

〈Review paper〉

## 프탈레이트의 유해성과 대체재 현황: 소고

김 응 · 계 명 찬\*

한양대학교 생명과학과

### Maleficent Effects of Phthalates and Current States of Their Alternatives: A Review

Woong Kim and Myung Chan Gye\*

Department of Life Science and Insitute of Natural Sciences, Hanyang University,  
Seoul 04763, Republic of Korea

**Abstract - Phthalates, known as typical endocrine disruptors, are plasticizers used to soften plastics such as polyvinyl chloride (PVC). Because of their material properties, phthalates are used extensively in the production of toys, flooring, wood processing, detergents, and even cosmetics as lubricants and perfume solvents. Due to their endocrine disrupting effect and other adverse health effects published, recently, phthalates have been regulated in many countries. Besides, in an effort to replace phthalates, several chemical plasticizers such as trioctyltrimellitate (TOTM) and dioctylterephthalate (DIOP) have been used instead of the existing harmful phthalates, and novel alternatives are continuously being developed. Nonetheless, phthalates are still being detected in several plastic products, and the safety of alternatives that are considered safe is being questioned. In this review, we describe the adverse health effects of phthalates, their regulation and the current status of their alternatives.**

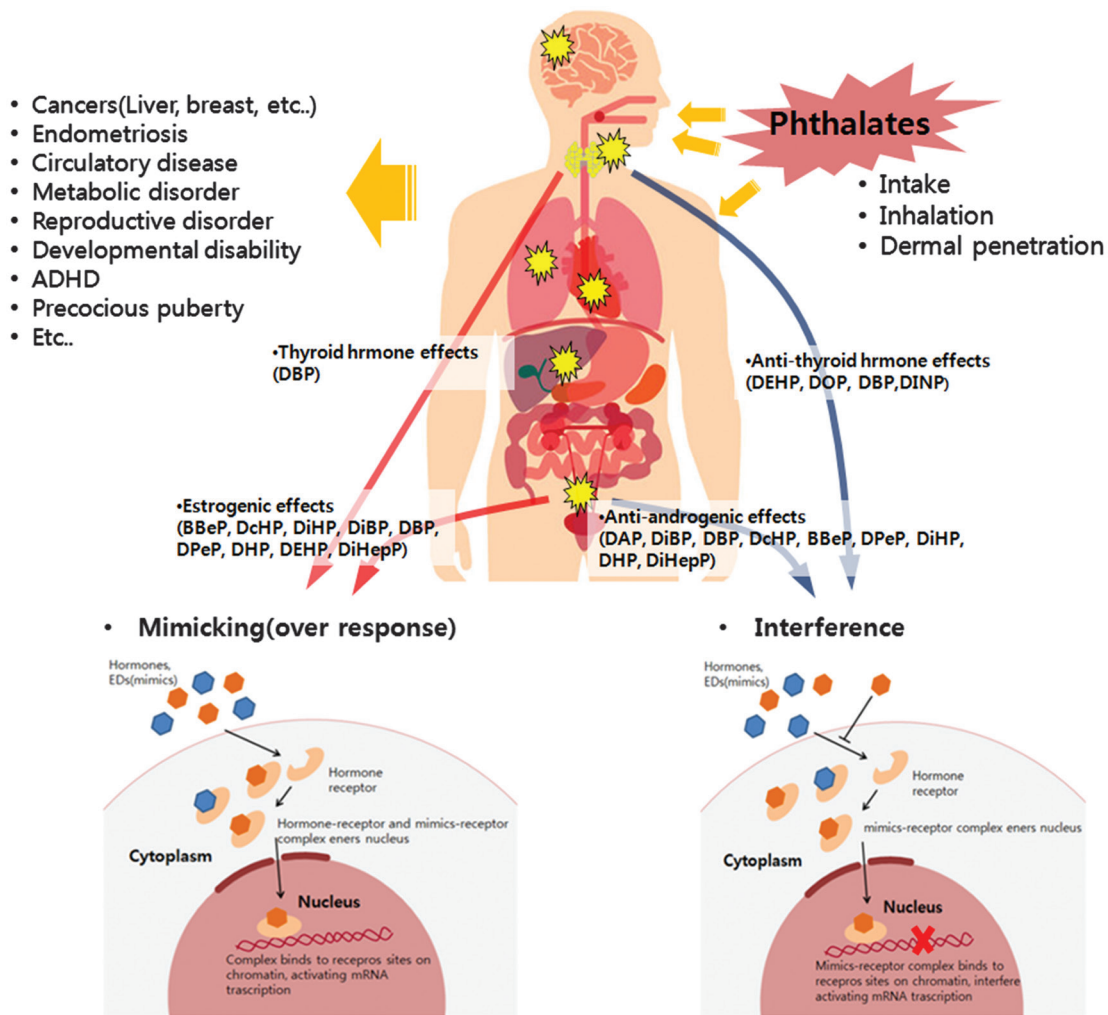
**Key words : endocrine disruptors, phthalates, alternative plasticizers**

## 서 론

미국의 화학물질분류(Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals, GHSCLC)에 따르면 플라스틱 제조에 사용되는 원료들 중 50% 이상이 유해한 것으로 알려졌다(Lithner *et al.* 2011; Rochman *et al.* 2013). 프탈레이트(phthalates)는 플라스틱을 부드럽게 만드는 가소제(plasticizer)로 PVC 생산에 주로 이용되며 전 세계적으로 매해 110억 파운드가 생산되고 있다(Lowell 2011). 프탈

레이트는 가소제로의 기능 외에도 점성 조절제, 고화제, 안정제, 윤활제, 유화제로 쓰일 수 있는 물성을 가지고 있어 전자제품, 페인트안료, 접착제, 식품용기, 샴푸, 향수, 화장품 및 의약품 등 일상생활 곳곳에서 쓰인다. 또한, 플라스틱에 유연성을 더해주는 소재적 특성 때문에 어린이용 완구뿐 아니라 보관의 용이성 및 유연성을 필요로 하는 혈액백, 수액튜브 같은 의료용품에도 이용되므로 프탈레이트가 첨가된 제품들은 현대사회에서 필수제로 이용되고 있다(Shea 2003; Horn *et al.* 2004). 따라서 현대인은 일상생활전반에서 프탈레이트 노출을 피하는 것이 거의 불가능하게 되었다. 이를 반증하듯 혈액, 소변, 타액, 양수와 탯줄혈액(cord blood), 모유에 이르기까지 인체의 대부분의 체액에서 프탈레이트가

\* Corresponding author: Myung Chan Gye, Tel. 02-2220-0958,  
Fax. 02-2298-9646, E-mail. mcgye@hanyang.ac.kr



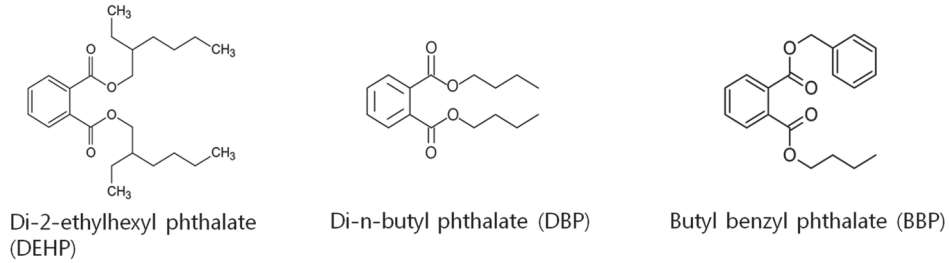
**Fig. 1.** Scheme of the main route of exposure to phthalates and their adverse health effects. Phthalates can induce overstimulation of hormone-mediated transcriptional activation and interfere with the endogenous hormone action including hormone-mediated transcriptional activation (Latini *et al.* 2003; Silva *et al.* 2004, 2005; Main *et al.* 2006; Ghisari and Bonefeld-Jorgensen 2009; Ibhazehiebo and Koibuchi 2014).

검출된다 (Latini *et al.* 2003; Silva *et al.* 2004, 2005; Main *et al.* 2006). 이와 같은 프탈레이트는 주로 경구나 흡입 그리고 피부를 통해 체내에 침투하는데 (Adibi *et al.* 2003; Rudel *et al.* 2003), 프탈레이트에 쉽게 노출되는 영·유아의 경우 체내기관이나 면역 및 대사체계가 완전히 발달되지 않았기 때문에 노출에 특히 취약하다 (Zhang *et al.* 2013; Wang *et al.* 2014).

체내에 침투한 프탈레이트는 여러 가지 생물학적 효과를 발휘하게 되는데 특히, 호르몬 유사체로서 내분비계 교란을 유발한다. 구체적으로 에스트로젠 (estrogen)과 안드로젠 (androgen)같은 스테로이드계 호르몬의 유사체 또는 억제제로 비정상적인 호르몬작용을 유도하거나 정상적인 호르몬작

용을 방해하는 내분비계 교란물질 (Endocrind Disruptors)로 작용한다 (Fig. 1). 이로 인한 대표적인 생리기능의 교란으로 남성과 여성 모두에게서 생식능력 저하가 나타나는데 남성의 경우 정자의 손상 (Rozati *et al.* 2002), 여성의 경우 성조숙증 및 조기 사춘기를 유발하며 (Chakraborty *et al.* 2012; Yum *et al.* 2013), 불임을 초래한다 (Rozati *et al.* 2002; Tranfo *et al.* 2012). 프탈레이트는 성호르몬 작용의 교란 뿐 아니라 갑상선호르몬의 작용을 교란하며 (Ibhazehiebo and Koibuchi 2014), 유방암이나 간암 등을 유발하는 것으로도 알려져 있다 (Rusyn *et al.* 2006; López-Carrillo *et al.* 2010). 이외에도 임신 중 프탈레이트 노출은 임신기간의 변동과 태아 발달에 영향을 미친다고 보고되었다 (Latini *et al.* 2003; Swan 2008;

## Current restricted phthalates



## Current interim restricted phthalates

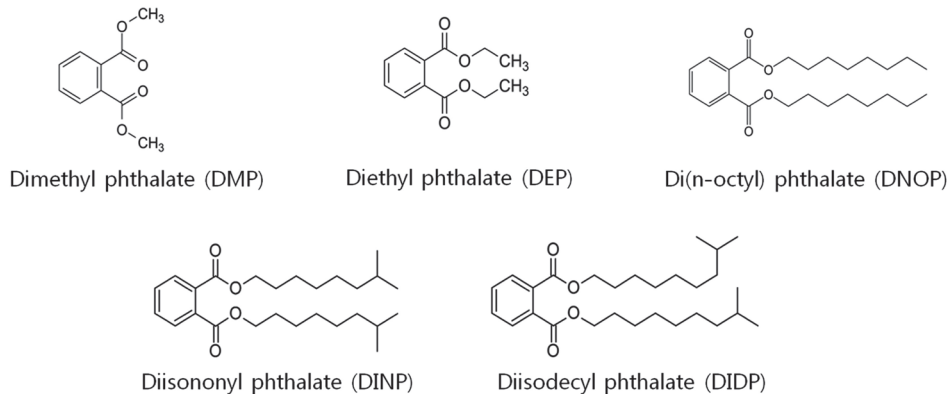


Fig. 2. Major phthalates classified as endocrine disruptors and their structure.

Whyatt *et al.* 2009). 유아기 프탈레이트 노출과 신경발달 및 지능저하, 주의력 결핍 과잉행동 증후군 (Attention Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD)과 같은 정신질환의 연관성도 꾸준히 제기되고 있다 (Park *et al.* 2015). 자연계에서 분해되지 않은 채 대기나 물에 존재하는 프탈레이트는 인간을 포함한 생물계 전체에 유해한 영향을 미칠 수 있으므로 생물계의 영속성에 위협이 될 수 있어 프탈레이트 및 다른 종류의 내분비계 교란물질들은 오존층파괴, 지구온난화와 함께 주요 환경문제로 꼽히고 있다 (Henderson *et al.* 1993; Gray *et al.* 1998). 이와 같은 유해성으로 인해 프탈레이트 이용에 대한 규제가 시행되었으며, 유럽은 1999년 이후 규제를 강화하여 2006년부터 유아용품에 0.1% 이상 프탈레이트를 함유하고 있을 경우 판매를 금지하고 있다. 국내에서는 di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP), dibutyl phthalate (DBP), benzyl butyl phthalate (BBP)와 같은 프탈레이트를 0.1% 초과하여 함유하고 있는 어린이용 공산품의 생산 및 판매를 금지하고 있다 (품질경영 및 공산품안전관리법 제19조제2항). 어린이 용품뿐 아니라 수액백 등의 의료기기 역시 프탈레이트 가소제가 많이 사용되므로 프탈레이트에 노출 가능성이 있어 2015년 7월부터 DEHP, DBP, BBP가 함유된 제

품의 사용을 금지하고 있다 (‘의료기기법시행규칙’ 제7조의 3, 제1항제2호, ‘의료기기허가, 신고, 심사 등에 관한 규정’ 제2014-178호, 2014. 10. 31) (Fig. 2). Di-isobutyl phthalate (DIBP), ditridecylphthalate (DTBP), diethyl phthalate (DEP) 등도 DEHP, DBP, BBP 등과 유사한 수준의 내분비계 교란 작용이 확인되었으나 (Harris *et al.* 1997; Api 2001) 이들에 대한 규제는 한계가 있다. 이처럼 대부분의 프탈레이트가 유해성을 나타내거나 잠재적 유해성을 가지기 때문에 프탈레이트의 유해성을 피하면서도 가소제로서의 물성을 유지하는 다양한 대체재의 개발이 시도되었다. 가장 많이 쓰이는 프탈레이트 가소제인 DEHP의 대체제로 개발된 trioctyltrimellitate (TOTM)과 dioctylterephthalate (DOTP), di(2-ethylhexyl)terephthalate (DEHT)는 내분비계 교란 효과가 없지만 프탈레이트보다 비싸고 가소제로서의 물성이 떨어지는 단점이 있다. 특히, 다양한 독성실험 정보가 부족하며, 실험방법에 따라 내분비계 교란 효과가 나타날 가능성이 있다 (Gray *et al.* 2000; Shehata *et al.* 2013). 본 소고에서는 프탈레이트의 유해성과 함께 국내의 규제 및 대체재의 개발 및 이용, 그리고 대체재들의 독성 정보 및 내분비 교란 효과에 관한 최근까지 연구결과들을 정리하였다.

## 본 론

### 1. 프탈레이트의 이용과 노출경로

DEHP를 비롯하여 DBP, BBP 등은 대표적인 플라스틱 가소제로 유아용품과 의료기기를 포함한 PVC가 사용되는 다양한 플라스틱 제품에 사용되고 있다. 분자량이 큰 DEHP는 가소제 뿐 아니라 실내바닥재와 같은 건축자재, 식품 및 용기, 어린이용 장난감, 의료용 혈액 주머니까지 다양한 제품에 사용되고 있으며, 분자량이 작은 DBP, BBP, DEP의 경우 유화제, 윤활제 및 유기용매나 착향제 등으로 화장품에 쓰이기도 한다(Swan 2008; Lowell 2011)(Table 2). 이와 같이 일상생활 곳곳에 사용되는 프탈레이트는 다양한 경로를 통해 인간을 포함한 생물계에 영향을 미치게 된다. 프탈레이트에 노출되는 주된 경로는 호흡기, 피부, 경구이다. 일반적으로 프탈레이트는 광분해, 생분해, 혐기성 분해 등을 거치므로 실외환경에서는 그 양이 많지 않다(Staples *et al.* 1997; Xie *et al.* 2007; Rudel and Perovich 2009). 그러나 실내환경에서는 가스와 입자, 먼지의 형태로 상당한 양으로 검출된 바 있으며, 휘발성이 강한 DEP, DBP, DMP(dimethyl phthalate)의 경우 공기 중 가스의 형태로 상대적으로 휘발성이 약하고 분자량이 큰 DEHP와 BBP는 먼지와 입자의 형태로 주로 나타난다(Heudorf *et al.* 2007; Rudel and Perovich 2009). 프탈레이트 노출량 조사결과 일 평균  $2.6\sim 7.4\ \mu\text{g}\ \text{kg}^{-1}\ \text{day}^{-1}$ 의 프탈레이트에 노출되는 것으로 추정되었다(Wang *et al.* 2014). 또 다른 연구에서는 최대  $19\ \mu\text{g}\ \text{kg}^{-1}\ \text{day}^{-1}$ 까지 노출될 수 있음이 보고되었다(Meek and Chan 1994). 두 연구에서 공통적으로 연령이 어릴수록 그 노출량이 증가하는 것으로 나타났다. 가스의 형태로 흡입되거나 피부로 흡수되는 것이 주된 흡수경로로 추측되며 영·유아의 경우 먼지를 흡입하게 되어 그 노출량이 높은 것으로 보인다(Heudorf *et al.* 2007). 특히, 손에든 물건을 입으로 가져 가는 유아의 습성은 경구를 통한 직접적인 노출 가능성을 높이며(Heudorf *et al.* 2007), DEHP의 경우 함유된 유아용 장난감을 물거나 씹는 행위를 통해 최대  $85\ \mu\text{g}\ \text{kg}^{-1}\ \text{day}^{-1}$ 까지 노출될 수 있음이 보고되었다(ASTDR 2002). 화장품 역시 피부와 호흡기를 통한 프탈레이트 노출을 유발하는 주요 요인이다(Koo and Lee 2004; Koniecki *et al.* 2011). DEP, DBP, diisobutylphthalate (DiBP) 등의 프탈레이트는 매니큐어나 향수 등 개인용품들에 다양하게 사용되며, 이 제품들을 사용하는 과정에서 호흡기나 피부를 통해 프탈레이트에 노출된다(Koniecki *et al.* 2011). 프탈레이트 노출은 호흡기와 경구, 피부를 통한 직접 노출 이외에도 간접적인 경로를 통해서 나타날 수 있다. DEHP를 포함한 프탈레이트들은 플라스틱 뿐 아니라 다양한 제품에

첨가제로 사용되는데 특히, 식품 포장용기 및 포장재에 첨가제로 사용된다. 이렇게 프탈레이트가 포함된 포장용기에 식료품을 보관할 경우 프탈레이트가 침출(leaching)되어 섭취하는 음식물에 프탈레이트가 옮겨가게 되어 프탈레이트에 노출된다(Fasano *et al.* 2012). 벨기에에서 식료품과 포장재를 포함한 총 400개의 제품을 조사한 결과 DEHP가 모든 제품에서 높은 수치로 검출되었고, DiBP, DBP, BBP 역시 순차적으로 검출되었다(Fierens *et al.* 2012). 일반적으로 프탈레이트는 친유성(lipophilic)이므로 지방이 풍부한 음식의 경우 프탈레이트가 함유된 용기에 담았을 때 그 영향이 더 크게 나타난다(Wormuth *et al.* 2006; Dickson-Spillmann *et al.* 2009; Fasano *et al.* 2012). 분자량이 작은 DBP, DiBP, BBP는 자연분해가 상대적으로 덜 일어나며, 먹이사슬을 통해 상위 포식자로 생물농축이 발생할 수 있다(Wofford *et al.* 1981; Staples *et al.* 1997; Gobas *et al.* 2003). 프탈레이트에 노출된 인체의 경우 소변, 타액, 혈액 및 탯줄혈액(cord blood), 양수와 모유에서 프탈레이트가 검출되었다(Latini *et al.* 2003; Silva *et al.* 2004, 2005; Main *et al.* 2006). 특히 모체가 프탈레이트에 노출되면 임신 중 양수와 탯줄혈액을 통한 물질교환을 통해, 출산 후에는 모유수유를 통해 자녀세대에게까지 영향을 줄 수 있다(Gray *et al.* 2000; Adibi *et al.* 2003; Latini *et al.* 2004).

### 2. 프탈레이트의 유해영향

#### 1) 성호르몬 및 생식기능영향

프탈레이트에 의한 대표적인 유해영향은 내분비계 교란이다. 프탈레이트는 대표적인 성호르몬인 에스트로젠(estrogen)과 안드로젠(androgen)의 유사체(mimicker or agonist) 또는 길항제(antagonist)로 작용하여 내분비계 교란을 유발한다(Mylchreest *et al.* 1998; Picard *et al.* 2001; Takeuchi *et al.* 2005). 22종의 프탈레이트를 대상으로 내분비계 교란 가능성을 조사한 결과 알킬기 곁사슬(alkyl chain)의 길이가 C3~C6인 프탈레이트 중 BBeP, DcHP, DiHP, DiBP, DBP, DPeP, DHP, DEHP, DiHepP는 에스트로젠 수용체알파(human estrogen receptor  $\alpha$ , hER $\alpha$ )를 활성화시키며, DcHP, BBeP, DPeP, DiHP, DHP, DEHP, DiHepP는 에스트로젠 수용체 베타(human estrogen receptor  $\beta$ , hER $\beta$ )의 길항제로 작용한다. 또한 안드로젠 수용체(Androgen receptor, AR)와의 상호작용 실험에서 22종의 프탈레이트는 AR을 활성화 시키지 않았으나 9종의 프탈레이트(DAP, DiBP, DBP, DcHP, BBeP, DPeP, DiHP, DHP, DiHepP)가 AR활성을 저해하였다(Takeuchi *et al.* 2005). 일반적으로 곁 사슬의 길이가 짧거나 긴 프탈레이트는 hER $\alpha$ , hER $\beta$ , AR과 작용하

**Table 1.** Characteristics and toxic effects of major phthalates

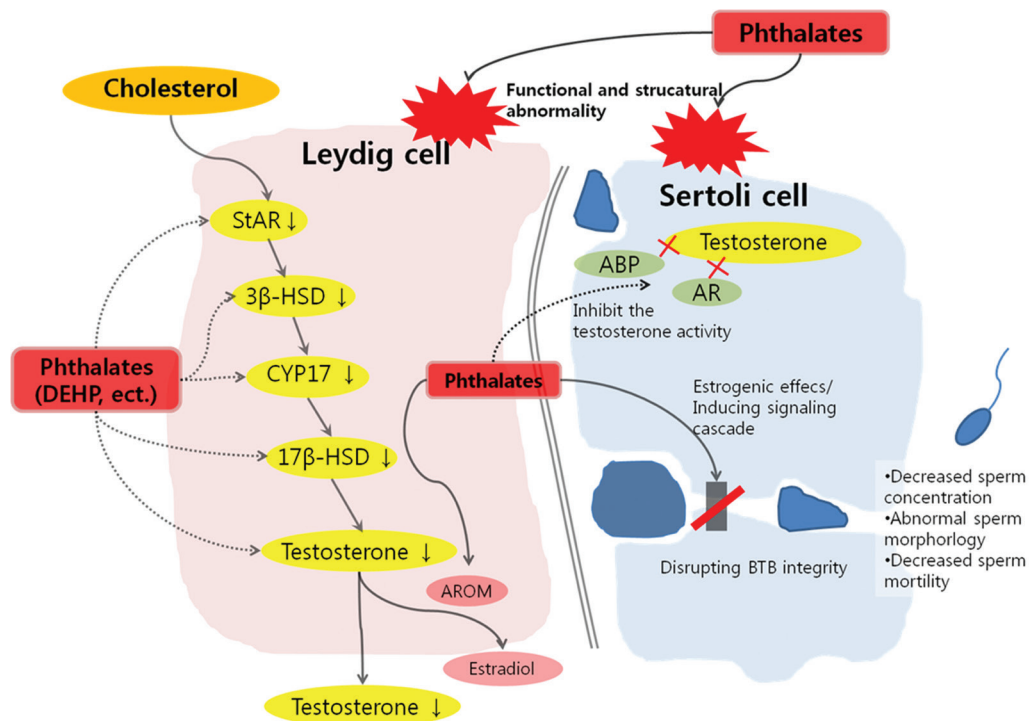
Phthalate	Source/Use	Molecular weight (g mol <sup>-1</sup> )	Length of side chain	Effects	Type of study (Animals)	Concentration	Reference
Dimethyl phthalate (DMP)	Rubber coating agents, pesticides, lacquers, plastics	194.19	C <sub>1</sub>	Aquatic toxicity (decreased survival in early life stage)	<i>In vivo</i> (rainbow trout)	24 and 0.19 mg L <sup>-1</sup>	Rhodes <i>et al.</i> 1995
Diethyl phthalate (DEP)	Scents, cosmetics, industrial solvent, aerosol sprays	222.24	C <sub>2</sub>	Reproductive toxicity (ultra structural alterations of Leydig cells)	<i>In vivo</i> (Wistar rat)	2000 mg kg <sup>-1</sup> bw day <sup>-1</sup>	WHO 2003
Di-n-butyl phthalate (DBP)	Adhesives, cosmetics, caulk industrial solvent, paints, ink, cosmetics	278.35	C <sub>4</sub>	Reproductive toxicity (significant reduction in anogenital distance)	<i>In vivo</i> (SD rat)	500 mg kg <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup>	Barlow and Foster 2003
Butyl benzyl phthalate (BBP)	Adhesives, artificial leather, cosmetics, caulk industrial solvent	312.39	C <sub>4</sub> , C <sub>5</sub>	Reproductive toxicity (male reproductive system malformations)	<i>In vivo</i> (Wistar rat)	750 mg kg <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup> (11,250 ppm)	Tyl <i>et al.</i> 2004
Di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP)	Soft plastic, toys, food containers, food packaging, medical devices	390.56	C <sub>6</sub>	Reduced fertilization ability and the resultant embryos had decreased developmental potential	<i>In vitro</i> (mouse spermatozoa and embryos)	1 µg mL <sup>-1</sup>	Huang <i>et al.</i> 2012
Di(n-octyl) phthalate (DNOP)	Soft plastic, toys, food containers, food packaging, pesticides	390.56	C <sub>8</sub>	Affects the liver, kidneys and thyroid	<i>In vivo</i> (SD rat)	5000 ppm	Poon <i>et al.</i> 1997
Diisononyl phthalate (DINP)	Soft plastic, flooring tiles, tarps, toys, coated fabrics, alternatives for DEHP	425	C <sub>8</sub>	Thyroid hormone disruption	<i>In vitro</i> ( <i>Rattus norvegicus</i> pituitary tumor, GH3 cell line)	10 <sup>-8</sup> M, 10 <sup>-7</sup> M	Ghisari and Bonefeld-Jorgensen 2009
Diisodecyl phthalate (DIDP)	Soft plastic, artificial leather, covering on wires and cables	447	C <sub>9</sub>	Affect fetal development	<i>In vivo</i> (Wistar rat)	200 and 1000 mg kg <sup>-1</sup> bw day <sup>-1</sup>	NTP-CERHR 2003

지 않는다(Lovekamp-Swan and Davis 2003; Takeuchi *et al.* 2005). 최근 *in vitro* 및 *in vivo* 모델을 이용한 연구에서 DEP와 DINP를 포함하여 걸 사슴의 길이가 길거나 짧은 프탈레이트 역시 약한 정도의 내분비계 교란을 야기하며 그 유해성 역시 함께 언급되었다(Harris *et al.* 1997; Mankidy *et al.* 2013; Kumar *et al.* 2014) (Table 1). 이와 같은 성호르몬 유사 및 길항작용은 남녀 모두에게서 생식능력 장애를 불러일으킨다(Meek and Chan 1994; Mylchreest *et al.* 1998; Rozati *et al.* 2002; Heudorf *et al.* 2007; Kumar *et al.* 2014). 동물실험과 역학조사결과 MBP가 정자의 운동능력을 저하

시킨다는 보고가 있었으며(Hauser *et al.* 2005), 모체단계에서 DEHP와 DEHP의 대사체에 노출되었을 때 정소의 서틀리세포(Sertoli cell)와 레이디세포(Leydig cell)의 구조와 기능을 변화시키는 것으로 나타났다 또한, 황체형성호르몬(LH)과 수용체와의 결합을 방해하여 결과적으로 태아기 rat의 정소에서 스테로이드 호르몬의 합성을 방해하는 것이 보고되었다(Martinez-Arguelles *et al.* 2013). DBP는 StAR, 3β-HSD, CYP17, 17β-HSD의 기능을 방해하여 testosterone과 같은 남성호르몬의 생성을 저하시켜 정자형성을 저하한다(Barlow *et al.* 2003; Wang *et al.* 2016) (Fig. 3). 성체기의

Table 2. Alternatives to phthalates and their characteristics

Alternatives		Use/Products	Concerns	Limitations of use	Reference
Chemical-based	Adipate	Di(2-ethyl hexyl) adipate; DEHA	Liver tumors, reproductive disorders, mimics effects of thyroid hormone, aquatic toxicity and reproductive disorder	Less compatible with PVC than DEHP Slightly lower toxicity than DEHP	Stuer-Lauridsen <i>et al.</i> 2001; Lee, Yamanouchi, and Nishihara 2006
		Di-butyl adipate; DBA	Skin irritation, aquatic toxicity	Difficult to apply to various products	SDIS 1996
	Citrate	Acetyltri-n-butyl citrate; ATBC	Affects the central nervous system and blood in animal models, causes eye irritation and increases liver weight, bio accumulation	Elevated price Less efficient as a plasticizer	Stuer-Lauridsen <i>et al.</i> 2001
		n-butyryl-tri-n-hexyl citrate; BTHC	–	Elevated price Difficult to apply to various products	Testai <i>et al.</i> 2016
TOTM		Plasticizer for PVC, medical devices	Increased liver weights and peroxisome proliferation in rats, hard to biodegrade	Less efficient than DEHP as a plasticizer No positive effects on red blood cells as blood bag compared to DEHP	Simmchen <i>et al.</i> 2012
DOTP		Plasticizer for PVC, toys	Dermatitis, inflammatory damage to the kidneys in rodents Eye and skin irritation	Elevated price	CPSC 2010; LGChem 2014
Petroleum-based plastics (Polyurethane, Ethylene vinyl acetate, Polyethylene terephthalate, High density polyethylene, Polypropylene, Polystyrene, etc.)		Extensively used in applications where PVC or rubber is used	Mechanical irritation to the eyes and lungs in dust form, Can cause cancer (some of the petroleum-based products are classified as possible carcinogens by IARC), generate environmental pollutants	Difficult to apply to various products	Lowell 2011; IARC 2015
Bio-based plastics (Polylactic Acid, Starch-derived plastics; Thermoplastic starch, PHA; Polyhydroxyalkanoate, Cellulose, Cellulose acetate, etc.)		Alternatives to petroleum-based plastics	Use of large quantities of pesticides and hazardous chemicals/additives such as sodium hydroxide, carbon disulfide, and chlorine that can cause environmental problems, GMO effect that is not well understood, not all bio-based plastics are biodegradable or compostable	Difficult to apply to various products	Gironi and Piemonte 2011



**Fig. 3.** Mechanism of adverse effects of phthalates on testosterone and sperm quality. Phthalates can cause direct damage to Leydig cells and Sertoli cells and can inhibit testosterone synthesis by inhibiting its pathway including StAR, 3β-HSD, CYP 17, and 17β-HSD. StAR, steroidogenic acute regulatory protein; 3β-HSD, 3β-hydroxysteroid dehydrogenase; CYP17A1, cytochrome P45017A1 (17α-hydroxylase); 17β-HSD, 17β-hydroxysteroid dehydrogenase; AROM, cytochrome P450 aromatase; AR, androgen receptor; ABP, androgen binding protein; BTB, blood-testis barrier. Black arrow, activation; Dotted line arrow, inhibition (Rozati *et al.* 2002; Barlow *et al.* 2003; Wang *et al.* 2016).

노출뿐 아니라 태아기 또는 영·유아기 동안 프탈레이트 노출은 생식기의 정상적 발달을 방해하여 성기능장애를 초래한다. Rat의 태아기와 출생 직후 고농도의 DEHP (750 mg kg<sup>-1</sup> day<sup>-1</sup>)와 DBP (500 mg kg<sup>-1</sup> day<sup>-1</sup>)를 노출시켰을 때 안드로젠 의존성 생식기관발달이 저하되며, 정소 손상과 함께 생식기능의 이상이 관찰되었다 (Gray *et al.* 2000; Andrade *et al.* 2006; Martino-Andrade and Chahoud 2010). 여성은 남성보다 프탈레이트 노출에 대한 민감성이 낮다고 알려졌으나, 프탈레이트 노출이 여성의 발달과정에 이상을 초래할 수 있음이 보고되었다 (Karaolis-Danckert *et al.* 2009). 특히, 여러 연구에서 프탈레이트 수치가 높게 검출되는 여아에서 2차 성징이 빨리 나타나는 경향이 있어 프탈레이트 노출이 여아의 성조숙증과 연관된 것으로 보고되었다 (Chou *et al.* 2009; Roy *et al.* 2009). 프탈레이트의 성호르몬 유사작용으로 인해 성호르몬의 자극으로 나타나야 할 2차 성징이 앞당겨질 뿐 아니라 성장기 단축으로 인해 성장이 저해되며, 심리적 변화를 초래해 정신건강에도 좋지 않은 영향을 미치는 것으로 보고되었다 (Ha *et al.* 2015). 프탈레이트 노출로 인한 여

성 생식기능의 장애와 관련된 연구로 고농도의 DEHP (2000 mg kg<sup>-1</sup> day<sup>-1</sup>)에 노출된 암컷 쥐 (rat) 성체에서 발정주기 변화, 에스트로젠의 감소 및 배란상실이 보고되었으며 (Corton and Lapinskas 2005), 고농도 (500 mg kg<sup>-1</sup> day<sup>-1</sup>, 1000 mg kg<sup>-1</sup> day<sup>-1</sup>)의 DBP를 성장기부터 지속적으로 노출시킨 암컷 쥐가 임신하면 프로게스테론 (progesterone)과 에스트로젠의 변화와 유산이 일어났다 (Gray *et al.* 2006). 이와 유사하게 임신부의 태혈액에서 검출되는 DEHP의 대사체 MEHP와 임신기간의 연관성 조사 결과 MEHP가 검출된 산모의 임신기간이 단축되어 프탈레이트와 조산의 연관성이 암시되었다 (Latini *et al.* 2003). 이외에도 임신기간 중 프탈레이트 노출은 태아의 발달을 저하하고 남아의 생식기 발달 및 기능 저하를 유발하는 것으로 알려졌다 (Gray *et al.* 2000; Andrade *et al.* 2006; Suzuki *et al.* 2012). 생식능력 저하 이외에도 프탈레이트의 성호르몬 유사작용은 체내의 정상적인 호르몬 조절을 방해해 자궁내막증 등 여성질환을 야기할 수 있으며 (Kim *et al.* 2015), 에스트로젠에 의존적인 유방암 발병과도 연관성이 있다고 알려졌다 (López-Carrillo *et al.* 2010).

## 2) 갑상선호르몬 교란 및 관련 질환

프탈레이트에 의한 내분비계 교란은 성호르몬에 국한되지 않으며 갑상선호르몬(Thyroid hormone, TH)의 작용도 교란한다(Ghisari and Bonefeld-Jorgensen 2009; Ibhazehiebo and Koibuchi 2014). 갑상선호르몬에 의존적으로 증식하는 쥐 뇌하수체 유래 CH3 세포에서 프탈레이트 노출에 따른 세포증식을 비교하는 T-screen 연구결과 DBP는 갑상선호르몬의 1/10000 수준의 효과를 보였으며, DEHP, DOP, DBP, DINP는 갑상선호르몬의 작용을 억제하였다(Ghisari and Bonefeld-Jorgensen 2009) (Fig. 1). 갑상선호르몬수용체(Thyroid hormone receptor, TR)를 발현하는 monkey fibroblast-derived CV-1 세포에 DEHP를 24시간 처리 후 TR 활성을 조사한 결과 저농도( $10^{-7}$  M)의 DEHP가 TR 활성을 30% 저하시켰다(Ibhazehiebo and Koibuchi 2014). 갑상선호르몬은 정상적인 뇌 발달에 필수적이므로(Koibuchi and Chin 2000) 임신기간 중 DEHP의 노출은 신생아에서 나타나는 인지능력장애 및 정신질환과 연관된 것으로 추정된다. 프탈레이트 노출로 인한 갑상선호르몬 교란과 뇌 발달 저하를 연관시켜 규명한 연구는 없었으나, 임신부 319명에서 프탈레이트 대사체를 측정된 뒤 신생아가 3세가 되었을 때 정신행동발달지수(Psychomotor Development Index, PDI)와 정신발달지수(Mental Development Index, MDI)를 측정된 결과, 모체에서 프탈레이트 대사체인 mono-n-butyl phthalate (MnBP), monobenzyl phthalate (MBzP), monoisobutyl phthalate (MiBP)가 높을 경우 자녀의 PDI와 MDI가 낮았으며, 내향적 경향을 보였다(Whyatt *et al.* 2012). 국내 초등학교 대상의 역학조사 결과 프탈레이트 노출과 정신발달의 연관성이 나타났는데, DBP와 DEHP의 대사체가 높게 검출된 아동들에서 공격성, 과잉행동, 불복종, 짜증, 비행 등 행동이상과 밀접히 관련된 우전두엽과 측두엽 피질의 두께가 얇았다. 이는 프탈레이트 노출이 지능지수(IQ) 및 뇌 발달에 악영향을 줄 수 있음을 암시하며, 프탈레이트 노출로 발생되는 행동장애 및 정신질환의 연관성을 나타낸다(Cho *et al.* 2010; Park *et al.* 2015). 이외에도 비만, 당뇨와 같은 대사질환, 심혈관질환, 천식 등이 프탈레이트와 관련된다고 보고되었다(Bornhag *et al.* 2004; Stahlhut *et al.* 2007; Desvergne *et al.* 2009; Posnack 2014). 또한 생쥐에서 di-(iso-nonyl) phthalate (DNIP) 노출이 알리지성 피부염을 유발하는 것으로 보고되었다(Kang *et al.* 2017).

## 3. 프탈레이트 규제

프탈레이트는 그 유용성에도 불구하고 실제적·잠재적 위험성이 크기 때문에 전 세계적으로 그 사용이 제한되고 있

다. 유럽의 경우 1999년 이래로 규제를 점차 강화하여 2006년부터는 유아용품을 포함 플라스틱 제품에 프탈레이트의 함량을 0.1% 이하로 제한하고 있으며, 미국과 일본 또한 동일한 기준으로 프탈레이트의 사용을 제한하고 있다. 국내의 경우 어린이용 공산품에 DEHP, DBP, BBP와 같은 프탈레이트의 사용을 0.1% 이하로 제한하고 있다(품질경영 및 공산품안전관리법 제19조 제2항). 의료기기(용품)이용을 통한 인체의 프탈레이트 노출 가능성이 높은 만큼 구체적인 규제안을 제정하여 2015년부터는 프탈레이트가 함유된 의료기기의 사용을 금지하고 있다(‘의료기기법 시행규칙’ 제7조의 3(의료기기 제조허가 및 제조신고의 제한) 제1항 제2호, ‘의료기기 허가, 신고, 심사 등에 관한 규정[제2014-178호, ’14. 10. 31]’). 이외에도 식품의약품안전청 고시 제2010-24호, 국립환경과학원 고시 제2010-6호, 환경부 공고 제2007-24호 및 제 2009-340호, 등에 의해 프탈레이트의 사용 및 배출을 제한하고 있다. 국내의 프탈레이트 규제는 DEHP, DBP, BBP에 중점을 두고 있는데, DEP를 포함한 다른 종류의 프탈레이트 역시 유사한 유해 영향을 유발할 수 있는 가능성이 보고됨에 따라 그 실효성에 논란의 여지가 있다. DEHP, DBP, BBP 3종의 프탈레이트는 가장 많이 쓰이는 가소제로서 그 물성이 뛰어나지만 유해성 역시 지속적으로 보고되어 현재는 그 사용이 제한되고 있으며, 이를 대신하여 다양한 대체가소제들이 이용되고 있다. 프탈레이트 중 가장 대표적인 DEHP는 의료용 제품에 많이 쓰였는데 특히 DEHP가 사용된 수혈용 혈액백의 경우 적혈구를 안정하게 유지해주어 혈액의 장기보관에 유리하다. 이러한 장점에도 불구하고 DEHP가 갖는 유해성 때문에 의료용품에서 DEHP를 포함 프탈레이트 사용이 제한되어 거의 쓰이지 않으며 다양한 대체가소제가 쓰이고 있다(Simmchen *et al.* 2012). 그러나 이들 대체가소제들은 물성에 있어서 여전히 한계를 가지고 있다(Table 2).

## 4. 프탈레이트 대체가소제 이용

현재 프탈레이트 가소제는 내분비계 교란물질로 규제가 되고 있으나 이들 물질이 갖는 물성적 특징과 낮은 생산 단가는 큰 이점으로 작용하기 때문에 완벽하게 대체하기는 많은 어려움이 있다. 실제로 허용 기준치 이상의 프탈레이트가 검출되는 제품들이 최근까지도 생산·판매되어 단속된 사례가 있어 해당 프탈레이트의 규제 외에도 이를 대체할 수 있는 물성과 가격경쟁력을 갖춘 대체재 개발과 함께 이들 대체재들의 구체적인 안전성 검증이 필요한 상태이다.

### 1) Adipates계열 가소제

가장 먼저 시도된 대체가소제는 di(2-ethyl hexyl)adipate



**Table 3.** Citrate plasticizers and their characteristics

Citrates	Abbreviation	Characteristics	Use
Alkylcitrates		Water soluble	Food packaging, medical equipment, cosmetics and toys
Triethyl citrate	TEC	Oil resistance, light fastness and mildew resistance	Resin
Triethyl 2-acetylcitrate	ATEC	High boiling point	Cellulosic resin
Tributylcitrate	TBC	High boiling point	Vinyl resin, cellulose acetate, acetyl cellulose, ethyl cellulose, benzyl butyrate cellulose
Tributyl O-acetylcitrate	ATBC	Heat resistance, cold resistance, light resistance, water resistance	PVC, CTFE
Trioctylcitrate	TOC	Cold resistance, light resistance, water resistance	Glue, pharmacy, polyethylene, PVC, CTFE, resin
Acetyltrioctylcitrate	ATOC	Cold resistance, volatile tiny	PVC, ink
Trihexylcitrate	THC		PVC, pharmacy
Trihexyl O-acetylcitrate	ATHC	Cold resistance, volatile tiny	PVC, vinyl resin, cellulose acetate, acetyl cellulose, ethyl cellulose, benzyl butyrate cellulose
n-Butyryl-tri-n-hexyl citrate	BTHC		PVC, vinyl resin, cellulose acetate, acetyl cellulose, ethyl cellulose, benzyl butyrate cellulose
Trimethylcitrate	TMC	High melting point, combustible	PVC, pharmacy

(DEHA)와 같은 adipates계열의 대체가소제로 프탈레이트와는 다른 종류의 화학물질이다. 기존 프탈레이트보다 독성이 낮지만 adipates 역시 독성이 있으며, 가소성이 낮으며, 비싼 제조비용 때문에 효과적인 대체가소제라 보기 어렵다 (Ghisari *et al.* 2009; Nara *et al.* 2009; Simmchen *et al.* 2012). DEHA는 T-screen에서 갑상선호르몬의 1/10000의 약한 정도의 갑상선호르몬 유사효과를 보였지만 이는 DBP보다 높은 수준이다 (Ghisari and Bonefeld-Jorgensen 2009). 동물실험에서는 DEHA 노출이 쥐의 시상하부에서 성호르몬을 조절하는 유전자인 *granulin*과 P130의 발현 이상을 일으키고 성체의 생식활동이 저하하는 경향성을 보였다 (Lee *et al.* 2006). Di-isononyl adipate (DINA)는 살모넬라와 포유동물 microsome 돌연변이원성 실험, 생쥐 림프종세포 TK+/- 실험, BALB 생쥐 3T3 세포와 시리안햄스터 배아세포의 *in vitro* 형질전환 실험에서 유전독성이나 발암원성은 나타나지 않았으나 (McKee *et al.* 1986), 개와 백서에서 간 및 신장독성이 나타났으며 안전성을 확보하기 위해서는 더 많은 독성 자료가 필요하다 (Hirata-Koizumi *et al.* 2012).

## 2) Citrates계열 가소제

Citrates계열 대체가소제는 주로 citric acid ester로 이미 오래 전부터 합성되어 이용되어왔으며, 다수의 유기계 물질과 서로 어느 정도의 비율로 혼합될 수 있다. 대표적인 citrates계열 대체가소제는 tributyl citrate (TBC)이며, 이를 원료로 tributyl O-acetylcitrate (ATBC)가 제조된다. 이외에도 TBC와 같이 triethyl citrate (TEC)도 가소제로 사용될 수 있으며, 특히 TEC의 경우 향신료로도 사용이 가능하다.

ATBC를 포함하여 triethyl 2-acetylcitrate (ATEC), trihexyl O-acetylcitrate (ATHC), n-butyryl-tri-n-hexyl citrate (BTHC) 등이 DEHP를 대신하여 의료용품에 주로 사용된다 (Meyers *et al.* 1964). 이들 citrates계열 가소제는 기존 프탈레이트 가소제보다 독성이 낮을 뿐만 아니라 대사 주기가 짧고 분해 후 방출하는 물질도 안전하다 현재 많이 쓰이고 있는 citrates계열 대체 가소제는 아래와 같다 (Table 3). ATBC의 경우 안전한 대체 가소제로 꼽히고 있으나, 적혈구를 보호하는 능력이 DEHP보다 낮고 가격이 DEHP의 3.5배에 달해 효율적이고 효과적인 혈액백용 PVC 가소제로는 한계가 있다 (Li 2013) (Table 2). 대체적으로 citrates계열 가소제들은 생식독성 및 발생독성, 급성독성, 유전독성 측면에서 비교적 안전한 것으로 보고되었다 (Chiellini *et al.* 2013). 그러나 내분비계 교란 특성 및 다양한 독성 종말점에 대한 정보가 충분치 않으므로 이에 대한 *in vivo* 및 *in vitro* 연구가 필요하다. 백서에서 ATBC는 간 독성이 있고 고농도의 ATBC는 생식 및 발생독성을 보였다 (Hirata-Koizumi *et al.* 2012). TBC에 대한 독성자료는 불충분하며 더 많은 독성자료가 필요하다. 백서에서 경구투여 급성독성 LD50은 ATBC가 >30 cc kg<sup>-1</sup> (Gold *et al.* 1998), ATEC가 7 cc kg<sup>-1</sup> (Finklestein and Gold 1959)이며, 생쥐에서 복강주사 LD50은 ATBC가 >4000 mg kg<sup>-1</sup>, ATEC가 1150 mg kg<sup>-1</sup>으로 ATBC가 ATEC보다 안전한 것으로 보고되었다 (Meyers *et al.* 1964). 그러나 14일 반복 복강 투여 시 고농도(900 mg kg<sup>-1</sup> day<sup>-1</sup>)의 ATBC는 적혈구 및 헤모글로빈농도를 감소시켰다 (Johnson *et al.* 2002). ATBC에 노출된 수컷 백서의 정자향성에 변화를 초래하지 않았다. 발생독성 시험결과 ATBC (250 mg kg<sup>-1</sup>) 군에서 황

체 수, 착상배아 및 산자 수에 영향이 없지만 산자의 체중과 크기 및 태반중량이 증가하였다(Larionov and Cherkasova 1998). 산자의 체중 증가가 성체기 다양한 대사성질환과 관계된다는 점을 고려할 때 ATBC의 무해성 여부는 제고되어야 한다. 암컷 생쥐에서 ATBC ( $10 \text{ mg kg}^{-1} \text{ day}^{-1}$ ) 14일 노출 시 전체 난포 수, 원시난포 및 1, 2차 난포 수가 감소하였으나 F1 생산능력은 차이가 없었다(Rasmussen *et al.* 2016). ATBC는 암컷 백서의 생식력에 영향이 없었고, 임신기에 노출된 F1에도 독성이 없었다(Robbins 1994; Chase and Willoughby 2002).

### 3) Trioctyltrimellitate, dioctyl terephthalate, di(2-ethylhexyl)terephthalate, Di-(iso-nonyl)-cyclohexane-1,2-dicarboxylate, 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate

DEHP를 대체하고 있는 trioctyltrimellitate (TOTM)은 가소제의 특성을 가지면서 유해성이 낮아 안전한 대체재로 평가되었으나 DEHP에 비해 가소제로서의 효율이 떨어진다(Simmchen *et al.* 2012; Shehata *et al.* 2013). TOTM의 독성자료는 프탈레이트에 비해 많지 않은데 세포주 실험에서 ER $\alpha$ 와 ER $\beta$ 를 활성화시켰으며(ter Veld *et al.* 2006; Iwase *et al.* 2014), *in silico* 분석에서 sex hormone binding globulin (SHBG)과 결합친화도가 있어 내분비계 교란 가능성이 제기되었다(Sheikh *et al.* 2016). TOTM에 이어 각광받는 프탈레이트 대체제로 dioctylterephthalate (DOTP)와 di(2-ethylhexyl)terephthalate (DEHT)가 있다. DOTP는 프탈레이트나 기존의 대체가소제들이 갖는 내분비계 교란 효과와 유해성이 없으면서 프탈레이트 대비 80~90% 수준의 가소효율을 보이므로 DEHP나 DNIP를 대체할 수 있는 친환경 가소제로 인식되었다. DOTP는 대체가소제로서 높은 효율성을 보이며 독성을 나타내지 않아 국내에서는 LG화학에서 GL300 및 GL500이라는 제품으로 물성을 개선하여 생산 및 판매되고 있다(Kim *et al.* 2014; LGchem 2014). 웹기반 데이터베이스(EDMON v1.2: Inverse Screening: NR\_HUMAN)를 통해 DOTP와 핵수용체(nuclear hormone receptors)에 결합할 가능성을 확인한 결과 주요 호르몬수용체들(ER, AR, RXR, PRGR, PPAR)과 결합하지 않아 기존의 프탈레이트 및 대체가소제에 비해 상대적으로 안전한 것으로 평가되었다. 그러나 최근 DOTP와 SHBG 간의 결합 가능성이 보고되어 *in vitro* 및 *in vivo* 실험연구를 통한 안전성 검증이 필요한 상태이다(Sheikh *et al.* 2016). 아직도 다 다양한 종류의 내분비계 교란 효과 및 독성에 관한 연구를 필요로 한다.

Di(2-ethylhexyl)terephthalate (DEHT)는 만성적으로 노출되면 눈과 코에 이상을 초래하고, Di-(iso-nonyl)-cyclohexane-

1,2-dicarboxylate (DINCH)는 백서 실험에서 갑상선과 신장에 독성이 있다. 반복투여에 따른 DINCH의 NOAEL은  $40 \text{ mg kg}^{-1} \text{ bw day}^{-1}$ 로 DEHT, DINA, ATBC에 비해 낮으며, 아동완구 등에 사용되는 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (TXIB)는 반복투여에 따른 NOAEL이  $30 \text{ mg kg}^{-1} \text{ bw day}^{-1}$ 로 DEHT, DINA, ATBC에 비해 낮으며 개와 백서에서 간 및 신장독성이 나타났다. 백서에서 고농도의 TXIB는 생식 및 발생독성을 보였다(Hirata-Koizumi *et al.* 2012).

## 5. 가소제를 사용하지 않는 플라스틱 제조

### 1) 석유화합물 copolyester 플라스틱제조

플라스틱 제조에 프탈레이트를 대체하기 위한 다른 방법으로 가소제를 아예 사용하지 않는 방법들이 시도되고 있다. 실리콘이나 폴리우레탄과 같은 석유화합물들은 가소제를 사용하지 않고 원유에서 바로 필요한 특성을 갖는 소재로 생산되므로 프탈레이트의 유해성으로부터 자유롭다고 할 수 있다. 하지만 제조과정에서 hydrogen chloride, hydrogen sulfide, sulfuric acid, heavy metals, chlorofluorocarbons, polycyclic aromatic compounds, volatile organic compounds, nitrogen, sulfur dioxides, 온실가스 등 다양한 유해물질들이 배출되므로 환경과 인체에 유해성을 가진다. 몇몇 석유화합물 제품(ex. polystyrene, PS)의 경우 발암물질로 분류되고 있어 안전한 대체재로 판단하기엔 어렵다(Lowel 2011; IARC 2015). Trimellitic anhydride (TMA)를 중합시킨 copolyester 경우 가소제 없이 유연성을 나타내기 때문에 기존의 프탈레이트가 쓰인 포장재나 튜브 등의 제품을 대체할 수 있다(Zhou and Ritter 2011). 하지만 TMA에 노출될 경우 호흡기 질환, 빈혈, 위장관 출혈 등 여러 유해 영향이 나타날 수 있으며(Rivera *et al.* 1981), 백서에서 호흡기를 통한 TMA 노출 시 암수 모두에서 에스트로젠이 감소하였다(SDIS 2002). 따라서 copolyester를 안전한 대체재로 보기는 힘들다. Caprolactone을 중합시킨 copolyester는 가소제로써 프탈레이트를 대체해 PVC를 생산하는데 적합한 물성을 보이고 있다. 50°C의 n-hexane에 2시간 노출시킨 뒤 무게 감소를 비교하여 내이행성(migration resistance)을 확인한 결과 DEHP를 사용한 PVC의 무게 감소율 10%에 비해  $\epsilon$ -caprolactone을 사용한 PVC의 무게 감소율이 0.6% 이하로 나타나 높은 내이행성을 보였다. 또한 높은 생분해성을 가지며 동물실험에서 급성 및 생식독성이 나타나지 않았다(SDIS 2005; Choi *et al.* 2014). 하지만 녹는 점이 65°C로 낮으므로 활용성을 높이기 위해서는 다른 화합물과 혼합해야 하는 단점이 있다(Avérous and Pollet 2012).

폴리카보네이트(polycarbonate)의 대체소재인 Tritan™은 중합체를 구성하는 단량체 및 대사체인 1,4-cyclohexane-dimethanol (CHDM), dimethyl terephthalate (DMT), 2,2,4,4-tetramethyl-1,3-cyclobutanediol (TMCD), terephthalic acid (TPA)에 대한 *in silico* 분석 및 세포주 실험에서 에스트로젠 및 안드로젠 활성을 나타내지 않는 것으로 보고되어 폭 넓게 사용되었다(Osimitz *et al.* 2012; Ng *et al.* 2015). 그러나 최근 논문에서 유방암세포(MCF-7)에서 이들 성분들이 에스트로젠 유사 효과가 있는 것으로 나타나 대체재로서의 안전성에 의문이 제기되었다(Bittner and Yaniger 2012). 최근 송사리 바이오마커 실험에서 CHDM은 에스트로젠에 의해 유도되는 바이오마커인 vtg2 mRNA를 유도하였고, TPA는 성호르몬생성 효소 유전자인 cyp19b, star, cyp17, cyp19a 발현을 증가시켰으며, 사람의 부신피질암세포(H295R) *in vitro* 실험에서 고농도에서 성호르몬의 생성을 변화시켰다(Jang and Ji 2015). 따라서 Tritan™의 제조에 사용되는 단량체들이 BPA보다 여성호르몬성이 낮은 것은 사실이지만 더 정확한 내분비 교란 특성의 유무 및 기타 장기에 미치는 다양한 독성 효과에 대해서 추가적인 연구가 필요하다. 열 안정성이 200°C 이상으로 좋아 멸균처리에 유리한 경화성플라스틱 소재로 polyethersulfone (PES), polyphenylsulfone (PPSU) 등이 유아용 젖병 및 의료기구에 이용되고 있다. 이외에도 polyamide (PA)가 유아용 젖병소재로 이용되고 있다. 이들 소재는 내분비 교란 특성이 알려지지 않았으므로 다양한 종말점을 기준으로 *in silico*, *in vitro*, *in vivo* 실험을 통한 내분비 교란 특성 및 기타 장기에 미치는 독성에 대한 연구를 필요로 한다.

## 2) 식물유래 소재 플라스틱

보다 친환경적이고 안전한 대체 플라스틱으로 식물유래 소재를 이용한 대체 플라스틱 개발이 시도되었다. 옥수수 등 식물에서 추출한 당이나 오일인 polylactic acid, starch-derived plastics; thermoplastic starch, polyhydroxyalkanoate (PHA), 셀룰로스, cellulose acetate 등을 원료로 만든 플라스틱은 생분해성이 뛰어나고, 생산과정에서 오염물질을 거의 배출하지 않으므로 프탈레이트에 대한 우려가 없는 친환경 제품으로 인식되고 있다. 하지만 바이오플라스틱의 기계적 물성에는 한계가 있고, 생산단가가 고비용이며, 공업적 생산을 위해 대량경작에 따르는 제초제 등 화학물질 사용을 수반하여 수질 및 토양오염을 일으킬 수 있으므로 거시적 관점에서 친환경적이고 인체에 무해하다고 단정하기 힘들다(Gironi and Piemonte 2011). 또한, 안전성에 우려가 지속적으로 제기되고 있는 유전자변형생물(genetically modified organism, GMO)을 사용하기 때문에 환경적 부작용에 대한

불안함을 갖는다(Alvarez-Chavez 2009).

## 결 론

프탈레이트는 물성적 특성 때문에 플라스틱 생산, 유화제, 도료, 코팅용제, 화장품 등 일상생활 대부분의 제품에 사용되어 왔으나 내분비계 교란 등 그 위해성 밝혀짐에 따라 전 세계적으로 규제가 강화되고 있다. 따라서 프탈레이트를 대체하기 위해 다른 계열의 대체가소제인 adipate, citrate 등을 이용하거나 가소제 없이 원유나 바이오소재로 직접 플라스틱을 생산하는 방법 등이 이용되고 있다. 그러나 이들 대체재들은 물성적 한계와 높은 가격으로 인해 기존의 프탈레이트를 완전히 대체하지 못하고 있다. 또한 프탈레이트 대체가소제 및 대체소재 또한 내분비계 교란 및 여러 위해성을 잠정적으로 내포할 수 있으므로 안전성에 대한 지속적인 검증이 필요하다. 또한 위해성이 최소화된 식물성플라스틱 등의 대체소재라 할지라도 이들을 생산하는 과정에서 환경에 미치는 영향 또한 고려되어야 한다.

## 적 요

대표적인 내분비계 교란물질인 프탈레이트의 이용실태, 위해성, 규제현황 및 이를 대체하여 사용되는 대체가소제 및 대체플라스틱소재들의 특성을 정리하였다. 프탈레이트는 대표적인 내분비계 장애물질 중 하나로 경구 또는 호흡과 피부를 통해 체내에 침투해 여성호르몬 및 남성호르몬과 갑상선호르몬이 작용을 교란하는 것으로 알려졌다. 특히, 태아의 발달 저하, 성체의 생식능력 저하, 암 유발 이외에도 신경발달 저하 및 정신질환까지도 프탈레이트 노출과 연관이 있음이 보고되었다. 각종 플라스틱 제품, 안료, 화장품 등 일상생활 곳곳에 광범위하게 사용되던 프탈레이트는 규제가 이뤄짐에 따라 여러 종류의 대체가소제들이 사용되고 있으며 가소제를 사용하지 않는 플라스틱 대체소재들이 개발되고 있다. 이들 대체가소제 및 대체소재들의 내분비 교란 및 위해성이 새로이 제기되고 있으며, 프탈레이트 만큼 구체적으로 안전성 평가가 이뤄지지 않았으므로 결코 안전하다고 할 수 없다. 또한 대체가소제 및 대체소재들의 물성적 한계와 낮은 가격경쟁력은 재고되어야 한다. 본 소고에서는 *in vitro*, *in vivo* 및 *in silico* 시험을 통해 알려진 프탈레이트 대체가소제 및 대체소재들의 안전성 자료들을 정리하여 안전성에 대한 의문을 제기함과 동시에 바람직한 대체재 발굴을 위한 가이드라인을 제시하고자 하였다.

## 사 사

본 연구는 2015년도 미래창조과학부-한국연구재단 사회문제해결을 위한 시민 연구사업의 지원을 받아 수행된 연구임 (2015M3C8A6A06012996).

## REFERENCES

- Adibi JJ, FP Perera, W Jedrychowski, DE Camann, D Barr, R Jacek and RM Whyatt. 2003. Prenatal exposures to phthalates among women in New York City and Krakow, Poland. *Environ. Health Perspect.* 111:1719-1722.
- Alvarez-Chavez CR. 2009. Sustainability of bio-polymers: Comparative analysis of corn and potato based bio-polymers Doctoral Dissertation, University of Massachusetts, USA.
- Andrade AJM, SW Grande, CE Talsness, K Grote, A Golombiewski, A Sterner-Kock and I Chahoud. 2006. A dose-response study following in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): effects on androgenic status, developmental landmarks and testicular histology in male offspring rats. *Toxicology* 225:64-74.
- Api AM. 2001. Toxicological profile of diethyl phthalate: a vehicle for fragrance and cosmetic ingredients. *Food. Chem. Toxicol.* 39:97-108.
- ASTDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). 2002. Toxicological profile for di-(2-ethylhexyl)phthalate. U.S. department of human health. Atlanta.
- Avérous L and E Pollet. 2012. Environmental silicate nano-bio-composites. Springer-Verlag. London. UK.
- Barlow NJ and PMD Foster. 2003. Pathogenesis of male reproductive tract lesions from gestation through adulthood following in utero exposure to di(n-butyl)phthalate. *Toxicol. Pathol.* 31:397-410.
- Barlow NJ, SL Phillips, DG Wallace, M Sar, KW Gaido and PMD Foster. 2003. Quantitative changes in gene expression in fetal rat testes following exposure to di(n-butyl)phthalate. *Toxicol. Sci.* 73:431-441.
- Bittner G and S Yaniger. 2012. Comment on “Lack of androgenicity and estrogenicity of the three monomers used in Eastman’s Tritan™ copolyesters” by Osimitz *et al.* (2012). *Food Chem. Toxicol.* 50:4236-4237.
- Bornehag CG, J Sundell, CJ Weschler, T Sigsgaard, B Lundgren, M Hasselgren and L Hägerhed-Engman. 2004. The association between asthma and allergic symptoms in children and phthalates in house dust: a nested case-control study. *Environ. Health Perspect.* 112:1393-1397.
- Chakraborty TR, E Alicea and S Chakraborty. 2012. Relationships between urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, phenols, and pubertal stages in girls. *Adolesc. Health Med. Ther.* 3:17-26.
- Chase K and C Willoughby. 2002. Citroflex® A-4 toxicity study by dietary administration to HanWistar rats for 13 weeks with an in utero exposure phase followed by a 4-week recovery period. Huntington Life Sciences Ltd. project No. I MOX 002/013180 for Morflex, Inc. Huntington. England.
- Chiellini F, M Ferri, A Morelli, L Dipaola and G Latini. 2013. Perspectives on alternatives to phthalate plasticized poly (vinyl chloride) in medical devices applications. *Prog. Polym. Sci.* 38:1067-1088.
- Cho SC, SY Bhang, YC Hong, MS Shin, BN Kim, JW Kim, HJ Yoo, IH Cho and HW Kim. 2010. Relationship between environmental phthalate exposure and the intelligence of school-age children. *Environ. Health Perspect.* 118:1027-1032.
- Choi W, JW Chung and SY Kwak. 2014. Unentangled Star-Shape Poly(ε-caprolactone)s as Phthalate-Free PVC Plasticizers Designed for Non-Toxicity and Improved Migration Resistancen. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 6:11118-11128.
- Chou YY, PC Huang, CC Lee, MH Wu and SJ Lin. 2009. Phthalate exposure in girls during early puberty. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 22:69-78.
- Corton JC and PJ Lapinskas. 2005. Peroxisome proliferator-activated receptors: mediators of phthalate ester-induced effects in the male reproductive tract?. *Toxicol. Sci.* 83:4-17.
- CPSC. 2010. Review of Exposure and Toxicity Data for Phthalate Substitutes. U.S. Consumer Product Safety Commission. Bethesda, Maryland. Available at <https://www.cpsc.gov/th/content/review-of-exposure-and-toxicity-data-for-phthalate-substitutes>.
- Desvergne B, JN Feige and C Casals-Casas. 2009. PPAR-mediated activity of phthalates: a link to the obesity epidemic? *Mol. Cell. Endocrinol.* 304:43-48.
- Dickson-Spillmann M, M Siegrist, C Keller and M Wormuth. 2009. Phthalate exposure through food and consumers’ risk perception of chemicals in food. *Risk. Anal.* 29:1170-1181.
- Fasano E, F Bono-Blay, T Cirillo, P Montuori and S Lacorte. 2012. Migration of phthalates, alkylphenols, bisphenol A and di(2-ethylhexyl)adipate from food packaging. *Food Control* 27:132-138.
- Fierens T, K Servaes, MV Holderbeke, L Geerts, SD Henauw, I Sioen and G Vanermen. 2012. Analysis of phthalates in food products and packaging materials sold on the Belgian market. *Food. Chem. Toxicol.* 50:2575-2583.
- Finklestein M and H Gold. 1959. Toxicology of the citric acid

- esters: Tributyl citrate, acetyl tributyl citrate, triethyl citrate, and acetyltriethyl citrate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1:283-298.
- Ghisari M and EC Bonefeld-Jorgensen. 2009. Effects of plasticizers and their mixtures on estrogen receptor and thyroid hormone functions. *Toxicol. Lett.* 189:67-77.
- Gironi F and V Piemonte. 2011. Bioplastics and petroleum-based plastics: strengths and weaknesses. *Energ. Source. Part A.* 33:1949-1959.
- Gobas FAPC, CE Mackintosh, G Webster, M Ikonou, TF Parkerton and K Robillard. 2003. Bioaccumulation of phthalate esters in aquatic food-webs. In *Series Anthropogenic Compounds: Springer Berlin Heidelberg*. pp. 201-225.
- Gold H, W Modell and M Finklestein. 1998. Report to Charles Pfizer and Company on the pharmacology of triethyl, acetyl triethyl, tributyl, and acetyl tributyl citrate by oral administration in rats and cats-no date given. Unpublished data submitted by CTFA (31 pages) 2. Washington, D.C. U.S.
- Gray LE, J Laskey and J Ostby. 2006. Chronic di-n-butyl phthalate exposure in rats reduces fertility and alters ovarian function during pregnancy in female Long Evans hooded rats. *Toxicol. Sci.* 93:189-195.
- Gray LE, J Ostby, C Wolf, C Lambright and W Kelce. 1998. The value of mechanistic studies in laboratory animals for the prediction of reproductive effects in wildlife: Endocrine effects on mammalian sexual differentiation. *Environ. Toxicol. Chem.* 17:109-118.
- Gray LE, J Ostby, J Furr, M Price, DN Veeramachaneni and L Parks. 2000. Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicol. Sci.* 58:350-365.
- Ha JY, SH Kim, HY Choi and YM Ahn. 2015. Early Puberty is associated with Psychological Health Problems in Korean Adolescents. *Adv. Sci. Lett.* 103:227-231.
- Harris CA, P Henttu, MG Parker and JP Sumpter. 1997. The estrogenic activity of phthalate esters *in vitro*. *Environ. Health Perspect.* 105:802-811.
- Hauser R, P Williams, L Altshul and AM Calafat. 2005. Evidence of interaction between polychlorinated biphenyls and phthalates in relation to human sperm motility. *Environ. Health. Perspect.* 113:425-430.
- Henderson BE, RK Ross and MC Pike. 1993. Hormonal chemoprevention of cancer in women. *Science* 259:633-638.
- Heudorf U, V Mersch-Sundermann and J Angerer. 2007. Phthalates: toxicology and exposure. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 210:623-634.
- Hirata-Koizumi M, M Takahashi, M Matsumoto, T Kawamura, A Ono and A Hirose. 2012. Toxicity effects of phthalate substitute plasticizers used in toys. *Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku.* 130:31-42.
- Horn O, S Nalli, D Cooper and J Nicell. 2004. Plasticizer metabolites in the environment. *Environ. Health Perspect.* 38:3693-3698.
- Huang XF, Y Li, YH Gu, M Liu, Y Xu, Y Yuan, F Sun, HQ Zhang and HJ Shi. 2012. The effects of Di-(2-ethylhexyl)-phthalate exposure on fertilization and embryonic development *in vitro* and testicular genomic mutation *in vivo*. *PLoS One* 7:e50465.
- IARC. 2015. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Complete List of Agents Evaluated and their Classification. Lyon, France. Available at <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>
- Ibrazehiebo K and N Koibuchi. 2014. Thyroid hormone receptor-mediated transcription is suppressed by low dose Phthalate. *Niger. J. Physiol. Sci.* 26:143-149.
- Iwase H, S Oiso, H Kariyazono and K Nakamura. 2014. Biological Effects of the plasticizer tris (2-ethylhexyl) trimellitate. *Clinic. Pharmacol. Biopharmaceut.* S2:004. doi: 10.4172/2167-065X.S2-004
- Jang S and K Ji. 2015. Effect of chronic exposure to two components of Tritan copolyester on *Daphnia magna*, *Moina macrocopa*, and *Oryzias latipes*, and potential mechanisms of endocrine disruption using H295R cells. *Ecotoxicology* 24:1906-1914.
- Johnson W Jr. 2002. Final report on the safety assessment of acetyl triethyl citrate, acetyl tributyl citrate, acetyl trihexyl citrate, and acetyl trioctyl citrate. *Int. J. Toxicol.* 21(Suppl. 2):1-17.
- Kang J, Y Ding, B Li, H Liu, X Yang and M Chen. 2017. TRPA1 mediated aggravation of allergic contact dermatitis induced by DINP and regulated by NF- $\kappa$ B activation. *Sci. Rep.* 7:43586.
- Karaolis-Danckert N, AE Buyken, A Sonntag and A Kroke. 2009. Birth and early life influences on the timing of puberty onset: results from the DONALD (Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed) Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 90:1559-1565.
- Kim HK, DW Jung, MY Lee, and DH Ko. 2014. Method for preparing ester composition and resin composition, U.S. Patent Application 761:14-314.
- Kim SH, SH Cho, HJ Ihm, YS Oh, SH Heo, S Chun, H Im, HD Chae, CH Kim and BM Kang. 2015. Possible role of phthalate in the pathogenesis of endometriosis: *in vitro*, animal, and human data. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100: E1502-E1511.
- Koibuchi N and WW Chin. 2000. Thyroid hormone action and brain development. *Trends. Endocrinol. Metab.* 11:123-

- 128.
- Koniecki D, R Wang, RP Moody and J Zhu. 2011. Phthalates in cosmetic and personal care products: concentrations and possible dermal exposure. *Environ. Res.* 111:329-336.
- Koo HJ and BM Lee. 2004. Estimated exposure to phthalates in cosmetics and risk assessment. *J Toxicol. Environ. Health A.* 67:1901-1914.
- Kumar N, S Sharan, S Srivastava and P Roy. 2014. Assessment of estrogenic potential of diethyl phthalate in female reproductive system involving both genomic and non-genomic actions. *Reprod. Toxicol.* 49:12-26.
- Larionov AG and TE Cherkasova. 1998. Safety evaluation of acetyl tributyl citrate-no date given. Unpublished data submitted by CTFA (5 pages) 2. Wasington, D.C. U.S.
- Latini G, CD Felice, G Presta, AD Vecchio, I Paris, F Ruggieri and P Mazzeo. 2003. In utero exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate and duration of human pregnancy. *Environ. Health Perspect.* 111:1783-1785.
- Latini G, CD Felice and A Verrotti. 2004. Plasticizers, infant nutrition and reproductive health. *Reprod. Toxicol.* 19:27-33.
- Lee HC, K Yamanouchi and M Nishihara. 2006. Effects of perinatal exposure to phthalate/adipate esters on hypothalamic gene expression and sexual behavior in rats. *J. Reprod. Dev.* 52:343-352.
- LGchem. 2014. Non phthalate plasticizer LGflex GL500. *LG Polymer J.* 2014:10-17.
- Li Y. 2013. Life Cycle Assessment to Di-2-Ethylhexyl Phthalate (DEHP), Applications and Potential Alternatives, University of Pittsburgh. Pennsylvania. U.S.
- Lithner D, A Larsson and G Dave. 2011. Environmental and health hazard ranking and assessment of plastic polymers based on chemical composition. *Sci. Total. Environ.* 409: 3309-3324.
- López-Carrillo L, RU Hernández-Ramírez, AM Calafat, L Torres-Sánchez, M Galván-Portillo, LL Needham, R Ruiz-Ramos and ME Cebrián. 2010. Exposure to phthalates and breast cancer risk in northern Mexico. *Environ. Health Perspect.* 118:539-544.
- Lovekamp-Swan T and BJ Davis. 2003. Mechanisms of phthalate ester toxicity in the female reproductive system. *Environ. Health Perspect.* 111:139-145.
- Lowell center. 2011. Phthalates and Their Alternatives: Health and Environmental Concerns. Lowell Center for sustainable Production. University of Massachusetts. Wisconsin. U.S.
- Main KM, GK Mortensen, MM Kaleva, KA Boisen, IN Damgaard, M Chellakooty, IM Schmidt, AM Suomi, HE Virtanen, JH Petersen, AM Andersson, J Toppari and NE Skakkebaek. 2006. Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environ. Health Perspect.* 114:270-276.
- Mankidy R, S Wiseman, H Ma and JP Giesy. 2013. Biological impact of phthalates. *Toxicol. Lett.* 217:50-58.
- Martinez-Arguelles DB, E Campioli, M Culty, BR Zirkin and V Papadopoulos. 2013. Fetal origin of endocrine dysfunction in the adult: the phthalate model. *J Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 137:5-17.
- Martino-Andrade AJ and I Chahoud. 2010. Reproductive toxicity of phthalate esters. *Mol. Nutr. Food. Res.* 54:148-157.
- McKee RH, AW Lington and KA Traul. 1986. An evaluation of the genotoxic potential of di-isonyl adipate. *Environ. Mutagen.* 8:817-827.
- Meek ME and PKL Chan. 1994. Bis(2-ethylhexyl)phthalate: Evaluation of risks to health from environmental exposure in Canada. *J. Environ. Sci. Health C.* 12:179-194.
- Meyers DB, J Autian and WL Guess. 1964. Toxicity of plastics used in medical practice II. Toxicity of citric acid esters used as plasticizers. *J. Pharm. Sci.* 53:774-777.
- Mylchreest E, RC Cattley and PMD Foster. 1998. Male reproductive tract malformations in rats following gestational and lactational exposure to di(n-butyl)phthalate: an antiandrogenic mechanism?. *Toxicol. Sci.* 43:47-60.
- Nara K, K Nishiyama, H Natsugari, A Takeshita and H Takahashi. 2009. Leaching of the plasticizer, acetyl tributyl citrate: (ATBC) from plastic kitchen wrap. *J. Health. Sci.* 55:281-284.
- Ng HW, M Shu, H Luo, H Ye, W Ge, R Perkins, W Tong and H Hong. 2015. Estrogenic activity data extraction and *in silico* prediction show the endocrine disruption potential of bisphenol a replacement compounds. *Chem. Res. Toxicol.* 28:1784-1795.
- NTP-CERHR. 2003. NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of di-isodecyl phthalate (DIDP). National Toxicology Program Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction. NIH Publ No. 03-4485. Maryland. U.S.
- Osimitz TG, ML Eldridge, E Slotter, W Welsh, N Ai, G Saylor, FM Menn and C Toole. 2012. Lack of androgenicity and estrogenicity of the three monomers used in Eastman's Tritan™ copolyesters. *Food Chem. Toxicol.* 50:2196-2205.
- Park S, JM Lee, JW Kim, JH Cheong, HJ Yun, YC Hong, Y Kim, DH Han, HJ Yoo, MS Shin, SC Cho and BN Kim. 2015. Association between phthalates and externalizing behaviors and cortical thickness in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychol. Med.* 45:1601-1612.
- Picard K, JC Lhuguenot, MC Lavier-Canivenc and MC Chagnon. 2001. Estrogenic activity and metabolism of n-butyl

- benzyl phthalate *in vitro*: identification of the active molecule(s). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 172:108-118.
- Poon R, P Lecavalier, R Mueller, VIE Valli, BG Procter and I Chu. 1997. Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di(2-ethylhexyl)phthalate in the rat. *Food. Chem. Toxicol.* 35:225-239.
- Posnack NG. 2014. The adverse cardiac effects of di(2-ethylhexyl)phthalate and bisphenol A. *Cardiovasc. Toxicol.* 14: 339-357.
- Rasmussen LM, N Sen, X Liu and ZR Craig. 2016. Effects of oral exposure to the phthalate substitute acetyl tributyl citrate on female reproduction in mice. *J. Appl. Toxicol.* doi: 10.1002.
- Rhodes JE, WJ Adams, GR Biddinger, KA Robillard and JW Gorsuch. 1995. Chronic toxicity of 14 phthalate esters to *Daphnia magna* and rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Environ. Toxicol. Chem.* 14:1967-1976.
- Rivera M, MB Nicotra, GE Byron, R Patterson, DH Yawn, M Franco, CR Zeiss and SD Greenberg. 1981. Trimellitic anhydride Toxicity. A cause of acute multisystem failure. *Arch. Intern. Med.* 141:1071-1074.
- Robbins M. 1994. A two-generation reproduction study with acetyl tributyl citrate in rats. BIBRA *Toxicol. Int. NO.* 1298/1/2/94. Surrey. UK.
- Rochman CM, MA Browne, BS Halpern, BT Hentschel, E Hoh, H Karapanagioti, LM Rios-Mendoza, H Takada, S Teh and RC Thompson. 2013. Policy: Classify plastic waste as hazardous. *Nature* 494:169-171.
- Roy JR, S Chakraborty and TR Chakraborty. 2009. Estrogen-like endocrine disrupting chemicals affecting puberty in humans-a review. *Med. Sci. Monit.* 15:RA137-RA145.
- Rozati R, PP Reddy, P Reddanna and R Mujtaba. 2002. Role of environmental estrogens in the deterioration of male factor fertility. *Fertil. Steril.* 78:1187-1194.
- Rudel RA, DE Camann, JD Spengler, LR Korn and JG Brody. 2003. Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine-disrupting compounds in indoor air and dust. *Environ. Sci. Technol.* 37:4543-4553.
- Rudel RA and LJ Perovich. 2009. Endocrine disrupting chemicals in indoor and outdoor air. *Atmos. Environ.* 43:170-181.
- Rusyn I, JM Peters and ML Cunningham. 2006. Effects of DEHP in the liver: modes of action and species-specific differences. *Crit. Rev. Toxicol.* 36:459-479.
- SDIS, OECD. 1996. a Dibutyl adipate. UNEP publications, Nairobi. Available at [www.inchem.org/documents/sids/sids/105997.pdf](http://www.inchem.org/documents/sids/sids/105997.pdf)
- SDIS, OECD. 2002. Trimellitic Anhydride and Trimellitic Acid. UNEP publications, Nairobi. Available at <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/TLANA.pdf>
- SDIS, OECD. 2005. ε-Caprolactone. UNEP publications, Nairobi. Available at <http://webnet.oecd.org/hpv/UI/handler.axd?id=2ccdc186-93a9-47cd-b91d-26789738233d>
- Shea KM. 2003. Pediatric exposure and potential toxicity of phthalate plasticizers. *Pediatrics* 111:1467-1474.
- Shehata AS, ZAE Mohamed, MRA El-Haleem and MA Samak. 2013. Effects of Exposure to Plasticizers Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate and Trioctyltrimellitate on the Histological Structure of Adult Male Albino Rats' Liver. *J. Clin. Toxicol.* 3:169. doi:10.4172/2161-0495.1000169
- Sheikh IA, M Yasir, M Abu-Elmagd, TA Dar, AM Abuzenadah, GA Damanhouri, M Al-Qahtani and MA Beg. 2016. Human sex hormone-binding globulin as a potential target of alternate plasticizers: an *in silico* study. *BMC Struct. Biol.* 16:15. doi:10.1186/s12900-016-0067-3
- Silva MJ, AR Slakman, JA Reidy, JL Preau, AR Herbert, E Samandar, LL Needham and AM Calafat. 2004. Analysis of human urine for fifteen phthalate metabolites using automated solid-phase extraction. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life. Sci.* 805:161-167.
- Silva MJ, JA Reidy, E Samandar, AR Herbert, LL Needham and AM Calafat. 2005. Detection of phthalate metabolites in human saliva. *Arch. Toxicol.* 79:647-652.
- Simmchen J, R Ventura and J Segura. 2012. Progress in the removal of di-[2-ethylhexyl]-phthalate as plasticizer in blood bags. *Transfus. Med. Rev.* 26:27-37.
- Stahlhut RW, E van Wijngaarden, TD Dye, S Cook and SH Swan. 2007. Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult US males. *Environ. Health Perspect.* 115:876-882.
- Staples CA, DR Peterson, TF Parkerton and WJ Adams. 1997. The environmental fate of phthalate esters: a literature review. *Chemosphere* 35:667-749.
- Stuer-Lauridsen F, S Mikkelsen, S Havelund, M Birkved and LP Hansen. 2001. Environmental and health assessment of alternatives to phthalates and to flexible PVC. Danish Environmental Protection Agency, COWI Consulting Engineers and Planners AS. Lyngby, Denmark. Available at <http://www2.mst.dk/udgiv/publications/2001/87-7944-407-5/pdf/87-7944-408-3.pdf>
- Suzuki Y, J Yoshinaga, Y Mizumoto, S Serizawa and H Shirai-shi. 2012. Foetal exposure to phthalate esters and anogenital distance in male newborns. *Int. J. Androl.* 35:236-244.
- Swan SH. 2008. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ. Res.* 108:177-184.

- Takeuchi S, M Iida, S Kobayashi, K Jin, T Matsuda and H Kojima. 2005. Differential effects of phthalate esters on transcriptional activities via human estrogen receptors  $\alpha$  and  $\beta$ , and androgen receptor. *Toxicology* 210:223-233.
- ter Veld MG, B Schouten, J Louisse, DS van Es, PT van der Saag, IM Rietjens and AJ Murk. 2006. Estrogenic potency of food-packaging-associated plasticizers and antioxidants as detected in ER $\alpha$  and ER $\beta$  reporter gene cell lines. *J. Agric. Food. Chem.* 54:4407-4416.
- Testai E, P Hartemann, SC Rastogi, U Bernauer, A Piersma, W Jong, H Gulliksson, R Sharpe, D Schubert and E Rodriguez-Farre. 2016. The safety of medical devices containing DEHP plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk (2015 update). *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 76:209-210.
- Tranfo G, L Caporossi, E Paci, C Aragona, D Romanzi, CD Carolis, MD Rosa, S Capanna, B Papaleo and A Pera. 2012. Urinary phthalate monoesters concentration in couples with infertility problems. *Toxicol. Lett.* 213:15-20.
- Tyl RW, CB Myers, MC Marr, PA Fail, JC Seely, DR Brine, RA Barter and JH Butala. 2004. Reproductive toxicity evaluation of dietary butyl benzyl phthalate (BBP) in rats. *Reprod. Toxicol.* 18:241-264.
- Wang C, L Yang, S Wang, Z Zhang, Y Yu, M Wang, M Cromie, W Gao and SL Wang. 2016. The classic EDCs, phthalate esters and organochlorines, in relation to abnormal sperm quality: a systematic review with meta-analysis. *Sci. Rep.* 6:19982.
- Wang IJ, CC Lin, YJ Lin, WS Hsieh and PC Chen. 2014. Early life phthalate exposure and atopic disorders in children: a prospective birth cohort study. *Environ. Int.* 62:48-54.
- Wang X, W Tao, Y Xu, J Feng and F Wang. 2014. Indoor phthalate concentration and exposure in residential and office buildings in Xi'an, China. *Atmos. Environ.* 87:146-152.
- WHO. 2003. Diethyl phthalate. Concise international chemical assessment document 52. World Health Organization, Geneva, Switzerland. Available at <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad52.htm>.
- Whyatt RM, JJ Adibi, AM Calafat, DE Camann, Vi Rauh, HK Bhat, FP Perera, H Andrews, AC Just, L Hoepner, D Tang and R Hauser. 2009. Prenatal di(2-ethylhexyl)phthalate exposure and length of gestation among an inner-city cohort. *Pediatrics* 124:e1213-e1220.
- Whyatt RM, X Liu, VA Rauh, AM Calafat, AC Just, L Hoepner, D Diaz, J Quinn, J Adibi, FP Perera and P Factor-Litvak. 2012. Maternal prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and child mental, psychomotor, and behavioral development at 3 years of age. *Environ. Health Perspect.* 120:290-295.
- Wofford HW, CD Wilsey, GS Neff, CS Giam and JM Neff. 1981. Bioaccumulation and metabolism of phthalate esters by oysters, brown shrimp, and sheepshead minnows. *Eco-toxicol. Environ. Saf.* 5:202-210.
- Wormuth M, M Scheringer, M Vollenweider and K Hungerbühler. 2006. What are the sources of exposure to eight frequently used phthalic acid esters in Europeans?. *Risk Anal.* 26:803-824.
- Xie Z, R Ebinghaus, C Temme, R Lohmann, A Caba and W Ruck. 2007. Occurrence and air-sea exchange of phthalates in the Arctic. *Environ. Sci. Technol.* 41:4555-4560.
- Yum T, S Lee and Y Kim. 2013. Association between precocious puberty and some endocrine disruptors in human plasma. *J. Environ. Sci. Health A.* 48:912-917.
- Zhang Q, XM Lu, XL Zhang, YG Sun, DM Zhu, BL Wang, RZ Zhao and ZD Zhang. 2013. Levels of phthalate esters in settled house dust from urban dwellings with young children in Nanjing, China. *Atmos. Environ.* 69:258-264.
- Zhou J and H Ritter. 2011. Copolyesters as non-toxic plasticizers. *Polym. Int.* 60:1158-1161.

Received: 12 March 2017

Revision accepted: 17 March 2017