을 이용한 분석에서 모두 유의한 결과가 나타나지 않았다. 그러나 임신 말기의 노출에서는 기존 보정 변수들과 함께 선택된 다른 환경유해물질들을 보정하였을 때, 납의 노출이 증가할수록 6개월 시기 아토피 피부염 발생 위험이 유의하게 증가하는 것으로 나타났으며(OR: 1.389, 95% CI: 1.037, 1.887), PM₁₀ 노출이 증가할수록 아토피 피부염 발생 위험이 유의하게 증가하였다(OR: 1.616, 95% CI: 1.068, 2.507).

Table 8. Multiple-exposure unpenalized logistic regression models for the selected exposures via ENR and atopic dermatitis in 6-month-infants

Pollutant	Heavy metal	BPA and phthalate	Air pollutant	All exposure
Early pregnancy				
Pb	1.148 (0.862,1.538)			1.112 (0.844,1.471)
Hg	1.168 (0.889,1.537)			1.163 (0.885,1.532)
Cd	0.890 (0.667,1.173)			—
BPA		1.046 (0.789,1.386)		—
MEHHP		—		—
MEOHP		1.151 (0.839,1.583)		—
MnBP		0.813 (0.591,1.117)		0.931 (0.709,1.228)
NO ₂			—	—
PM ₁₀			1.268 (0.869,1.864)	1.227 (0.882,1.844)
PM _{2.5}			—	—
Late pregnancy				
Pb	1.389 (1.047,1.869)			1.389 (1.037, 1.887)
Hg	0.884 (0.884,1.566)			1.251 (0.932, 1.684)
Cd	—			—
BPA		—		—
MEHHP		1.768 (0.939,3.412)		1.909 (0.978, 3.836)
MEOHP		0.879 (0.458,1.693)		0.853 (0.428, 1.705)
MnBP		—		—
NO ₂			1.627 (1.083,2.500)	—
PM ₁₀				1.616 (1.068, 2.507)
PM _{2.5}				—

Data are expressed as odds ratio (95% confidence interval)

The models were adjusted for mother's education level, mother's pre-pregnancy BMI, parity, mother's atopic dermatitis, mother's urinary cotinine level, and season at birth

2. PLS-DA를 이용한 환경유해물질의 복합 노출과 아토피 피부염

환경유해물질 세트와 전체 물질에 대한 환경유해물질들의 누적 효과와 6개월 시기 아토피 피부염 발생과의 연관성을 PLS-DA를 통해 분석한 결과는 다음과 같다. 누적 노출 점수를 산출하기 위해 사용된 첫번째 성분의 로딩 벡터를 살펴보면, 임신 초기 카드뮴, MnBP 노출과 임신 말기 NO₂ 노출이 다른 물질들과 반대 방향인 음의 로딩값으로 산출되었다(supplementary table 4). 로딩 벡터와 실제 유해물질의 노출 농도를 기반으로 산출된 누적 노출 점수와 6개월 시기 아토피 피부염 발생과의 연관성을 확인하기 위해 다중 로지스틱 회귀분석을 이용하여 분석한 결과(Table 9), 임신 말기 노출에서 중금속과 BPA와 프탈레이트 대사체의 누적 노출 증가에 따른 아토피 피부염 발생에 대한 오즈비가 각각 1.479 (95% CI: 1.111, 1.998)과 1.677 (95% CI: 1.238, 2.371)으로 유의하게 영향을 미치는 것으로 나타났다. 또한, 임신 말기 10가지 모든 노출의 누적 노출도 아토피 피부염의 발생 위험도 유의하게 증가시키는 것으로 나타났다(OR: 1.492, 95% CI: 1.209, 1.871).

Table 9. PLS-DA models for the prenatal exposures and atopic dermatitis in 6-month-infants

Chemical set	Pollutant	Odds Ratio (95% CI) ^a	
		Unadjusted model	Adjusted model ^b
Early pregnancy			
Heavy metal	Pb, Hg, Cd	1.260 (0.960,1.667)	1.271 (0.947,1.720)
BPA and phthalates	BPA, MEHHP, MEOHP, MnBP	1.160 (0.830, 1.625)	1.212 (0.848,1.740)
Air pollutant	NO2, PM10, PM2.5	1.192 (1.002,1.423)	1.185 (0.886,1.596)
All exposures	Pb, Hg, Cd, BPA, MEHHP, MEOHP, MnBP, NO2, PM10, PM2.5	1.262 (1.047,1.528)	1.324 (0.989,1.793)
Late pregnancy			
Heavy metal	Pb, Hg, Cd	1.249 (0.968, 1.623)	1.479 (1.111, 1.998)
BPA and phthalates	BPA, MEHHP, MEOHP, MnBP	1.218 (1.026, 1.457)	1.331 (1.105, 1.621)
Air pollutant	NO2, PM10, PM2.5	1.224 (0.805, 1.903)	1.169 (0.728, 1.907)
All exposures	Pb, Hg, Cd, BPA, MEHHP, MEOHP, MnBP, NO2, PM10, PM2.5	1.311 (1.083, 1.604)	1.492 (1.209, 1.871)

Abbreviations: PLS-DA, partial least square-discriminant analysis; CI, confidence interval;

^a The estimated odds ratio and 95% CI for an increase in the score of each component with the 1-unit

^b The models were adjusted for mother's education level, mother's pre-pregnancy BMI, parity, mother's atopic dermatitis, mother's urinary cotinine level, and season at birth.

3. BKMR을 이용한 환경유해물질의 복합 노출과 아토피 피부염

Table 10는 모든 물질을 이용하여 BKMR 분석을 통해 산출된 각 물질의 PIP이며 이는 물질의 중요도로 해석할 수 있다. 중금속(납, 수은, 카드뮴), BPA와 프탈레이트(BAP, MEHHP, MEOHP, MnBP), 대기오염물질(NO_2 , PM_{10} , $\text{PM}_{2.5}$)을 그룹으로 설정하였을 때, 임신 초기 노출에서는 중금속, 대기오염물질, BPA와 프탈레이트 그룹 순으로 PIP가 높았다. 중금속 내에서는 납의 PIP가 가장 높았으며 BPA와 프탈레이트 내에서는 MEHHP가, 대기오염물질 내에서는 PM_{10} 이 가장 높았다. 임신 말기 노출에서는 BPA와 프탈레이트, 중금속, 대기오염물질 그룹 순으로 PIP가 높았으며, 중금속 내에서는 납, BPA와 프탈레이트 내에서는 MEHHP, 대기오염물질 내에서는 PM_{10} 의 PIP가 가장 높게 나타났다.

Table 10. Posterior inclusion probabilities (PIP) for exposures in BKMR^a

Exposure	Early pregnancy		Late pregnancy	
	Group PIP	Conditional PIP	Group PIP	Conditional PIP
Pb	0.52	0.46	0.85	0.98
Hg	0.52	0.37	0.85	0.01
Cd	0.52	0.15	0.85	0
BPA	0.25	0.19	0.97	0.01
MEHHP	0.25	0.24	0.97	0.80
MEOHP	0.25	0.13	0.97	0.17
MnBP	0.25	0.41	0.97	0
NO_2	0.36	0.15	0.44	0.22
PM_{10}	0.36	0.53	0.44	0.55
$\text{PM}_{2.5}$	0.36	0.31	0.44	0.22

^aThe models were adjusted for mother's education level, mother's pre-pregnancy BMI, parity, mother's atopic dermatitis, mother's urinary cotinine level, and season at birth.

각 환경유해물질과 아토피 피부염 발생 사이의 비선형 관계를 확인하기 위하여 물질의 노출-반응 함수를 살펴보면, 임신 초기 노출들은 선형에 가까운 연관성을 보였다. 임신 말기 노출들에서는 납, MEHHP, PM₁₀ 노출이 아토피 피부염 발생 위험을 증가시키는 것으로 나타났으며 이 중 납 노출이 역 U 패턴을 보였다(Supplementary figure 7 and 8). 또한 환경유해물질 사이의 교호 작용 효과를 확인해보았을 때, 중금속, BPA와 프탈레이트, 대기오염물질 내에서의 교호 작용 효과뿐만 아니라 각 물질 세트 간의 교호 작용 효과도 존재하는 것으로 나타났다(Supplementary figure 9 and 10).

이러한 비선형 관계와 물질 간 교호 작용을 고려하여 전체적인 복합 노출의 영향을 평가하였을 때, 임신 초기의 복합 노출은 중앙값을 기준으로 낮은 노출 수준에서 높은 노출 수준으로 올라감에 따라 6개월 시기 아토피 피부염의 발생 위험이 증가하는 경향이 있지만 유의하게 나타나지는 않았다(Figure 7). 반면 임신 말기 노출의 경우, 각각 BPA와 프탈레이트 세트와 대기오염물질 세트에서의 복합 노출이 중앙값을 기준으로 낮은 노출 수준에서 높은 노출 수준으로 올라감에 따라 6개월 시기의 아토피 피부염 발생 위험이 유의하게 증가하는 것으로 나타났다. 임신 말기 전체 물질의 복합 노출의 영향을 살펴보았을 때도, 노출이 증가할수록 6개월 시기의 아토피 피부염 발생 위험이 유의하게 증가하는 것으로 나타났다(Figure 6).

출생아의 성별에 따라 층화 분석을 하였을 때, 남아에서는 임신 초기와 말기 모두 환경유해물질에 복합 노출이 낮은 수준에서 높은 노출 수준으로 올라감에 따라 6개월 시기의 아토피 피부염 발생 위험이 의하게 증가하는 것으로 나타났으며, 여아에서는 임신 말기에서만 환경유해물질에 복합 노출과 아토피

피부염 발생 간의 유의한 연관성을 보였다 (Figure 7).

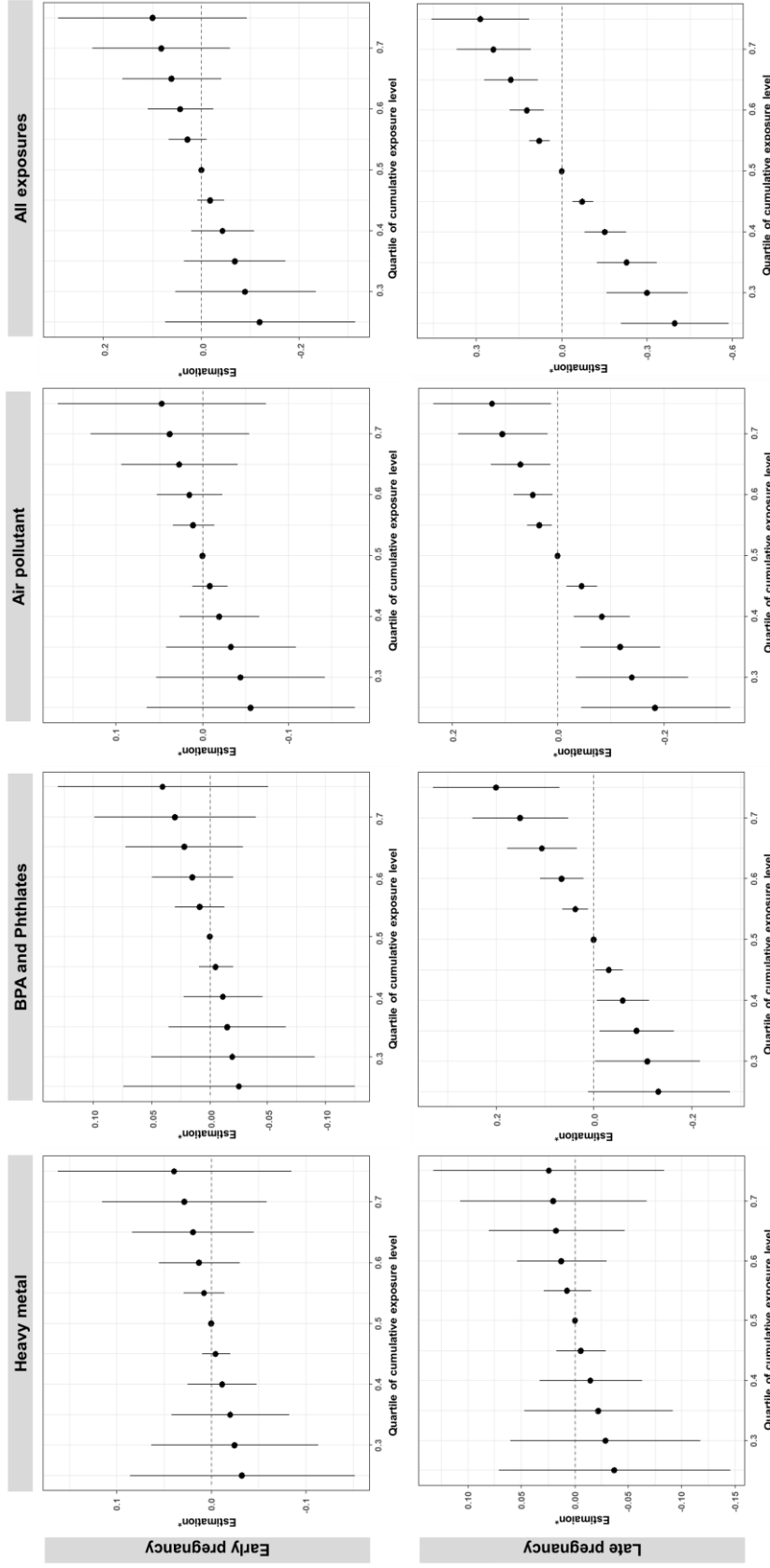


Figure 6. Overall effect of prenatal exposures for atopic dermatitis in 6-month-infants.

*The estimated effect and 95% confidence interval were shown by black circle and lines, respectively; The models were adjusted for mother's education level, mother's pre-pregnancy BMI, parity, mother's atopic dermatitis, mother's urinary cotinine level, and season at birth

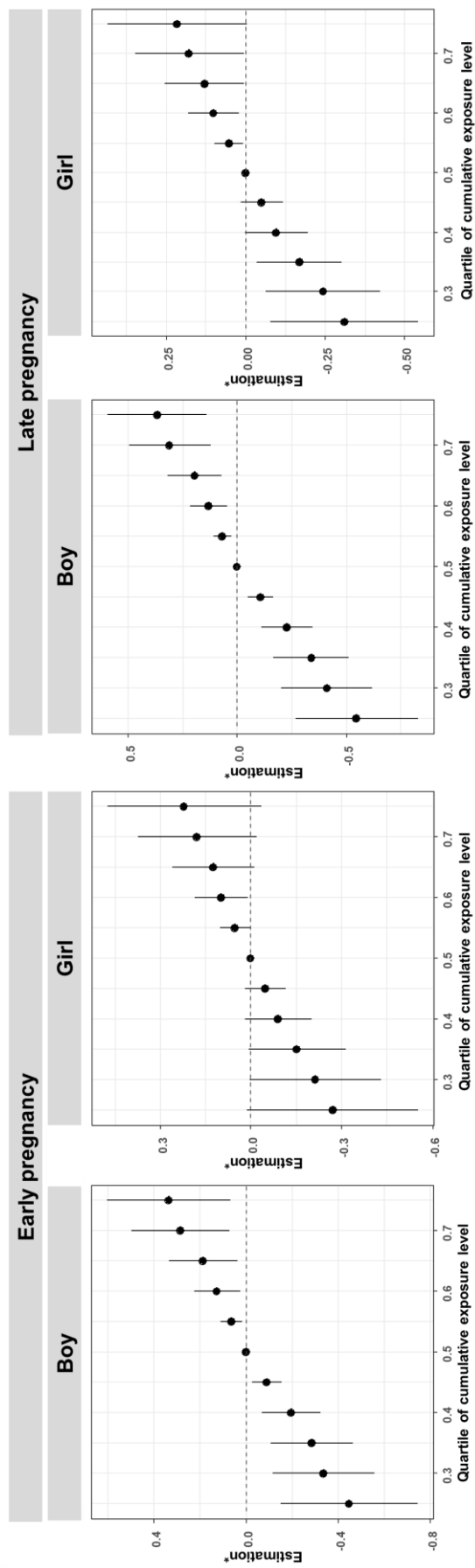


Figure 7. Overall effect of all exposures for atopic dermatitis in 6-month infants according to infant's sex

*The estimated effect and 95% confidence interval were shown by black circle and lines, respectively; The models were adjusted for mother's education level, mother's pre-pregnancy BMI, parity, mother's atopic dermatitis, mother's urinary cotinine level, and season at birth

V. 고찰

A. 환경유해물질 노출 농도에 대한 고찰

본 연구 대상자인 임신부의 혈 중 납, 수은, 카드뮴의 기하평균 농도는 임신 초기 각 $1.27 \mu\text{g/dL}$, $3.23 \mu\text{g/L}$, $1.37 \mu\text{g/L}$ 이며, 임신 말기는 각 $1.27 \mu\text{g/dL}$, $2.87 \mu\text{g/L}$, $1.48 \mu\text{g/L}$ 로 나타났다. 환경부에서 수행한 제 2기 국민환경보건 기초조사(2012~2014년)의 성인 여성 대상자의 혈 중 납과 수은의 농도 $1.66 \mu\text{g/dL}$, $2.63 \mu\text{g/L}$ 와 비교하여 본 연구대상자의 납 노출 농도는 낮은 것으로 나타났으며 수은 노출 농도는 높은 것으로 나타났다[127]. 국외 노출과 비교하였을 때, 미국 성인 여성의 혈 중 납, 수은, 카드뮴의 노출 농도 $0.96 \mu\text{g/dL}$, $0.84 \mu\text{g/L}$, $0.32 \mu\text{g/L}$ (NHANES, 2009–2010)[128]와 캐나다 여성(20~39세)의 노출 농도 $0.85 \mu\text{g/dL}$, $0.66 \mu\text{g/L}$, $0.33 \mu\text{g/L}$ (제2차 CHMS, 2009–2011)[129]와 비교해서 2배 이상 높은 것으로 나타났다.

임신부의 크레아티닌 보정 후 요 중 BPA의 기하평균 농도는 임신 초기 $0.78 \mu\text{g/g Cr}$ 와 임신 말기 $1.73 \mu\text{g/g Cr}$ 로 제 2기 국민환경보건 기초조사의 성인 여성의 크레아티닌 보정 후 요 중 $1.77 \mu\text{g/g Cr}$ 보다 낮은 것으로 나타났다[127]. 국외 노출 수준과 비교하였을 때, NHANES 2009–2010 조사의 미국 성인 여성의 크레아티닌 보정 후 요 중 BPA 농도 $2.09 \mu\text{g/g Cr}$ 에 비하여 낮게 나타났으며[128], 캐나다 여성(20~39세)의 노출 농도 $1.20 \mu\text{g/g Cr}$ 에 비해서는 임신 초기 농도는 낮게 나타났으나 임신 말기 농도는 높게 나타났다

[129]. 또한, 임신부의 크레아티닌 보정 후 요 중 MEHHP, MEOHP, MnBP의 기하평균 농도는 임신 초기 각 11.50 $\mu\text{g/g Cr}$, 10.66 $\mu\text{g/g Cr}$, 35.36 $\mu\text{g/g Cr}$ 이며, 임신 말기는 각 16.90 $\mu\text{g/g Cr}$, 15.05 $\mu\text{g/g Cr}$, 45.66 $\mu\text{g/g Cr}$ 으로 나타났다. 제 2기 국민환경보건 기초조사의 성인 여성의 크레아티닌 보정 후 요 중 28.60 $\mu\text{g/g Cr}$, 20.50 $\mu\text{g/g Cr}$, 38.90 $\mu\text{g/g Cr}$ 에 비하여 본 연구대상자의 임신 초기와 말기 노출 모두 MEHHP와 MEOHP 농도는 낮았고, MnBP 농도는 임신 초기 노출은 낮았지만 임신 말기 노출은 높은 것으로 나타났다[127]. 국외 노출 수준과 비교하였을 때 미국 NHANES 2009–2010 조사의 미국 성인 여성의 요 중 MEHHP, MEOHP, MnBP의 노출 농도 13.30 $\mu\text{g/g Cr}$, 8.55 $\mu\text{g/g Cr}$, 17.80 $\mu\text{g/g Cr}$. [128].와 캐나다 제 2차 CHMS 조사의 여성(20~39세)의 노출 농도 9.60 $\mu\text{g/g Cr}$, 5.90 $\mu\text{g/g Cr}$, 17.0 $\mu\text{g/g Cr}$ 과 비교하여 본 연구 대상자의 MEOHP와 MnBP 노출 농도가 더 높은 것으로 나타났다[129].

우리나라 가임기 여성의 중금속 및 프탈레이트 노출 농도가 주요 선진국보다 여전히 높은 수준이므로 노출 수준을 줄이기 위한 노력이 지속되어야 한다.

대기오염 노출의 경우, 본 연구 대상자의 거주지에 따라 추정된 NO_2 의 평균 노출 농도는 임신 초기와 말기 0.02 ppm이며, PM_{10} 와 $\text{PM}_{2.5}$ 의 평균 노출 농도는 각각 임신 초기 56.20 $\mu\text{g/m}^3$, 31.40 $\mu\text{g/m}^3$ 와 임신 말기 51.31 $\mu\text{g/m}^3$, 29.14 $\mu\text{g/m}^3$ 로 나타났다. 2010년 기준 우리나라 NO_2 노출 평균은 0.025 ppm으로 미국 0.04 ppm[130]에 비해서는 낮지만 호주 0.011 ppm, 독일 0.010 ppm 등 주요 선진국에 비해서는 높은 수준으로 나타났다[131]. WHO 통계에 따르면 2010년 기준 우리나라 PM_{10} 노출 평균은 51 $\mu\text{g/m}^3$ 이었으며, $\text{PM}_{2.5}$ 노

출 평균은 $23 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 였다[132]. 이는 조사 대상인 총 91개 국가 중 PM_{10} 노출은 33위, $\text{PM}_{2.5}$ 노출은 40위로 높은 수준이었으며, 호주, 미국, 일본, 독일 등 주요 선진국보다 여전히 높은 수준으로 조사 되었다[132]. 대기 오염 노출은 2005년 발표한 WHO의 대기 질 지침에 따르면 대기오염노출에 연간 평균치 권고 기준으로 NO_2 는 0.020 ppm, PM_{10} 는 $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$, $\text{PM}_{2.5}$ 는 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 를 권고하고 있어 국내의 대기 질 수준의 개선이 지속해서 진행되어야 함을 시사한다.

B. 환경유해물질의 복합 노출과 아토피 피부염 관련성에 대한 고찰

1. 주요 연구 결과 요약

본 연구에서는 환경유해물질의 복합 노출과 6개월 시기 아토피 피부염과의 관련성을 확인하기 위해 혼합물 내의 개별 유해물질의 영향과 누적 노출의 영향을 살펴보았다. 먼저 ENR을 통해 아토피 피부염 발생에 영향을 미치는 중요한 유해물질을 선택하고 각각의 개별 효과를 확인하였을 때, 임신 초기 노출의 경우 납, 수은, MnBP, PM₁₀가 선택되었으나 유의한 연관성이 나타나지 않았다. 임신 말기 노출의 경우 납, 수은, MEHHP, MEOHP, PM₁₀이 선택되었고, 이 중 선택된 다른 노출들과 잠재적 혼동 변수를 보정하였을 때 납과 PM₁₀ 노출이 아토피 피부염 발생과 유의한 관련성을 나타냈다. PLS-DA를 통해 누적 노출의 영향을 확인하였을 때 임신 말기의 누적 노출 점수가 증가할수록 아토피 피부염 발생 위험을 유의하게 증가시키는 것으로 나타났다. 또한, BKMR 모형을 통해 비선형 관계와 교호 작용 효과를 모두 고려하여 유해물질들의 누적 영향을 확인하였을 때도 임신 말기의 누적 노출 수준이 증가할수록 아토피 피부염 발생 위험이 증가하는 것을 확인하였다. 출생아의 성별에 따라서는 남아는 임신 초기와 말기의 복합 노출 모두 아토피 피부염 발생과 유의한 연관성을 나타냈으나 여아는 임신 말기에서만 유의한 연관성을 나타냈다. 각 복합 노출의 연구 결과에 대한 고찰은 다음과 같다.

2. 혼합물 내 개별 노출과 아토피 피부염의 연관성에 대한 고찰

많은 유해물질 중 아토피 피부염 발생에 중요한 영향을 미치는 유해물질을 확인하는 것은 표적 중재 측면에서 중요한 의미를 갖는다[77]. 임신 초기 노출에서 ENR에 의하여 선택된 물질은 납, 수은, MnBP, PM₁₀이며, 임신 말기 선택된 물질은 납, 수은, MEHHP, MEOHP, PM₁₀으로 나타났다. 단일 물질 노출과 아토피 피부염 발생과의 연관성 결과와 비교해보면, 상대적으로 영향력이 큰 물질들이 선택된 것을 볼 수 있으며, 또한 BKMR 결과에서도 상대적으로 큰 PIP를 갖는 물질들임을 알 수 있다. 선택된 물질들을 보정했을 때의 개별 물질의 효과 크기는 단일 물질 모형에서의 효과 크기가 달라진 것을 확인할 수 있다. 특히 임신 말기의 단일 노출 분석 결과에서 아토피 피부염 발생을 유의하게 증가시키는 것으로 나타났던 납, MEHHP, MEOHP, PM₁₀ 노출 중 납과 PM₁₀ 노출은 선택된 다른 노출들을 공동유해인자로서 보정하였을 때 오즈비의 크기가 납은 1.4에서 1.389로, PM₁₀은 1.63에서 1.616으로 감소하기는 했으나 여전히 유의한 연관성을 나타내었다. 그러나 MEHHP 노출은 선택된 다른 노출들을 공동유해인자로서 보정하였을 때 오즈비는 1.58에서 1.909로 증가하였으나 경계성 유의수준에서 아토피 피부염과의 연관성을 보였으며, MEOHP 노출은 선택된 다른 노출들을 보정하였을 때 오즈비가 1.49에서 0.853으로 감소하였으며 통계적 유의성도 없어졌다. 이는 MEHHP와 MEOHP는 같은 MEHP의 대사체로써 두 물질의 상관 계수가 0.9로 높은 상관관계를 갖기 때문에 서로의 영향을 고려하여 각 물질의 독립적인 영향을 확인해보면, 즉, MEOHP 노출 농도를 보정하였을 때 MEHHP의 독립적인 영

향의 크기는 오히려 더 증가하게 되고, 반대로 MEHHP의 노출 농도를 보정하였을 때 MEOHP의 독립적인 영향의 크기는 감소하는 것으로 나타났다.

또한, 임신 초기 노출의 10가지 물질과 임신 말기 노출의 10가지 물질을 모두 포함하여 분석해 보았을 때, 임신 초기 수은, MnBP, PM₁₀ 노출과 임신 말기 납, 수은, MEHHP, MEOHP, PM₁₀ 노출이 최종 모형에 선택되었다. 이 중 선택된 다른 노출들을 보정하였 때 임신 말기 납과 PM₁₀의 노출에 의한 아토피 피부염 발생의 오즈비는 각각 1.365 (95% CI: 1.014, 1.862)와 1.552 (95% CI: 1.011, 2.433)으로 나타나 임신 초기 노출까지 보정하였을 때도 임신 말기 납과 PM₁₀의 노출은 여전히 아토피 피부염 발생을 유의하게 높이는 것을 확인하였다(Supplementary table 5).

3. 혼합물의 누적 노출과 아토피 피부염의 연관성에 대한 고찰

본 연구에서는 PLS-DA 방법을 통해 전체 물질의 누적 노출 점수를 산출하여 아토피 피부염과의 연관성을 살펴보았다. 누적 노출 점수는 PLS-DA를 통해 생성되는 로딩(loading) 벡터와 해당되는 유해물질들의 노출 농도의 곱의 전체 합으로 산출되므로, 로딩 벡터가 양의 값을 가질 때는 해당 유해물질에 노출이 증가할수록 누적 노출 점수가 올라간다고 할 수 있으며, 로딩 벡터가 음의 값을 가질 때는 반대로 해당 유해물질에 노출이 증가하면 누적 노출 점수는 낮아진다고 할 수 있다[119]. 본 연구에서 선택된 물질들의 누적 노출 산출에 이용된 로딩 벡터를 살펴보면, 임신 초기 중금속 세트의 카드뮴이 음의 로딩 값을 갖는 것을 제외하고는 모두 양의 로딩 값을 갖는 것을 확인할

수 있다. 로딩 벡터는 유해물질들 간의 상관관계 행렬과 아토피 피부염과의 연관성을 기반을 생성되나, 연관성을 반영할 때 잠재적 혼동변수를 보정하지 못한다[133]. 따라서 보정하지 않은 모형에서 아토피 피부염 발생과 음의 연관성을 보이는 임신 초기 카드뮴 노출이 음의 로딩 값을 갖는 것으로 판단된다. 또한, BPA와 프탈레이트 대사체는 단일 노출 결과에서도 나타났듯이 임신 초기 노출은 아토피 피부염 발생에 영향력이 거의 없으므로 PLS-DA의 로딩 값에서도 0에 가까운 값을 나타내어 임신 초기의 누적 노출 점수에 기여를 하지 않는 것으로 나타났다. 그러나 MEHHP와 MEOHP가 아토피 피부염 발생과 유의한 연관성을 보였던 임신 말기 노출의 경우, PLS-DA 결과에서도 상대적으로 큰 로딩 값을 가짐으로써 임신 말기 누적 노출 점수에 가장 큰 기여를 하였다.

결론적으로 선택된 물질들의 실제 노출 농도가 증가할수록 PLS-DA에 의해 생성된 각 물질의 로딩 값을 반영하여 누적 노출 점수가 증가하고, 누적 노출 점수가 증가할 수록 아토피 피부염의 위험이 유의하게 증가하는 것으로 해석할 수 있다. 단일 노출 결과와 비교하였을 때, 유의성이 나타나지 않았던 임신 초기 노출들은 이들의 복합 노출도 아토피 피부염 발생과 유의한 연관성을 보이지 않았으나, 임신 말기 노출은 10개 물질들의 상승 효과를 고려한 복합 노출도 아토피 피부염 발생에 유의한 영향을 미치는 것으로 나타났다.

역학 문헌뿐만 아니라 세포 배양과 동물 실험 연구 전반에 걸쳐 EDC의 비단조성 용량-반응(nonmonotonicity dose-response)이 관찰되고 있으며, 일부 전문가들은 호르몬처럼 행동하는 화학 물질들에 대해 비단조성을 기본적으로 가정해야 한다고 권고하였다[56, 134]. 본 연구의 중요한 접근법 중 하나

는 BKMR 적용을 통해 유해물질 노출과 아토피 피부염 발생 사이에 존재하는 비선형 연관성과 교호 작용의 효과를 반영하여 복합 노출의 영향을 평가하였다는 것이다. 이전에 논의한대로 EDCs 노출은 알레르기를 일으키는 면역 반응과의 비선형 연관성이 나타날 수 있다[135, 136]. 노출-반응 관계가 U자형 같이 비선형성을 나타낼 때 선형성을 가정하여 분석하면 잘못된 결과를 얻을 수 있으며, 이 문제는 상관관계가 높은 물질들의 복합 노출 분석에서 더 심각하게 나타날 수 있다[137, 138]. 또한, 비선형 연관성 뿐만 아니라 유해물질 사이의 교호작용 효과도 나타날 수 있는데[135], EDCs 사이의 상승 효과(synergistic effect)는 생물학적으로 타당하며[134, 139, 140] 금속 혼합물과 어린이 건강 영향 연구[141] 및 임신 중 유해물질의 노출과 출생아의 면역 발달 연구에서도 확인되었다[136]. 적대적(Antagonistic)이고 상승 효과(synergistic)가 있는 EDC 혼합물 영향은 또한 인간 세포주 (cell line) 및 독성학 연구들을 통해 관찰된 바 있다. 게다가, 비선형성과 상호 작용이 모두 존재할 경우, 이러한 특성 중 하나라도 잘못 지정했을 때 잘못된 결과가 나타날 수 있다[142]. 예를 들어 U자형 또는 역 U자형 패턴을 가지는 유해물질을 상호작용을 고려한 선형 회귀분석으로 분석한다면, 상호 작용이 실제로는 적대적임에도 결과는 시너지 효과를 나타내는 것으로 나타날 수 있으며 그 반대의 경우도 나타날 수 있다[137]. 또한, 비선형 관계만을 고려하고 상호작용을 고려하지 않으면 실제로는 물질간 오목한 노출-반응 관계가 평평하게 보이거나 블록하게 보이는 노출-반응 관계로 나타날 수 있으며, 그 반대의 경우도 나타날 수 있다[137].

본 연구 결과에서 특히 낮 노출이 낮은 농도에서는 아토피 피부염 발생의

위험이 증가하고 높은 농도에서는 위험이 감소하는 강한 역 U 패턴을 나타냈고, 이는 납 노출에 대한 신경 독성과 비신경독성 연구에서 일반적으로 나타나는 관계로 알려져 있다[143, 144]. 또한, 프탈레이트 대사체 MEHHP와 MEOHP의 교호 작용, 납과 미세먼지(PM)의 교호 작용, 납과 프탈레이트 대사체와의 교호 작용이 나타났다. 이전 연구에서도 DEHP와 환상 암모늄(ammonium sulfate) 입자와의 교호 작용 효과를 확인한 연구에서 입자가 기상으로부터 DEHP를 빠르게 흡수하여 배출원에서 더 많은 DEHP 양을 방출할 수 있게 하며, 대류 질량 전달 계수 자체를 향상시킨다고 보고하였다[145]. 또한 시험관 내 독성 연구 결과에 따르면, 미세먼지의 구성 물질인 중금속과 PAH 사이의 교호 작용이 존재하며, 교호 작용 효과가 DNA 반응(DNA 유도체 형성 및 분열)과 상관관계가 있다고 나타났다[146]. 본 연구에서 이러한 비선형 관계와 교호 작용 효과를 모두 고려하여 누적 효과를 평가하였을 때, 임신 초기의 복합 노출은 선형에 가까운 노출-반응 관계가 나타났지만 유의한 연관성이 나타나지 않았던 반면, 임신 말기 노출은 누적 노출 점수 증가에 따라 아토피 피부염 발생 위험을 유의하게 증가시키는 것으로 나타났다. 이는 임신 말기의 가장 중요한 노출 중 하나인 납이 중양값 이후에서 아토피 피부염 발생 위험을 감소시키는 패턴을 보이지만 MEHHP, PM₁₀ 등 다른 물질들은 중양값 이후에서도 노출 수준이 증가할수록 아토피 피부염 발생 위험을 증가시키므로 납의 영향을 상쇄시키는 것을 확인할 수 있다.

4. 선행 연구와 비교

임신 중 BPA 및 MEHP 대사체의 노출과 영유아의 아토피 피부염 발생에 대한 연구결과는 일관적이지 않다. 대만에서 161명의 임신부를 대상으로 진행된 연구에서는 임신 3분기에 측정된 MEHP 노출 농도를 4분위로 나누어 출생아의 2세 때 아토피 피부염 발생과의 연관성을 살펴보았을 때, MEHP은 1분위 노출에 비하여 2분위에서 4분위로 노출 농도가 증가할 때마다 보정된 오즈비가 각각 2.66, 4.16, 5.60으로 크게 증가하였으나 통계적으로 유의한 연관성이 나타나지는 않았다[103]. 또한 스페인의 출생 코호트 연구에서도 임신 중 노출된 BPA 농도와 4가지의 DEHP 대사체 (MEHHP, MEHP, MEOHP, MECPP) 농도의 합을 이용하여 4세 시기(N=176)까지의 아토피 피부염 발생과 연관성을 확인하였을 때, 위험을 증가시키는 경향을 보였지만 유의한 연관성이 나타나지 않았다[19]. 그러나 이전 연구들은 표본 크기가 크지 않아 충분한 통계적 검증력을 확보하지 못해 유의한 연관성을 관찰하기 어려웠을 것이다[103]. 임신 말기 노출의 연구대상자 302명을 대상으로 진행된 본 연구에서는 MEHP의 대사체인 MEHHP와 MEOHP의 개별 노출은 6개월 시기 아토피 피부염 발생과 유의한 연관성이 있는 것으로 나타났으며, BPA, MEHHP, MEOHP, MnBP의 누적 노출도 아토피 피부염 발생과 유의한 연관성이 있는 것으로 나타났다. 동물 실험에서는 태아 및 신생아 시기 DEHP 노출은 새끼 수컷 쥐에서 아토피 피부염과 같은 표현형을 유도하고 프로알레르기성 케모카인 에오탁신(proallergic chemokine eotaxin)의 발현을 상향 조절하는 것으로 나타났으며[147], 이는 본 연구 결과와도 일치하는 결과이다. 중

국에서 412명의 엄마-아이쌍을 대상을 임신 중 BPA 노출과 6개월 시기 아이의 습진 및 천명음을 포함하는 알레르기 질환 발생과의 유의한 연관성을 보고하였다[148]. 그러나 이 연구에서는 임신 중 한번의 BPA 측정 결과를 이용하였으며, 본 연구에서는 민감 시기를 확인하기 위하여 임신 초기와 말기에 반복 측정된 BPA 농도를 각각 이용하였을 때 임신 말기 BPA 노출을 포함하는 복합 노출이 6개월 시기 아토피 피부염 발생에 영향을 주는 것을 확인하였다.

최근 여러 연구들을 통해 임신 중 미세먼지 노출이 영유아의 아토피 피부염 발생에 영향을 주는 것으로 나타났다[26, 30, 107, 149]. 한국의 출생 코호트 참여자 중 659명의 엄마-아이쌍을 대상으로 임신 중 미세먼지 노출과 6개월 시기 아토피 피부염 발생과의 연관성을 확인하였을 때, 임신 초기 PM_{10} 평균 노출과 아토피 피부염 발생과 유의한 연관성(보정 오즈비: 1.219, 95% 신뢰구간: 1.023-1.452)을 보고하였다[30]. 또한, 뉴욕과 크라쿠프에서 진행된 연구에서는 임신 중 $PM_{2.5}$ 노출과 생후 1년까지의 습진 발생과의 유의한 연관성은 없었지만, 임신 중 $PM_{2.5}$ 와 간접 흡연과의 결합 효과(joint effect)가 습진 발생과 유의한 연관성이 나타났다[26]. 따라서 미세먼지 노출이 관련 있는 다른 노출과의 결합 효과를 평가하였을 때 유의한 연관성이 나타날 수 있음을 시사하며, 본 연구에서도 임신 초기 미세먼지 노출은 다른 물질들과 누적 노출로 평가했을 때 아토피 피부염과 유의한 연관성을 나타내었다. 크라쿠프에서 224명의 임신부를 대상으로 진행된 연구에서 임신 2분기의 납 노출과 출생아의 5세 시기 아토피 감작에 대한 위험비가 2.25 (95% 신뢰구간: 1.21-4.19)로 유의한 연관성을 나타냈다[34]. 이 연구 결과는 임신 말기 납

노출이 아토피 피부염 발생에 가장 영향을 크게 주는 물질로 나타난 본 연구의 결과를 지지해준다.

그러나 이전의 연구들은 대부분 임신 중 단일 노출과 아토피 피부염 발생과의 연관성을 보고하였다. 우리가 아는 한, 중금속, 프탈레이트, 대기 오염물질을 대상으로 혼합물 내에서의 개별 영향을 살펴보고 노출과 아토피 피부염 발생 사이의 비선형 관계 및 교호작용 효과를 고려한 누적 노출의 영향을 조사하며, 임신 초기와 말기 각각 측정된 노출 농도를 통해 민감 시기를 확인한 연구는 본 연구에서 처음으로 수행되었다. 임신 중 여러 물질에 복합 노출에 대한 소수의 연구도 프탈레이트 노출 혹은 일부 POPs 노출만을 대상으로 하였으며, 비선형 관계와 교호 작용을 고려하지 않고 분석한 결과를 보고하였다 [40-42, 150]. 이 중 두가지 연구에서는 임신 중 각 물질의 노출과 7세 시기 어린이의 습진 발생의 연관성을 평가할 때 해당 물질과 공동 노출 인자를 찾기 위해 BMA 방법론 적용하였고, 가장 관련 있는 3가지의 공동 노출인자들을 보정하였을 때 임신 중 노출과 어린이의 습진 발생과 유의한 연관성이 나타난 물질은 없었다 [40, 150]. 본 연구에서는 해당 물질에 가장 관련 있는 공동 노출을 선택하지는 않았지만, 중금속, BPA, 프탈레이트, 대기오염물질을 모두 포함하여 ENR 분석을 통해 아토피 피부염에 영향을 미치는 중요 물질을 선택하였고, 선택된 물질들을 공동 노출인자로 보정하였다. 본 연구에서는 임신 말기 수은, MEHHP, MEOHP, PM₁₀을 보정하였을 때 납의 노출과 납, 수은, MEHHP, MEOHP를 보정하였을 때 PM₁₀의 노출이 아토피 피부염 발생과 유의한 연관성을 나타내었다. 또한, 다른 두가지 연구에서는 임신 중 유해물질들의 차원 축소 방법론인 주성분 분석과 요인 분석을 적용하여 누적 노출을

평가하였다 [41, 42]. 그러나 주성분 분석과 요인 분석에 의해 산출된 점수는 물질들 간의 상관관계 행렬에만 기반하여 생성되므로 아토피 피부염 발생과의 연관성을 반영하지 못해 생물학적 기전을 설명하기 어렵다는 단점이 있다 [97]. 본 연구에서는 이러한 단점을 보완하기 위하여 물질들 간의 상관관계뿐만 아니라 아토피 피부염 발생과의 연관성을 고려하여 누적 노출의 영향을 평가하는 방법론을 적용하였다. 또한, 이전 연구들은 반영하지 못하였던 노출과 아토피 피부염 발생 사이의 비선형성 및 노출 간의 교호 작용 효과를 고려하여 누적 노출의 영향을 평가하였다는 점이 본 연구의 주요점이다.

C. 생물학적 기전에 대한 고찰

선행 연구에서 살펴보았듯이 역학 연구에서는 임신 중 환경유해물질에 노출과 태아의 출생 후 아토피 피부염 발생과의 연관성이 나타났으나[19, 26, 34, 40-42, 103, 107, 147-151], 임신 중 환경유해물질이 태아의 면역계 발달 및 아토피 피부염 발생에 영향을 미치는 기전은 아직 명확하지 않다[20].

임신 중 산모에게 노출된 환경유해물질은 태반을 통과하여 태아에게 직접적인 영향을 주거나 태반 지질 과산화 및 활성 산소종을 생성하는 산화 스트레스를 유발함으로써 태반 기능에 악영향을 미칠 수 있다고 보고되었다[160, 161]. 태반 기능의 효율성이 감소하면 태아에게 전달되는 산소와 영양분이 감소하게 되며, 특히 임신 말기의 태아의 영양 부족은 Th1과 Th2 작용의 균형을 미묘하게 바꿀 수 있는 면역 체계의 조직과 같이 빠르게 분열하는 조직에 중요한 영향을 미칠 수 있다[155]. 산모는 만성적으로 다양한 EDC 노출 물질들에 대해 저용량으로 노출되고 있으며, 동시에 노출된 다수의 EDCs는 특정 호르몬 수용체에 결합하는 등 공통적인 기전을 통해 작용할 수 있다[64, 67]. 따라서 임신 중 단 하나의 원인 물질이 출생아의 아토피 피부염 발생에 영향을 미치는 것보다는 관련성이 있는 다수의 노출들이 복합적으로 영향을 미칠 수 있다고 할 수 있다. 이전 독성학적 실험 연구들을 통해서도 제노에스트로젠에 속하는 각각의 물질들이 낮은 농도로 존재하더라도 이들의 조합이 건강 결과에 유의한 영향을 미칠 수 있다는 것이 밝혀졌다[36, 72, 162, 163]. 특히, 임신 중 개별화학물질들이 NOEL 이하의 농도로 존재하더라도 이들의

복합 노출 영향으로 인해 태아의 출생 전과 후 발달이 지연될 수 있다는 연구 결과는 본 연구의 결과를 뒷받침해 줄 수 있다[73, 164].

기존 동물 연구에서도 각각의 임신중 환경유해물질들에 노출이 면역 조절에 미치는 기전에 대해 많은 결과들이 보고되었다. 임신 중 BPA와 저분자 프탈레이트 노출은 출생 후 증가된 Th2 반응을 유도하여 Th1와 Th2 반응의 불균형을 초래할 수 있음을 확인하였으며[150, 152], 제대혈의 IgE 농도를 감소시킴으로써 면역 조절 장애가 발생할 수도 있음을 보고하였다[153, 154]. 또한, 임신 중 납 노출과 태아의 면역 발달에 대해 진행한 동물 실험에서도 임신 중 납 노출이 자손의 보조 T세포의 발달과 기능에 영향을 주어 Th1과 Th2 반응의 면역 균형을 변화시키는 것으로 나타났다[110]. 특히, 임신 초기 납에 노출된 자손은 대식 세포 기능을 변화시켰지만 Th1/Th2 균형의 변화는 없었던 반면, 임신 말기 납에 노출된 자손은 성인기까지 지속될 수 있는 Th2 쪽으로 치우친 면역 반응을 보였다[156, 157]. 마지막으로 임신 중 임신 중 미세먼지 노출이 제대혈과 청소년 시기 혈청 IgE 농도를 유의하게 높여 알레르기 질환 발생의 위험을 높이는 것으로 나타났다[149, 158]. 프랑스 출생 코호트 연구에서는 임신 중 PM₁₀ 노출은 알레르기 성 Th2 반응의 발달을 억제할 수 있어 알레르기 발달에 중요한 역할을 하는 조절 T 세포의 수치를 감소시켜 신생아의 알레르기 위험을 증가시킬 수 있음을 보고하였다[159].

본 연구에서 유해물질들의 누적 노출과 6개월 시기 아토피 피부염 발생과의 연관성을 출생아의 성별에 따라 층화 분석해보았을 때, 임신 초기는 남아에서만 유의한 연관성이 나타났으며 임신 말기는 남아와 여아에 모두 유의한 연관성이 나타났다. 아토피 피부염 발생에 있어서 성별 차이에 대한 기전은

아직 명확하게 밝혀진 바가 없지만, 오랫동안 알레르기 질환에서 중요한 역할을 해온 에스트로겐의 영향일 수 있다[165, 166]. 이전 동물 실험 연구에서 에스트로겐은 항산화 효소의 상향 조절을 통해 항산화 효과를 만들 수 있다는 연구 결과들이 보고 되었으며[167-170], 최근 폐경기 전 여성을 대상으로 한 연구에서도 폐경기 전과 후의 비교를 통해 에스트로겐의 항산화 효과를 확인하였다[171]. 따라서 에스트로겐의 항산화 특성이 환경유해물질 노출에 의한 영향을 완화시킬 수 있어 여아보다 남아에서 더 큰 위험이 나타날 수 있다. 이전 연구들에서도 임신 중 저 분자량 프탈레이트 노출이 남아에서만 출생 후 습진 발생에 유의한 영향이 나타났음을 보고하였다[101, 103, 172]. 그러나 에스트로겐은 T세포를 Th2 보조 세포로 분화시킴으로서 Th2 반응의 우세를 초래하여 알레르기 반응에 영향을 준다는 연구 결과도 보고되었다[165]. 따라서 성별 차이에 대한 정확한 기전을 설명하기 위하여 알레르기 질환에 대한 임신 중 환경유해물질 노출의 잠재적인 성별 차이에 대한 추가 조사가 필요하다.

D. 본 연구의 강점 및 제한점

본 연구의 제한점으로는 첫째, 출생아의 아토피 피부염 발생 여부를 부모의 설문 응답을 통해서만 확인하였기 때문에 자기 보고 편향(self-reporting bias)이 발생하여 부정확한 응답이 발생할 수 있다.

둘째, 3종류의 프탈레이트 대사 산물만이 이용되었다. 이 3종류의 대사 산물은 분석 가능성과 이전 연구 결과에 근거하여 선택되었다[173, 174]. 그럼에도 불구하고, 측정되지 않은 프탈레이트 대사 산물에 의한 잔여 혼란(residual confounding)이 일어날 수 있다. 따라서 보다 정확한 연관성을 확인하기 위해서는 더 많은 프탈레이트 대사 산물을 포함한 추가 연구가 필요하다.

셋째, 본 연구에서는 체내에서 공통적인 기전을 통해 건강 결과에 영향을 미칠 수 있는 중금속, BPA, 프탈레이트, 대기오염물질을 모두 포함한 복합 노출을 고려하였다. 그러나 중금속 노출은 몸 속에 장기간 남아 있는 반면 BPA 및 프탈레이트 노출은 반감기가 매우 짧다는 특징이 있으며[175], 대기 오염물질 노출은 모델링을 통해 분기별 평균 값으로 추정하였기 때문에 각 물질 세트 사이에 측정 오차가 발생할 수 있다. 따라서 본 연구에서는 모든 물질에 대한 분석을 수행하기 전 중금속, BPA 및 프탈레이트, 대기오염물질 세트에 따른 분석도 수행하였다.

마지막으로 대기오염 노출 농도 추정 시 거주지 주소를 기준으로 실외 오염 농도를 예측함으로써 실제 동선에 따른 개인 노출을 모두 반영할 수 없어 보다 정확한 개인 노출 수준을 산출하지 못하였다.

이러한 제한점에도 불구하고 본 연구의 장점은 우선 임신 초기부터 추적을 통해 관찰된 전향적 출생 코호트 연구로 개인의 특성이 잘 반영된 인구학적 자료를 포함하고 있다는 점이다. 또한, 생체 시료를 이용한 유해물질의 노출 농도 및 대기 오염 노출과 아토피 피부염 발생 여부에 대한 설문이 서로 독립적으로 이루어질 수 있었고 시기별 측정된 노출과 건강 영향 사이에 대한 시간적 선후 관계가 명확하다는 큰 강점을 가지고 있다. 또한, 임신 중 환경유해물질에 단일 노출과 출생아의 아토피 피부염과의 연관성 연구는 수행되어 왔지만, 다양한 환경유해물질에 복합 노출과 아토피 피부염 발생과의 연관성을 살펴본 연구는 거의 없다. 복합 노출의 영향을 조사한 기존 연구에서도 모두 프탈레이트 또는 POPs만을 대상으로 하였으나 본 연구에서는 중금속, 비스페놀, 프탈레이트, 대기오염물질을 모두 포함하여 분석하였다는 장점이 있다.

복합 노출의 영향을 평가하기 위하여 Braun et al. (2016)에서 제시한 3가지 이슈 -1)혼합물 내에서의 개별영향 평가; 2)혼합물의 누적 노출 영향 평가; 3)비선형성 및 교호작용효과 반영-를 기반으로 하여 최근 복합 노출 분야에서 주요 논의점으로 떠오르는 주제들을 모두 다루었다는 강점을 갖는다. 먼저 노출과 건강 영향과의 연관성에서 흔히 나타날 수 있는 비선형성을 무시하고 선형성만을 가정하여 분석한 타 연구들과 달리, 본 연구에서는 변수 선택과 개별영향 평가를 동시에 수행할 수 있는 ENR을 통해 공동유해인자를 보정한 상태에서 특정 유해물질의 독립적인 연관성을 살펴보았다. 다음으로 누적 노출평가를 위한 선행 연구에서 주로 사용했던 PCA와 FA의 방법론의 단점을 보완하기 위하여 노출 사이의 상관관계 행렬과 노출과 아토피 피부염과

의 연관성을 모두 고려할 수 있는 PLS-DA를 통해 누적 노출 점수를 산출하여 아토피 피부염과의 연관성을 살펴보았으며, BKMR을 통해 비선형성과 교호작용을 고려한 누적 노출의 영향도 평가하였다는 장점이 있다.

이렇듯 임신 중 중금속, 비스페놀, 프탈레이트, 대기오염물질에 노출의 대상으로 비선형성과 교호 작용을 고려하여 아토피 피부염 발생에 미치는 영향을 평가하고, 임신 중 노출 농도의 시기 별 반복 측정을 통해 아토피 피부염 발생에 대한 감수성 시기를 살펴본 연구는 본 연구가 최초일 것으로 생각하며, 중요한 유해물질을 선택하여 개별 노출뿐만 아니라 누적 노출까지 평가했다는 점에서 학문적 의의가 크다고 할 수 있다.

E. 공중 보건학적 의의

본 연구는 임신 중 환경유해물질에 단일 노출뿐만 아니라 복합 노출이 출생아의 아토피 피부염 발생에 영향을 미칠 수 있다는 것을 보여주고 있다. 이 결과는 산모에게 노출된 환경유해물질이 태아의 면역 체계 발달에 영향을 줄 수 있다는 점에서 의미하는 바가 크다고 할 수 있다. 즉, 환경유해물질에 노출이 태아의 면역 체계 발달에 영향을 주어 출생 후 아토피 피부염 발생 위험을 더 나아가 영유아의 아토피 피부염은 천식, 알레르기 비염으로 이어지는 알레르기 행진의 첫 단계이며 영유아의 정신적, 신체적 발달에 영향을 줄 수 있어 예방이 중요한 질병이라는 점에서 그 중요성을 더하고 있다. 또한, 임신 말기 중금속, 비스페놀, 프탈레이트, 대기오염물질 노출이 서로 상승 작용을 하여 함께 작용할 수 있음을 확인하였고 이는 물질이 관측 가능한 수준 이하의 농도로 존재하더라도 건강 결과에 유의한 영향을 미칠 수 있음을 보여주었기에 중요한 의미가 있으며, 시기별 감수성까지 확인하였기에 상당한 공중보건학적 의의가 있다고 사료된다. 영유아의 아토피 피부염 예방을 위해서 임신 중, 특히 임신 말기의 환경유해물질에 노출을 감소시키기 위한 국가적 전략이 필요하다고 생각되며, 본 연구 결과는 향후 임신 중 복합 환경유해물질 노출에 대한 가이드라인의 기초자료가 될 것으로 생각한다.

VI. 결론

본 연구는 임신 중 복합 환경유해물질 노출이 생후 6개월 시기의 아토피 피부염 발생에 미치는 영향을 평가하였으며, 그 결과는 다음과 같다.

첫째, 임신 중 환경유해물질에 단일 노출의 영향을 살펴보았을 때, 임신 말기 납, MEHHP, MEOHP, PM₁₀이 6개월 시기 아토피 피부염 발생과 유의한 연관성을 나타냈다.

둘째, ENR을 통해 혼합물 내 개별노출물질의 영향을 평가하였을 때 임신 말기 수은, MEHHP, MEOHP, PM₁₀을 공동유해인자로 보정하였을 때 납 노출과 납, 수은, MEHHP, MEOHP를 보정하였을 때 PM₁₀ 노출이 6개월 시기 아토피 피부염 발생과 유의한 연관성을 나타냈다.

셋째, PLS-DA를 통해 환경유해물질의 누적 노출 점수를 산출하였을 때, 임신 말기 누적 노출 점수와 6개월 시기 아토피 피부염 발생과 유의한 연관성이 나타났다.

넷째, BKMR를 통해 비선형성과 교호 작용을 고려하여 환경유해물질에 복합 노출과 6개월 시기 아토피 피부염과의 연관성을 살펴보았을 때, 임신 말기의 복합 노출과 아토피 피부염이 유의한 용량-반응 관계를 나타냈다.

이와 같은 연구 결과는 임신 중 환경유해물질들에 복합적으로 노출될 경우 각각의 물질들이 함께 작용하여 영유아의 아토피 피부염 발생 위험을 유의하게 증가시킬 수 있음을 시사하며, 특히 임신 말기가 환경유해물질의 복합 노출에 감수성이 큰 시기일 가능성을 시사하고 있다. 따라서 추후 역학 연구에서 서로 상관되어 있는 환경유해물질의 노출 평가 시 단일 노출 접근법과 함께 복합 노출 접근법을 고려하는 것이 필요하며, 공중 보건학적으로는 임신 중, 특히 임신 말기의 환경유해물질에 노출을 감소시키기 위한 국가적 전략이 필요하다.

참 고 문 헌

1. Leung, D.Y. and T. Bieber, *Atopic dermatitis*. Lancet, 2003. **361**(9352): p. 151–60.
2. Shaw, T.E., et al., *Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health*. J Invest Dermatol, 2011. **131**(1): p. 67–73.
3. Eichenfield, L.F., et al., *Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis*. J Am Acad Dermatol, 2014. **70**(2): p. 338–51.
4. Kay, J., et al., *The prevalence of childhood atopic eczema in a general population*. J Am Acad Dermatol, 1994. **30**(1): p. 35–9.
5. Schneider, L., et al., *Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012*. J Allergy Clin Immunol, 2013. **131**(2): p. 295–9 e1–27.
6. Kim, B.K., et al., *Allergies are still on the rise? A 6-year nationwide population-based study in Korea*. Allergol Int, 2016. **65**(2): p. 186–191.
7. Murray, C.J., et al., *Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. Lancet, 2012. **380**(9859): p. 2197–223.
8. Pyun, B.Y., *Current research status of pediatric atopic dermatitis in Korea*. Allergy, Asthma & Respiratory Disease, 2018. **6**(Suppl 1): p. S40–S43.
9. Ricci, G., et al., *Long-term follow-up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases*. J Am Acad Dermatol, 2006. **55**(5): p. 765–71.
10. Silverberg, J.I., *Public Health Burden and Epidemiology of Atopic Dermatitis*. Dermatol Clin, 2017. **35**(3): p. 283–289.
11. Williams, H.C., *Epidemiology of atopic dermatitis*. Clinical and experimental dermatology, 2000. **25**(7): p. 522–529.

12. Williams, H., et al., *Is eczema really on the increase worldwide?* Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2008. **121**(4): p. 947–954. e15.
13. Strachan, D.P., *Hay fever, hygiene, and household size.* BMJ, 1989. **299**(6710): p. 1259–60.
14. Akdis, C.A., et al., *Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report.* J Allergy Clin Immunol, 2006. **118**(1): p. 152–69.
15. McFadden, J., et al., *Does hapten exposure predispose to atopic disease? The hapten–atopy hypothesis.* Trends in immunology, 2009. **30**(2): p. 67–74.
16. McFadden, J., et al., *The Hapten-Atopy hypothesis II: the ‘cutaneous hapten paradox’.* Clinical & Experimental Allergy, 2011. **41**(3): p. 327–337.
17. McFadden, J., et al., *The hapten–atopy hypothesis III: the potential role of airborne chemicals.* British Journal of Dermatology, 2014. **170**(1): p. 45–51.
18. Kim, K., *Influences of Environmental Chemicals on Atopic Dermatitis.* Toxicol Res, 2015. **31**(2): p. 89–96.
19. Gascon, M., et al., *Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and childhood respiratory tract infections and allergy.* J Allergy Clin Immunol, 2015. **135**(2): p. 370–8.
20. Rychlik, K.A. and F.C.M. Sille, *Environmental exposures during pregnancy: Mechanistic effects on immunity.* Birth Defects Res, 2019. **111**(4): p. 178–196.
21. Hinz, D., et al., *Cord blood T regs with stable FOXP3 expression are influenced by prenatal environment and associated with atopic dermatitis*

- at the age of one year.* Allergy, 2012. **67**(3): p. 380–389.
22. Tanaka, K., et al., *Pre- and Postnatal Smoking Exposure and Risk of Atopic Eczema in Young Japanese Children: A Prospective Prebirth Cohort Study.* Nicotine & Tobacco Research, 2016. **19**(7): p. 804–809.
 23. Herberth, G., et al., *Maternal and cord blood miR-223 expression associates with prenatal tobacco smoke exposure and low regulatory T-cell numbers.* J Allergy Clin Immunol, 2014. **133**(2): p. 543–50.
 24. Wang, I.J., et al., *Prenatal smoke exposure, DNA methylation, and childhood atopic dermatitis.* Clin Exp Allergy, 2013. **43**(5): p. 535–43.
 25. Wang, I.J., et al., *GSTM1, GSTP1, prenatal smoke exposure, and atopic dermatitis.* Ann Allergy Asthma Immunol, 2010. **105**(2): p. 124–9.
 26. Jedrychowski, W., et al., *Effects of prenatal and perinatal exposure to fine air pollutants and maternal fish consumption on the occurrence of infantile eczema.* International archives of allergy and immunology, 2011. **155**(3): p. 275–281.
 27. Ahn, K., *The role of air pollutants in atopic dermatitis.* Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2014. **134**(5): p. 993–999.
 28. Lu, C., et al., *Preconceptional and perinatal exposure to traffic-related air pollution and eczema in preschool children.* Journal of dermatological science, 2017. **85**(2): p. 85–95.
 29. Deng, Q., et al., *Preconceptional, prenatal and postnatal exposure to outdoor and indoor environmental factors on allergic diseases/symptoms in preschool children.* Chemosphere, 2016. **152**: p. 459–467.
 30. Lee, J.-Y., et al., *Preventive effect of residential green space on infantile atopic dermatitis associated with prenatal air pollution exposure.* International journal of environmental research and public health, 2018. **15**(1): p. 102.
 31. Kim, J.H., et al., *Association between prenatal exposure to cadmium and*

- atopic dermatitis in infancy*. Journal of Korean medical science, 2013. **28**(4): p. 516–521.
32. Grandjean, P., et al., *Allergy and sensitization during childhood associated with prenatal and lactational exposure to marine pollutants*. Environmental health perspectives, 2010. **118**(10): p. 1429–1433.
33. Kim, J., et al., *The effect of prenatal exposure to heavy metals on atopic dermatitis: a population-based, prospective birth cohort study (COCOA)*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2016. **137**(2): p. AB147.
34. Jedrychowski, W., et al., *Intrauterine exposure to lead may enhance sensitization to common inhalant allergens in early childhood: a prospective prebirth cohort study*. Environmental research, 2011. **111**(1): p. 119–124.
35. Crinnion, W.J. and J.E. Pizzorno, *Clinical Environmental Medicine—E-BOOK: Identification and Natural Treatment of Diseases Caused by Common Pollutants*. 2018: Elsevier Health Sciences.
36. Rajapakse, N., E. Silva, and A. Kortenkamp, *Combining xenoestrogens at levels below individual no-observed-effect concentrations dramatically enhances steroid hormone action*. Environ Health Perspect, 2002. **110**(9): p. 917–21.
37. Birnbaum, L.S., *NIEHS's new strategic plan*. Environ Health Perspect, 2012. **120**(8): p. a298.
38. Taylor, K.W., et al., *Statistical approaches for assessing health effects of environmental chemical mixtures in epidemiology: lessons from an innovative workshop*. Environmental health perspectives, 2016. **124**(12): p. A227–A229.
39. Sun, Z., et al., *Statistical strategies for constructing health risk models with multiple pollutants and their interactions: possible choices and comparisons*. Environ Health, 2013. **12**(1): p. 85.

40. Berger, K., et al., *Prenatal high molecular weight phthalates and bisphenol A, and childhood respiratory and allergic outcomes*. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019. **30**(1): p. 36–46.
41. Smit, L.A., et al., *Prenatal exposure to environmental chemical contaminants and asthma and eczema in school-age children*. *Allergy*, 2015. **70**(6): p. 653–60.
42. Ochiai, S., et al., *A pilot study for foetal exposure to multiple persistent organic pollutants and the development of infant atopic dermatitis in modern Japanese society*. *Chemosphere*, 2014. **94**: p. 48–52.
43. Romagnani, S., *Regulation of the development of type 2 T-helper cells in allergy*. *Curr Opin Immunol*, 1994. **6**(6): p. 838–46.
44. Romagnani, S., *Immunologic influences on allergy and the TH1/TH2 balance*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2004. **113**(3): p. 395–400.
45. Akdis, C.A., et al., *Regulation of allergic inflammation by skin-homing T cells in allergic eczema*. *Int Arch Allergy Immunol*, 1999. **118**(2–4): p. 140–4.
46. Peterson, J.D., et al., *Glutathione levels in antigen-presenting cells modulate Th1 versus Th2 response patterns*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998. **95**(6): p. 3071–6.
47. Fraternal, A., et al., *Modulation of Th1/Th2 immune responses to HIV-1 Tat by new pro-GSH molecules*. *Vaccine*, 2011. **29**(40): p. 6823–9.
48. Kato, T., et al., *Endocrine disruptors that deplete glutathione levels in APC promote Th2 polarization in mice leading to the exacerbation of airway inflammation*. *European journal of immunology*, 2006. **36**(5): p. 1199–1209.
49. Landreth, K., *Critical windows in development of the rodent immune system*. *Human & experimental toxicology*, 2002. **21**(9–10): p. 493–498.

50. West, L., *Defining critical windows in the development of the human immune system*. Human & experimental toxicology, 2002. **21**(9–10): p. 499–505.
51. Benoist, C. and D. Mathis, *Treg cells, life history, and diversity*. Cold Spring Harbor perspectives in biology, 2012. **4**(9): p. a007021.
52. Bozzano, F., F. Marras, and A. De Maria, *Natural Killer Cell Development and Maturation Revisited: Possible Implications of a Novel Distinct Lin–CD34+ DNAM–1brightCXCR4+ Cell Progenitor*. Frontiers in immunology, 2017. **8**: p. 268.
53. Barker, D.J., *The origins of the developmental origins theory*. Journal of internal medicine, 2007. **261**(5): p. 412–417.
54. <1.The association of maternal food intake and blood lead levels in pregnant and their newborns.pdf>.
55. Dietert, R.R., *Developmental immunotoxicology (DIT): windows of vulnerability, immune dysfunction and safety assessment*. Journal of immunotoxicology, 2008. **5**(4): p. 401–412.
56. Meeker, J.D., *Exposure to environmental endocrine disruptors and child development*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2012. **166**(6): p. E1–7.
57. Takeda, K., N. Tsukue, and S. Yoshida, *Endocrine–disrupting activity of chemicals in diesel exhaust and diesel exhaust particles*. Environ Sci, 2004. **11**(1): p. 33–45.
58. Okamura, K., et al., *Antiandrogenic activity of extracts of diesel exhaust particles emitted from diesel–engine truck under different engine loads and speeds*. Toxicology, 2004. **195**(2–3): p. 243–54.
59. Carré, J., et al., *Does air pollution play a role in infertility?: a systematic review*. Environmental Health, 2017. **16**(1): p. 82.
60. Rakkestad, K.E., et al., *Phthalate levels in Norwegian indoor air related to particle size fraction*. Journal of environmental monitoring, 2007. **9**(12): p.

1419–1425.

61. Tan, S.W., J.C. Meiller, and K.R. Mahaffey, *The endocrine effects of mercury in humans and wildlife*. Critical reviews in toxicology, 2009. **39**(3): p. 228–269.
62. Gundacker, C. and M. Hengstschlager, *The role of the placenta in fetal exposure to heavy metals*. Wien Med Wochenschr, 2012. **162**(9–10): p. 201–6.
63. Lee, D.H., *Evidence of the Possible Harm of Endocrine-Disrupting Chemicals in Humans: Ongoing Debates and Key Issues*. Endocrinol Metab (Seoul), 2018. **33**(1): p. 44–52.
64. Darbre, P.D., *How Could Endocrine Disrupters Affect Human Health?*, in *Endocrine Disruption and Human Health*. 2015, Elsevier. p. 27–45.
65. Marsee, K., et al., *Estimated daily phthalate exposures in a population of mothers of male infants exhibiting reduced anogenital distance*. Environ Health Perspect, 2006. **114**(6): p. 805–9.
66. Moral, R., et al., *In utero exposure to butyl benzyl phthalate induces modifications in the morphology and the gene expression profile of the mammary gland: an experimental study in rats*. Environ Health, 2011. **10**(1): p. 5.
67. Mitro, S.D., T. Johnson, and A.R. Zota, *Cumulative Chemical Exposures During Pregnancy and Early Development*. Curr Environ Health Rep, 2015. **2**(4): p. 367–78.
68. Landrigan, P.J. and R.A. Etzel, *Textbook of children's environmental health*. 2013: Oxford University Press.
69. Woodruff, T.J., et al., *Methodological issues in studies of air pollution and reproductive health*. Environ Res, 2009. **109**(3): p. 311–20.
70. Woodruff, T.J., T.A. Burke, and L. Zeise, *The need for better public health decisions on chemicals released into our environment*. Health Aff

- (Millwood), 2011. **30**(5): p. 957–67.
71. Rajapakse, N., E. Silva, and A. Kortenkamp, *Combining xenoestrogens at levels below individual no-observed-effect concentrations dramatically enhances steroid hormone action*. Environmental health perspectives, 2002. **110**(9): p. 917–921.
 72. Silva, E., N. Rajapakse, and A. Kortenkamp, *Something from "nothing"—eight weak estrogenic chemicals combined at concentrations below NOECs produce significant mixture effects*. Environ Sci Technol, 2002. **36**(8): p. 1751–6.
 73. Al-Gubory, K.H., *Environmental pollutants and lifestyle factors induce oxidative stress and poor prenatal development*. Reprod Biomed Online, 2014. **29**(1): p. 17–31.
 74. Kortenkamp, A., *Low dose mixture effects of endocrine disrupters and their implications for regulatory thresholds in chemical risk assessment*. Curr Opin Pharmacol, 2014. **19**: p. 105–11.
 75. Kortenkamp, A., *Ten years of mixing cocktails: a review of combination effects of endocrine-disrupting chemicals*. Environ Health Perspect, 2007. **115 Suppl 1**: p. 98–105.
 76. Birnbaum, L.S., *NIEHS's new strategic plan*. 2012, National Institute of Environmental Health Sciences.
 77. Braun, J.M., et al., *What Can Epidemiological Studies Tell Us about the Impact of Chemical Mixtures on Human Health?* Environ Health Perspect, 2016. **124**(1): p. A6–9.
 78. Carlin, D.J., et al., *Unraveling the health effects of environmental mixtures: an NIEHS priority*. Environ Health Perspect, 2013. **121**(1): p. A6–8.
 79. Billionnet, C., et al., *Estimating the health effects of exposure to multi-pollutant mixture*. Ann Epidemiol, 2012. **22**(2): p. 126–41.
 80. Maresca, M.M., et al., *Prenatal Exposure to Phthalates and Childhood Body*

- Size in an Urban Cohort*. Environ Health Perspect, 2016. **124**(4): p. 514–20.
81. Thomas, D.C., et al., *Bayesian model averaging in time–series studies of air pollution and mortality*. Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A, 2007. **70**(3–4): p. 311–315.
 82. Koop, G. and L. Tole, *Measuring the health effects of air pollution: to what extent can we really say that people are dying from bad air?* Journal of Environmental Economics and Management, 2004. **47**(1): p. 30–54.
 83. Hoeting, J.A., et al., *Bayesian model averaging: a tutorial*. Statistical science, 1999: p. 382–401.
 84. Hu, W., et al., *Temperature, air pollution and total mortality during summers in Sydney, 1994–2004*. Int J Biometeorol, 2008. **52**(7): p. 689–96.
 85. Breiman, L., *Random forests*. Machine learning, 2001. **45**(1): p. 5–32.
 86. Lenters, V., et al., *Prenatal Phthalate, Perfluoroalkyl Acid, and Organochlorine Exposures and Term Birth Weight in Three Birth Cohorts: Multi–Pollutant Models Based on Elastic Net Regression*. Environ Health Perspect, 2016. **124**(3): p. 365–72.
 87. Forns, J., et al., *Novel application of statistical methods for analysis of multiple toxicants identifies DDT as a risk factor for early child behavioral problems*. Environ Res, 2016. **151**: p. 91–100.
 88. Trevor, H., T. Robert, and F. JH, *The elements of statistical learning: data mining, inference, and prediction*. 2009, New York, NY: Springer.
 89. Zou, H. and T. Hastie, *Regularization and variable selection via the elastic net*. Journal of the royal statistical society: series B (statistical methodology), 2005. **67**(2): p. 301–320.
 90. Swartz, M.D., et al., *Air toxics and birth defects: a Bayesian hierarchical approach to evaluate multiple pollutants and spina bifida*. Environ Health,

2015. **14**: p. 16.
91. MacLehose, R.F., et al., *Bayesian methods for highly correlated exposure data*. Epidemiology, 2007. **18**(2): p. 199–207.
 92. Buckley, J.P., et al., *Prenatal phthalate exposures and body mass index among 4 to 7 year old children: a pooled analysis*. Epidemiology (Cambridge, Mass.), 2016. **27**(3): p. 449.
 93. Braun, J.M., et al., *Gestational exposure to endocrine–disrupting chemicals and reciprocal social, repetitive, and stereotypic behaviors in 4–and 5–year–old children: the HOME study*. Environmental health perspectives, 2014. **122**(5): p. 513–520.
 94. Hernández, B., et al., *Bayesian additive regression trees using Bayesian model averaging*. Statistics and computing, 2018. **28**(4): p. 869–890.
 95. Carrico, C., et al., *Characterization of weighted quantile sum regression for highly correlated data in a risk analysis setting*. Journal of agricultural, biological, and environmental statistics, 2015. **20**(1): p. 100–120.
 96. Jolliffe, I., *Principal component analysis*. 2011: Springer.
 97. Bair, E., et al., *Prediction by supervised principal components*. Journal of the American Statistical Association, 2006. **101**(473): p. 119–137.
 98. Agier, L., et al., *A Systematic Comparison of Linear Regression–Based Statistical Methods to Assess Exposome–Health Associations*. Environ Health Perspect, 2016. **124**(12): p. 1848–1856.
 99. Chun, H. and S. Keles, *Sparse partial least squares regression for simultaneous dimension reduction and variable selection*. J R Stat Soc Series B Stat Methodol, 2010. **72**(1): p. 3–25.
 100. Bobb, J.F., et al., *Bayesian kernel machine regression for estimating the health effects of multi–pollutant mixtures*. Biostatistics, 2014. **16**(3): p. 493–508.
 101. Soomro, M.H., et al., *Prenatal Exposure to Phthalates and the Development*

- of Eczema Phenotypes in Male Children: Results from the EDEN Mother–Child Cohort Study*. Environ Health Perspect, 2018. **126**(2): p. 027002.
102. Herberth, G., et al., *Prenatal phthalate exposure associates with low regulatory T–cell numbers and atopic dermatitis in early childhood: Results from the LINA mother–child study*. J Allergy Clin Immunol, 2017. **139**(4): p. 1376–1379 e8.
 103. Wang, I.J., et al., *Early life phthalate exposure and atopic disorders in children: a prospective birth cohort study*. Environ Int, 2014. **62**: p. 48–54.
 104. Just, A.C., et al., *Prenatal exposure to butylbenzyl phthalate and early eczema in an urban cohort*. Environ Health Perspect, 2012. **120**(10): p. 1475–80.
 105. Ahn, K., *The role of air pollutants in atopic dermatitis*. J Allergy Clin Immunol, 2014. **134**(5): p. 993–9; discussion 1000.
 106. Kim, H. and J.A. Bernstein, *Air pollution and allergic disease*. Curr Allergy Asthma Rep, 2009. **9**(2): p. 128–33.
 107. Miyake, Y., et al., *Residential proximity to main roads during pregnancy and the risk of allergic disorders in Japanese infants: the Osaka Maternal and Child Health Study*. Pediatric Allergy and Immunology, 2010. **21**(1-Part-I): p. 22–28.
 108. Deng, Q., et al., *Exposure to outdoor air pollution during trimesters of pregnancy and childhood asthma, allergic rhinitis, and eczema*. Environ Res, 2016. **150**: p. 119–127.
 109. Lu, C., et al., *Preconceptional and perinatal exposure to traffic–related air pollution and eczema in preschool children*. J Dermatol Sci, 2017. **85**(2): p. 85–95.
 110. Miller, T.E., et al., *Developmental exposure to lead causes persistent immunotoxicity in Fischer 344 rats*. Toxicol Sci, 1998. **42**(2): p. 129–35.

111. Miyake, Y., et al., *Lack of association of mercury with risk of wheeze and eczema in Japanese children: the Osaka Maternal and Child Health Study*. Environmental research, 2011. **111**(8): p. 1180–1184.
112. Smith, L.I., *A tutorial on principal components analysis*. 2002.
113. Kim, B.M., et al., *The Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study*. Eur J Epidemiol, 2009. **24**(9): p. 573–83.
114. Lee, J.-Y., et al., *Land use regression model for assessing exposure and impacts of air pollutants in school children*. Journal of Korean Society for Atmospheric Environment, 2012. **28**(5): p. 571–580.
115. Kim, B.-U., et al., *Spatially and chemically resolved source apportionment analysis: Case study of high particulate matter event*. Atmospheric environment, 2017. **162**: p. 55–70.
116. Lee, S., et al., *Fine particulate matter and incidence of metabolic syndrome in non-CVD patients: A nationwide population-based cohort study*. Int J Hyg Environ Health, 2019. **222**(3): p. 533–540.
117. Textor, J., J. Hardt, and S. Knüppel, *DAGitty: a graphical tool for analyzing causal diagrams*. Epidemiology, 2011. **22**(5): p. 745.
118. Shrier, I. and R.W. Platt, *Reducing bias through directed acyclic graphs*. BMC medical research methodology, 2008. **8**(1): p. 70.
119. Geladi, P. and B.R. Kowalski, *Partial least-squares regression: a tutorial*. Analytica chimica acta, 1986. **185**: p. 1–17.
120. Wold, S., M. Sjöström, and L. Eriksson, *PLS-regression: a basic tool of chemometrics*. Chemometrics and intelligent laboratory systems, 2001. **58**(2): p. 109–130.
121. Maresca, M.M., et al., *Prenatal exposure to phthalates and childhood body size in an urban cohort*. Environmental health perspectives, 2015. **124**(4): p. 514–520.
122. Czarnota, J., et al., *Analysis of environmental chemical mixtures and non-*

- Hodgkin lymphoma risk in the NCI–SEER NHL study*. Environmental health perspectives, 2015. **123**(10): p. 965–970.
123. Brereton, R.G. and G.R. Lloyd, *Partial least squares discriminant analysis: taking the magic away*. Journal of Chemometrics, 2014. **28**(4): p. 213–225.
 124. Pérez–Enciso, M. and M. Tenenhaus, *Prediction of clinical outcome with microarray data: a partial least squares discriminant analysis (PLS–DA) approach*. Human genetics, 2003. **112**(5–6): p. 581–592.
 125. Berg, V., et al., *Persistent Organic Pollutants and the Association with Maternal and Infant Thyroid Homeostasis: A Multipollutant Assessment*. Environ Health Perspect, 2017. **125**(1): p. 127–133.
 126. Valeri, L., et al., *The joint effect of prenatal exposure to metal mixtures on neurodevelopmental outcomes at 20–40 months of age: evidence from rural Bangladesh*. Environmental health perspectives, 2017. **125**(6): p. 067015.
 127. Choi, W., et al., *Exposure to environmental chemicals among Korean adults—updates from the second Korean National Environmental Health Survey (2012–2014)*. International journal of hygiene and environmental health, 2017. **220**(2): p. 29–35.
 128. Control, C.f.D. and Prevention, *Fourth national report on human exposure to environmental chemicals*. 2009, Atlanta, GA.
 129. Canada, H., *Second report on human biomonitoring of environmental chemicals in Canada*. 2013, Health Canada Ottawa, Ontario, Canada.
 130. EPA, U., *Our nation's air—status and trends through 2010*. US EPA, 2012.
 131. EEA, *European Environment Agency. Air quality in Europe—2013 report*. 2013.
 132. Organization, W.H., *Ambient (outdoor) air pollution in cities database 2014*. Retrieved from World Health Organization: <http://www.who>.

- int/phe/health_topics/outdoorair/databases/cities-2014/en, 2014.
133. Lenters, V., et al., *Phthalates, perfluoroalkyl acids, metals and organochlorines and reproductive function: a multipollutant assessment in Greenlandic, Polish and Ukrainian men*. Occup Environ Med, 2015. **72**(6): p. 385–393.
 134. Diamanti-Kandarakis, E., et al., *Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement*. Endocr Rev, 2009. **30**(4): p. 293–342.
 135. Lazarevic, N., et al., *Statistical Methodology in Studies of Prenatal Exposure to Mixtures of Endocrine-Disrupting Chemicals: A Review of Existing Approaches and New Alternatives*. Environ Health Perspect, 2019. **127**(2): p. 26001.
 136. Ashley-Martin, J., *Prenatal exposure to environmental contaminants and newborn immune system biomarkers*. 2014.
 137. Ganzach, Y., *Misleading interaction and curvilinear terms*. Psychological methods, 1997. **2**(3): p. 235.
 138. Schisterman, E.F., et al., *Collinearity and Causal Diagrams: A Lesson on the Importance of Model Specification*. Epidemiology, 2017. **28**(1): p. 47–53.
 139. Claus Henn, B., B.A. Coull, and R.O. Wright, *Chemical mixtures and children's health*. Curr Opin Pediatr, 2014. **26**(2): p. 223–9.
 140. Rosa, M.J., et al., *Prenatal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons, environmental tobacco smoke and asthma*. Respir Med, 2011. **105**(6): p. 869–76.
 141. Henn, B.C., B.A. Coull, and R.O. Wright, *Chemical mixtures and children's health*. Current opinion in pediatrics, 2014. **26**(2): p. 223.
 142. May, S. and C. Bigelow, *Modeling nonlinear dose-response relationships in epidemiologic studies: statistical approaches and practical challenges*.

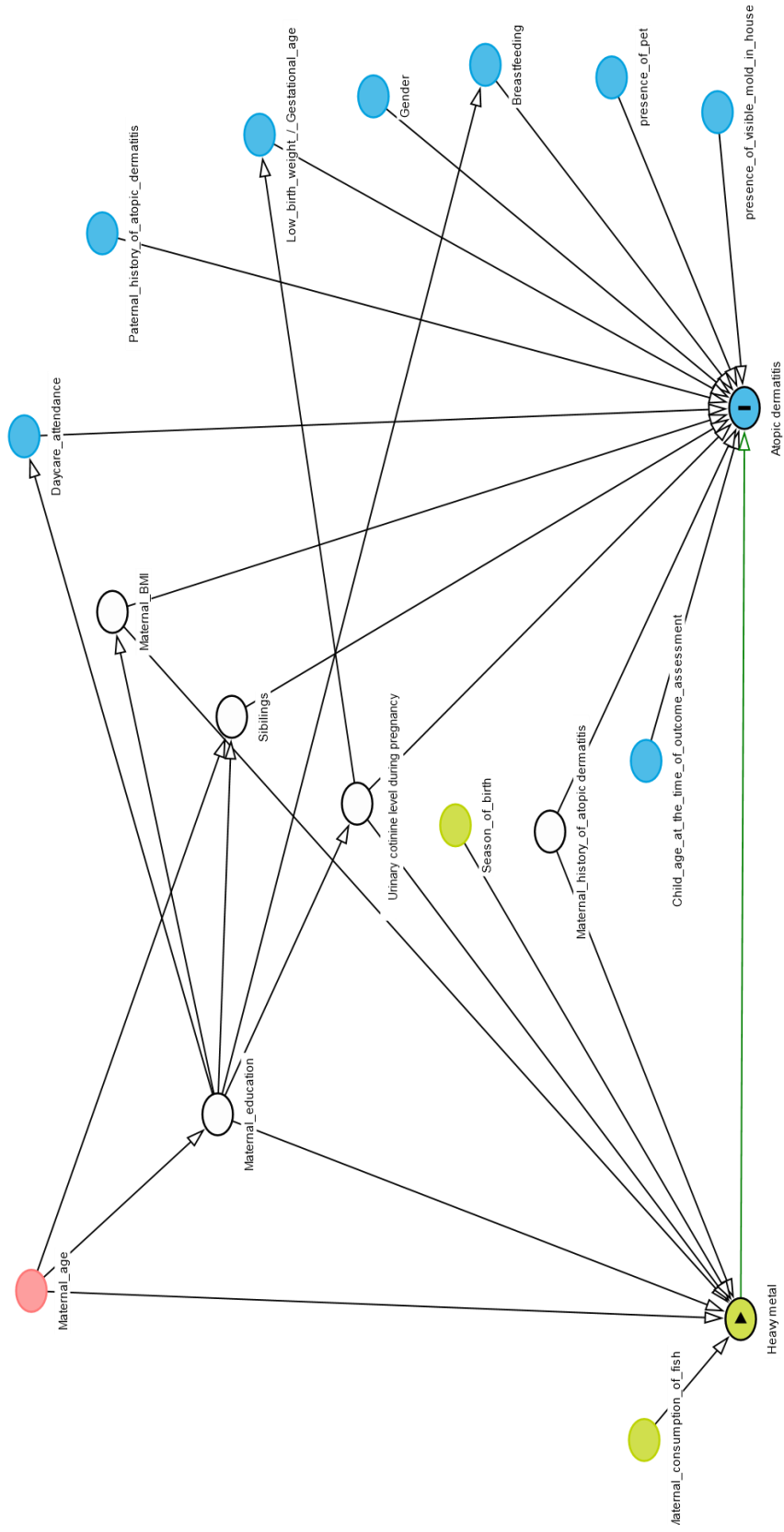
- Dose-Response, 2005. **3**(4): p. dose-response. 003.04. 004.
143. Calabrese, E.J. and L.A. Baldwin, *U-shaped dose-responses in biology, toxicology, and public health*. Annu Rev Public Health, 2001. **22**: p. 15–33.
 144. Calabrese, E.J. and L.A. Baldwin, *The frequency of U-shaped dose responses in the toxicological literature*. Toxicol Sci, 2001. **62**(2): p. 330–8.
 145. Benning, J.L., et al., *Characterizing gas-particle interactions of phthalate plasticizer emitted from vinyl flooring*. Environmental science & technology, 2013. **47**(6): p. 2696–2703.
 146. De Kok, T.M., et al., *Toxicological assessment of ambient and traffic-related particulate matter: a review of recent studies*. Mutation Research/Reviews in Mutation Research, 2006. **613**(2–3): p. 103–122.
 147. Yanagisawa, R., et al., *Effects of maternal exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate during fetal and/or neonatal periods on atopic dermatitis in male offspring*. Environmental health perspectives, 2008. **116**(9): p. 1136–1141.
 148. Zhou, A., et al., *Prenatal exposure to bisphenol A and risk of allergic diseases in early life*. Pediatr Res, 2017. **81**(6): p. 851–856.
 149. Herr, C.E., et al., *Exposure to air pollution in critical prenatal time windows and IgE levels in newborns*. Pediatr Allergy Immunol, 2011. **22**(1 Pt 1): p. 75–84.
 150. Berger, K., et al., *Associations between prenatal maternal urinary concentrations of personal care product chemical biomarkers and childhood respiratory and allergic outcomes in the CHAMACOS study*. Environment international, 2018. **121**: p. 538–549.
 151. Lee, J.Y., et al., *Preventive Effect of Residential Green Space on Infantile Atopic Dermatitis Associated with Prenatal Air Pollution Exposure*. Int J Environ Res Public Health, 2018. **15**(1).

152. Menard, S., et al., *Food intolerance at adulthood after perinatal exposure to the endocrine disruptor bisphenol A*. The FASEB Journal, 2014. **28**(11): p. 4893–4900.
153. Ait Bamai, Y., et al., *Effects of prenatal di(2-ethylhexyl) phthalate exposure on childhood allergies and infectious diseases: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health*. Sci Total Environ, 2018. **618**: p. 1408–1415.
154. Ashley–Martin, J., et al., *Prenatal exposure to phthalates, bisphenol A and perfluoroalkyl substances and cord blood levels of IgE, TSLP and IL–33*. Environ Res, 2015. **140**: p. 360–8.
155. Warner, J.O., *The early life origins of asthma and related allergic disorders*. Arch Dis Child, 2004. **89**(2): p. 97–102.
156. Bunn, T.L., et al., *Exposure to lead during critical windows of embryonic development: differential immunotoxic outcome based on stage of exposure and gender*. Toxicol Sci, 2001. **64**(1): p. 57–66.
157. Lee, J.E., et al., *Developmental windows of differential lead–induced immunotoxicity in chickens*. Toxicology, 2001. **156**(2–3): p. 161–70.
158. Sordillo, J.E., et al., *Relation of Prenatal Air Pollutant and Nutritional Exposures with Biomarkers of Allergic Disease in Adolescence*. Scientific reports, 2018. **8**.
159. Baiz, N., et al., *Maternal exposure to air pollution before and during pregnancy related to changes in newborn's cord blood lymphocyte subpopulations. The EDEN study cohort*. BMC Pregnancy and Childbirth, 2011. **11**.
160. Huang, C.F., et al., *Neurotoxicological mechanism of methylmercury induced by low–dose and long–term exposure in mice: oxidative stress and down–regulated Na⁺/K⁺–ATPase involved*. Toxicol Lett, 2008. **176**(3): p. 188–97.

161. Pinheiro, M.C., et al., *Mercury exposure and antioxidant defenses in women: a comparative study in the Amazon*. Environ Res, 2008. **107**(1): p. 53–9.
162. Ingber, S.Z., et al., *DDT/DDE and breast cancer: a meta-analysis*. Regul Toxicol Pharmacol, 2013. **67**(3): p. 421–33.
163. Kortenkamp, A., *Breast cancer, oestrogens and environmental pollutants: a re-evaluation from a mixture perspective*. International journal of andrology, 2006. **29**(1): p. 193–198.
164. Kortenkamp, A., *Low dose mixture effects of endocrine disruptors: implications for risk assessment and epidemiology*. Int J Androl, 2008. **31**(2): p. 233–40.
165. Bonds, R.S. and T. Midoro-Horiuti, *Estrogen effects in allergy and asthma*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2013. **13**(1): p. 92–9.
166. Cunningham, M. and G. Gilkeson, *Estrogen receptors in immunity and autoimmunity*. Clin Rev Allergy Immunol, 2011. **40**(1): p. 66–73.
167. Massafra, C., et al., *Gender-related differences in erythrocyte glutathione peroxidase activity in healthy subjects*. Clin Endocrinol (Oxf), 2002. **57**(5): p. 663–7.
168. Borrás, C., et al., *17beta-oestradiol up-regulates longevity-related, antioxidant enzyme expression via the ERK1 and ERK2[MAPK]/NFkappaB cascade*. Aging Cell, 2005. **4**(3): p. 113–8.
169. Strehlow, K., et al., *Modulation of antioxidant enzyme expression and function by estrogen*. Circ Res, 2003. **93**(2): p. 170–7.
170. Baltgalvis, K.A., et al., *Estrogen regulates estrogen receptors and antioxidant gene expression in mouse skeletal muscle*. PLoS One, 2010. **5**(4): p. e10164.
171. Bellanti, F., et al., *Sex hormones modulate circulating antioxidant enzymes: impact of estrogen therapy*. Redox Biol, 2013. **1**: p. 340–6.

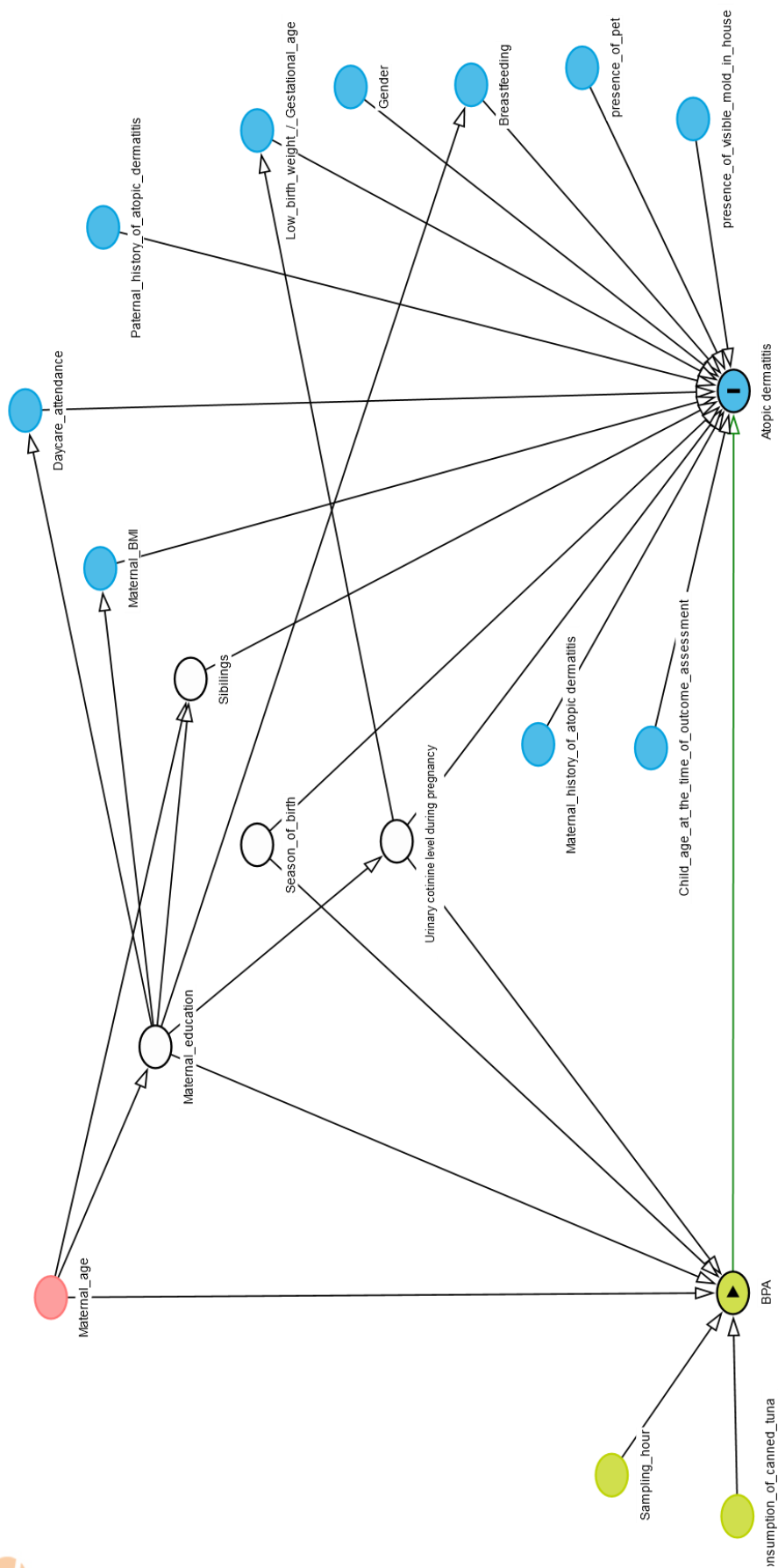
172. Schmidt, C.W., *Scratching the Surface: Exploring the Association between Prenatal Phthalate Exposure and Eczema in Boys*. Environmental health perspectives, 2018. **126**(5): p. 054001.
173. Cho, S.C., et al., *Relationship between Environmental Phthalate Exposure and the Intelligence of School-Age Children*. Environmental Health Perspectives, 2010. **118**(7): p. 1027–1032.
174. Kim, B.N., et al., *Phthalates exposure and attention-deficit/hyperactivity disorder in school-age children*. Biol Psychiatry, 2009. **66**(10): p. 958–63.
175. Bergman, Å., et al., *State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012*. 2013: World Health Organization.

APPENDIX



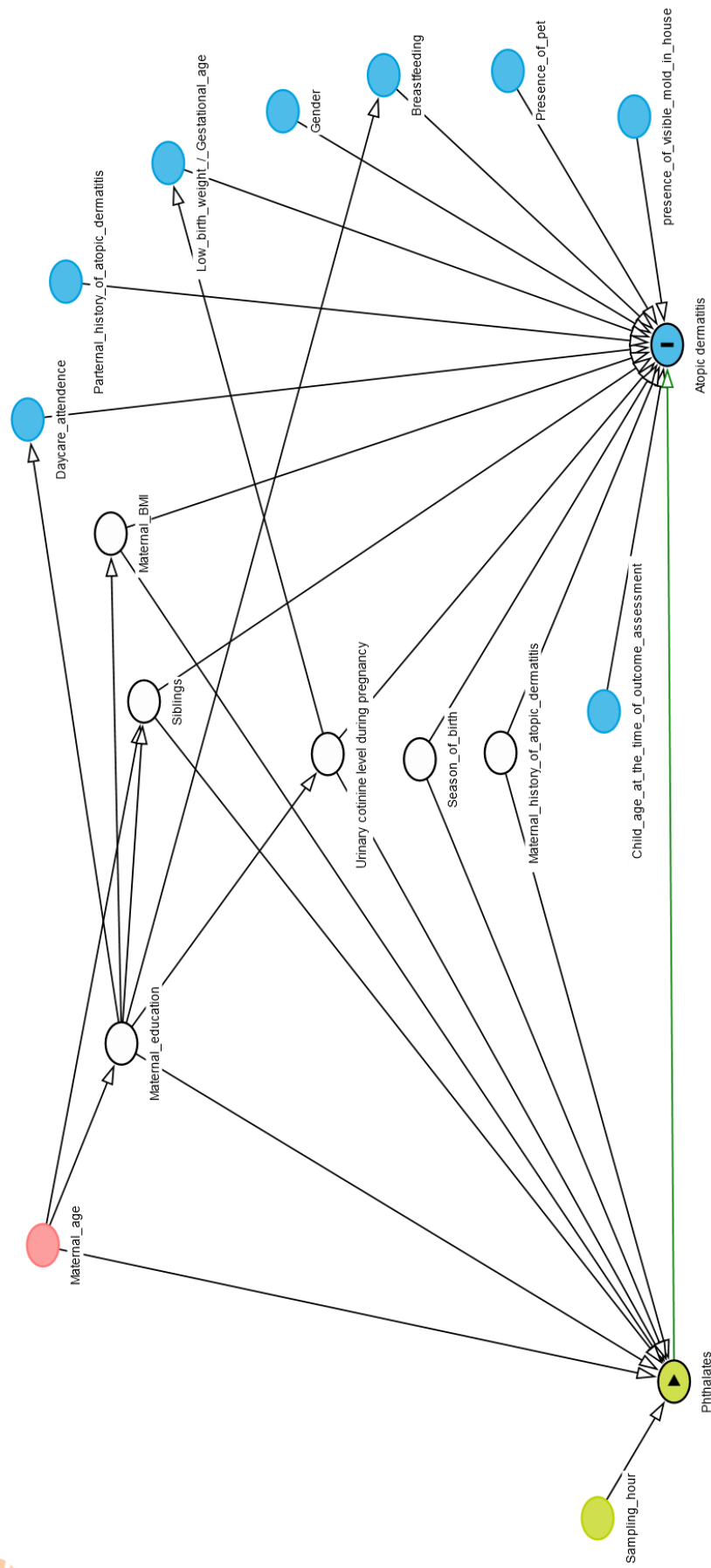
Supplementary figure 1. Directed acyclic graph between exposure to heavy metal and atopic dermatitis in 6-month-infants.

*Including only those variables with the white nodes, the model is considered to be sufficiently adjusted.



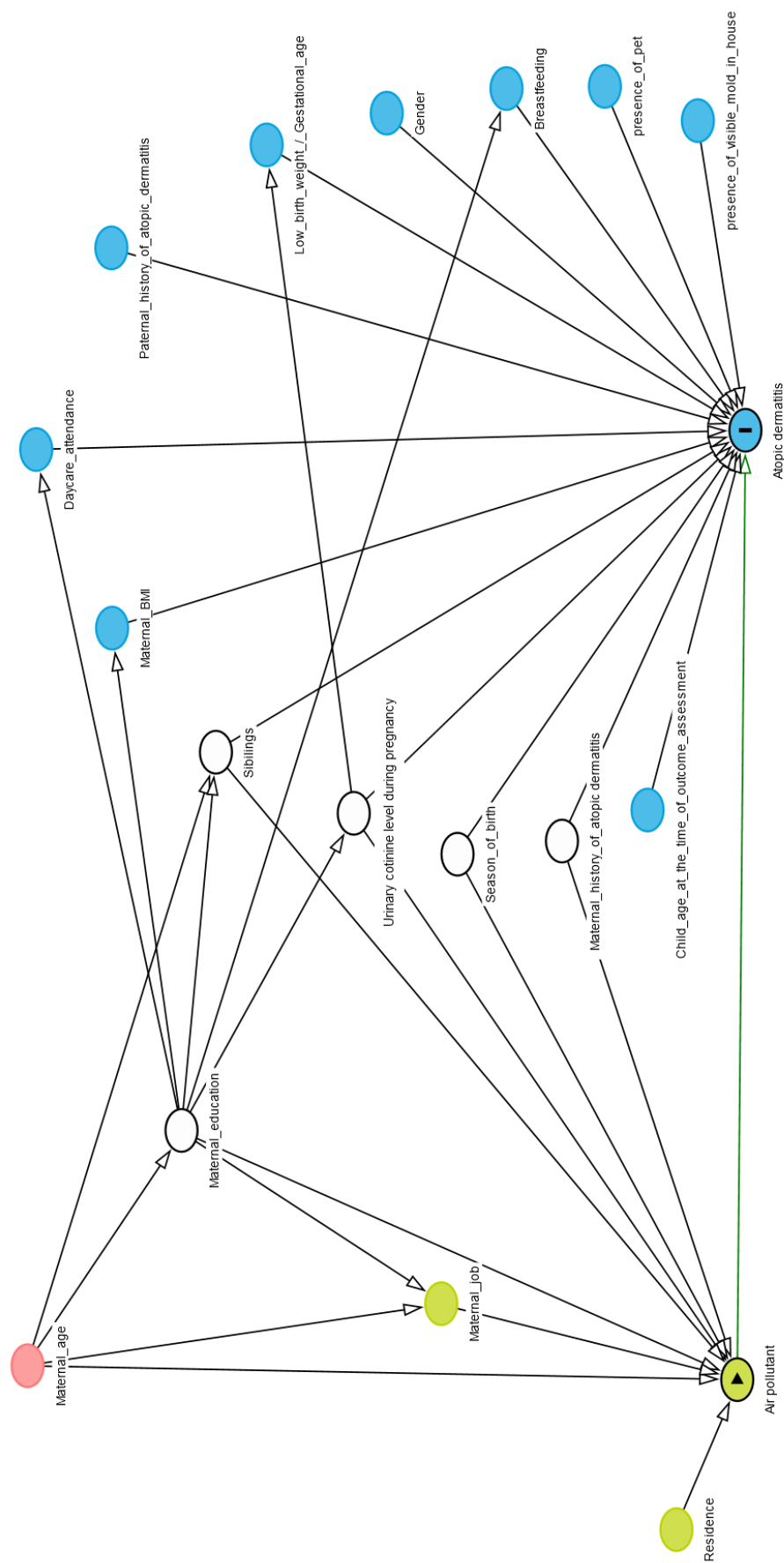
Supplementary figure 2. Directed acyclic graph between exposure to BPA and atopic dermatitis in 6-month infants.

*Including only those variables with the white nodes, the model is considered to be sufficiently adjusted.



Supplementary figure 3. Directed acyclic graph between exposure to phthalates and atopic dermatitis in 6-month-old infants.

*Including only those variables with the white nodes, the model is considered to be sufficiently adjusted.



Supplementary figure 4. Directed acyclic graph between exposure to air pollutants and atopic dermatitis in 6-month-infant.

*Including only those variables with the white nodes, the model is considered to be sufficiently adjusted.

Supplementary table 1. A comparison of Sociodemographic characteristics between included and excluded subjects.

Characteristics	Included subjects (N=302)		Excluded subjects (N=689)		P*
Total	84	27.81	188	27.29	0.924
Mother's education level					0.259
≤12 years	76	25.17	180	26.12	
>12 years	221	73.18	485	70.39	
Missing	5	1.66	24	3.48	
Mother's pre-pregnancy BMI					0.861
<23	172	56.95	379	55.01	
23–25	39	12.91	84	12.19	
≥25	31	10.26	74	10.74	
Missing	60	19.87	152	22.06	
Mother's atopic dermatitis					0.681
No	285	94.37	652	94.63	
Yes	13	4.3	24	3.48	
Missing	4	1.32	13	1.89	
Parity					0.927
0	149	49.34	350	50.8	
1	99	32.78	219	31.79	
≥2	18	5.96	45	6.53	
Missing	36	11.92	75	10.89	
Season at birth					<0.001
Spring	72	23.84	248	35.99	
Summer	43	14.24	98	14.22	
Fall	110	36.42	130	18.87	
Winter	77	25.5	213	30.91	
Infant's sex					
Boy	152	50.33	372	53.99	0.320
Urinary cotinine levels					
At early pregnancy	1.73	±4.56	2.02	±3.34	0.136
At late pregnancy	1.46	±4.17	2.74	±3.97	<0.001

Data was expressed as mean ± standard deviation or n (%); Geometric mean and standard deviation was calculated for urinary cotinine levels.

*Tested by chi-square for category variable and t-test for continuous variable

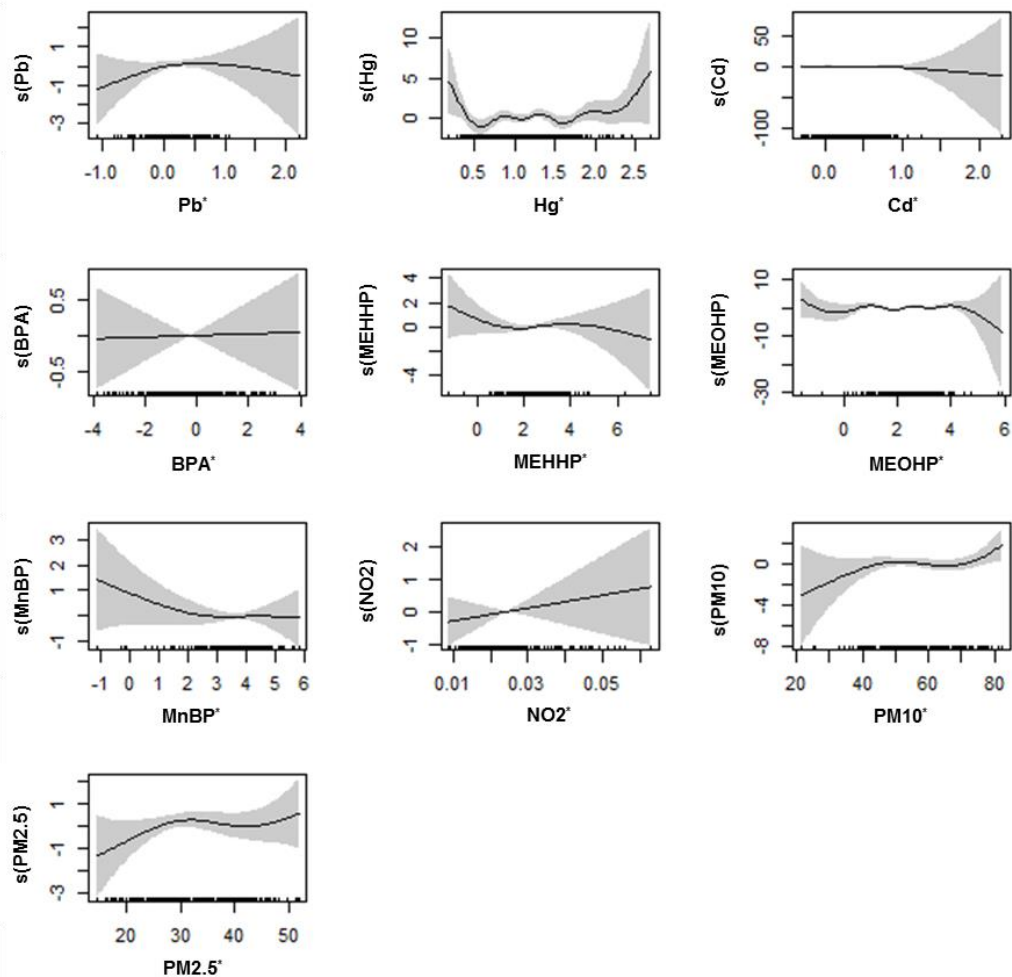
Abbreviations: AD, atopic dermatitis; BMI, body mass index

Supplementary table 2. Distribution of environmental pollutant in present study

	Mean	SD	Min	1st Qu.	Median	3rd Qu.	Max
At early pregnancy							
ln Pb (ug/dL)	0.24	0.39	-1.09	0	0.23	0.51	2.21
ln Hg (ug/L)	1.17	0.44	0.19	0.88	1.16	1.43	2.68
ln Cd (ug/L)	0.32	0.28	-0.31	0.14	0.3	0.48	2.29
ln BPA (ug/g Cr)	-0.25	1.40	-3.85	-1.21	-0.25	0.62	3.93
ln MEHHP (ug/g Cr)	2.44	0.87	-1.20	1.94	2.46	2.88	7.40
ln MEOHP (ug/g Cr)	2.37	0.88	-1.61	1.87	2.34	2.85	5.91
ln MnBP (ug/g Cr)	3.57	0.92	-1.11	3.16	3.70	4.12	5.79
NO ₂ (ppb)	0.02	0.01	0.01	0.02	0.02	0.03	0.06
PM ₁₀ (ug/m ³)	56.2	11.3	21.47	48.05	56.04	64.22	82.29
PM _{2.5} (ug/m ³)	31.4	7.97	14.65	25.64	30.7	36.57	51.85
At late pregnancy							
ln Pb (ug/dL)	0.24	0.39	-1.09	0.01	0.27	0.5	1.33
ln Hg (ug/L)	1.05	0.44	-0.04	0.75	1.04	1.32	2.92
ln Cd (ug/L)	0.39	0.24	-0.84	0.26	0.39	0.53	1.09
ln BPA (ug/g Cr)	0.55	1.45	-2.95	-0.49	0.61	1.49	6.91
ln MEHHP (ug/g Cr)	2.83	0.91	-0.62	2.21	2.84	3.38	5.69
ln MEOHP (ug/g Cr)	2.71	0.92	-0.83	2.20	2.74	3.28	5.30
ln MnBP (ug/g Cr)	3.82	0.92	-0.33	3.36	3.83	4.34	7.18
NO ₂ (ppb)	0.02	0.01	0.01	0.02	0.02	0.03	0.06
PM ₁₀ (ug/m ³)	51.31	9.94	28.52	43.28	51.69	58.78	75.96
PM _{2.5} (ug/m ³)	29.14	7.71	14.63	22.62	28.37	34.04	52.31

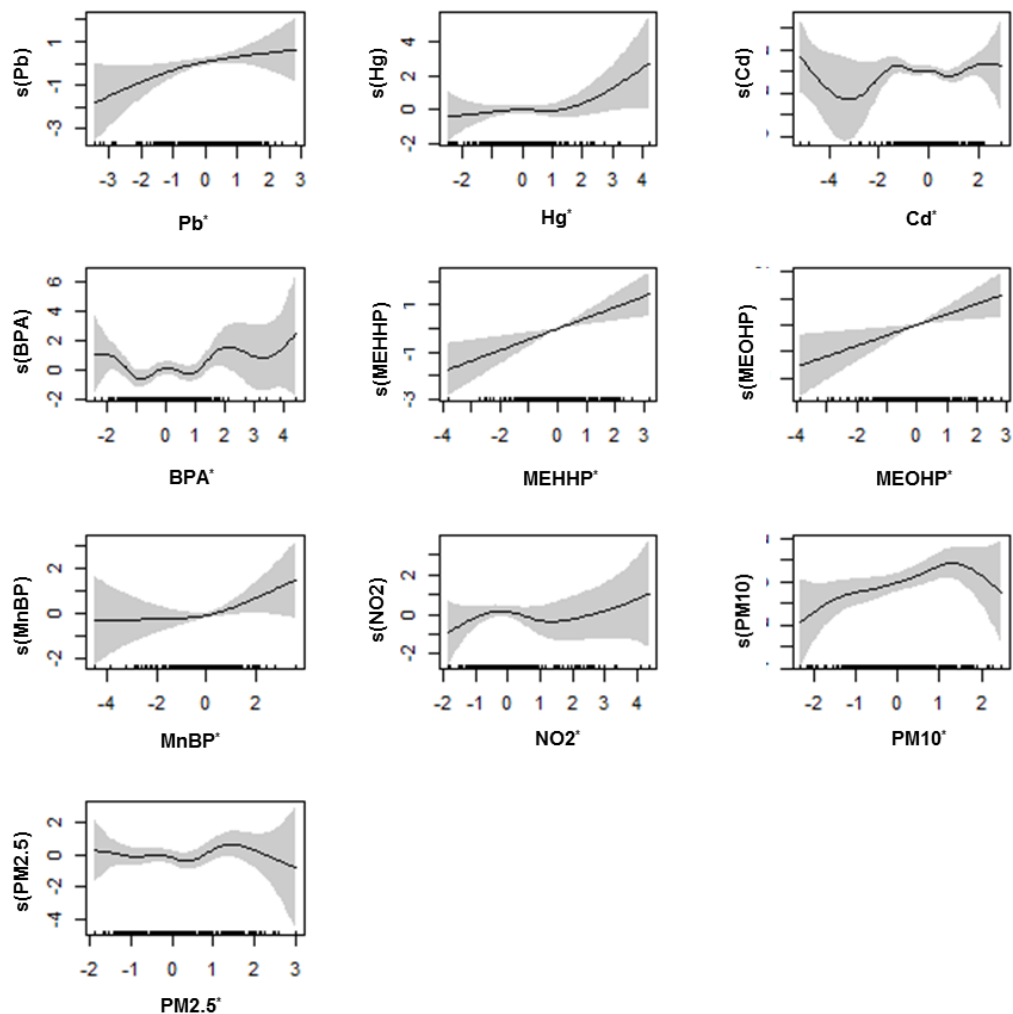
Abbreviations: SD, standard deviation; Min, minimum value; 1st Qu., 1st quartile value; 3rd Qu., 3rd quartile value; Max, Maximum value; Cr, creatinine

Data are expressed as arithmetic mean and standard deviation (95% confidence interval)



Supplementary figure 5. The multiple generalized additive model for identifying non-linear association between exposure to pollutants at early pregnancy and atopic dermatitis in 6-month-infants.

* The value was z-scores of each pollutant concentration.



Supplementary figure 6. The multiple generalized additive model for identifying non-linear association between exposure to pollutants at late pregnancy and atopic dermatitis in 6-month-infants.

*The value was z-scores of each pollutant concentration.

Supplementary table 3. Multiple-exposure elastic net penalized regression models for atopic dermatitis in 6-month-infants

	Heavy metal	BPA and phthalate	Air pollutant	All exposure
Early pregnancy ^a				
Pb	0.023			0.013
Hg	0.049			0.056
Cd	-0.002			—
BPA		0.008		—
MEHHP		—		—
MEOHP		0.077		—
MnBP		-0.132		-0.016
NO ₂			—	—
PM ₁₀			0.017	0.026
PM _{2.5}			—	—
Late pregnancy ^b				
Pb	0.185			0.150
Hg	0.033			0.044
Cd	—			—
BPA		—		—
MEHHP		0.047		0.227
MEOHP		0.002		0.037
MnBP		—		—
NO ₂			—	—
PM ₁₀			0.144	0.118
PM _{2.5}			—	—

The models were adjusted for mother's educational level, pre-pregnancy BMI, parity, mother's atopic dermatitis, and mother's urinary cotinine level.

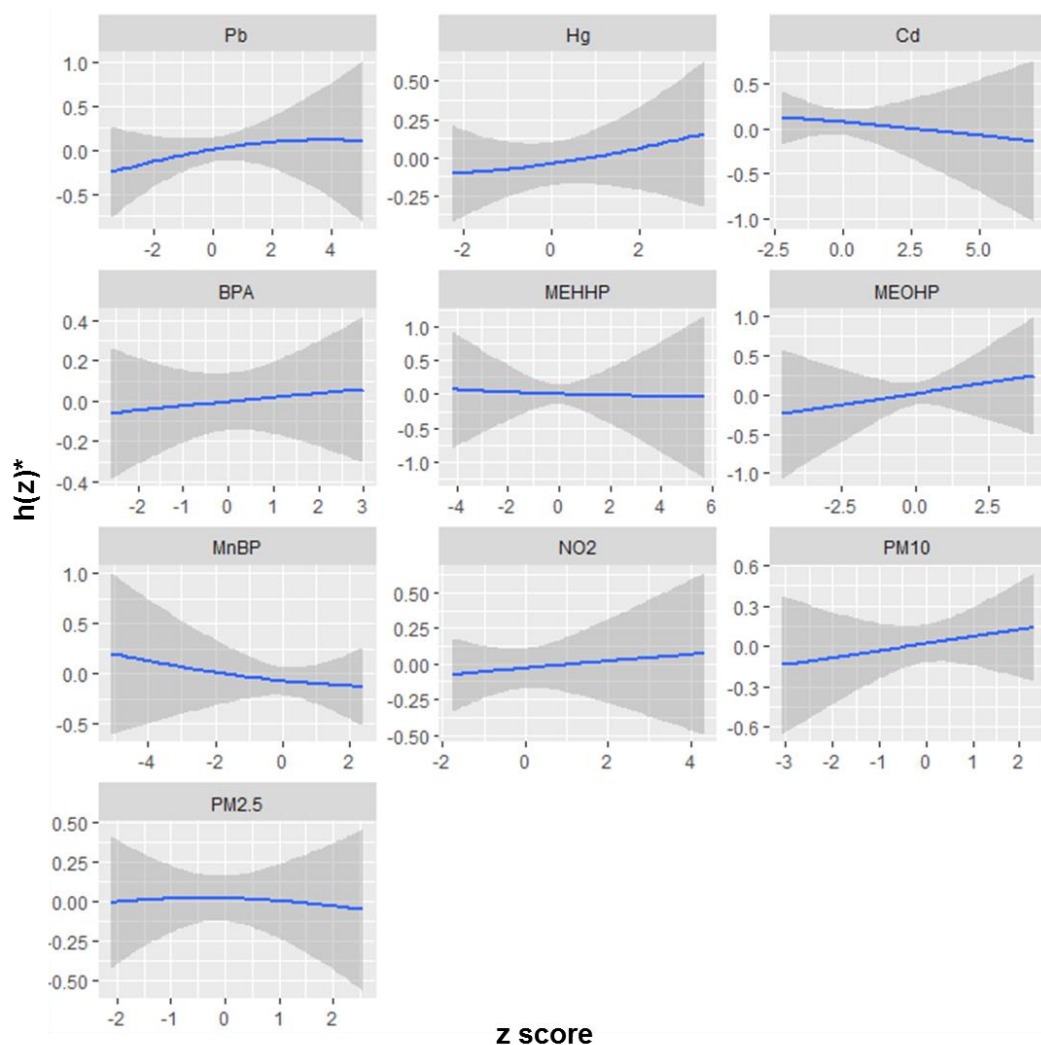
^aThe 10 fold cross-validated optimum penalization of heavy metal, BPA and phthalate, air pollutant and all exposure model in early pregnancy were $\alpha = 0.1$, $\lambda = 0.023$; $\alpha = 0.561$, $\lambda = 0.002$; $\alpha = 0.1$; $\lambda = 0.030$; $\alpha = 0.607$, $\lambda = 0.012$, respectively.

^bThe 10 fold cross-validated optimum penalization of heavy metal, BPA and phthalate, air pollutant and all exposure model in late pregnancy were $\alpha = 0.607$, $\lambda = 0.006$; $\alpha = 0.169$, $\lambda = 0.073$; $\alpha = 0.123$; $\lambda = 0.019$; $\alpha = 0.131$, $\lambda = 0.089$, respectively.

Supplementary table 4. Loading of PLS–DA models for all exposure and atopic dermatitis in 6–month–infants.

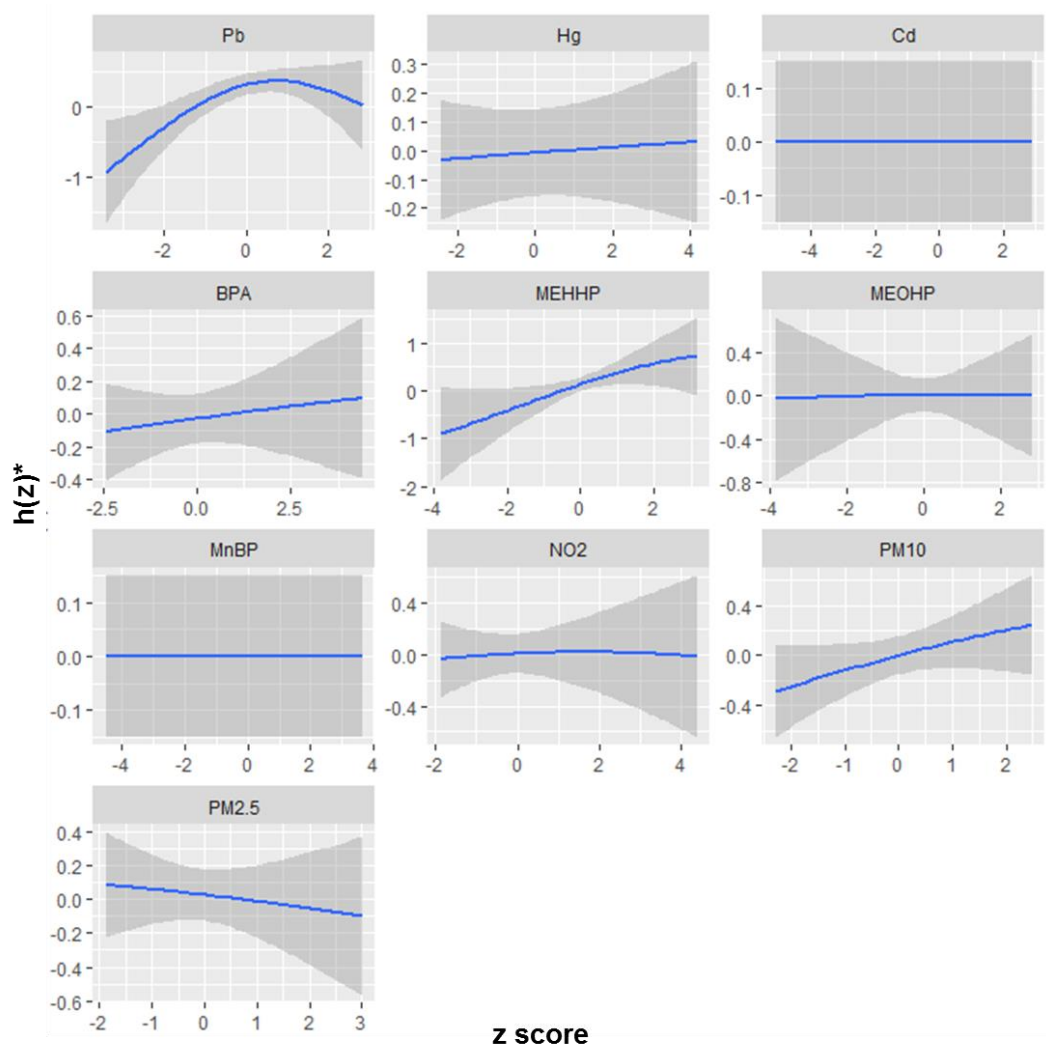
	Heavy metal	BPA and phthalate	Air pollutant	All exposure
Early pregnancy				
Pb	0.492			0.124
Hg	0.675			0.131
Cd	-0.571			-0.174
BPA		0.858		
MEHHP		0.426		
MEOHP		0.555		
MnBP		-0.364		
NO ₂			0.487	0.495
PM ₁₀			0.619	0.626
PM _{2.5}			0.633	0.637
Late pregnancy				
Pb	0.835			0.183
Hg	0.589			
Cd				
BPA		0.265		0.259
MEHHP		0.616		0.631
MEOHP		0.604		0.621
MnBP		0.474		0.498
NO ₂			-0.138	0.111
PM ₁₀			0.301	0.115
PM _{2.5}			1.204	0.126

Abbreviations: PLS–DA, partial least square–discriminant analysis;



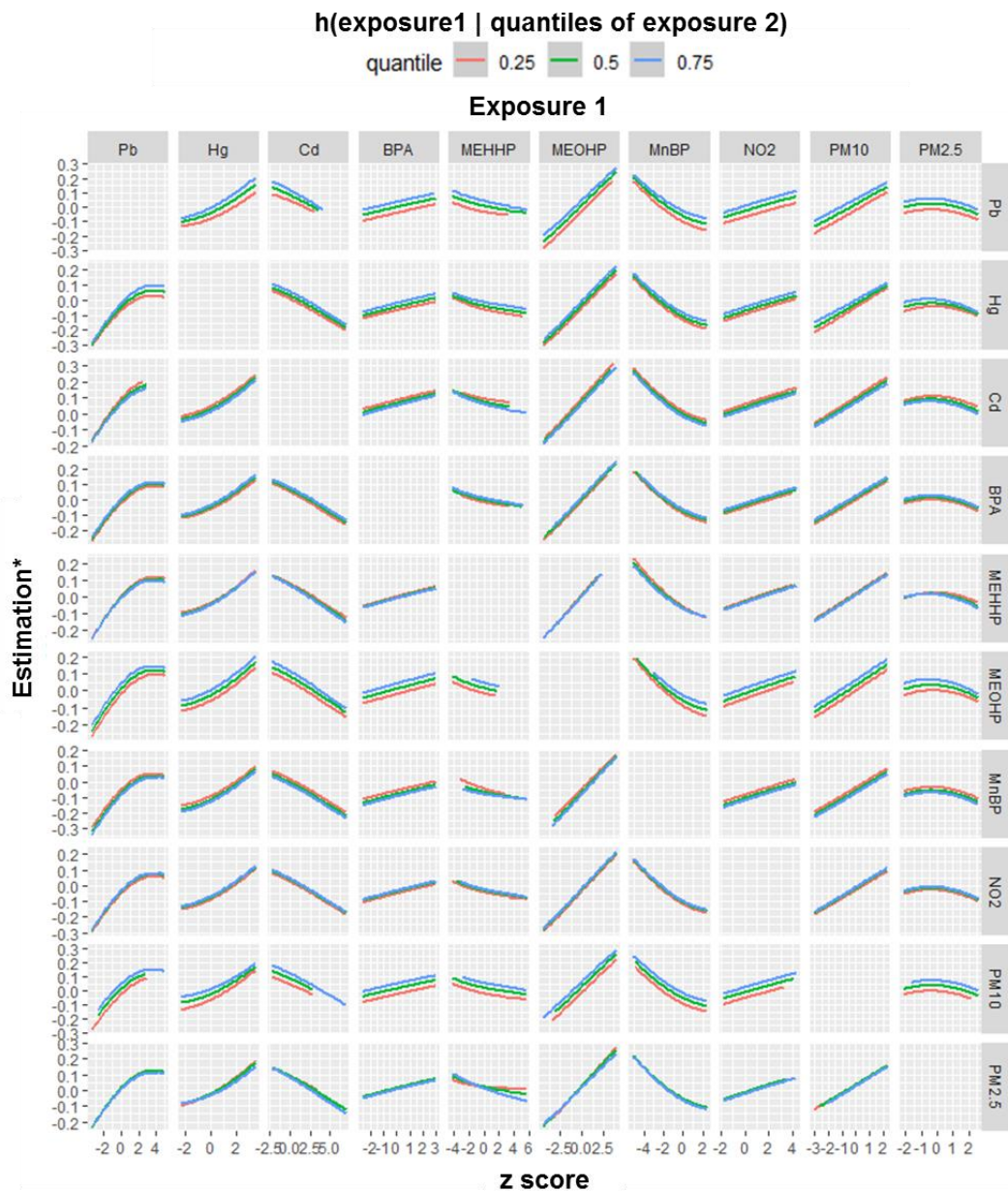
Supplementary figure 7. The univariate exposure–response function between pre–natal exposures at early pregnancy and atopic dermatitis in 6–month–infants.

*The models were adjusted for mother's education level, mother's pre–pregnancy BMI, parity, mother's atopic dermatitis, mother's urinary cotinine level, and season at birth



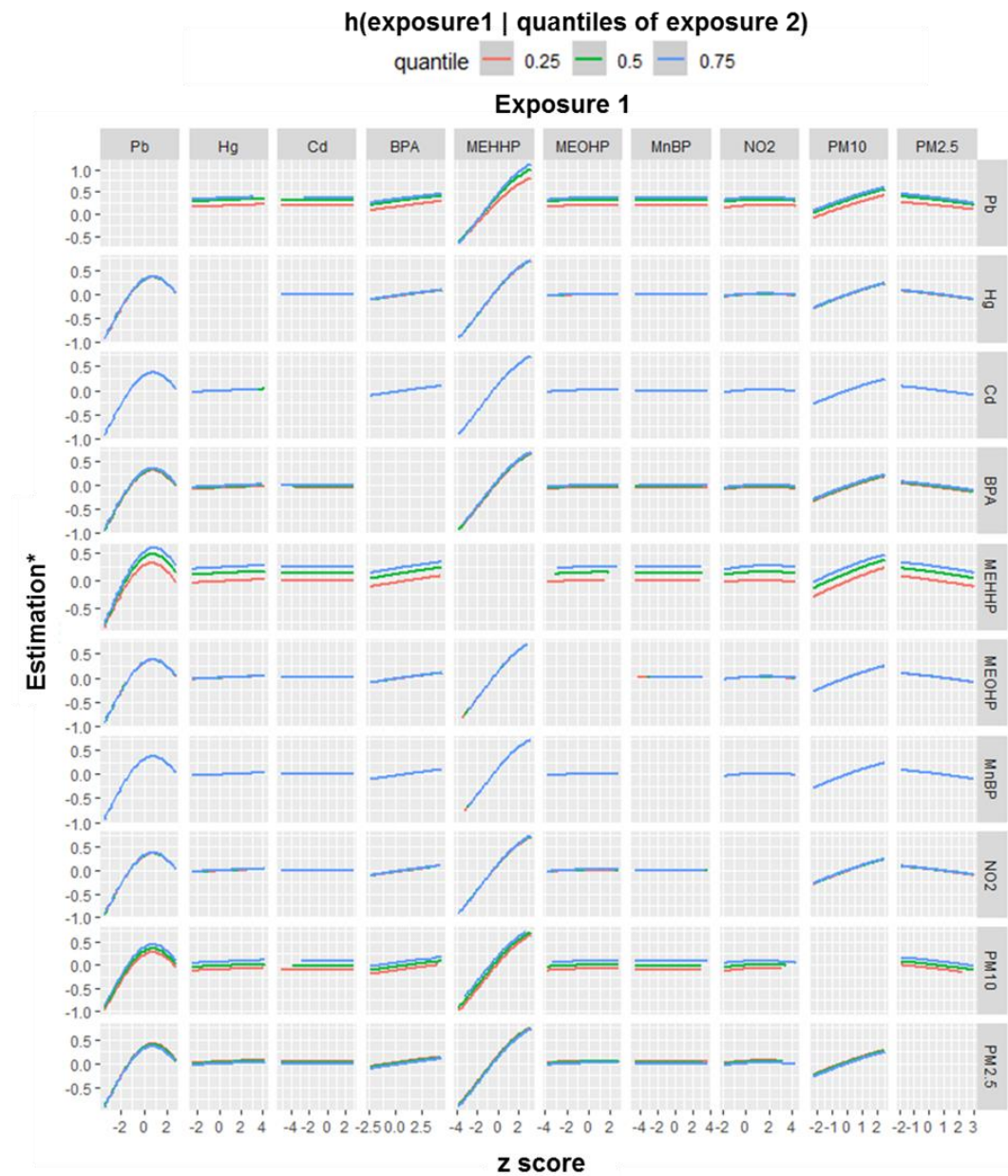
Supplementary figure 8. The univariate exposure–response function between pre–natal exposures at late pregnancy and atopic dermatitis in 6–month–infants.

*The models were adjusted for mother's education level, mother's pre–pregnancy BMI, parity, mother's atopic dermatitis, mother's urinary cotinine level, and season at birth



Supplementary figure 9. Identification of interaction effect between exposures selected via ENR for atopic dermatitis in 6-month-infants.

*The models were adjusted for mother's education level, mother's pre-pregnancy BMI, parity, mother's atopic dermatitis, mother's urinary cotinine level, and season at birth



Supplementary figure 10. Identification of interaction effect between exposures selected via ENR for atopic dermatitis in 6-month-infants.

*The models were adjusted for mother's education level, mother's pre-pregnancy BMI, parity, mother's atopic dermatitis, mother's urinary cotinine level, and season at birth

Supplementary table 5. Multiple-exposure unpenalized logistic regression models for the selected exposure via ENR and atopic dermatitis in 6-month-infants*

Pollutant	Heavy metal	BPA and phthalate	Air pollutant	All exposure
At early pregnancy				
Pb	—			—
Hg	—			1.09 (0.79,1.511)
Cd	—			—
BPA		—		—
MEHHP		—		—
MEOHP		—		—
MnBP		0.870 (0.652,1.155)		0.936 (0.696,1.251)
NO ₂			1.074 (0.692,1.680)	—
PM ₁₀			1.145 (0.750,1.750)	1.193 (0.765,1.87)
PM _{2.5}			—	—
At late pregnancy				
Pb	1.402 (1.058, 1.886)			1.365 (1.014,1.862)
Hg	—			1.198 (0.853,1.677)
Cd	—			—
BPA		1.077 (0.816,1.420)		—
MEHHP		1.702 (0.898,3.300)		1.839 (0.938,3.704)
MEOHP		0.898 (0.461,1.763)		0.904 (0.449,1.83)
MnBP		1.021 (0.717,1.455)		—
NO ₂			—	—
PM ₁₀			1.583 (1.043,2.448)	1.552 (1.011,2.433)
PM _{2.5}			—	—

Data are expressed as adjusted odds ratio (95% confidence interval)

*The models used both early and late pregnancy exposures and adjusted for mother's education level, mother's pre-pregnancy BMI, parity, mother's atopic dermatitis, mother's urinary cotinine level, and season at birth

ABSTRACT

Effects of multiple pollutant exposures during pregnancy on atopic dermatitis in 6-month-old infants

Lee, Seulbi

Department of Medical Sciences

The Graduate school

Ewha Womans University

Background and aims: Prenatal exposure to various environmental pollutants has been associated with increased risk of infantile atopic dermatitis (AD). However, a few studies have examined the combined effects of multiple pollutants on AD. In this study, we aimed to investigate the effects of multi-pollutant exposures during pregnancy on the risk of developing AD in 6-month-old infants.

Methods: We evaluated prospective birth cohort data of 302 mother-child pairs from the Mothers and Children's Environmental Health study. Concentrations of three heavy metals -mercury (Hg), lead (Pb), and cadmium (Cd)- were measured in maternal blood samples. Concentrations of bisphenol A (BPA) and three phthalate metabolites -mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate (MEHHP), mono(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate (MEOHP), and mono-n-butyl phthalate (MnBP)- were measured in maternal urine samples. Daily exposures to nitrogen dioxide (NO₂) and ambient particulate matter (PM₁₀ and PM_{2.5}) were estimated based on residence address and averaged over gestational age. Information on infantile AD was obtained by

using a questionnaire administered to the guardians of the infants under study. To assess the effects of multiple pollutants, we applied three statistical methodologies. Firstly, Elastic-net regression (ENR) model was applied for selecting important pollutants associated with AD and identifying individual pollutant effect. Secondly, Partial least squared regression-discriminant analysis (PLS-DA) was applied for assessing cumulative effects of selected pollutants, and lastly, Bayesian kernel machine regression (BKMR) method was applied for evaluating overall effect of selected pollutants based on exposure-response function, considering non-linear association and interaction effect.

Results: In the ENR models, Pb, Hg, MnBP, and PM₁₀ exposures were selected in early pregnancy and Pb, Hg, MEHHP, MEOHP, and PM₁₀ exposures were selected in late pregnancy. We found significant individual effects of Pb (adjusted odds ratio [OR]: 1.389, 95% confidence interval [CI]: 1.037-1.887) and PM₁₀ (OR: 1.616, 95% CI: 1.068-2.507) exposures on infantile AD, adjusting other selected exposures as co-exposures. The cumulative exposures were significantly associated with the risk of AD in 6-month-old infants in late pregnancy (OR: 1.492, 95% CI: 1.209-1.871). Furthermore, overall effects of all exposure in late pregnancy were associated with higher risk of infantile AD.

Conclusion: We found that the effects of multiple pollutants in late pregnancy were associated with increased risk of AD in 6-month old infants. Our study suggests that exposure to various pollutants during pregnancy can have significant combined effects on infantile AD, even when each pollutant level is below the concentration that causes observable effects.