

# 일부 조선업 근로자들의 bisphenol A 노출실태와 생물학적 지표

고상백, 김청식<sup>1)</sup>, 박준호<sup>2)</sup>, 차봉석<sup>2)</sup>, 박종구<sup>2)</sup>, 김 현<sup>3)</sup>, 장성훈<sup>4)</sup>

대우병원 산업의학과, 서울대학교 의과대학 예방의학교실<sup>1)</sup>,  
연세대학교 원주의과대학 예방의학교실 및 직업의학연구소<sup>2)</sup>,  
충북대학교 의과대학 예방의학교실<sup>3)</sup>, 건국대학교 의과대학 예방의학교실<sup>4)</sup>

## The Exposure Status and Biomarkers of Bisphenol A in Shipyard Workers

Sang Baek Koh, Cheong Sik Kim<sup>1)</sup>, Jun Ho Park<sup>2)</sup>, Bong Suk Cha<sup>2)</sup>, Jong Ku Park<sup>2)</sup>, Heon Kim<sup>3)</sup>, Soung Hoon Chang<sup>4)</sup>

Department of Occupational Medicine, Daewoo Hospital,  
Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine<sup>1)</sup>,  
Department of Preventive Medicine and Institute of Occupational Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine<sup>2)</sup>,  
Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Chungbuk National University<sup>3)</sup>,  
Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Kunkuk University<sup>4)</sup>

**Objectives** : Because shipyard workers are involved with various manufacturing process, they are exposed to many kinds of hazardous materials. Welders especially, are exposed to bisphenol-A (BPA) during the welding and flame cutting of coated steel. This study was conducted to assess the exposure status of the endocrine disruptor based on the job-exposure matrix. The effects of the genetic polymorphism of xenobiotic enzyme metabolisms involved in the metabolism of BPA on the levels of urinary metabolite were investigated.

**Methods** : The study population was recruited from a shipyard company in the K province. A total of 84 shipbuilding workers 47 and 37 in the exposed and control groups, respectively, were recruited for this study. The questionnaire variables included age, sex, use of personal protective equipment, smoking, drinking and work duration. The urinary metabolite was collected in the afternoon and correction made for the urinary creatinine concentration. The of the CYP1A1, CYP2E1 and UGT1A6 genotypes were investigated using polymerase chain reaction-

restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) methods with the DNA extracted from venous blood.

**Results** : The urinary BPA level in the welders group was significantly higher than in the control group ( $p < 0.05$ ). The urinary BPA concentration with the wild type UGT1A6 was higher than the other UGT1A6 genotypes, but with no statistical significant. From the multiple regression analysis of the urinary BPA, the regression coefficient for job grade was statistically significant ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions** : The grade of exposure to BPA affected the urinary BPA concentration was statistically significant. However, the genetic polymorphisms of xenobiotics enzyme metabolism were not statistically significant. Further investigation of the genetic polymorphisms with a larger sample size is needed.

*Korean J Prev Med 2003;36(2):93-100*

**Key Words:** Bisphenol A, Genetic polymorphism, Biological markers

## 서 론

내분비교란물질이란 내분비계의 정상적인 기능을 방해하는 화학물질로 환경 내에 배출된 화학물질이 체내에 유입되어 마치 호르몬처럼 작용하여 환경호르몬이라고 불리기도 한다. 내분비교란물질은 항상성(homeostasis)의 유지와 발달 과정의 조절을 담당하는 체내의 자연 호르몬의 생산, 방출, 이동, 대사, 결합, 작용, 혹은 배설을 간섭하는 체외 물질이라고 정의하고 있다 [1]. 이들은 기존의 독성화

학물질 보다 훨씬 저농도에서도 생체에 영향을 미칠 수 있으며, 대부분은 지방친화성이 있어 생체내의 지방 내에 주로 축적된다.

이러한 물질들은 화학적 구조가 생체내의 호르몬과 비슷하여 생체내에 흡수될 경우 정상적인 호르몬의 기능을 혼란시킴으로써 생식기의 기형, 생식기능의 저하, 행동의 변화, 암의 발생 등을 유발할 수 있다. 환경성 내분비교란물질에의 노출은 다양한 경로를 통하여 일어날 수 있고, 일차적으로 음식물의 잔류 농약 등

의 음식을 통하여 이루어진다. 또 다른 원천은 폐기물 소각장, 공장 등이다.

내분비교란물질의 종류는 매우 광범위하다. 1990년대 들어 본격적으로 그 위험성을 지적하기 시작한 세계야생보호기금(WWF)은 자연에 노출된 내분비교란물질 67종을 선정했다. 농약의 경우 DDT 등 43종이 내분비교란물질로 밝혀졌고 선박도로로 사용되는 유기주석, 계면활성제인 페놀류, 수지원료인 bisphenol A 등도 내분비교란물질로 밝혀졌다. 특히 유엔환경계획(United Nations Environment Programme; UNEP)에서는 잔류성 유기오염물질(POPs) 규제협약을 통하여

aldrin, chlordane, DDT, dieldrin, endrin, heptachlor, toxaphene, mirex 등의 살충제와 산업용으로 사용되는 PCB 및 생산 공정에서 발생하는 부산물로 hexachlorobenzene, dioxin 과 furan 등 12개 물질을 가장 위험한 물질군으로 분류하여 엄격하게 제한하고 있다. 그 후 1998년 UN/ECE(United Nations Economic Commission for Europe)에서는 UNEP의 규제대상 12개 물질 이외에 chlordecone, polynuclear aromatic hydrocarbon (PAH), hexabromobiphenyl, HCH(hexachlorocyclo hexane) 등을 추가로 포함하였다.

그러나 우리나라 환경부에서는 내분비교란물질을 내분비계장애물질로 공식명칭을 정하고 세계야생보호기금 목록 67종을 연구대상물질로 선정하였으나 현재 국내에서 규제 대상이 되고 있는 물질은 47종에 불과하다. 그밖에 국내 사용실적이 없는 물질이 11종이고 규제되지 않고 국내에서 사용되고 있는 물질이 9종이다. 이에 환경부에서는 기본방향 및 추진전략을 “내분비계장애물질에 대하여 국민적 관심과 우려가 큰 사항이나, 현재 이 문제에 대하여는 과학적으로 불명확한 사항이 많으므로 이에 대한 조사·연구를 가속화하여 위해를 미칠 수 있는 내분비계장애물질은 즉각적으로 규제하여 국민의 건강 및 생태계를 보호하는 것이 관리의 기본방향이라 할 수 있다”라고 정하고 있다. 이를 해결하기 위해 1단계로 합리적 규제를 위한 과학적 근거(오염실태조사, 생태영향조사)를 마련(1999~2003)하고, 2단계로 위해성 평가 기법 마련 및 우선 순위를 선정(2004~2005)하며, 3단계로 위해성평가 및 관리방안(2005~)마련으로 단계별 접근을 모색하고 있다.

이 연구의 대상 물질인 BPA는 내분비교란물질로서 사업장 단위의 조사가 미흡한 측면을 지니고 있다. BPA의 주요 용도는 가소제, 플라스틱 제조원료 및 안정제, 안료, 도료, 잉크 첨가제, 예폭시 수지 원료, 합성수지, 부동액, 주물용, 산화방지제, 농약(중간체), 부식억제제, 윤활류 첨가제, 접착제 등이며 아기젖병, 식기, 어

린이 완구, 대형 생수통, 일회용 음료·식품 캔(내부 코팅제) 등에 주로 사용되고 있다. 국내 사용량은 84,083 ton/year(국내제조량 36,230, 수입량 49,641 ton/year)이다 [2]. 세계적 BPA의 생산량은 매년 백만톤을 상회하며 유럽에서만 504,000톤이 매년 생산되고 있으며 [3], 0.017% 가량이 환경 중으로 누출되는 것으로 예측되고 있다 [4]. 환경 중 분포는 퇴적물에 32%, 수중 43%, 토양 24%, 공기중  $3.5 \times 10^{-6}\%$  분포되어 있는 것으로 추정된다 [5]. 이 연구의 대상업종인 조선업종의 경우 선박도료에 BPA가 포함되어 있고, 금속 산화 방지를 위해 전처리 과정에서 방대한 양이 사용되어지고 있다. 이는 용접과정에서 용접공들에게 노출되는 주요 원천이 되고 있다.

용접에 의한 위험성과 유해성은 용접작업에서 생겨나는 분진, 유해가스(흡수에 포함된 금속성분 등), 고열환경 등에 의해 나타나게 된다. 용접흡은 용접작업시 가장 문제되는 유해요인 중의 하나이며 그 발생량이 조선업에서는 대부분 허용기준을 초과하는 것으로 알려져 있다. 더욱 중요한 것은 용접흡의 화학적 성분인데 보통 산화철, 망간, 크롬, 니켈, 납, 산화아연, 베릴륨, 구리 등의 금속 성분들이 용접흡에 함유되어 있는 것이다. 또한 이런 흡에는 산화방지를 위해 전처리 공정에서 사용한 페인트 위에 고열을 가해 용접함에 따라 열분해 산물이 발생할 수 있으며 BPA와 같은 내분비계 교란물질이 함유 될 수 있다 (Table 1) [6].

현재 BPA에 대한 노출기준은 미국 산업위생사협회(American Conference of Governmental Industrial Hygienist, ACGIH)에서 결정한 허용농도 PNOG (달리 분류되지 않은 분진으로서 총 분진

$10 \text{ mg/m}^3$ , 흡입성 분진으로  $3 \text{ mg/m}^3$ )로 정해 놓았을 뿐 달리 규제하지 않고 있으며, 대부분의 나라에서는 노출기준(permissible exposure limit, PEL)이 정해져 있지 않다. 단시간 노출시 눈, 피부, 호흡기에 자극을 주며, 반복 또는 장시간 노출시 피부 민감증의 원인이 되기도 한다. 화학구조에서 BPA는 합성된 estrogens, diethylstilbestrol, hexestrol과 매우 유사하며 설치류 자궁 성장을 자극하는 것으로 밝혀졌고 [7], 에스트로겐 활동성(estrogenic activity)의 증가가 최근 생체내·시험관내 연구에서 확인되었다 [8,9]. 비록 매우 약한 에스트로겐 활동성이지만 BPA에 대한 인간노출이 광범위하기 때문에 환경 중에 존재하는 BPA에 대한 모니터링이 필요하다 [3].

그러나 BPA가 생화학적, 생리적 변화를 일으켜 세포병리학적 반응을 보이려면 항상성이 파괴되어야 한다. 즉, 오랜 기간 지속적으로 노출이 되고 양적으로 노출량이 증가하면 더 이상 개체가 복구 및 보상기전이 작동할 수 없고, 최종적으로 비가역적인 변화를 보여야 한다. 따라서 최근에는 내분비교란물질에 대해 항상성 단계, 보상 단계, 가역적 단계, 비가역적 단계 등 각 개체의 건강곡선을 전제하고 각 단계에 합당한 건강지표를 파악하여야 한다는 지적이 공감대를 형성하고 있다 [10,11]. 그러나 초기에는 화학적 스트레스에 적응 반응이 일어나 내분비교란물질의 효과가 나타나지 않을 수 있다. 특히 BPA는 이런 점에서 볼 때 환경노출이 이루어졌다 하더라도 건강효과가 뚜렷하지 않다는 점을 가지고 있다. 이에 Hugget 등 [12]과 Peakall과 Shugart [13]는 내분비교란물질의 반응의 단계에 따라 건강지표를 6가지(유전자 변화, 단백질

**Table 1.** The paint degradation products when welding and flame cutting of coated steel

Kinds of paint	Exposure
Epoxy paint	Phenol, Bisphenol A, Amonia, Aliphatic/aromatic amine
Alkyd paint	Aliphatic organic acid, Aldehyde, Phthalic anhydride
Epoxy primer	Phenol, Bisphenol A, Methacrylate
Modified Alkyd primer	Aliphatic organic acid, Aldehyde, Phthalic anhydride
Ethyl silicate paint	Ethanol

질의 반응, 대사산물, 면역학적 변화, 조직 병리학적 변화, 생리학적 비특이적 건강 지표)로 제시하였고, 그에 맞는 생물학적 지표를 선정할 것을 제안하였다. 따라서 이 연구에서는 BPA 대사산물과 그와 연관된 유전자 다형성에 초점을 맞추었다.

BPA의 생체내 대사기전은 아직까지 명확하게 규명되지는 못하였으나, 밝혀진 내용을 살펴보면 노출된 BPA는 일부 제1상 효소인 cytochrome P-450에 의해 5-hydroxy bisphenol 중간체를 거쳐 bisphenol-o-quinone으로 산화된다 [14,15]. 대사효소의 유전자 다형성에 대해서는 제1상 효소의 경우, 실험동물을 통하여 BPA 투여농도를 달리하여 어떤 형태의 P450 동위 효소가 유도되는지를 분석한 바 있다 [16]. 또한 BPA의 주 대사과정으로 제2상 효소인 UDP-glucuronosyl transferase가 관여하며, phenolic hydroxyl group이 glucuronide와 포함되어 BPA-glucuronide 형태로 소변중으로 배설된다 [14]. UDP-glucuronosyl transferase 역시 다양한 유전자 다형성이 존재하는데, BPA에 관여하는 것으로는 UGT1A1, 1A3, 1A5, 1A6, 1A7 및 2B1 등을 들 수 있다. 그러나 근로자를 대상으로 한 BPA에 대한 노출, 대사기전 및 유전자다형성 등 생물학적 지표에 대한 평가는 매우 드물다.

따라서 이 연구는 조선업종에서 근무하는 근로자들의 BPA의 노출실태를 파악하여 근로자들의 생물학적 지표를 통한 건강평가를 시행하고자 한다. 구체적인 목적은 다음과 같다. 첫째, 근로자들의 외부 노출 및 내부노출(노중 대사산물)을 파악한다. 둘째, 연구대상자의 유전자 다형성을 파악한다. 셋째, 노중 대사산물에 미치는 요인이 무엇인지 파악한다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구 대상

이 연구는 조선업에 종사하는 근로자를 대상으로 하였으며, 총 연구대상자는 84명으로 용접공 47명과 대조군 37명을 선정하였다. 용접공은 직종별로 용접, 취

부, 사상 등이 포함되었다. 대조군은 용접과 무관한 도장부서 근로자를 대상으로 하였고, 직종별로는 파워브러쉬 및 블라스팅 작업자 등이 포함되었다.

### 2. 연구 방법

1) 설문조사 및 직무-노출 매트릭스  
설문조사는 연령, 성별, 근무기간, 작업부서, 작업내용, 작업장소, 보호구 착용 여부와 종류, 질병력 및 약 복용력, 건강진단 전날의 음주력, 흡연습관 등이 포함된 설문지를 이용하여 자기 기입식으로 조사하였다.

연구대상자중 노출군의 유해인자 노출에 대한 평가는 작업장의 공정분석, 작업장소, 작업빈도, 공학적 대책 유무 등의 파악과 사용 물질명, 유해인자를 조사하였으며 작업자의 작업량, 노출빈도, 노출형태, 보호구 착용실태 등을 파악하였다. 이를 바탕으로 작업환경측정 전문가의 도움을 받아 작업자의 업무와 작업공간의 밀폐정도에 따라 상대 직무점수를 평가하였다. 직무점수는 수행하는 직무에서 노출될 수 있는 유해인자 혼합노출지표의 노출기준(TLV)을 근거로 하였으며, 노출되지 않으면 0점, TLV의 10%보다 낮으면 1점, TLV의 10~25% 2점, TLV의 25~100% 3점, TLV의 100~200% 4점으로 그리고 TLV의 200%를 초과하면 5점으로 하였다. 또한 노출에 대한 평가는 보호장비의 착용실태에 따라 적당한 보호구를 지속적으로 착용하면 1점, 간헐적으로 착용하면 2점, 그리고 부적당한 보호구를 착용하였거나 착용하지 않으면 3점으로 평가하였으며 직무점수와 노출점수를 곱함으로써 반정량적인 직무-노출 매트릭스를 구축하고 이 값을 Astrakianakis 등 [17]의 방법을 이용하여 노출등급의 형태로 표현하였다.

#### 2) 노출평가 방법

##### (1) 작업환경측정방법

##### ① 용접흡의 포집방법

Vacuum desiccator에서 glass fiber filter와 보조 패드를 24시간 이상 진공으로 건조시킨 후 포집 전 dust sampling holder에 넣고 조립하였으며, calibrator-2

를 이용하여 2 l/min으로 유량을 보정한 후 개인시료 포집기를 용접공의 몸에 부착하였다. holder는 호흡기 위치에 부착시켜 작업 중 총 4시간(오전/오후 2시간씩) 용접 흡을 포집하였다. 포집된 시료는 24시간 이상 진공 건조시킨 후 balance로 흡 중량을 측정하였다.

##### ② 흡 중 BPA의 추출용매 선정

Glass fiber filter에 포집된 BPA의 추출용매를 선정하기 위해 BPA standard(1 µg/ml) 100 µl를 glass fiber filter에 흡착시켜 진공건조 후, 추출용매로 acetone, acetonitile, ethyl acetate, MeOH 그리고 methylene chloride를 각각 2 ml씩 넣어 5분간 초음파 처리한 후 HPLC로 분석하여 추출율을 조사하였다.

#### (2) BPA 및 그 대사산물의 분석방법 및 조건

##### ① 노중 대사물질 BPA-glucuronide conjugated form의 가수분해 반응

노 10 ml를 3000 rpm에서 5분간 원심 분리한 후 상등액 8 ml를 취하여 1 N HCl 1 ml를 가한 후 microwave를 이용해 70, 100, 120, 140, 160℃에서 각각 20분간 반응시킨 후 HPLC로 분석한 후 최적의 반응 온도를 선정하였고, 선정된 온도에서 0, 20, 40분의 시간별 가수분해 반응을 실시하여 가수분해 최적의 조건을 찾았다.

##### ② 이동상과 검출기 파장에 따른 BPA의 분리도 측정

가장 적합한 노중 대사물질의 HPLC 분석조건을 설정하기 위하여 C18-column (Hypersil ODS 200×4.6 mm, 5 µm)를 HPLC에 연결하였다. UV영역의 여러파장에서 25% MeOH로 조제한 BPA 표준 물질을 이동상을 이용하여 분석하였다.

##### ③ 노 및 흡 중 BPA의 동정

노 및 흡 시료중 BPA의 동정을 위해서 gas chromatography/MS(Varian Star 3400/ Saturn 2000)을 사용하였다.

#### 3) 유전자 다형성 분석

##### (1) DNA 추출

냉동보관한 백혈구층을 등장액으로 2회 세척한 다음 DNA 추출용액과 proteinase K를 첨가하여 단백질을 분해시키

고 RNase와 phenol을 사용하여 RNA와 불순물을 제거한 후 에탄올을 사용하여 genomic DNA를 분리·정제하였다. 분리된 genomic DNA는 분광광도계로 260 nm에서 정량하여 최종 농도를 50 ng/ $\mu$ l로 희석하였다.

(2) PCR을 이용한 유전자 다형성 분석  
Cytochrome P450 1A1(이하 CYP1A1)의 유전자 다형성 검사는 Hinc II 제한부위를 생성하는 sense primer와 anti-sense primer를 넣어 증폭시켰다. PCR은 Bioneer사(Cheongju, Korea)의 PCR Premix를 이용하였으며 genomic DNA 1  $\mu$ l, 각각의 primer 1  $\mu$ l를 넣어 총 용량이 20  $\mu$ l가 되도록 하여 denaturation 94  $^{\circ}$ C 1분 30초, annealing 53  $^{\circ}$ C 1분 30초, 그리고 extension 74  $^{\circ}$ C 30초로 Thermocycler(Perkin Elmer 9600, UK)에서 35회 증폭시켰다. 증폭된 PCR 산물 4  $\mu$ l를 2% agarose gel에서 전기영동시켜 ethidium bromide로 염색한 다음 UV-transilluminator에서 187 bp band를 확인하였다. 이렇게 생성된 PCR 산물 13  $\mu$ l에 Hinc II 10 unit을 섞어 총 용량이 20  $\mu$ l가 되도록 하여 37  $^{\circ}$ C에서 하룻밤 동안 반응시켰다. 다음날 반응산물 20  $\mu$ l를 12% PAGE gel에서 전기영동하여 ethidium bromide로 염색한 다음 최종 유전자형을 확인하였다. 전기영동 후 139 bp와 48 bp band가 보이면 Ile/Ile, 120 bp와 48 bp band가 보이면 Val/Val, 그리고 139 bp, 120 bp와 48 bp band가 보이면 Ile/Val 유전자형으로 분류하였다 [18].

Cytochrome P450 2E1(이하 CYP2E1)의 유전자 다형성 검사는 Rsa I 제한부위를 생성하는 sense primer와 antisense primer를 넣어 증폭시켰다. PCR은 denaturation 94  $^{\circ}$ C 1분, annealing 53  $^{\circ}$ C 1분, 그리고 extension 74  $^{\circ}$ C 30초로 Thermocycler에서 35회 증폭시켰다. 증폭된 PCR 산물 4  $\mu$ l를 2% agarose gel에서 전기영동시켜 ethidium bromide로 염색한 다음 UV-transilluminator에서 410 bp band를 확인하였다. 이렇게 생성된 PCR 산물 13  $\mu$ l에 Rsa I 10 unit을 섞어 총 용량이 20  $\mu$ l가 되도록 하여 37  $^{\circ}$ C에서 하룻

밤 동안 반응시켰다. 다음날 반응산물 20  $\mu$ l를 2% agarose gel에서 전기영동하여 ethidium bromide로 염색한 다음 최종 유전자형을 확인하였다. 전기영동 후 제한부위가 절단되어 360 bp와 50 bp band가 보이면 c1/c1, 제한부위가 없이 410 bp band만을 보이면 c2/c2, 그리고 410 bp, 360 bp와 50 bp band가 보이면 c1/c2 유전자형으로 분류하였다 [19].

UGT1A6 유전자 다형성은 Bsm I(NEB, Hitchin, UK)과 Fnu4H I endonuclease(QBIO gene, Carlsbad, CA; BsoF I)에 대한 제한부위를 생성하는 두가지 시발체, 즉 5'-CCCTCGA GGGAAATACCTAGGAGCCCTGTG A-3'과 5'-AGGAGCCAAATGAG-TGAGGGAG-3'을 사용하였다. PCR은 denaturation 94  $^{\circ}$ C 30초, annealing 56  $^{\circ}$ C 1분, extension 74  $^{\circ}$ C 1분으로 Thermocycler에서 35회 증폭시켰다. 증폭된 PCR 산물을 2% agarose gel에서 전기영동시켜 963 bp의 band 존재여부를 확인하였다. 이 PCR 산물을 둘로 나누어 Bsm I과 Fnu4H I 제한효소로 처리하고 각각 전기영동하여 유전자형을 확인하였다 [20].

### 3. 통계 분석

모든 자료의 분석은 SPSS 통계 프로그램(Ver 10.0)을 사용하여 분석하였다. 연구대상자의 일반적 특성, 작업장소 및 보호구 착용실태에 대한 기술분석을 실시하였고, 직종별로 각 특성에 대한 통계적 유의성은  $\chi^2$  검정을 실시하였다. 일반적 특성 및 직업적 특성에 따른 대사산물의 농도분포는 산술평균 및 표준편차, 기하평균 및 기하표준편차를 산출하여 제시하였으며, 통계적 유의성은 두 그룹의 경우 t 검정을 세 그룹 이상인 경우 분산분석을 시행하였으나 자료의 분포가 정규 분포하지 않아 로그치환하여 통계분석을 시행하였다.

연구대상자의 직종별 유전자 다형성은 분할표를 이용하여 그 분포를 제시하였다. 또한 각 유전자형을 총화하여 각 노출 정도를 독립변수로 하고 뇨중 대사산물

농도를 종속변수로 하여 선형 회귀분석을 실시하여 회귀계수(기울기)의 차이가 있는지를 알아보았다.

최종적으로는 각 유전자형을 가변수(dummy variable) 처리하고 뇨중 대사산물을 종속변수로 한 후, 연령, 음주, 흡연, 유전자형 및 노출등급 값을 독립변수로 하여 다중회귀분석을 시행함으로써 뇨중 대사산물에 영향을 미치는 요인이 무엇인지를 알아보려고 하였다.

## 연구 결과

### 1. 연구대상자의 일반적 특성

조선업종 용접 관련작업에 종사하는 근로자 47명을 대상으로 하였고, 대조군은 36명이었다. 노출군과 대조군 모두 남자였고 평균연령은 용접자가 40.2 $\pm$ 6.4세, 대조군이 47.2 $\pm$ 5.1세이었으며 대조군의 연령이 노출군보다 유의하게 높았다 ( $p < 0.001$ ). 대조군의 연령 분포는 40대가 가장 많았고 40세 미만 50세 이상 순이었으며, 용접자는 40세 미만이 가장 많았고 40대 50세 이상 순이었다. 근무기간은 대조군이 15.8 $\pm$ 1.3년, 용접군이 15.5 $\pm$ 2.9년이었다. 직종별 근무기간 분포는 두 군 간에 통계적으로 유의하지 않았다.

노출군중 26명(56.3%)과 대조군 중 17명(47.2%)이 흡연자였고, 노출군 중 12명(24.7%)과 대조군 중 5명(13.9%)이 음주를 하였으며 이들의 흡연율과 음주율은 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

### 2. 연구대상자의 작업 장소와 보호구 착용상태

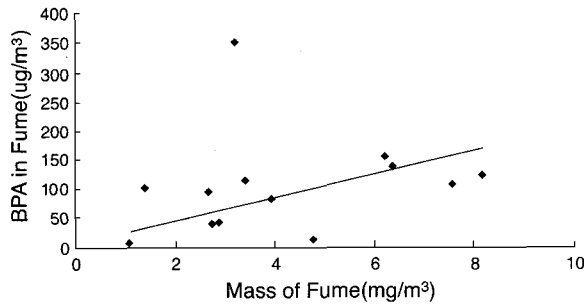
노출군에서 주로 작업이 이루어지는 작업장소의 분포는 외부블록작업이 27명(57.4%) 내부블록작업이 20명(42.6%)이었다. 보호구 착용 상태는 미착용자가 7명(14.9%), 간헐적 착용이 26명(55.3%)이었고, 지속적 착용은 14명(29.8%)이었다 (Table 2).

### 3. BPA의 외부노출 평가

흡중 BPA의 농도는 최대값 229.9

**Table 2.** Distributions of work place and personal protective equipment of welders

Characteristics	No	%
Work place		
Outer block	27	57.4
Inner block	20	42.6
Use of Protect equipment		
No	7	14.9
Intermittent	26	55.3
Continuous	14	29.8



**Figure 1.** Correlation of concentration of BPA and mass of fume.

**Table 3.** The mean concentration of urinary BPA by general characteristics unit: ug/g creatinine

Variables	No	A.M.	S.D.	G.M.	G.S.D.	p value
Age						
< 40	21	75.7	128.5	15.0	37.3	0.39
40 - 49	33	38.7	45.7	3.5	35.3	
≥ 50	15	103.3	299.9	9.9	69.4	
Work duration						
< 10	3	78.3	117.9	10.2	8.5	0.34
10 - 14	14	117.8	309.3	22.2	82.9	
≥ 15	52	48.5	86.3	11.3	50.9	
Smoking						
No	37	55.2	100.4	8.4	102.5	0.63
Yes	32	73.8	207.6	6.0	112.2	
Alcohol						
No	55	41.2	48.5	5.1	170.7	0.02
Yes	14	152.5	332.8	24.8	104.6	

A.M.: arithmetic mean, S.D.: standard deviation, G.M.: geometric mean, G.S.D.: geometric standard deviation

**Table 4.** The mean concentration of urinary BPA by job characteristics unit: ug/g creatinine

Variables	A.M.	S.D.	G.M.	G.S.D.	p value
Job					
Welding	98.4	221.3	31.5	61.6	0.04
Painting	31.5	41.4	15.7	19.9	
Workplace					
Outer block	46.8	45.8	12.3	19.1	0.39
Inner block	79.3	218.1	24.5	273.1	
Use of protective equipment					
No	175.9	302.4	27.9	204.4	0.00
Intermittent	45.0	48.2	15.9	73.7	
Continuous	16.5	13.9	7.9	31.5	

A.M.: arithmetic mean, S.D.: standard deviation, G.M.: geometric mean, G.S.D.: geometric standard deviation

ng/mg, 최소값 5.7 ng/mg, 평균 61.9 ng/mg 이었다. 흡 총 중량과 흡중 BPA 양 간에 상관관계가 존재하는지를 파악하기 위해 상관분석을 해본 결과 상관계수  $r = 0.516$ 으로 양적 선형관계를 보여주었다 (Figure 1).

#### 4. 연구대상자의 뇨중 BPA 대사 산물

연구 대상자의 연령별 크레아티닌을 보정한 BPA 농도는 유의한 차이를 보이지 않았으며, 근무기간에 따른 뇨중 BPA 역시 유의한 차이를 보이지 않았다. 직종에 따른 뇨중 BPA는 대조군보다 노출군인 용접공이 유의하게 높았다. 흡연 여부에 따른 뇨중 BPA는 비흡연자보다 흡연자에서 높았으나 유의한 차이를 보이지 않았다. 음주 여부에 따른 뇨중 BPA는 비음주자 보다 음주자가 높았으며 유의하였다 (Table 3).

작업장소에 따라서는 블록 내부가 블록외부보다 높았다. 보호구 착용은 미착용의 경우가 가장 높았으며, 간헐적 착용군, 지속적 착용군 순이었으며 통계적으로 유의한 차이를 보였다 (Table 4).

#### 5. 연구대상자의 유전자 다형성

##### 1) CYP1A1 유전자 다형성 분포

연구대상자의 CYP1A1 유전자는 Ile/Ile형이 64.3%, Ile/Val 혹은 Val/Val형이 35.7%이었다. 노출군의 경우 Ile/Ile형이 59.6%, Ile/Val 혹은 Val/Val형이 40.4%이었으며, 대조군의 경우 Ile/Ile형이 70.3%, Ile/Val 혹은 Val/Val형이 29.7%이었다. 직종별로 유전자 다형성의 분포는 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 5).

##### 2) CYP2E1 유전자 다형성 분포

연구대상자의 CYP2E1 유전자는 c1/c1형이 54.8%, c1/c2 혹은 c2/c2형이 45.2%이었다. 노출군의 경우 c1/c1형이 53.2%, c1/c2 혹은 c2/c2형이 46.8%이었으며, 대조군의 경우 c1/c1형이 56.8%, c1/c2 혹은 c2/c2형이 43.2%이었다. 직종별로 유전자 다형성의 분포는 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 5).

3) UGT1A6 유전자 다형성 분포

UGT1A6의 wild형, P1, P2, P3, P4 유형 중에서 용접 공정에 종사하는 근로자에서는 wild형, P1, P3, P4의 네가지 유형 이외에, P2 유형도 존재하였다. 전체적인 유전자 다형성 분포는 wild형이 66.3%이었고, P1형이 27.1% P2형이 1.2%, P3형이 2.4%, P4형이 2.43%이었다. 대조군은 P2와 P4 유형은 없었으며, wild형이 66.7%, P1형이 30.6%, P3형이 2.8%이었다. 용접자의 경우 wild형이 66.0%이었고, P1형이 25.5%, P2형이 2.1%, P3형이 2.1%, P4형이 4.3%이었다. 노출군과 대조군 간의 유전자 다형성 분포는 유의하지 않았다 (Table 5).

6. 유전자 다형성에 따른 BPA 대사산물의 농도 분포

CYP1A1 유전자 형이 Ile/Ile형인 경우 다른 유전자형에 비해 뇨중 BPA 농도는 낮았으나 유의하지 않았다. CYP2E1 유전자 역시 c1/c1형이 다른 유전자형에 비해 낮았으나 유의하지 않았다. UGT1A6 유전자형의 경우 wild형이 다른 유형보다 BPA 농도가 높은 편이었으나 유의하지 않았다 (Table 6).

7. 직무-노출 매트릭스에 의한 회귀계수의 비교 및 다중회귀분석

BPA 노출작업자의 직무 및 작업공간의 밀폐정도, 보호구 착용 실패를 기초로 하여 만든 반정량적 직무-노출 매트릭스의 뇨중 BPA 배설 농도에 대한 회귀식을 각 유전자형으로 총화하여 회귀계수를 구한 결과 CYP1A1, CYP2E1 및 UGT1A6 유전자형에서는 통계적으로 유의하였다. 또한 연령과 전날 음주, 그리고 흡연 등도 노출정도와 뇨중 BPA 농도간에는 회귀계수가 통계적으로 유의하였다 (Table 7).

대사물질 BPA 농도에 영향을 미칠 것으로 생각되는 변수인 연령, 근무기간, 음주여부, 흡연여부 등을 반정량적 직무-노출 매트릭스의 노출등급 값과 대사효소의 유전자형과 함께 독립변수로 하여 다중회귀분석을 실시하였다. 그 결과 노출

Table 5. Distributions of genotype by job characteristics Unit: number (%)

Genotype	Exposed	Control	Total
<b>CYP1A1</b>			
Wild	26(70.3)	28(59.6)	54(64.3)
Mutant	11(29.7)	19(40.4)	30(35.7)
<b>CYP2E1</b>			
Wild	21(56.8)	25(53.2)	46(54.8)
Mutant	16(43.2)	22(46.8)	38(45.2)
<b>UGT1A6</b>			
Wild	24(66.7)	31(66.0)	55(66.3)
P1	11(30.6)	12(25.5)	23(27.7)
P2	-	1( 2.1)	1( 1.2)
P3	1( 2.8)	1( 2.1)	2( 2.4)
P4	-	2( 4.3)	2( 2.4)
<b>UGT1A6</b>			
Wild	24(66.7)	31(66.0)	55(66.3)
Mutant	12(33.3)	16(34.0)	28(33.7)

Table 6. The mean concentration of urinary BPA in urine by genotype unit: ug/g creatinine

Genotype	A.M	S.D.	G.M	G.S.D.	p value
<b>CYP1A1</b>					
Wild	40.3	50.2	9.6	13.5	0.13
Mutant	99.2	243.7	32.1	72.2	
<b>CYP2E1</b>					
Wild	52.7	99.9	5.5	55.7	0.55
Mutant	75.3	207.1	10.2	59.2	
<b>UGT1A6</b>					
Wild	79.7	191.3	10.8	148.4	0.25
Mutant	32.5	32.1	4.9	65.4	

A.M.: arithmetic mean, S.D.: standard deviation, G.M.: geometric mean, G.S.D.: geometric standard deviation

Table 7. Regression coefficient between exposure grade and urinary BPA concentration by genetic factors

Variable	No. of subject	$\beta$	$\alpha$	$R^2$	p value
<b>CYP1A1 genotype</b>					
Wild	54	0.12	-0.06	0.28	0.000
Mutant	30	0.57	-0.15	0.33	0.002
<b>CYP2E1 genotype</b>					
Wild	46	0.24	-0.51	0.33	0.000
Mutant	38	0.44	-1.04	0.22	0.007
<b>UGT1A6 genotype</b>					
Wild	55	0.41	-0.98	0.27	0.000
Mutant	28	0.07	0.03	0.21	0.028
<b>Age(years)</b>					
< 40	21	0.27	-0.68	0.31	0.009
40 - 49	33	0.12	-0.07	0.27	0.002
≥50	15	0.91	-2.39	0.44	0.006
<b>Work duration</b>					
≤14	17	0.55	-1.55	0.27	0.032
≥15	52	0.20	-0.32	0.26	0.000
<b>Alcohol</b>					
Yes	14	0.89	2.83	0.46	0.007
No	55	0.12	-0.06	0.29	0.000
<b>Smoking</b>					
Yes	32	0.36	-0.73	0.19	0.000
No	37	0.29	-0.71	0.40	0.013

Model : BPA =  $\beta$  \* exposure grade +  $\alpha$

**Table 8.** Multiple regression analysis of urinary BPA concentration

Co-variate	$\beta$ (SE)	t-value	p value
Exposure grade	0.409(0.076)	5.38	.000
CYP1A1	-0.079(0.378)	-0.21	.846
CYP2E1	0.299(0.349)	0.11	.398
UGT1A6	-0.312(0.362)	-0.86	.395
Age	0.067(0.049)	1.90	.065
Smoking	0.038(0.366)	0.11	.917
Alcohol	0.003(0.400)	0.01	.993
Intercept	-1.375		
R-square	0.527		

Coding : genotype of CYP1A1 (Ile/Ile=0, Ile/Val & Val/Val=1),  
genotype of CYP2E1 (c1/c1=0, c1/c2 & c2/c2=1),  
genotype of UGT1A6 (Wild=0, Mutant=1),  
age (years), drink (no=0, yes=1), smoking habits (no=0, yes=1)

정도가 가장 유의한 변수였으며 ( $p < 0.01$ ), 대사효소에 대한 유전자형은 어느 것도 유의하지 않았다. 그 밖의 연령, 음주, 그리고 흡연여부 역시 유의하지 않았다 (Table 8).

## 고찰

BPA는 플라스틱 제조원료, 도료 첨가제, 예폭시 수지 원료 등이 주용도이다. ACGIH, OSHA의 노출기준은 정해져 있지 않으며, 단시간 노출시 눈, 피부, 호흡기에 자극을 주며, 반복 또는 장시간 노출시 피부 민감증의 원인이 되기도 한다.

환경 중 BPA의 유출경로, 독성효과, 생태 영향에 대한 연구가 활발히 진행 중이지만 아직까지는 환경 중 잔류실태조사에 머무르고 있는 실정이다. 환경 중으로 배출되는 양은 극미량이나, 지용성 물질로 환경 중에서 매우 안정하며 장기간 체류하면서 환경매체간 이동 및 먹이사슬을 통한 생체농축현상으로 생태계뿐만 아니라 인간건강에 부정적인 영향을 줄 수 있으므로 야생생물을 지표로 하여 생태계 영향에 대한 실태조사를 하고 있다. 그러나 근로자에게 직접 노출되는 BPA 농도를 평가한 예는 매우 드물다. Engstrom 등 [6]이 핀란드 조선소에서 용접, 절단 및 곡직 작업시 발생하는 유해물질의 하나로 BPA에 대하여 기중 농도 (220-370  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )만을 평가하였을 뿐 작업환경에 대한 평가가 부족하다.

이 연구에서는 용접 흡 중 BPA의 농도

는 최대값 229.8  $\text{ng}/\text{mg}$ , 최소값 5.7  $\text{ng}/\text{mg}$ , 평균 61.89  $\text{ng}/\text{mg}$  이었다. 이는 흡 총 중량과 흡 중 BPA 양 두 변수간에 상관관계가  $r = 0.516$ 인 점을 고려하면, 대체로 우리나라 조선소 용접공의 경우 용접 흡이 허용기준치를 초과하는 현실을 반영하면 BPA 노출 역시 무시하지 못할 결과이다.

노중 BPA의 대사산물에 대한 분석연구는 Knaak 등 [14]의 연구이외는 없는 실정이고, 혈중 BPA에 대해서는 Junko 등 [21]이 HPLC/ED/MS를 이용해 분석한 결과 건강한 사람의 혈중 BPA농도는 0~1.6  $\text{ng}/\text{ml}$ 의 수준이었으며, 검출한계는 HPLC/ED의 경우 0.2  $\text{ng}/\text{ml}$ 였고, HPLC/MS의 경우 0.1  $\text{ng}/\text{ml}$ 였다. 따라서 이 연구결과와 혈중 BPA농도와는 비교하기는 어렵다. 이 연구에서는 용접공이  $98.44 \pm 221.34 \mu\text{g}/\text{g creatinine}$ 였으며, 대조군으로서 도장공은  $31.48 \pm 41.43 \mu\text{g}/\text{g creatinine}$ 로 용접공이 대조군에 비해 2-3배 정도 높았다. 그러나 이 연구에서 대조군으로 선정한 도장공은 엄밀한 의미에서 간접 노출군이라 할 수 있어, 순수 대조군이 없는 상태에서 노출의 정도를 평가하기에는 어려움이 노정되어 있는 것이 사실이다.

BPA의 생체내 대사기전에 대하여 지금까지 밝혀진 내용을 살펴보면 노출된 BPA는 일부 cytochrome P-450에 의해 5-hydroxy bisphenol 중간체를 거쳐 bisphenol-o-quinone으로 산화된다 [14,15]. 체내에서 BPA의 주 대사과정은

phenolic hydroxyl group이 glucuronide와 포함되어 BPA-glucuronide 형태로 소변중으로 배설되며, 1% 미만이 free BPA로 배설된다 [14].

대사효소에 대해서는 제1상 효소의 경우, Haonika 등 [16]이 BPA 투여농도를 달리하여 어떤 형태의 P450 동위 효소가 유도되는지를 cytochrome P-450에 특이한 면역항체를 이용하여 분석한 결과, CYP1A1, CYP2B1, CYP2C11, CYP2E1 및 CYP4A1 중에서 CYP2C11와 CYP4A1가 유도됨을 확인하였다. 그러나 20  $\text{mg}/\text{kg}$  이상의 고농도를 투여한 쥐에서 주로 통계적으로 유의하였고, 그 이하의 농도에서는 유의하지 않았다. 이 연구에서는 유전자 다형성을 통해 대사효소와 노중 대사산물 간의 관련성을 알아보았는데 유의한 결과를 얻지 못하였다. 이를 Haonika 등 [16]의 연구와 연결지어 추론해 보면, BPA와 CYP1A1과 CYP2E1은 관련성이 없거나, 실험동물에서처럼 고농도의 노출이 아니기 때문에 근로자에서 노출되는 저농도에서의 대사효소의 특성을 확인하지 못한 결과일 수 있다. 또한 앞서 지적했듯이 BPA가 주로 제1상 효소보다 제2상 효소에 의해 주로 대사된다는 특징 때문일 수도 있다.

BPA의 대사에 관여하는 제2상 효소는 UDP-glucuronosyl transferase이다. UDP-glucuronosyl transferase 역시 다양한 동위효소로 구성되어 있는데, BPA에 관여하는 것으로는 UGT1A1, UGT1A3, UGT1A5, UGT1A6, UGT1A7 및 UGT2B1 등을 들 수 있다. 이 연구에서는 UGT1A6에 대하여 확인해 보았다. UGT1A6 유전자형의 경우 wild형이 mutant형보다 BPA 농도가 유의하지 않았지만 2배 정도 높았다. 반정량적인 직무-노출 매트릭스를 구축한 노출등급에서 고노출군의 경우, UGT1A6 유전자형의 경우 wild형이 mutant형보다 노중 BPA 농도가 3배 정도 높았으나 유의하지는 않았다. Yokota 등 [22]의 연구에서도 BPA 대사에 UGT1A6는 유의하지 않았고, UGT2B1만 유의하였다.

따라서 이상의 결과를 토대로 볼 때,

BPA 대사에는 제1상 효소인 cytochrome P-450 동위효소보다 제2상 효소인 UDP-glucuronosyl transferase가 깊숙히 관여하는 것으로 보인다. UGTs의 glucuronidation은 UGT1A family보다 UGT2B family가 더 클 것으로 보인다. 그러나 이 연구에서 UGT1A6도 wild형이 mutant형보다 뇨중 BPA 농도가 높았던 점 등은 향후 연구에서 대상자 수를 늘려 좀 더 검토해 볼 필요는 있다.

## 요 약

용접공은 용접과정에서 용접 흠, 중금속 및 bisphenol-A에 노출된다. 따라서 이 연구는 직무노출 매트릭스에 근거하여 근로자들의 내분비 교란물질의 노출 실태를 파악하고자 하였다. 또한 생물학적 모니터링에 사용되는 뇨중 대사산물 농도에 영향을 미칠 것으로 생각되는 대사효소의 유전적 다형성 분포를 조사하였으며 이들 유전자가 뇨중 대사산물 배설에 미치는 영향을 연구하고자 하였다.

연구대상자는 경상남도에 있는 모 조선업체에 종사하는 근로자를 대상으로 하였다. 연구대상자는 총 84명으로 용접공 47명과 대조군 37명을 대상으로 하였다. 이름, 연령, 보호구 착용 여부, 흡연습관, 음주여부 등에 대하여 설문조사를 시행하였다. 시료채취는 건강검진이 진행되는 오후에 하였으며 뇨중 BPA는 뇨중 크레아티닌으로 보정하여 측정하였다. 대사효소의 유전자 다형성은 혈액의 백혈구로부터 DNA를 추출하여 제한 효소 절단 단편 다형성(restriction fragment length polymorphism, RFLP)법으로 검사하였다.

흡 중 BPA의 농도는 최대값 229.9 ng/mg, 최소값 5.7 ng/mg, 평균 61.9 ng/mg 이었다. 흡 총 중량과 흡중 BPA 양 간에 상관계수는 0.516으로 양적 선형관계를 보여주었다. 뇨중 BPA 농도는 대조군보다 용접공에서 유의하게 높았다. CYP1A1, CYP2E1, UGT1A6 등의 유전자 다형성에 따라 뇨중 BPA 농도에는 차이가 없었다. 뇨중 BPA에 대한 다중회귀분석에서

는 노출등급만이 유의한 변수였다.

용접 흠에 노출된 후 뇨중 BPA 농도에 영향을 가장 큰 영향을 미치는 것은 노출 등급이었으며, 대사효소의 유전적 다형성은 유의한 효과를 나타내지 못하였다.

## 참고문헌

1. Environmental Protection Agency. Special report on environmental endocrine disruption: An effects assessment and analysis. Risk Assessment Forum U.S. Environmental Protection Agency Washington DC 20460, 1997
2. 국립환경연구원. 99년 내분비계장애물질 조사. 2000, pp 158-159
3. Olmo MD, Zafra A, Jurado A. Determination of Bisphenol-A(BPA) in the presence of phenol by first-derivative fluorescence following micro liquid-liquid extraction (MLLE). *Talanta* 1999; 50: 1141-1148
4. Ben-Jonathan N, Steinmetz R. Xenoestrogens: the emerging story of bisphenol-A. *Trends Endocrinol Metabolism* 1998; 9: 124-128
5. Bjerregaard P, Gyorkos P. The effect of small concentrations of chemicals with estrogen-like activity in the aquatic environment. I: Ecotoxicological assessments and the setting of limit values for chemicals in the environment. Danish Academy of Technical Sciences, 1996. p. 177-184
6. Engstrom B, Henrik-Eckermann ML, Anas E. Exposure to paint degradation products when welding, flame cutting, or straightening painted steel. *Am Ind Hyg Assoc J* 1990; 51(10): 561-565
7. Dodds EC, Lawson. Synthetic oestrogenic agents without the phenanthren nucleus. *Nature* 1936; 137: 996
8. Brotons JA, Olea-Serrano MF, Villalobos M, Pedraza V, Olea N. Xenoestrogens released from lacquer coatings in food cans. *Environ Health Perspect* 1995; 103: 608-612
9. Olea N, Pulgar P, Perez P, Olea-Serrano F, Rivas A, Novillo-Fertell A, Pedraza V, Soto AM. Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. *Environ Health Perspect* 1996; 104: 298-305
10. Depledge M. The rational basis for the use of biomarkers as ecotoxicological tools. In: Fossi MC, Leonzio(eds). *Nondestructive biomarkers in vertebrates*. Lewis Publishers; 1994. p. 272-295
11. Fossi MC. Biomarkers as diagnostics and prognostic tools for wildlife risk assessment: Integrating endocrine-disrupting chemicals. In Colborn T, vom Saal F, Short P(eds). *Environmental endocrine-disrupting chemical: Neural, endocrine, and behavioral effects*. Princeton Scientific Publishing; 1998. p. 341-361
12. Hugget RJ, Kimerle RA, Mehrle PM. Biomarkers: Biochemical, physiology and histological markers of anthropogenic stress. Lewis Publishers; 1992
13. Peakall D, Shugart L. Biomarkers: Research and application in the assessment of environmental health. Nato ASI Series. Springer-Verlag; 1993; 119
14. Knaak JB, Sullivan LJ. Metabolism of bisphenol A in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1966; 8(2): 175-184
15. Atkinson A, Roy D. In vitro conversion of environmental estrogenic chemical bisphenol to DNA binding metabolite. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 210: 424-433
16. Hanioka N, Jinno H, Nishimura T, Ando M. Suppression of male-specific cytochrome P450 isoforms by bisphenol A in rat liver. *Arch Toxicol* 1998; 72: 387-394
17. Astrakianakis G, Anderson JTL, Band PR, Keefe AR, Bert JL, Le N, Fang. Job-exposure matrixes and retrospective exposure assessment in the pulp and paper industry. *Appl Occup Environ Hyg* 1998; 13(9): 663-670
18. Hong-Mei Nam, Heon Kim, Jong-Won Kang et al. A case-control study on effects of genetic polymorphisms of GSTM1, GSTT1, CYP1A1 and CYP2E1 on risk of lung cancer. *Korean J Prev Med* 1999; 32(2): 123-129
19. Hayasi M, Watanabe J, Kawajiri K. Genetic polymorphism in the 5' -flanking region change transcriptional regulation of the human cytochrome P450 2E1 gene. *J Biochem* 1991; 110: 559-565
20. Ritter JK, Yeatman MT, Ferriera P, Owens IS. Identification of a genetic alteration in the code for bilirubin UDP-glucuronosyl transferase in the UGT1 gene complex of a Crigler-Najjar type I patient. *J Clin Invest* 1992; 90: 150-155
21. Junko S. Sensitive method for the determination of bisphenol A in serum using two systems of high performance liquid chromatography. *J Chromatography* 1999; 736: 225-261
22. Yokota H, Iwano H, Endo M, Kobatashi T, Inoue H, Ikushiro S, Yuasa A. Glucuronidation of the environmental estrogen bisphenol A by an isoform of UDP-glucuronosyltransferase, UGT2B1, in the rat liver. *Biochem J* 1999; 340: 405-409