

제 51차 KIST-KITA 협동공개강좌

# 진보된 안전성 평가와 환경호르몬 검출기법

2000. 5.

주최  한국과학기술연구원  
 한국산업기술진흥협회

# 내분비계 장애물질 (환경 호르몬, Endocrine Disruptors)의 개요

한국 과학 기술 연구원

독성 연구팀

류 재 천

Tel : 02-958-5070

Fax : 02-958-5059

E-mail : ryujc@kist.re.kr

## 1. 배경

1962년 Rachel Carson이 지은 「침묵의 봄 (Silent Spring)」에서 농약과 여러 합성 화학물질 등이 생태계에 문제를 야기시켜 인류를 위협하게 될 것이라고 경고한 이후, 환경 오염과 인간의 삶의 질 (Quality of life) 문제는 우리의 일상 생활 속의 문제로 자리 잡게 되었고, 최근에 들어서는, 1996년 Theo Colborn이 지은 「도둑맞은 미래 (Our Stolen Future)」에서 일부 농약과 합성화학물질이 생태계와 인간의 내분비계에 작용하여 우리 자신들은 물론 후손들의 운명에도 중대한 영향을 미칠수 있다는 가능성을 지적하여 사회적으로 문제화되면서 세계 각국이 이에 대한 대책 마련에 심혈을 기울이고 있다.

최근에 자주 사용되는 단어로써 환경 외인성 에스트로젠 (Environmental xenoestrogens), 식물성 에스트로젠 (Phytoestrogens), 환경 에스트로젠 (Environmental estrogens), 환경호르몬, 외인성 내분비 교란 화학물질, 내분비 교란 물질 등이 있는데, 이들은 상황에 따라 달리 불리어지고 있으나 동일한 의미를 가지며 미국에서는 'Endocrine Disruptors', 일본에서는 '외인성내분비 교란화학물질', 그리고 우리 나라 환경부에서는 1998년 5월에 '내분비계 장애물질'이라고 명명하였고, 살아 있는 생체내의 내분비계 기능을 변화시켜 정상적인 개체나 그 후손들의 건강 장애를 유발하기 때문에 최근에는 일명, 환경호르몬 이라고도 부르고 있다.

즉 환경 보호 단체 등의 여러 분야 관련자 및 학자들에 의해 생태계의 야생동물에서 건강 장애를 발견하고 그 원인을 추적하여 본 결과, 합성 화학물질에 의해 자연환경이 오염되고 그에 따른 공통된 건강 장애로서 생체내의 내분비계에 이상이 있다는 사실이 알려지게 된 것이다. 내분비계 장애물질의 공통적인 건강 장애로는 야생동물에서 비정상적인 생식 영향, 여성에서의 유방암 증가추세 및 남성에서의 정자 수 감소 등이 나타나며, 이러한 현상은 생체내의 내분비계 (Endocrine system)를 교란시키는 수많은 농약류나 합성화학물질에 기인된다고 추정하고 있다. 현재 내분비계 장애물질로는 세계 야생동물 보호기금 (WWF)에서 약 67여종, 미국 Illinois 환경 보호청 (Environmental Protection Agency, EPA)에서 73여종, 일본에서 약 142여종으로 분류하고 있으나 각 대상물질들의 이성체, 대사물질 등도 수없이 존재하므로 숫자에는 큰 의미를 부여하지 않아도 되리라 본다. 왜냐하면 이들 외에도 내분비계 장애를 일으킬 수 있는 화학물질은 수없이 많기 때문에 미국 환경 보호청 (Environmental Protection Agency, EPA)에서 구성한 EDSTAC (the Endocrine Disruptor Screening and Testing Advisory Committee)은 87,000 종의 화학물질을 검색한 후, 내분비계 장애를 일으키는 물질에 대한 검색 결과를 2000년 8월에 미국 의회에 보고할 예정이어서, 내분비계 장애물질은 앞으로도 계속 밝혀질 것이고 그 종류는, 현재 세계야생동물보호기금에서 발표한 약 67여종은 고사하고, 더욱 더 늘어

갈것이고, 그 종류의 다양성에서도 미국 Illinois EPA에서 내분비계 장애를 일으킨다고 확신하여 "알려진 (known)"으로 구분된 물질만해도 19 종류로 그 종류는 농약에서 중금속까지 다양하다는 것이다.

내분비계 호르몬 중에서 환경호르몬 작용의 주요물질인 에스트로젠 (estrogen)이란, 사람 혹은 그 밖의 다른 동물들의 난소와 정소에서 일차적으로 생성되는 스테로이드 호르몬 (steroid hormone)이다. 이들은 성장, 발육, 행동 등에 영향을 주며 생식 주기를 조절하고 다른 신체 부위 (뼈, 피부, 혈관, 뇌 등)에도 영향을 미친다. 에스트로젠 호르몬 중에서 에스트라디올 (estradiol)은 가장 다량으로 존재하며 효과가 크고, 그 밖에 에스트론 (estrone), 에스트리올 (estriol) 의 세 가지 주요 에스트로젠과 그의 유도체들이 있다.

1922 년의 Dictionary of Science and Technology에 의하면 에스트로젠은 일반적으로 "여성의 성적인 성장 (sexual development)과 생식 기능을 조절, 유지시켜주는 일련의 스테로이드 호르몬"으로 정의하고 있다. 같은 맥락에서 Hertz 등의 현대 과학자들은 에스트로젠을 여성의 성 기관 (유방, 자궁 등)에서 세포 증식 촉진 (DNA 합성 및 세포분열), 사춘기에 여성의 유방이나 남성의 근육 등에서 일어나는 비대 촉진 혹은 세포의 크기 증가, 특수 단백질 합성 유도 등의 작용에 의해 조직의 성장을 자극하는 물질로 정의하고 있다.

실험실적인 시험에서 위와 같은 반응을 나타내는 모든 천연 스테로이드 (natural steroids)와, 식물에서 기인하는 화합물 또는 합성 화학 물질들을 에스트로젠성 (estrogenic) 이라고 말하며 이들로 인해 야기될 수 있는 생체에서의 여러 영향들에 관하여, 산업화에 따른 화학물질들의 다량 사용으로 인해 자연 생태계 및 나아가 인류의 보건 등에 미치는 영향들을 논리적이고 합리적인 접근 방식에 따라 모든 방면의 전문가들이 힘을 합쳐 해결의 노력을 기울여야 되리라 사료된다.

## 2. 정의

동물에 있어서 내분비계 (Endocrine system)란 호르몬을 분비하여 몸의 기능을 조절하는 선 (腺, Glands)으로 뇌하수체, 갑상선, 부갑상선, 흉선, 췌장, 부신, 난소와 고환 등이 있다. 이러한 내분비계에서 생산되는 화학적 신호인 호르몬은 구조상 단백질 호르몬 (Protein Hormone)과 스테로이드 호르몬 (Steroid Hormone)으로 구분할 수 있으며, 단백질 호르몬은 분자량이 크고 단백질로 구성되어 있으며 전하를 띄고 있어서 세포막을 통과 할 수 없으므로 세포막에 있는 외부 수용체 (receptor)와 작용하는 호르몬이고, 스테로이드 호르몬은 분자량이 적고 지방에 잘 녹는 성질이 있어 세포막을 통과 할 수 있으므로 외부 수용체가 필요 없이 직접 세포 내부수용체에 작용하는 호르몬이다. 그중 일부 스테로이드 호르몬을 성호르몬 (Sex steroids)이라고도 불리는데 이는 기능상 남성과

여성을 특정 짓는 성적 분화 (Sexual differentiation)를 통제하며 또한 발생 초기 과정에서 성을 결정하는데 중요한 역할을 하고 있기 때문이다.

일부 내분비계 장애물질은 구조상 스테로이드 호르몬 중 에스트로젠 (Estrogens)이라고 불리는 여성 호르몬의 구조와 유사하여 작용 기전 등에서 이들 여성 호르몬의 작용에 장애를 일으키기 때문에 환경성 에스트로젠 (Environmental estrogens) 이라고도 불리고 있고, 내분비계 장애물질, 즉 내분비계의 호르몬 그리고 세포 수용체의 전달 기관에 영향을 미칠 수 있는 합성 화학물질과 천연 식물성 화합물들이 포함된다. 대부분의 이러한 물질들은 야생 동물의 발육, 생식 및 그 밖의 건강 문제와 관련이 있다고 알려져 왔고 또한 관련 전문가들은 같은 방법으로 사람에게도 영향을 미칠 수 있음을 강조하고 있다.

내분비계 장애물질들은 다음과 같은 몇 가지 방법에 의해 생체내에서 호르몬의 기능을 변화시키는 것으로 알려져 있다 :

- 호르몬 수용체와 결합하거나 세포의 신호 전달 과정에 영향을 미치므로서 성 스테로이드 호르몬인 에스트로젠 혹은 남성 성 호르몬인 안드로젠 (androgen)과 유사하거나 부분적으로 유사한 작용을 한다.
- 호르몬 수용체에 대한 결합이나 세포 신호 전달 과정을 막거나, 방해하거나 또는 변경시키며, 이러한 작용을 하는 화학 물질들을 다른 말로는 anti-estrogen 혹은 anti-androgen 이라 한다.
- 천연 호르몬의 생성 및 분해과정을 변경시킨다.
- 호르몬 수용체의 생성 및 기능을 모식화한다.

이러한 환경 호르몬으로서 에스트로젠과 유사한 행동을 하는 많은 합성 화학 물질들이 특수한 목적으로 상업적으로 생산되거나 부산물로서 생성되고 있으며, Phytoestrogen과 같이 에스트로젠 성 반응 (estrogenic response)을 보이는 천연 화합물들이, 많은 종류의 식물과 곰팡이류 (fungi)에도 존재하고 있다.

인간은 일생을 통해 인간의 생존과 떨어져 생각할 수 없는 음식, 공기, 물, 토양 그리고 모유 등으로부터 이러한 물질들에 노출될 가능성이 매우 크며, 또한 어머니의 자궁 내에서 발육하는 동안에도 노출될 수 있다. 그러나 비록 그 농도는 적으나, 지속적으로 환경 에스트로젠에 노출됨으로써 야기될 수 있는 인간의 건강 위험도 (human health risk)에 미치는 영향에 대해서는 아직 많은 부분이 알려지지 않아 아직도 많은 논란의 대상이 되고 있다.

내분비계 장애물질이란 용어에 대한 국제사회에서의 정의는 야생동물이나 인간의 내분비계 또는 호르몬 계의 정상적인 기능을 변화시키는 외인성 물질을 말하며 1997년 1월 미국 Washington D.C.에서 개최된 국제 내분비계 장애물질에 대한 Smithsonian workshop에서는 다음과 같이 정의하였다. 즉 "몸에서 항상성을 유지하고 생식이나 발생 과정의 조절에 필수적인 내인성 호르몬의 생성, 방출, 이동, 대사, 결합, 작용 또는 배출

을 방해하는 외인성 물질" ("Exogenous agents that interfere with the synthesis, secretion, transport, binding, action, or elimination of natural hormones in the body which are responsible for the maintenance or homeostasis, reproduction, development or behavior") 이라고 하였다.

또한 1996년 12월 영국 Weybridge에 열린 EU/WHO/OECD Workshop에서 채택한 정의는 "내분비계 장애물질은 내분비계 기능을 변화시켜 정상적인 개체나 그의 자손에게 건강 장애를 유발하는 외인성 물질" ("An endocrine disrupting chemical (EDC) is an exogenous substance that causes adverse health effects in an intact organism, or its progeny, consequent to changes in endocrine function") 이라고 하였다.

미국 환경청의 자문위원회 (EDSTAC)에서 1998년 6월 발표한 보고서 초안에서 정의한 내분비계 장애물질은 "과학적 원리, 자료, 유력한 증거, 예방 원리에 근거하여 - 개체나 그 후손, 개체의 집단 또는 아집단 수준에서 - 내분비계의 기능을 변화시키거나 건강 장애를 유발하는 외인성 화학물질 또는 혼합물" (An exogenous chemical substance or mixture that alters the function(s) of the endocrine system and causes adverse effects - at the level of the organism, its progeny, and populations or subpopulations of organism - based on scientific principles, data, weight-of-evidence, and precautionary principle) 이라고 정의하고 있다.

### 3. 내분비계 장애물질 문제의 약사

내분비계 장애물질은 독성이 높거나 특별한 화학 물질이라기 보다는 농약, 플라스틱, 세정제 등과 같이 우리 일상 생활에서 흔히 접할 수 있는 생활용품에 들어 있는 합성 화학물질로써, 이러한 합성 화학물질이 생물에 유해한 에스트로제닉 (estrogenic) 효과를 나타낸다는 것은 표 1에서 알 수 있듯이 오래 전부터 문제가 되었기 때문에 예상되어 왔다고 할 수 있다. 실제로 DDT, Methoxychlor와 Kepone (Chlordecone)과 같은 유기 염소계 농약은 내분비계를 혼란시키는 물질로 분류되고 있으며 특히, 살충제로 쓰였던 DDT는 과거 인체에 직접 뿌리기도 하였으나 미국에서 1972년에 농작물에 사용 금지가 되었고 국내에서도 사용이 금지되어, 그 이후로 자연계에 잔류하는 DDT의 농도는 계속 감소되고 있지만, 아직도 자연계나 일부 농산물에서 검출되고 있어 생태계에 심각한 영향을 미치고 있다.

표 1. 내분비계 장애물질 관련 주요 일지

년 도	주 요 일 지
1923	생체추출물에서 에스트로젠 효과 확인
1950	DDT 의 에스트로젠 효과 발견
1962	Silent Spring 출판-농약과 합성화학물질에 의한 야생동물의 건강장애 논의 시작
1968	DDT의 포유동물과 조류에서의 에스트로젠 효과 발견
1971	Diethylstilbesterol (DES)를 임신시 복용하여 태어난 딸에서 질암 발생 보고
1972	DDT의 농업용 사용 금지
1976	DES가 인간의 생식장애와 연관됨을 보고
1977	PCBs의 제조 및 사용 금지
1977	도시소각로에서 Dioxin 생성 확인
1994	다이옥신의 발암성보다 생식발생 장애 유발 효과 관심
1996	Our Stolen Future 출판 - 내분비계 장애물질의 사람과 야생생물에 미치는 영향에 대한 가능성 지적

이렇듯, 내분비계 장애물질이 많은 관심의 초점이 되고 있는 이유는 세대를 이어서 사람에게 심각한 영향을 가져 올 위험이 높기 때문이다. 특히 환경 잔류성이 높은 유기염소화합물이 정밀 조사 대상이 되고 있는데, 이는 야생동물의 역학 조사에서 관련성이 높은 유해 물질로 예측되었기 때문이다. 예로써 미국과 캐나다 국경 지역에 있는 오대호 연안은 DDT나 PCBs 같은 유기염소 화합물에 오염되어 있는 지역인데, 이 지역에 사는 물고기를 먹은 새들 중 출생 시 이상이나 비정상적인 성적 행동을 보여주는 경우가 있으며 또한 새의 부리가 비뚤어져 태어난 경우도 보고되었다. 또한 1980년에 플로리다 주의 아포카 호수 (Lake Apopka)에 Dicofol이라는 살충제가 주성분인 농약인 Kelthane이라는 살충제를 다량 버렸는데 이 호수에 사는 악어에서 호르몬 농도가 변하고 변형된 생식기관이 발견되었다고 보고되고 있다. 이외에도 Kepone (chlordecone)에 오염된 바닷물에서 회수된 굴껍질에 이상이 발견되었고, 도시 하수도 부근에 사는 숫컷 물고기에서 암컷만이 생산하는 Vitellogenin이라는 단백질이 생산됨이 보고되고 있다.

이러한 자연계의 야생동물로부터 오는 내분비계 장애물질의 경고를 심각하게 생각하는 이유는 이러한 증후가 여성에서의 유방암은 물론 남성에서의 내분비계 장애를 초래하고 동물에서의 비정상적인 발생 등과 서로 연관되어 있다고 생각되기 때문이다.

최근 들어 플라스틱들도 에스트로제닉 효과가 있는 내분비계 장애물질로 분류되고 있는데, 이는 1970년대 후반 스탠포드대학의 연구실에서 우연히 밝혀진 사실로써, Feldman과 Krishnan은 효모균이 에스트로젠을 생성하는 것을 발견하고 이를 입증하려고 노력하였다. 왜냐하면 단세포 생물은 호르몬을 사용할 필요가 없기 때문이다. 그러나 십여년간의 연구결과 1990년에 이들이 얻은 결론은 효모균은 에스트로젠을 합성하지 않는다는 사실이었고 실험에서 발견된 에스트로제닉 효과가 있는 화합물은 효모균 배양시 사용한 플라스틱 용기에서 용출된 것임을 알게 되었다. 그 화합물은 Bisphenol A라는 물질로써 플라스틱 용기의 재질인 Polycarbonate의 분해산물이었던 것이다. Bisphenol A의 인체에 대한 에스트로제닉 효과는 플라스틱 공장에 근무하는 남성 근로자들에서 가슴이 커지는 것으로 입증되어 내분비계에 영향을 주는 것은 확실하나 좀 더 연구하여야 할 대상 중 하나이다.

이와 비슷한 예가 Nonylphenol로써 플라스틱을 유연하게 만들어 주는데 사용되는 물질이다. 이는 1992년 Tuft대의 Soto와 Sonnenschein이 유방암 세포 배양 시 플라스틱 용기로부터 용출되는 Nonylphenol이 암세포 배양에 영향을 주는 것을 알았다. 이와 관련된 내분비계 장애 물질들은 폴리스타이렌 포장기, 튜브, 일부 세척제나 가정용품에서 발견되고 있으나, 인체에 대한 영향은 계속 연구중이다.

내분비계 장애물질은 성질상 자연계에 존재하면서 에스트로제닉 효과가 있는 식물성 에스트로젠 (Phytoestrogens)과 합성 환경성 에스트로젠 (Environmental estrogens)으로 구분할 수 있다. 이 중 식물성 에스트로젠은 마늘, 밀, 당근, 사과나 커피 같은 음식에 존재하며 많이 섭취하면 생식기장애를 초래하지만, 이들은 체내에 잔류하지 않고 쉽게 배설되기 때문에 커다란 문제를 일으키지는 않는다고 보고되고 있다. 그러나 합성 환경성 에스트로젠은 인위적인 에스트로젠 성질을 갖고 있는 화합물로써 생체에 치명적인 역할을 할 수 있다. 그 이유로서

첫째, 생체 내에서 잘 대사되지 않고, 둘째, 자연 환경상태에서 분해되지 않고 오랫동안 잔류하며, 셋째, 이들은 지방성이어서 체내에 축적되며 임신시나 젖을 먹일 때 자손에게 다시 이행되기도 하며, 넷째, 합성 환경성 에스트로젠의 축적은 먹이 사슬과 관련되어 있어, 먹이사슬에서 최상위치에 있는 사람에게서는 생선이나, 우유, 달걀등 음식물에 의한 섭취가 문제가 된다.

이러한 성질을 갖고 있는 내분비계 장애물질은 Estrogens나 Androgens를 흉내내거나 해당 수용체의 결합을 방해하여 내분비계에 영향을 주어 장애를 일으키며 가능한 작용기전은 아래와 같이 4가지로 구분 지을 수 있다.

첫째, 호르몬이 수용체에 결합하는 것을 막거나, 방해하거나, 변화시킨다.

둘째, 내인성 호르몬의 생성이나 분해를 변화시킨다.



셋째, 필요한 수용체의 생성 또는 기능을 방해한다.

넷째, 새롭거나, 약한 또는 강한 호르몬 반응을 일으켜 부정확한 신호를 생체에 전달하는 등의 작용기전에 따라 장애를 일으킬 수 있다.

이러한 내분비계 장애물질의 작용기전에 따라 발생하는 여러 가지 영향 중 큰 문제가 되는 것은 발생기 과정에서 성 결정에 영향을 주고, 앞에서 예를 든바와 같이 야생동물에 여러 가지 문제를 야기할 뿐만 아니라 인간에게도 커다란 영향을 주리라 예상되고 있기 때문이다. 그래서 세계 야생생물기금 (World Wildlife Fund : WWF)과 세계 각국이 이에 대한 대책을 강구하기 위하여 많은 노력을 기울이고 있다.

#### 4. 국내현황

국내에서는 1998년 5월 29일 환경부 주도하에 내분비계 장애물질 대책회의를 개최하여 '대책 협의회'와 그 산하에 '전문연구협의회'를 구성 운영하고 있으며, Endocrine disruptor에 대한 용어를 "내분비계 장애물질"로 통일하기로 결정하고 내분비계 장애물질은 세계 야생생물기금 (WWF)에서 선정한 67여종을 추정물질로 선정하여 국내 사용 및 규제 실태를 조사하기로 하였다.

조사결과 세계야생생물 기금 (WWF)에서 선정한 67종 중 16종은 국내에서 사용실적이 없는 물질이고, 국내에서 제조되거나 수입사례가 있는 물질이 51종이고 이중 42종은 유해 화학물질 관리법, 농약 관리법, 산업안전 보건법에 의하여 규제하고 있는 물질이며 비스페놀A, 노닐페놀류, 및 플라스틱 관련 산업용 화학물질 9종은 현재 규제되고 있지 않은 물질이다. 규제되고 있지 않은 9종의 물질 중 환경잔류성이 높고 유해성이 있다고 보고된 4종 (펜타-노닐페놀류, 비스페놀 A, 디에틸헥실프탈레이트, 디부틸벤질프탈레이트)은 환경부에서 관찰 물질로 지정하여 제조, 수입 및 용도를 신고하도록 하여 관리하고 있다. 현재는 내분비계 장애물질에 관한 중장기 연구사업 계획을 수립하여 전국적인 오염도 실태조사연구사업 등을 진행하는 등 점진적인 해결접근을 시도하고있으며, 1999년 9월 22일부터는 유해 화학물질 관리법에 따라 유해 화학물질 대책위원회로 일원화되어 내분비계 장애물질은 물론 여러 유해화학물질에 관한 사항을 협의하도록 하고 있다.

#### 5. 국외현황

##### 가) 미국

1995년 4월 미국 환경보호청(Environmental Protection Agency; EPA)은 내분비계 장애물질이 인간이나 생태계에 미치는 영향 및 위해성 평가를 위한 Workshop을

개최하고 이에 대한 연구의 필요성을 확인하였다. 이에 따라 미국의회는 1996년 8월 식품품질보호법 (Food Quality Protection Act)과 음용수 안전법 (Safety Drinking Water Act)을 통과시키면서 환경청에 내분비계 장애물질의 스크리닝 방법과 테스트 방법을 1998년 8월까지 개발하여 보고하고, 개발된 방법에 따라 1999년 8월까지 실제 실험을 실시하여, 2000년 8월까지 평가 결과를 보고하도록 조치하였다. 이에 따라 연방정부 차원에서 과학계, 정치계, 기업계, 민간단체 등을 대표하는 39인의 내분비계 장애물질 검색 및 시험자문 위원회 (EDSTAC; Endocrine Disruptor Screening and Testing Advisory Committee)를 1996년 10월 16일에 구성하여 운영하고 있으며, EDSTAC는 4개의 실무팀으로 나누어 작업하고 있다. 즉 4개의 실무팀은 The Principles Work Group, the Priority Setting Work Group (PSWG), the Screening and Testing Work Group (STWG), the Communications and Outreach Work Group (COWG)으로 구성되어 자문하고 있으며, 1998년 4월 작성한 자문위원회 (EDSTAC)의 보고서 초안에 자문위원회의 결정사항 및 권고사항을 주 내용으로 기록하고 있고, 기본개념 및 이론 (Conceptual framework and principles), 우선 순위결정 (Priority setting), 검색 및 시험 (Screening and testing), 정보제공 및 홍보 (Communications and outreach), 이행 (Implementation) 등의 토의 사항이 포함되어 있다. 연구에 참여하는 정부기관으로는 환경보호청 (EPA)외에 국가독성프로그램 (NTP), 국립환경보건 과학연구소 (NIEHS), 질병연구소 (CDC), 국립환경보건센터 (NCEH)등이 있으며 이들은 1996년부터 \$40 million에 달하는 연구비를 투자하여 연구하고 있어 환경 보호라는 차원에서 뿐 아니라 자연과의 조화로운 국민 보건복지 차원에서도 매우 적극적인 해결책을 모색하고 있다고 할 수 있다.

#### 나) 유럽

유럽 각국은 1995년부터 1996년 사이에 내분비계 장애물질에 대한 보고서를 자체적으로 작성하였고, 전 유럽 프로그램으로 EC/WHO, Euro/OECD/EEA 합동 Workshop을 1996년 12월 영국 Weybridge에서 "The Impact of Endocrine Disrupters on Human Health and wildlife"라는 주제로 개최하여, 내분비계 장애물질과 추정 내분비계 장애물질의 정의와 실험방법에 대한 기본원칙 및 연구방향에 대하여 토론하였다. 계속해서 이와 관련된 회의로써 OECD/SETAC 합동 Workshop이 1997년 4월 네델란드 Veldhoven에서 "Endocrine Modulators and Wildlife Assessment and Testing"이라는 주제로 열렸고, 1997년 10월에는 SETAC-Europe open seminar가 벨기에 Brussels에서 열렸다. 그리고 1998년 3월 OECD 주최로 22개국에서 46명의 전문가들이 모여 OECD 내분비계 장애물질의 시험 및 위해성 평가를 위한 시험법 지침에

관한 각국 조정관 회의 및 위해성 평가 자문단 회의를 개최하여 서로간 정보 교환과 시험 지침법에 대한 사항을 논의하여 적극적으로 해결책 모색을 강구하고 있다.

#### 다) 일본

일본은 기업 연합체인 Japan Chemical Industry Association과 Japan Chemical Industry Ecology and Information Center에 의해서 내분비계 장애물질에 대한 연구가 진행되다가 1997년부터 정부에서 주도하고 있다. 1997년 3월 환경청에서 “외인성 내분비 교란 화학물질 문제에 대한 연구반”을 구성하고, 지금까지의 문헌 및 국내 모니터링 조사 결과를 기초로 하여 내분비계 장애물질에 대한 과학적 지견을 정리하고 중점적으로 조사 및 연구하여야 할 사항을 검토하여 7월에 중간보고서를 취합 공표하였다. 또한 후생성 산하 국립 의약품 식품 위생 연구소에서도 “내분비계 장애물질의 건강에 미치는 영향에 대한 검토회”를 만들고 1998년 3월 13일에 폴리카보네이트, 폴리스타이렌, 폴리염화비닐 등 식품포장 용기에서의 내분비계 장애물질의 안전성 등에 대한 회의를 개최하고 인체에 미치는 영향, 작용기전, 검색방법 및 평가 방법에 대한 검토를 하였다.

일본 정부는 총 20억엔을 투자하여 “내분비 교란 작용물질의 인체 영향에 관한 조사 연구”를 실시예정이며 대상물질을 약 140여종으로 하고 그 중 인체노출 경로가 주로 식품인 경우; 약 80물질, 인체 노출 경로가 불분명한 약 60물질로 나누어 연구를 수행하고 있으며, 외국 및 관련 국제기관에 대해서는 본 방침을 “Strategic Programs on Environmental Endocrine Disruptors '98/Japan Environment Agency (SPEED '98/JEA)” 라는 명칭으로 표시하고 이를 기초로 국제적인 연대를 진행시키고 있다. 또한 얼마 전엔, “환경호르몬 긴급 전국 일제조사”의 일환으로서 공공용수와 지하수와 같은 수질환경에서의 환경호르몬 오염여부를 일본 전역의 130 지점에 걸쳐 조사하여 95%에 이르는 123지점에서 환경호르몬의 일부 물질들이 검출되었다는 충격적인 보고도 한 바 있어 정부차원에서 적극적인 투자 및 해결책 모색을 실시하고 있다.

#### 라) 국제기구

1998년 3월 10일-11일 경제개발협력기구 (OECD) 주관으로 22개국에서 총 46명의 각국대표 및 전문가가 모여 “제 1회 OECD 내분비계 장애물질 시험 및 위해성평가의 시험법 지침에 관한 각국 조정관 회의 및 위해성 평가 고문단 합동회의”를 열어 시험법에 관한 합의 사항을 도출하였고, 계속해서 1998년 3월 16일 - 18일에는 국제연합 빌딩에서 국제화학물질안전계획 (IPCS)과 경제개발협력기구 (OECD)가 주최하고 국제연합미주보건기구 (PAHO) 후원으로 ‘IPCS/OECD 내분비계 장애물질에 관한 합

동회의'를 개최하여 내분비계 장애물질에 관한 실태와 연구상황을 토의하고 2년 내에 WHO 출판물을 간행하기로 하는 등 다각적으로 해결책 제시를 위한 접근방법을 모색하고 있다.

## 6. 내분비계 장애물질 목록

1996년 12월 영국 Weybridge에서 개최한 EU/WHO/OECD Workshop에서 내분비계 장애물질 대상은 "생체에서 내분비계 장애를 유도하리라고 예상되는 성질을 갖고 있는 물질"이라고 정의하였다. 일반적으로 내분비계 장애 물질의 물리 화학적 특성은 내인성 호르몬과 달리 쉽게 분해되지 않고 안정하여 환경이나 생체내에서 지속적으로 수년간씩 잔류하며, 인체 등 생물체의 지방 및 조직에 농축되는 성질이 있는 것으로 알려져 있다.

구체적인 분류를 보면 세계야생 생물기금 (WWF)에서는 총 67여종 (농약-41종, 산업용 화학물질 - 17종, 부산물 또는 대사산물 - 9종)을, 미국 EPA는 69여종을 등재하였고, 미국 Illinois EPA에서는 총 73여종 (알려진 물질 19종, 가능성 있는 물질 - 28종, 의심되는 물질 26종)이고, OECD는 27개 부류를 그리고 일본 환경청은 WWF와 동일한 67여종을 등재하였으며, 일본 국립 의약품 식품위생연구소에서는 총 142여종 (가소제-9종, 플라스틱에 존재하는 물질-17종, 산업장 및 환경오염물질-21종, 농약류-75종, 중금속-3종, 합성 에스트로젠-8종, 식품 및 식품첨가물-3종, 식물성 에스트로젠-6종)으로 분류하고 있고, 우리나라에서는 WWF의 67종을 내분비계 장애 추정물질로 선정하여 주의깊게 관찰하고 있다. 미국 Illinois EPA 목록은 분류를 좀 더 자세히 세분하여 Known, Probable, Suspect Category로 나누어 1997년 6월에 DCBI NIHS에 보고하였는데, Known category는 동물과 일부 사람에서 내분비계 장애가 입증된 물질이고 Probable category는 생물과 bio-assay에서 내분비계 장애 작용이 우세하다고 입증된 물질이고, Suspect category는 생물에서는 증거가 부족하고 bio-assay에서만 입증된 물질을 분류하였다. 대표적인 WWF 67종, Illinois EPA 73종, 일본 국립의약품식품위생연구소의 142종의 내분비계 장애물질 목록을 첨부하였다.

**[WWF List of Known & Suspected Hormone Disruptors]**

Pollutants with Widespread Distribution Reported to have Reproductive and Endocrine-Disrupting Effects

---

Persistent Organohalogens		Dioxins/furans	Octachlorostyrene
		PCBs	Hexachlorobenzene
		PBBs	pentachlorophenol
<b>Pesticides</b>			
2,4,5-T	DBCP	h-epoxide	oxychlorane
2,4-D	DDT	kelthane	permethrin
alachlor	DDT metabolites	kepone	synthetic pyrethroids
aldicarb	dicofol	malathion	toxaphene
amitrole	dieldrin	mancozeb	transnonachlor
atrazine	endosulfan	maneb	tributyltin oxide
benomyl	esfenvalerate	methomyl	trifluralin
beta-HCH	ethylparathion	methoxychlor	vinclozolin
carbaryl	fenvalerate	metribuzin	zineb
chlordane	lindane	mirex	ziram
cypermethrin	heptachlor	nitrofen	

**Penta-to Nonyl-Phenols**

**Bisphenol A**

**Phthalates**

Diethylhexyl phthalate (DEHP)	Di-hexyl phthalate (DHP)
butyl benzyl phthalate (BBP)	Di-propyl phthalate (DprP)
Di-n-butyl phthalate (DBP)	Dicyclohexyl phthalate (DCHP)
Di-n-pentyl phthalate (DPP)	Diethyl phthalate (DEP)

**Styrene dimers and trimers**

**Benzo(a)pyrene**

Pollutants with Widespread Distribution Reported to Bind to Hormone Receptors and therefore Suspected to have Reproductive and Endocrine-disrupting Effects

2,4-dichlorophenol	Diethylhexyl adipate
Benzophenone	N-butyl benzene

---

## [ILLINOIS EPA ENDOCRINE DISRUPTORS STRATEGY]

Preliminary List of Chemicals Associated with Endocrine System Effects in Animals and Humans (\*) or In Vitro (+)

Known	Probable	Suspect
Atrazine	Alachlor	Aldicarb
Chlordanes	Aldrin	Butyl Benzyl Phthalate
Chlordecone (Kepone) (*)	Amitrole (Aminotriazole)	tert-Butylhydroxyanisole (+)
DDD	Benomyl	p-sec-Butylphenol (+)
DDE	Bisphenol A(+)	p-tert-Butylphenol (+)
DDT	Cadmium (*)	Carbaryl
1,2-Dibromo-3	2,4-D	Cypermethrin
Chloropropane (*)	Di(2-Ethylhexyl)Phthalate	2,4-Dichloropheno (+)
Dicofol (Kelthane)	Endrin	Dicyclohexyl Phthalate
Dieldrin	Heptachlor	Di(2-Ethylhexyl)Adipate (+)
Diethylstilbestrol (DES)(*)	Hepatchlor Epoxide	Di-n-butyl Pthalate (+)
Dioxins (2,3,7,8-)	Hexachlorobenzene	Di-n-hexyl Phthalate
Endosulfans	p-Hexachlorocyclohexane	Di-n-pentyl Phthalate
Furans (2,3,7,8-)	Lead (*)	Di-n-propyl Phthalate
Lindane	Mancozeb	Esfenvalerate
Methoxychlor	Maneb	Fenvalerate
p-Nonylphenol	Mercury (*)	Malathion
PCBs	Methyl Parathion	Methomyl
Toxaphene	Metiram	Metribuzin
Tributyl Tin	Mirex	Nitrofen
	p-Octylphenol	Octachlorostyrene
	Parathion	PAHS
	Pentachloro phenol	p-iso-Pentylphenol (+)
	Polybrominated Biphenylsp-tert-Pentylphenol (+)	
	(PBBs)	Permethrin
	Styrene (*, +) Update	Ziram
	2,4,5-T	
	Trifluralin	
	Vinclozolin	
	Zineb	

【일본 국립 의약품 식품 위생연구소 분류 내분비계장애 물질목록 - I】

Plasticizer	
butylbenzyl phthalate (BBP)	diethylhexyl adipate(DEHA)
di-nbutyl phthalate(DBP)	dihexyl phthalate (DHP)
dicyclohexyl phthalate (DCHP)	di-n-pentyl phthalate(DPP)
diethyl phthalate (DEP)	dipropyl phthalate(DprP)
di(2-ethylhexyl) phthalate(DEHP)	
Pesticides	
alachlor (Lasso) (제초제)	hexaconazole (살균제)
aldicarb (살선충제)	beta-hexachlorocyclohexane (살균제)
aldrin (살충제, 살균제)	ioxynil (제초제)
amitrole (제초제)	iprodione (살균제)
atrazine, aminotriazol (제초제)	kepone, chlorodecon
azadirachtin (살충제)	lindane (살균제)
benomyl (살균제)	linuron (제초제)
carbendazim (살균제)	malathion (살충제, 살균제)
cabaryl (살균제, 살충제)	methomyl (살충제)
chlorodanes (살균제)	methoxychlor (살충제, 살균제)
chlodecon (살충제)	methyl parathion (살충제)
chlorpropham (제초제)	metribuzin (제초제)
clofentezine (제초제)	mirex (살충제, 살균제)
cyanazine (제초제)	molinate (제초제)
cypermethrin (제초제)	nitrofen (제초제)
2,4-D (제초제)	oryzalin (제초제)
DDE (살충제)	oxychlordane (살충제, 살균제)
DDD (살충제)	oxydemeton-methyl (살충제)
DDT (살충제)	parathion(ethyl phrathion) (살충제)
1,2-dibromo-3-chloropropane (살선충제)	pendimethalin (제초제)
dichlorovos (살충제, 살균제)	pentachloronitrobenzene(PCNB) (살균제)
dicofol(kelthane) (살충제, 살균제)	pentachlorophenol (살균제)
dieldrin (살충제, 살균제)	permethrin (살충제)
diflubenzuron (살충제)	phenylphenol (살균제)
endosulfan (살충제)	procymidone (살균제)
endrin (살충제)	pronamide (제초제)
esfenvalerate (살충제)	pyrimidine carbionol family (살충제)
ethylene dibromide (살균제)	simazine (제초제)
ethylenebisdithiocarbamate (살균제)	toxaphene, camphechlor (살균제)
(mancozeb, maneb, metiram, zineb)	hexachlorobenzene (살균제)
ethylene thiourea(ETU) (살균제)	trans-nonachlor (살충제)
fenoxycarb (살충제)	tributyltin compound (살균제)
fenvalerate (살충제)	trfluralin (제초제)
fluazifop-butyl (제초제)	vinclozoline(dicarboximides) (살균제)
heptachlor (살충제)	ziram (살균제)
heptachlor epoxide (살충제)	

【일본 국립 의약품 식품 위생연구소 분류 내분비계장애 물질목록 - II】

Chemical Substances in Plastics	
alkylphenol ethoxylates	4-propylphenol
nonylphenol ethoxylates	4-sec-butylphenol
octylphenol ethoxylates	4-n-butylphenol
bisphenol A	2-t-butylphenol
alkylphenol	3-t-butylphenol
2-octylphenol	4-t-pentylphenol
4-nonylphenol	4-t-octylphenol
4-octylphenol	styrene dimers and trimers
p-octylphenol, octylphenol	
Chemical Substances in Industry and Environmental Pollutnas	
alkyphenol ethoxylates	para-nitrotoluene
PCBs/aloclor	nonylphenol
benzophenone	octachlorstyrene
benzo(a)prylene	tributyltin compound
6-bromonaphthol-2	para-nitrotoluene
chlorobenzenes	nonylphenol
chlorphenate	octachlorostyrene
dibromoacetic acid	PBB
2,4-dichloropehnol	pentachlorophenol
4,4'-dihydroxybiphenyl	TCDF, PCDF, furan
4-dodecylphenol	TCDD, PCDD, dioxin
hexadhlorobenzene	tributyltin oxide
tributyltin compound	
Heavy Metals	
cadmium	mercury
lead	
Synthetic Estrogen	
centchroman	hexestrol
estradiol	2-hydroxyestradiol
ethynylestradiol	tamoxifen
DES(diethylstylbestrol)	raloxifene
Foodstuff and Food Additives	
BHA (butylated hydroxyanisole)	enterolactone
equol	
Hormon-mimicking Substances Naturally Present in Platns	
Phytoestrogens	daidzein
coumestrol	biocheanin A
formonoetin	genistein



## 7. 산업관련 내분비계 장애물질과 파급효과

### 가) 용도와 사용량

내분비계장애물질로 알려진 물질들의 산업계 또는 실생활에서의 용도는 매우 다양한 형태로 쓰여지고 있다. 또한 사용량도 물질의 용도에 따라 다양하게 나타나고 있다. 주요 내분비계장애물질들의 산업계에서의 용도와 규제내용 및 사용량을 도표화하여 다음과 같이 정리하였다.

No	물 질	용 도	규 제 내 용	제 조	수 입	사 용
				(톤)	(톤)	(톤)
1	다이옥신	소각시설 부산물	폐기물			
2	퓨란					
3	폴리염화비페닐류(PCBs)	변압기 절연류	유해(금지 '96), 폐기물, 수질, 산안(특정)			
4	폴리브롬화비페닐류(PBBs)	방염제	hexa-, octa-; 신규, deca-; 기존			
5	tybutyltin oxide	선저도료	유해 (제한)	232	7	239
6	펜타클로로페놀(PCP)	방부제, 제초제, 살균제	유해(금지 '91), 산업(특정), 농약(금지)			
7	2,4,5-디클로르페녹시초산(2,4,5-T)	제초제	유해(유독물), 농약(금지)			
8	2,4-디클로르페녹시초산(2,4-D)	제초제	유해(유독물), 농약(등록)		3	3
9	알라클로르	제초제	농약(등록)	392		392
10	알디캡	살충제	유해(금지'91), 농약(금지)			
11	베노밀	살충제	농약(등록)	37	138	175
12	( bata-HCH )	살충제	유해(금지 '91)			
13	carbaryl	살충제	유해(유독물), 농약(등록)		39	39
14	클로르단	살충제	유해(제한), 농약(금지 '69)			
15	cypermethrin	살충제	유해(유독물), 농약(등록)	304		304
16	DBCP	살충제	유해(금지 '91)			
17	DDT	살충제	유해(금지 '91), 농약(금지 '71)			
19	디엘드린	살충제	유해(제한), 농약(금지'70)	593		
20	엔도스판	살충제	유해(제한), 농약(등재)			593
21	esfenvalerate	살충제	농약(등재)			
22	ethlyparathion	살충제	유해(제한), 농약(등재)	135		135
23	fenvalerate	살충제	유해(유독물), 농약(등재)		23	23
24	lindane	살충제	유해(금지 '91), 농약(금지 '79)			23
25	heptachlor	살충제	유해(제한), 농약(금지 '79)			
26	kelthane (22.디코폴)	살충제	유해(유독물), 농약(등재)		15	15
27	malathion	살충제	유해(유독물), 농약(등재)		2	2
28	mancozeb	살균제	농약(등재)		1,946	1,946
29	maneb	살균제	농약(금지 '89)			
30	methomyl	제초제	유해(유독물), 농약(등재)	56	144	200
31	metribuzin	제초제	농약(등재)			

우리나라의 내분비계장애 추정물질 목록 및 사용실태 - II

※ 농약 (41종), 산업용화학물질 (17종), 부생성물 또는 대사물 (9종)

	물 질	용 도	규 제 내 용	제 조 (톤)	수 입 (톤)	사 용 (톤)
32	nitrofen	제초제	유해(유독물), 농약(금지 '81)			
33	toxaphene	살충제	유해(금지 '91), 농약(금지 '82)			
34	trifluralin	제초제	유해(제한), 농약(등재)			
35	vinclozolin	살균제	농약(등재)		2	2
36	zineb	살균제	농약(금지 '90)			
37	ziram	살균제	유해(유독물)			
38	Octachlorostyrene	유기염소계화합물의 부생성물				
39	DDT metabolites	DDT의 대사물				
40	heptachlor epoxide	heptachlor의 대사물				
41	oxychlorane	클로르단의 대사물				
42	헥사클로르벤젠 (HCB)	살균제, 유기합성원료	제조.수입사례 없는 물질			
43	아미트롤	제초제, 분산염료, 수지경화제	농약(제조.수입사례 없는 물질)			
44	아트라진	제초제	제조.수입사례 없는 물질			
45	kepone	살충제	제조.수입사례 없는 물질			
46	synthetic pyrethroids	살충제	제조.수입사례 없는 물질			
47	methoxychlor	살충제	제조.수입사례 없는 물질			
48	mirex	살충제	제조.수입사례 없는 물질			
49	permethrin	살충제	농약(제조.수입사례 없는 물질)			
50	trans-nonachlor	살충제	제조.수입사례 없는 물질			
51	Penta-to-Nonyl-Phenols	계면활성제원료	nonyl-		5,728	4,972
			octyl-			35
			tert-octyl			6
52	Bisphenol A	합성수지원료		28,885	33,479	61287
53	di-ethylhexylphthalate (DEHP)	플라스틱가소제		171617		92986
54	di-hexylphthalate (DHP)	플라스틱가소제				
55	butylbenzylphthalate (BBP)	플라스틱가소제			1,749	1,832
56	di-propylphthalate (DprP)	플라스틱가소제				
57	di-n-butylphthalate (DBP)	플라스틱가소제		2,300	91	4,495
58	dicyclohexylphthalate (DCHP)	플라스틱가소제			1	1
59	di-n-pentylphthalate (DPP)	플라스틱가소제				
60	di-ethylphthalate (DEP)	플라스틱가소제				
61	styrene dimers	스티렌 수지의 미반응물	Polystyene	2,941	490	18879
62	styrene trimers					
63	benzo(a)pyrene	비의도적생성물				
64	2,4-dichlorophenol	원료중간체				
65	Diethylhexyladipate	플라스틱가소제		3,724		1,372
66	Venxophenone	의약품합성원료, 보착제				
67	N-butylbenzene	합성중간체, 액정제조용				

## 나) 경제적 파급효과

내분비계 장애물질의 대부분이 화학물질인 관계로 이들을 취급 또는 생산, 소비하는 산업계에 미치는 영향은 곧바로 경제적 파급효과로 나타날 수 있다. 컵라면 문제에서도 알 수 있듯이 스티로폴을 생산하는 산업체는 막대한 타격을 입고 그 대책에 부심하고 있는 실정이다. 내분비계 장애물질로 현재 알려진 물질들 이외에도 많은 수의 화학물질들이 내분비계 장애를 유발할 수 있는 가능성이 내재되어 있으므로 이와같은 경제적 파급효과를 고려하여 앞으로 화학물질의 취급, 생산 등 모든 면에서 주의 깊은 관찰과 많은 연구가 이루어져야 하리라 사료된다.

특히 국가간 수출입에 관련된 제품들 속에서의 내분비계 장애물질들의 존재여부가 하나의 또 다른 무역장벽으로 대두될 가능성도 배제 할 수 없는 상황이므로, 내분비계 장애물질을 최대한 줄이려는 노력과 병행하여, 이들의 대체물질 개발, 대체공정, 저감기술 등에도 산업계와의 연계 차원에서 시급한 연구가 병행되어야 하리라 본다. 무슨 일이 일어난 후 그것을 인지하면 늦을 수밖에 없듯이, 합리적이고 논리적인 해결의 접근방법으로 “내분비계 물질이 들어있다”는 단순한 “있다” “없다”의 차원에서 한 차원 성숙한 접근 방법으로서 첨단과학기술력을 이용하여 산업계 및 경제적 파급효과를 최소화하는 슬기로운 삶에 모든 역량의 집중이 필요하리라 사료된다.

## 8. 참고문헌

1. International Workshop on endocrine disruptors, Workshop report, Smithsonian Institution, Washington D.C. Jan. 23-24, USA, 1997
2. Endocrine Toxicology, Ed; J.A. Thomas and H.D. Colby, 2nd Ed., Taylor & Francis, 1997
3. A Study on Hormone-like (Hormone-mimic) Effects of Exogenous substances, June 1997, Japan Chemical Industry Association and Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology and Information Center
4. Appraisal of Test Methods for Sex-Hormone disrupting Chemicals capable of

affecting the reproductive process; prepared by the MRC Institute for Environment and Health for the UK Department of Environment, Transport and Regions, 1998

5. 내분비계장애물질 증장기 연구사업계획 (38000-67610-57-9961) · 환경부, 1999
6. NIEHS/NTP Research and Interagency Activities on Endocrine Disrupting Chemicals, NIH, USA
7. Workshop on the Status of Regulatory and Research Activities on Endocrine Disrupting Chemicals, July 12, Holiday Inn Seoul, Korea, 1999
8. Welcome to EPA's Endocrine Disruptor Screening and Testing Advisory Committee Home, <http://www.epa.gov/opptintr/opptendo>
9. Endocrine disruptors listed from our stolen future and other references, <http://www.nihs.go.jp/hse/envIRON/sdsUBS/substancesnew.html>
10. Co-ordination of Endocrine Disrupters Assessment Activities, <http://www.oecd.org/ehs/endocrin.htm>
11. Introduction to hormone disrupting chemicals, <http://website.lineone.net/~mwarhurst/>
12. Environmental Health Information Service, <http://ehis.niehs.nih.gov/>
13. Environmental Estrogens & other hormones, <http://www.tmc.tulane.edu/ecme/eehome/>
14. Endocrine disruptors research Initiative, <http://www.epa.gov/endocrine>
15. U.S. EPA. 1997. Special report on Environmental Endocrine Disruption: An Effects Assessment and Analysis. Office of Research and Development,

EPA/630/R-96/012, Washington D.C.

16. European Workshop on the Impact of Endocrine Disrupters on Human Health and Wildlife. Report of Proceedings. December 2-4, 1996, Weybridge, UK, P128.
17. EPA : EDSTAC, Draft report, June 12, 1998.
18. Davis, D.L. and Bradlow, H.L., Can Environmental Estrogens Cause Breast Cancer?, *Sci. Amer.*, (1995) October, 166-172.
19. Fry, D.M., Reproductive effects in birds exposed to pesticides and industrial chemicals, *Environ. Health Persp.*, (1995) 103 (Suppl. 7), 165-171.
20. Gilbertson, M., et al., Great Lakes embryo mortality, edema, and deformities syndrome in colonial fish-eating birds: similarity to chick-edema disease, *J. Toxicol. Environ. Health*, (1991) 33, 455-520.
21. Fox, G.A., Gilman, A.P., Peakall, D.B., Anderka, F.W., Behavioural Abnormalities on Nesting Lake Ontario Gulls, *J. Wildl. Manage.* (1978) 43(3), 477-483.
22. Guillette, L.J., Gross, T.S., Masson, G.R., Matter, J.M., Percival, H.F., and Woodward, A.R., Developmental abnormalities of the gonad and abnormal sex hormone concentrations in juvenile alligators from contaminated and control lakes in Florida, *Environ. Health Persp.*, (1994) 102, 680-688.
23. Environmental Oestrogens: Consequences for human health and wildlife. Assessment A1. MRC Institute for Environment and Health, University of Leicester (1995).
24. Palmer, B.D. and Palmer, S.K., Vitellogenin induction by xenobiotic estrogens in the red-eared turtle and african clawed frog, *Environ. Health Persp.*, (1995) 103 (Suppl 4), 19-25.

25. Colorn,, T., Environmental estrogens; Health implications for Humans and wildlife, Environ. Health Persp., (1995) 103 (Suppl 7) 135-136.
26. Krishnan, A., et al., Bisphenol-A : An estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during auto claving., Endocrinology, (1991) 132 (8), 2279-2286.
27. Soto, A.M., Justica, H., Wray, J. and Sonnenschein, C., *p*-Nonylphenol: A estrogenic xenobiotic released from 'Modified' polystyrene, Environ. Health Persp., (1991) 92, 167-173.
28. Kartin, P.M., Horwitz, K.B., Ryan, D.S., McGuire, W.L., Phytoestrogen interaction with estrogen receptors in human breast cancer cells. Endocrinology, (1978) 103, 1860-1867.
29. Green S, Chambon P. The estrogen receptor: from perception to mechanism. In: Nuclear hormone receptors: molecular mechanisms, cellular functions, clinical abnormalities (Parker MG, ed). London:Academic Press, 1991; 15-38.
30. Parker MG, Arbuckle N, Dauvois, Danielian P, White R, Structure and funtion of the estrogen receptor. Ann NY Acad Sci 684:119-126 (1993).
31. Smith DF, Toft DO. Steroid receptors and their associated proteins. Mol Endocrinol 7:4-11 (1993).
32. Landel CC, Kushner PJ, Greene G. Estrogen receptor accessory proteins: effects on receptor-DNA interactions. Environ Health Perspect;103 Suppl 7:23-8 (1995).
33. Beekman JM, Allan GF, Tsai SY, Tsai MJ, O'Malley BW. Transcriptional activation by the estrogen receptor requires a conformational change in the ligand binding domain. Mol Endocrinol 7:1266-74 (1993).
34. Jordan VC. Molecular mechanisms of antiestrogen action in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 31:41-52 (1994).
35. Grainger DJ, Metcalfe JC. Tamoxifen: teaching an old drug new tricks? Nat Med 2:381-5 (1996).

36. Paech K, Webb P, Kuiper GG, Nilsson S, Gustafsson J, Kushner PJ, Scanlan TS. Differential ligand activation of estrogen receptors ERalpha and ERbeta at AP1 sites. *Science* 277:1508-10 (1997).
37. Stancel GM, Boettger-Tong HL, Chiappetta C, Hyder SM, Kirkland JL, Murthy L, Loose-Mitchell DS. Toxicity of endogenous and environmental estrogens: what is the role of elemental interactions? *Environ Health Perspect* 10 Suppl 7:29-33 (1995).
38. Hertz, R., The estrogen problem: retrospect and prospect. In *Estrogens in the Environment. II. Influences on Development*, ed. J.A. McLachlan. Elsevier Science B.V., Amsterdam, 1985, pp. 1-11.
39. Kuiper GG, Enmark E, Peltö-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JA. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 Jun 11;93(12):5925-30.
40. Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Haggblad J, Nilsson S, Gustafsson JA., Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology*. 1997 Mar;138(3):863-70.
41. Carlos Sonnenschein and Ana M. Soto., An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 65(1) 143-150. 1998.
42. Soto AM, Sonnenschein C., The role of estrogens on the proliferation of human breast tumor cells (MCF-7). *J Steroid Biochem.* 1985 Jul;23(1):87-94.
43. Soto AM, Sonnenschein C., Mechanism of estrogen action on cellular proliferation: evidence for indirect and negative control on cloned breast tumor cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984, 16;122(3):1097-1103.
44. Soto AM, Fernandez MF, Luizzi MF, Oles Karasko AS, Sonnenschein C., Developing a marker of exposure to xenoestrogen mixtures in human serum. *Environ Health Perspect.* 1997 Apr;105 Suppl 3:647-54.
45. Pedraza V et al., The E-screen assay: A comparison of different MCF-7 cell stocks, *Environ Health Perspect*, 1991, 103, 844-850.

46. Reel JR, Lamb IVC, Neal BH. Survey and assessment of mammalian estrogen biological assays for hazard characterization. *Fundam Appl Toxicol.* 1996 Dec;34(2):288-305
47. Ashby J, Lefevre PA, Odum J, Tinwell H, Kennedy SJ, Beresford NA, Sumpter JP., Failure to confirm estrogenic activity for benzoic acid and clofibrate: implications for lists of endocrine-disrupting agents. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1997 Aug;26(1 Pt 1):96-101.
48. Odum J, Lefevra PA, Tittensor S, Paton D, Routledge EJ, Beresford NA, Sumpter JP, Ashby J., The rodent uterotrophic assay: critical protocol features, studies with nonyl phenols, and comparison with a yeast estrogenicity assay. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1997 Apr;25(2):176-88.
49. Andersen HR, Andersson AM, Arnold SF, Autrup H, Barfoed M, Beresford NA, Bjerregaard P, Christiansen LB, Gissel B, Hummel R, Jorgensen EB, Korsgaard B, Le Guevel R, Leffers H, McLachlan J, Moller A, Nielsen JB, Olea N, Oles-Karasko A, Pakdel F, Pedersen KL, Perez P, Skakkeboek NE, Sonnenschein C, Soto AM, Sumpter JP, Thorpe SM, Grandjean P., Comparison of Short-Term Estrogenicity Tests for Identification of Hormone-Disrupting Chemicals. *Environ Health Perspect.* 1999 Feb;107 Suppl 1:89-108