



프탈레이트의 노출 정도 및 인구학적 특성과의 관련요인

구정완¹ · 이강숙¹ · 박정일¹ · 구현정² · 이병무²

¹가톨릭대학교 의과대학 예방의학교실 및 산업의학센터, ²성균관대학교 약학대학 독성학 연구실

Biomarker-Based Exposure to Phthalates and Related Factors with Demographics

Jung-Wan Koo¹, Kang-Sook Lee¹, Chung-Yill Park¹, Hyun-Jung Koo² and Byung Mu Lee²

¹Industrial Medical Center, The Catholic University of Korea, Seoul 137-701, Korea

²College of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Suwon 440-746, Korea

Received October 28, 2003; Accepted November 29, 2003

ABSTRACT. To investigate biomarker-based exposure to phthalates and related factors with demographics, 100 subjects who had participated in comprehensive health check-up were selected. We collected demographics through questionnaires and analyzed urine samples for 5 phthalates. Statistical likelihoods and regression methods were applied for data analysis using censored data. The highest levels of urine phthalates were 216 µg/ml in di-isodecyl phthalate, 29.0 µg/ml in di-butyl phthalate, 5.78 µg/ml in di-(2-ethylhexyl) phthalate. The median values of di-(2-ethylhexyl) phthalate were 0.2340 µg/ml for male smokers, 0.0399 µg/ml for male non-smokers and 0.0085 µg/ml for female non-smokers, respectively. Di-(2-ethylhexyl) phthalate, benzyl butyl phthalate and di-isodecyl phthalate were higher in males than in females. In addition, mono-2-ethylhexyl phthalate was decreased with age. Our findings suggest that there might be significant demographic variations in exposure and/or metabolism of phthalates, and that health-risk assessment for phthalate exposure in humans should consider different potential risk groups.

Keywords: Phthalates, Demographics, Risk assessment.

서 론

미국 환경보호국(Environmental Protection Agency)을 비롯하여 세계야생보호기금(World Wildlife Fund)과 일본 후생성 등에서 분류한 내분비 장애물질은 이미 수십 종이 알려져 있다. 이들 중에는 유기염소계물질을 비롯하여 프탈레이트, 농약, 스테렌 다이머 및 트리머, 다이옥신, 중금속 등이 포함되어 있으며 국내에서도 적지 않은 양이 사용되고 있는 것으로 알려져 있다. 영국에서는 프탈레이트의 안전성문제로 DEHP를 클링필름(cling film)이나 대부분의 다른 식품과 접촉하는 플라스틱의 제조에 사용하는 것을 중단하였다.

프탈레이트는 1930년대 이래로 플라스틱의 가소제로 사용되어 왔는데 생산되는 전체 가소제의 1/2가량이 디에틸헥실프탈레이트(di-(2-ethylhexyl) phthalate: DEHP)이다(ATSDR, 1993). DEHP등 프탈레이트는 플라스틱이나 판, 호일로 싼 제품, 인쇄용 잉크에 사용되고 있으며 유아용 조유(baby milk formula), 치즈, 마아가린, 스낵용 칩, 비닐 바닥재, 유화 페인트, 니스, 의학용 튜브, 향수 등의 화장품, 손톱 광택제, 방충제 등에서도 발견된다(ATSDR, 1995; ATSDR, 1999; Cadogan, 1999; Api, 2001). 이와 같이 생활 환경 전반에 걸쳐 흔히 존재하는 프탈레이트에 대한 연구는 국내에서 많지 않은 실정이다. 따라서 우리나라 일반인들을 대상으로 한 프탈레이트의 노출 실태에 대한 과학과 인구학적 특성과의 관련요인이 프탈레이트의 위해성 평가에 있어서 기본적으로 필요한 자료일 것이다.

Blount 등(2000)은 일반 집단 289명을 대상으로 프탈

Correspondence to: Byung Mu Lee, Division of Toxicology, College of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Kyonggi-Do, Suwon 440-746, Korea
E-mail: bmlee@skku.ac.kr

레이트에 대한 7종의 대사산물(monoethyl phthalate, monobutyl phthalate, monobenzyl phthalate, monocyclohexyl phthalate, mono-2-ethylhexyl phthalate, mono-octyl phthalate, monoisononyl phthalate)을 처음으로 측정하였다. 이 자료를 바탕으로 하여 Kohn 등(2000)은 프탈레이트 대사산물로부터 단순한 약물체내속도를 이용하여 프탈레이트 노출치를 추정하였다. Blount 등(2000)의 요중에서 분석한 프탈레이트 자료에는 한계치 이하의 자료가 상당 수 존재하였으나, 이들 자료는 제외하였다. Koo 등(2002)은 생물학적 대사산물을 측정시에 흔히 만날 수 있는 한계치 이하의 자료에 대해서 통계적 우도방법과 회귀방법을 이용하여 분석할 수 있는 방법을 개발하였다. 이는 프탈레이트 대사산물 분석시에 나타날 수 있는 많은 한계치 이하의 값들을 분석에 이용함으로써 자료의 손실을 방지할 수 있다. 또한 Koo 등(2002)은 일반 집단 289명을 대상으로 프탈레이트 대사산물로부터 미국의 인구학적 특성을 가중한 분석을 통하여 전체 미국 집단에 적용할 수 있는 프탈레이트 노출치를 추정하였으며 인구학적 특성과의 관련성을 비교하였다.

본 연구는 한국의 건강한 성인을 대상으로 프탈레이트 대사산물을 측정하여 노출 정도를 파악하고, 더불어 프탈레이트 대사산물과 인구학적 특성과의 관련 요인을 살펴보고자 하였다.

재료 및 방법

연구 대상

서울시 소재의 대학병원 종합건강진단센터를 방문한 건강한 성인 100명을 연구대상으로 하였다.

연구 방법

일반적 특성에 대한 설문조사: 연구 대상자들의 일반적 특성 즉 성별, 나이, 체중, 신장, 흡연 및 음주력, 운동 여부 등을 설문조사하였다.

요중 프탈레이트 분석: 분석용 시료의 전처리상의 모든 실험용기는 유리제품을 사용하여 실시하였고 HPLC를 이용하여 분석하였다(Kambia *et al.*, 2001).

(1) HPLC를 이용한 분석방법

① 표준액의 조제

Glass tube를 먼저 washing한 후 glass tube에 Di-(2-ethylhexyl) phthalate(DEHP), Mono-(2-ethylhexyl) phthalate(MEHP), Benzyl butyl phthalate(BBP), Di-butyl phthalate(DBP), Di-isodecyl phthalate(DIDP)를 acetonitrile에 1 mg/ml로 녹여 표준액을 만들어 4°C에 보관하였으며, 표준액 분석시 1.25, 2.5, 10, 40, 80,

160 µg/ml로 희석하였다.

② 내부표준용액의 조제

Glass tube를 먼저 washing한 후 glass tube에 DEP(di-ethyl-phthalate)를 acetonitrile에 1 µg/ml로 녹여 표준액을 만들어 4°C에 보관하였다.

③ 분석조건

본 연구에 사용한 분석기기는 HITACHI high-performance liquid chromatograph(L-7200 Auto-sampler, Model L-7400 Detector, Model L-7100 Pump, Model L-7610 Degasser, Model D-7000 Interface Module)이며 UV detector 202 nm에서 검출하였다. Column은 5 µm SUPELCOSIL LC-18 column(250×4.6 mm)(SUPELCO, Tokyo, Japan)을 사용하여 분리하였고 mobile phase 조성은 acetonitrile-aqueous buffer(88 : 12, 0.08% triethylamine adjusted to pH 2.8 with 1M phosphoric acid)로 flow rate 0.7 ml/min로 수행하였다. Mobile phase는 사용 전 0.45 µm membrane filter를 이용하여 filtration 및 degassing 하여 사용하였다.

(2) 인체 뇨 시료 중 프탈레이트의 농도 측정

① 표준액의 조제 및 검량선 작성

각 농도별 표준 시료(1.25, 2.5, 10, 40, 80, 160 µg/ml) 및 내부표준 시료(50 µg/ml) 50 µl를 공시료 1 ml에 spiking하고 다음의 시료 전처리 방법과 동일하게 수행하였다. 최종 시료 중 62.5, 125, 500, 2000, 4000, 8000 ng 및 내부표준물질 2500 ng에 대한 각 표준물질별 검량선을 작성하였다.

② 시료 전처리

인체시료 1 ml에 50 µl의 내부 표준물질인 di-ethyl-phthalate(DEP)를 첨가한 후 1 M NaOH(4 eq)와 acetonitrile(5 eq)를 가하여 혼합한 후, 시료 속의 프탈레이트의 용이한 용출을 위해 10분간 sonication한다. 0.1% phosphoric acid를 200 µg을 가하여 중화시키고 원심분리 후 상층액(유기층)을 수집한다. N₂ 가스로 건조시키고 이 과정을 2회에 걸쳐 이행하였다. 전처리가 끝난 시료는 acetonitrile을 가해 녹인 후 HPLC 분석에 사용였다.

③ 측정된 시료들은 내부표준물질과 height ratio로 산정하였다.

(3) 통계적 분석

모든 자료는 SAS for Windows release 8.1을 이용하여 분석하였다(SAS Institute, Cary, NC). 요중 프탈레이트의 백분위수 값은 univariate 방법을 이용하여 구하였고, 프탈레이트 대사산물의 한계치 이하의 자료를 포함한 프탈레이트 수준의 연령, 성별, body mass index(BMI), 흡연, 음주, 운동 여부에 따른 유의한 차이를 보기 위하여 Lifereg 방법을 이용하였다(U.S. Census Bureau, 2000).

Table 1. General characteristics of the subjects

		Male	Female	Total
Age	30~39	20	20	40
	40~49	20	20	40
	50~59	10	10	20
Smoking	Yes	22	0	22
	No	28	50	78
Alcohol	Yes	34	7	41
	No	16	43	59
Exercise	Yes	34	17	51
	No	16	33	49

요중 프탈레이트농도의 산출에 creatinine 보정이 안 되었으므로, 실제 프탈레이트 농도와 차이가 있을 수 있음.

결 과

대상자의 일반적 특성은 Table 1과 같다. 성별로는 남성 50명, 여성 50명이었으며, 연령별로는 30대가 40명, 40대가 40명, 50대가 20명이었다. 흡연자가 22명, 비흡연자가 78명이었으며, 음주자는 41명, 비음주자는 59명이었고, 운동을 규칙적으로 실시하는 자가 51명, 실시하지 않는 자가 49명이었다. 연구 대상자의 평균 신장은 남성에서 171.7±6.4 cm, 여성에서 158.9±4.8 cm이었으며, 평균 체중은 남성 71.8±9.8 kg, 여성 57.8±7.4 kg 이었고, BMI는 남성 24.3±2.8 kg/m², 여성 22.9±2.9 kg/m²이었다.

Table 2는 뇨에서의 프탈레이트 분석결과를 나타낸 것이다. 가장 높은 요중 프탈레이트 분석결과는 DIDP (216.9 µg/ml), DBP(29.0 µg/ml), DEHP(5.78 µg/ml)를 보였다. DEHP는 50 percentile미만에서 선별한계치 이하를 보인 반면에, MEHP, BBP는 75 percentile 이상에서 선별한계치 이상을 보였다.

Table 3은 흡연과 성별에 따른 요중 프탈레이트의 중앙

Table 2. Urinary phthalate concentration of the subjects (µg/ml)

Phthalates	Min ^b	Percentile					Max ^c
		5th	25th	50th	75th	95th	
DEHP	<LOD ^a	<LOD	<LOD	0.0234	0.7018	1.288	5.782
MEHP	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.7573	1.278
BBP	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.0029	0.1089
DBP	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	1.35	14.10	29.01
DIDP	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	4.24	95.49	216.91

^aLOD : Limit of detection (DEHP : 0.01, MEHP : 0.015, BBP : 0.001, BBP : 0.001, DIDP : 0.001 µg/ml).

^bMin : Minimum.

^cMax : Maximum.

Table 3. Median urinary phthalates concentration of the subjects by smoking and sex

Phthalates	(µg/ml)		
	Smokers (Male)	Nonsmokers (Male)	Nonsmokers (Female)
DEHP	0.2340	0.0399	0.0085
MEHP	<LOD ^a	<LOD	<LOD
BBP	<LOD	<LOD	<LOD
DBP	0.29803	<LOD	<LOD
DIDP	<LOD	1.47	<LOD

^aLOD : Limit of detection (DEHP : 0.01, MEHP : 0.015, BBP : 0.001, BBP : 0.001, DIDP : 0.001 µg/ml).

Table 4. Results of the regression analysis using maximum likelihood methods of the relation between the phthalate concentrations and general characteristics^a

Phthalates, covariate	Estimate	SE	χ^2	p-Value
DEHP				
Intercept	0.52	0.93	0.31	0.57
Sex ^b	-1.59	0.57	7.69	<0.01
MEHP				
Intercept	0.95	1.06	0.81	0.37
Age	-0.05	0.02	4.14	0.04
BBP				
Intercept	2.71	3.63	0.55	0.45
Sex	-4.92	1.85	7.06	<0.01
DIDP				
Intercept	4.35	0.98	19.82	<0.01
Sex	-1.56	0.65	5.78	0.02

^aThese models include general characteristics such as age (continuous), sex (male, female), BMI (continuous), smoking (Yes, No), Alcohol (Yes, No), and Exercise (Yes, No).

^bReference is male.

값을 비교한 것이다. DEHP의 중앙값은 남성 흡연자에서 0.2340 µg/ml, 남성 비흡연자에서 0.0399 µg/ml, 여성 비흡연자에서 0.0085 µg/ml를 보여, 흡연자의 경우 비흡연자보다 높은 DEHP 중앙값을 보였다.

Table 4는 요중에서의 프탈레이트 농도와 일반적 특성과의 관계를 최대 우도방법(maximal likelihood methods)을 사용하여 회귀분석한 것이다. 남성에서 DEHP, BBP, DIDP 농도가 여성보다 더 높은 수준을 보여주었다

($P < 0.05$). MEHP 농도는 연령에 따라 감소하는 것을 보여주었다($P < 0.05$).

고 찰

프탈레이트는 동물이나 사람의 몸속에 들어가서 호르몬의 작용을 방해하거나 혼란시키는 내분비계 장애물질(환경호르몬)의 일종으로, DEHP, BBP, DBP, DIDP 등이 있으며 그중 DEHP는 첨가소제의 약 1/2 정도를 차지하고 있다. 프탈레이트의 광범위한 사용으로 인해 인체에 경구, 피부, 흡입을 통한 다양하게 노출된다. 음식의 포장이나 생산과정에서 오염된 프탈레이트가 음식을 통해 섭취될 수 있고, 환경에서 잔류하는 특성으로 인해 프탈레이트는 지하수, 강과 음용수에서도 잘 발견되며 PVC로 만들어진 장난감에서 유출된 프탈레이트는 유아의 입을 통해 노출될 수 있다. 프탈레이트는 지방 친화성을 가지며, 체내에서의 제거율은 빠르나, 약간의 축적 가능성이 있다고 알려져 있다(Kluwe, 1982). 프탈레이트의 급성 독성은 낮으나, 지방 대사의 변화(Reddy *et al.*, 1976; Bell *et al.*, 1978; Oishi & Hiraga, 1982), 고환 위축(Creasy *et al.*, 1983; Oishi & Hiraga, 1983), 생체이물 대사의 장애(Aitio & Parkki, 1978; Walseth *et al.*, 1982), 간 과산화소체 증식(Moody & Reddy, 1978), 발암성(Reddy *et al.*, 1980; Kluwe *et al.*, 1982) 등을 나타내는 것으로 알려져 있다. 프탈레이트의 생식 및 발육 과정에 대한 영향은 종류에 따라 다양하게 나타나며, DEHP가 가장 영향이 크며, DBP와 BBP의 순으로 나타났다(Foster *et al.*, 1980; Shiota *et al.*, 1980; Gray & Beamand, 1984; Heindel & Powell, 1992; Ema *et al.*, 1993; Pirkle *et al.*, 1995; Ema *et al.*, 1996; Gray *et al.*, 1999).

인구집단을 대상으로 한 생물학적 지표를 사용한 환경 노출은 선별한계치 이하의 수치의 문제, 총화의 표본 추출의 부족, 노출과 표본 추출과의 시간, 개체간의 변이, 개체내에서의 변이 등의 여러 가지 문제를 가지고 있기 때문에 주어진 생물학적 지표를 발견하고 해석하는데 어려움이 있다. 따라서 통계적인 우도 방법과 관찰중단치(censored data)에 대한 회귀 방법을 이용하여 요중 프탈레이트 생물학적 지표를 분석하였다.

본 연구에서 프탈레이트류의 요중 농도는 대부분 선별한계치 이하이었으며, 가장 높은 프탈레이트 분석 결과는 DIDP(216.9 µg/ml), DBP(29.0 µg/ml), DEHP(5.78 µg/ml)를 보였다. 이는 프탈레이트류가 체내에서 빠르게 배설되는 특징이 있으나, 개체간의 노출량의 차이를 의미하기도 한다. 뇨에서의 프탈레이트 농도와 일반적 특성과의 관계를 최대우도방법(maximal likelihood methods)을

사용하여 회귀분석한 결과는 남성에서 DEHP, BBP, DIDP 농도가 여성보다 더 높은 수준을 보여주었으며($P < 0.05$) MEHP 농도는 연령에 따라 감소하는 것을 보여주었다($P < 0.05$). Koo 등(2002)은 미국 일반 집단 289명을 대상으로 프탈레이트 대사산물을 이용하여 산출한 DEHP 추정치가 남성에서 여성보다 유의하게 높게 나온 것과 유사한 결과를 보여주었다. 또한 DBP와 BBP는 교육수준이 낮을수록 높았으며, BBP와 DEHP는 소득이 낮을수록 높았으며, DEHP는 도시 주민에서 높게 나타났다(Koo *et al.*, 2002). 본 연구에서 이용한 분석은 이러한 프탈레이트 화합물의 독성동태학적 특성이 모든 개인에서 동일하다고 가정을 한 것이다. 그러나 프탈레이트의 대사와 제거를 조절하는 유전자의 유전 다형성이 존재할 수 있고 프탈레이트 대사산물의 농도에 영향을 미칠 수도 있기 때문에 이러한 가정은 실제와 다를 가능성이 있다. 따라서, 이러한 결과는 프탈레이트의 실제 노출량의 차이, 대사의 차이 또는 이들의 복합적인 차이로 발생할 수 있다. 향후 프탈레이트의 노출 정도와 인구학적 특성과의 관련요인을 찾기 위해서는 연령, 성별, 흡연, 음주, 운동 이외에도 교육수준, 소득, 거주지역 등의 다양한 인구학적 특성 및 유전적인 요인에 대한 종합적인 연구가 추가되어야 할 것으로 생각된다.

DEHP, DBP 및 BBP는 특히 생식 및 발육 과정에 영향을 미치기 때문에(Foster *et al.*, 1980; Shiota *et al.*, 1980; Gray & Beamand, 1984; Heindel & Powell, 1992; Ema *et al.*, 1993; Pirkle *et al.*, 1995; Ema *et al.*, 1996; Gray *et al.*, 1999), 프탈레이트의 건강 위해도 평가시에는 이들 물질의 누적 노출량을 고려해야만 한다.

본 연구결과는 프탈레이트의 노출과 대사에 있어서 유의한 인구학적 변이가 있으며, 프탈레이트에 노출된 인구집단에 대한 위해성 평가시에 가능한 위험 집단을 고려해야 하는 것을 암시해준다.

감사의 글

이 연구는 2002년도 가톨릭중앙의료원 성의장학 학술연구비 지원과제 연구비에 의하여 이루어졌습니다.

참고문헌

- Aitio, A. and Parkki, M. (1978): Effect of phthalate esters on drug metabolizing enzyme activities in rat liver. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **235**, 187-195.
- Api, A.M. (2001): Toxicological profile of diethyl phthalate: a vehicle for fragrance and cosmetic ingredients. *Food*

- Chem. Toxicol.*, **39**, 97-108.
- ATSDR. (1993): Toxicological profile for Di(2-ethylhexyl) phthalate, update. Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- ATSDR. (1995): Toxicological profile for Diethyl phthalate. Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- ATSDR. (1999): Toxicological profile for Di-n-butylphthalate (update). Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- Bell, F.P., Patt, C.S., Brundage, B., Gillies, P.J. and Phillips, W.A. (1978): Studies on lipid biosynthesis and cholesterol content of liver and serum lipoproteins in rats fed various phthalate esters. *Lipids*, **13**, 66-74.
- Blount, B.C., Silva, M.J., Caudill, S.P., Needham, L.L., Pirkle, J.L., Sampson, E.J., Lucier, G.W., Jackson, R.J. and Brock, J.W. (2000): Levels of seven urinary phthalate metabolites in a human reference population. *Environ. Health Perspect*, **108**, 979-982.
- Cadogan, D.F. (1999): Plasticizers. In: Kirk-othmer concise encyclopedia of chemical technology (Kroschwitz, J.I., ed.). New York: Wiley, 1577-1582.
- Creasy, D.M., Foster, J.R. and Foster, P.M.D. (1983): The morphological development of di-n-pentyl phthalate induced testicular atrophy in the rat. *J. Pathol.*, **139**, 309-321.
- Ema, M., Itami, T. and Kawasaki, H. (1993): Teratogenic phase specificity of butyl benzyl phthalate in rats. *Toxicology*, **79**, 11-19.
- Ema, M., Harazono, A., Miyawaki, E. and Ogawa, Y. (1996): Developmental toxicity of mono-n-benzyl phthalate, one of the major metabolites of the plasticizer n-butyl benzyl phthalate, in rats. *Toxicol. Lett*, **86**, 19-25.
- Foster, P.M., Thomas, L.V., Cook, M.W. and Gangolli, S.D. (1980): Study of the testicular effects and changes in zinc excretion produced by some n-alkyl phthalates in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **54**, 392-398.
- Gray, T.J. and Beamand, J.A. (1984): Effect of some phthalate esters and other testicular toxins on primary cultures of testicular cells. *Food Chem. Toxicol.*, **22**, 123-131.
- Gray, L.E. Jr., Wolf, C., Lambright, C., Mann, P., Price, M., Cooper, R.L. and Ostby, J. (1999): Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlozolinate, p,p'-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl- and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat. *Toxicol. Ind. Health*, **15**, 94-118.
- Heindel, J.J. and Powell, C.J. (1992): Phthalate ester effects on rat Sertoli cell function *in vitro*: effects of phthalate side chain and age of animal. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **115**, 116-123.
- Kambia, K., Dine, T., Gressier, B., Germe, A.F., Luyckx, M., Brunet, C., Michaud, L. and Gottrand, F. (2001): High-performance liquid chromatographic method for the determination of di-(2-ethylhexyl) phthalate in total parental nutrition and in plasma. *J. Chromatogr B Biomed. Sci. Appl.*, **755**, 297-303.
- Kluwe, W.M. (1982): Overview of phthalate ester pharmacokinetics in mammalian species. *Environ. Health Perspect*, **45**, 3-9.
- Kluwe, W.M., McConnell, E.E., Huff, J.E., Haseman, J.K., Douglas, J.F. and Hartwell, V.W. (1982): Carcinogenicity testing of phthalate esters and related compounds by the National Toxicological Program and the National Cancer Institute. *Environ. Health Perspect*, **45**, 129-133.
- Kohn, M.C., Parham, F., Masten, S.A., Portier, C.J., Shelby, M.D., Brock, J.W. and Needham, L.L. (2000): Human exposure estimates for phthalates. *Environ. Health Perspect*, **108**, A440-442.
- Koo, J.W., Parham, F., Kohn, M.C., Masten, S.A., Brock, J.W., Needham, L.L. and Portier, C.J. (2002): The association between biomarker-based exposure estimates for phthalates and demographic factors in a human reference population. *Environ. Health Perspect*, **110**, 405-410.
- Moody, D.E. and Reddy, J.K. (1978): Hepatic peroxisome (microbody) proliferation in rats fed plasticizers and related compounds. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **45**, 497-504.
- Oishi, S. and Hiraga, K. (1982): Effects of monoesters of o-phthalic acid on serum lipid composition of rats. *Toxicol. Lett*, **14**, 79-84.
- Oishi, S. and Hiraga, K. (1983): Testicular atrophy induced by di-2-ethylhexyl phthalate: Effect of zinc supplement. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **70**, 43-48.
- Pirkle, J.L., Sampson, E.J., Needham, L.L., Patterson, D.G. and Ashley, D.L. (1995): Using biological monitoring to assess human exposure to priority toxicants. *Environ. Health Perspect*, **103**(suppl 3), 45-48.
- Reddy, J.K., Azarnoff, D.L. and Hignite, C.E. (1980): Hypolipidaemic hepatic peroxisome proliferators form a novel class of chemical carcinogens. *Nature*, **283**, 397-398.
- Reddy, J.K., Moody, D.E., Azarnoff, D.L. and Rao, M.S. (1976): Di-(2-ethylhexyl) phthalate: An industrial plasticizer induces hypolipidemia and enhances hepatic catalase and carnitine acetyltransferase activities in rats and mice. *Life Sci.*, **18**, 941-946.
- Shiota, K., Chou, M.J. and Nishimura, H. (1980): Embryo-toxic effects of di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) and di-n-butyl phthalate (DBP) in mice. *Environ. Res.*, **22**, 245-253.
- U.S. Census Bureau. (2000): Statistical Abstract of the United States. Available: <http://www.census.gov/statab/www/> (cited 1 August 2001).
- Walseth, F., Toftgard, R. and Nilsen, O.G. (1982): Phthalate esters I: Effects on cytochrome P-450 mediated metabolism in rat liver and lung, serum enzymatic activities and serum protein levels. *Arch. Toxicol.*, **50**, 1-10.