

<Review Paper>

파라벤류의 독성과 내분비계장애 효과

안혜선 · 나원흠 · 이재은 · 오영석 · 계명찬*

한양대학교 자연과학대학 생명과학과

Toxicity and Endocrine Disrupting Effect of Parabens

Hae Sun Ahn, Won Heum Nah, Jae Eun Lee, Yeong Seok Oh and Myung Chan Gye*

Department of Life Science, College of Natural Sciences, Hanyang University,
Seoul 133-791, Korea

Abstract – Parabens are alkyl esters of p-hydroxybenzoic acid, which are widely used in foods, cosmetics, and pharmaceutic products as preservatives. Absorbed parabens are metabolized fastly and excreted. Actually human body is exposed to complex mixture of parabens. Safety assessment at various toxicological end points revealed parabens have a little acute, subacute and chronic toxicities. Some reports have argued that as parabens have estrogenic activity, they are associated with the incidence of breast cancer through dermal absorption by cosmetics. There is an inference that antiandrogenic activity of parabens may give rise to a lesion of male reproductive system, but also there is an contrary. At cellular level, parabens may inhibit mitochondrial function of sperms and androgen production in testis, but also there is an contrary. Parabens seem to have little or no toxicity in embryonic development. Parabens can cause hemolysis, membrane permeability change in mitochondria and apoptosis, suggesting cellular toxicity of parabens. Parabens evoked endocrine disruption in several fish species and have toxic effect on small invertebrates and microbes. Therefore, the toxicity of parabens should be considered as a potentially toxic chemical in the freshwater environment. In conclusion, though parabens may be considered as a low toxic chemical, more definite data are required concerning the endocrine disrupting effect of parabens on human body and aquatic animals according to route and term of exposure as well as the residual concentration of parabens.

Key words : parabens, toxicity, endocrine disrupting effect

서 론

파라벤은 주로 화장품, 식품, 약품 등에 미생물의 성장을 억제하고 보존기간을 증가시키는데 이용되는 살균성 보존제로 일반적으로 독성을 갖지 않는 것으로 알려져

1920년 중반에 약품에 처음 사용된 이래 오랫동안 사용되어 오고 있다 (Golden *et al.* 2005; Frederiksen *et al.* 2008; Mizuno *et al.* 2009). 파라벤의 사용이 광범위하며, 다양한 제품에서 사용이 장기화되고 있는 반면 파라벤의 에스트로젠성에 대한 연구들이 보고되면서 사람에 대한 파라벤류의 안전성 문제가 제기되고 있다 (Routledge *et al.* 1998). 실험동물을 대상으로 한 다양한 분석결과를 토대로 파라벤의 급성, 아급성 및 만성독성에 대한 연구

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

들이 이루어져 메틸파라벤의 피부염증반응, 메틸과 프로필파라벤의 지연성, 접촉성, 과민성유발 등 감각반응이 보고되었다(Sado 1973; CTFA 1980c). 파라벤의 발암성에 관해서는 파라벤이 에스트로젠성을 가지므로 화장품 사용을 통한 파라벤과 유방암과의 관련성이 제시되었다(Darbre *et al.* 2002). 파라벤의 항안드로젠성 또한 수컷 생식계의 기능을 방해하는 것으로 알려졌다(Oishi 2001). 또한 하수로 방출된 파라벤이 생태계를 비롯한 환경에 미치는 내분비장애 영향에 대해서도 논의가 되고 있다(Paxeus 1996; Alslev *et al.* 2005). 식품, 약품, 화장품을 통한 파라벤류의 노출이 점점 증가되고 장기화됨에 따라 사람을 대상으로 발암 및 생식계에 대한 그 위해성 평가 자료가 요구되고 있다. 본 소고에서는 최근까지 보고된 파라벤의 독성에 대한 자료를 바탕으로 파라벤류의 위해성에 대해 고찰하였다.

파라벤의 화학적특성

파라벤류(메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 헵틸, 벤질파라벤)는 p-하이드록시 벤조산(p-hydroxybenzoic acid)의 알킬에스테르이며(Fig. 1), 일반적으로 사용되는 파라벤은 메틸, 프로필파라벤이다. 파라벤은 낮은 농도에서도 곰팡이에 대해 살균작용이 효과적으로 나타나는데, 에스테르그룹의 사슬길이가 길어질수록 살균활성은 증가하고 수용성은 감소한다(Sabalitschka and Neufeld-Crzelliter 1954; Harvey and Darbre 2004; Darbre and Harvey 2008; Tavares *et al.* 2009). 순수한 형태의 파라벤은 작은 무색결정 또는 무향, 무미의 결정성 파우더로서 자연 상태에서는 흡습성을 지니며 기름과 물 모두에 용해될 수 있다. 공기 중에서 안정하며 pH 7 이상에서 가수분해 된다. 파라벤

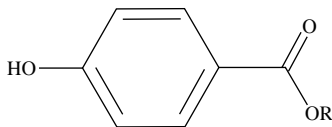


Fig. 1. The chemical structure of p-hydroxybenzoic acid (parabens, $C_7H_6O_3$). R, an alkyl group.

은 산촉매 조건에서 알코올에 의한 p-하이드록시 벤조산의 에스테르화에 의해 조제된다(Soni *et al.* 2005; Terasaki *et al.* 2009) (Table 1).

파라벤은 보습제, 바디로션과 같은 화장품에도 널리 이용되는데, 향이 없고 변색되지 않으며 경화와 혼탁을 일으키지 않으며, 독성이 비교적 낮고 불활성의 성질을 갖는다. 또한 항균성으로 인해 제품의 사용기간을 연장시키며, 비용 또한 저렴하여 널리 이용된다. 파라벤은 pH 4.5~7.5 사이에서, 고온에서도 우수한 화학적 안정성을 갖는다(Maddox 1982). 화장품에 가장 많이 사용되는 것은 메틸, 프로필 파라벤으로 특히 이들의 혼합물이 가장 널리 이용된다(Jackson 1992). 화장품에서 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 벤질파라벤 등의 포함여부에 대한 조사결과, 제품의 77%가 0.01~0.87%의 파라벤을 함유하고 있었다(Rastogi *et al.* 1995). 약품에서도 널리 이용되는 파라벤 중 프로필파라벤이 가장 효과적인 균류고정물의 하나로 알려져 있는데, 파라벤은 좌약, 마취제, 알약, 시럽, 주사액, 피임약 등의 보존제로서 널리 이용된다. 파라벤은 단독으로 사용하는 것보다 여러 가지를 복합하여 사용하는 것이 더 활성적인데 그 사용농도는 다양하나 1%를 넘지 않는다(Orth 1980).

대 사

파라벤은 체내에 흡수되어 p-하이드록시 벤조산으로 대사되는데 빠르게 배설되고 체내 축적이 되지 않아 안전한 것으로 알려져 있다(Okamoto *et al.* 2008). 쥐, 토끼, 개, 고양이, 사람을 대상으로 한 연구결과 메틸파라벤과 프로필파라벤은 위장관에서 흡수되어 간, 신장을 통해 p-하이드록시 벤조산, 글라이신, 글루코닉산, p-하이드록시 벤조산 황산염으로 대사된다. 또한 프로필파라벤의 소독염은 유리에스테르보다 더 효율적으로 위장관에서 흡수된다(Matthews *et al.* 1956; Soni *et al.* 2001). 토끼에서 메틸파라벤의 대사를 실험결과 39%는 p-하이드록시 벤조산으로 나머지는 글라이신(15%), 글루코닉산(ester 7%, ether 15%), p-하이드록시 벤조산의 황산염(10%)으로 배설되었으며, 대사물은 뇨를 통해 24시간 안에 86%

Table 1. Physicochemical properties of parabens

Parabens	CAS no.	Molecular weight (Da)	Melting point (°C)	Boiling point (°C)	Log P ¹
Methyl	99-76-3	152.16	131	270~280	1.33
Ethyl	120-47-8	166.18	116~118	297~298	1.81
Propyl	94-13-3	180.21	96~98	-	2.34
Butyl	94-26-8	194.23	68~69	-	2.86

¹Logarithms of n-octanol-water partition coefficient.

가 제거되었다 (Tsukamoto and Terada 1964). 사람의 Caco-2 세포를 이용하여 파라벤류 가수분해에 대한 에탄올의 효과를 관찰한 결과 파라벤의 p-하이드록시 벤조산으로의 가수분해는 에탄올 농도에 의해 현저하게 감소했다 (Lakeram *et al.* 2006).

일반독성

파라벤의 안전성에 대해서는 동물을 대상으로 다양한 독성학적 지표를 대상으로 많은 연구들이 진행되어왔다. 일반적으로 메틸과 프로필파라벤은 경구, 비경구적인 방법 모두에서 독성을 갖지 않았다 (Soni *et al.* 2001). 파라벤의 급성독성은 알킬사슬의 길이에 반비례하는데 이는 가수분해시간이 길어지기 때문이다. 식품류에서 파라벤의 이용은 꾸준히 증가하고 있는데 가공 야채류, 지방 및 기름, 조미료, 설탕 대체품, 커피 추출물, 과일주스, 소시지, 소프트음료, 냉동유제품 등에 이용되며 FAO/WHO 식품첨가물 전문가 위원회에서는 에틸, 메틸 및 프로필 파라벤의 일일섭취 총량을 10 mg kg^{-1} 을 넘지 않는 범위 내에서 허용하고 있다. The European Community Directive (ECD)도 일일섭취를 $0 \sim 10 \text{ mg kg}^{-1}$ 까지 허용하고 있고 일본의 일일섭취 허용량은 1.06 mg kg^{-1} 이다. 파라벤은 화장품에 1%까지 그 농도가 허용되는데 ECD는 화장품에 한 종류의 파라벤 최대 허용농도를 0.4% (w/w), 총 최대농도는 0.8% (w/w)로 허용하고 있다. 그러나 파라벤류 사용빈도가 증가하고 사용기간이 장기화됨에 따라 이들 사용의 안전성문제가 제시되고 있어 제조업자들은 파라벤류의 사용을 줄이는 추세이다 (Darbre *et al.* 2004). 동물별 에틸파라벤의 급성독성 LD50은 구강으로 생쥐 $8,000 \text{ mg kg}^{-1}$, 기니픽 $2,000 \sim 2,400 \text{ mg kg}^{-1}$, 토끼 $5,000 \text{ mg kg}^{-1}$, 개 500 mg kg^{-1} 이고, 메틸파라벤의 구강급성독성은 개 2 g kg^{-1} , 토끼 3 g kg^{-1} , 랫드의 LD50은 500 mg kg^{-1} 이상이다 (Applied Research Laboratories 1939). 생쥐에서 파라벤류의 치사농도와 소독염에 의한 근육기능장애, 중추신경계 기능저하, 사망이 보고되었으며, 생쥐의 복막 내에 400 mg kg^{-1} 의 프로필파라벤을 주입하면 가역적인 마비상태가 유발되었다. 생쥐에 메틸파라벤과 프로필파라벤을 각각 80 mg kg^{-1} , 50 mg kg^{-1} 의 농도로 정맥 주입 시 마비를 유발하며, $1 \sim 1,400 \text{ mg kg}^{-1}$ 을 의 정맥주입 시 간헐적인 혈압저하와 동시에 경정맥압이 상승하였다 (Matthews *et al.* 1956). 따라서 중추신경계와 자율신경계에 대한 파라벤의 작용이 있는 것으로 사료된다. *In vitro* 연구에서 파라벤은 사람의 유막피질동맥과 개의 동맥내피혈관을 확장시켰다 (Hamilton *et al.*

1990). 이와는 달리 파라벤이 사람과 동물에 독성이 없다는 연구결과도 있다 (Pugazhendhi *et al.* 2007).

파라벤의 구강섭취에 따른 아급성독성과 만성독성은 크지 않은 것으로 나타났다. 아급성 독성연구에 대한 실험에서 0.2% 프로필파라벤, 0.1% 부틸파라벤을 수컷과 암컷 랫드에 처리 시 특이 증상 없이, 사료섭취량, 체중 증가량, 혈액학적 수준이 대조군과 유사하였고, 혈액화학치와 장기무게에서 미미한 변화가 관찰되었다 (Sado 1973). 0.2%의 메틸과 프로필파라벤을 하루에 0, 40, 200 mg kg^{-1} 로 1개월 간 구강투여 시에도 혈액화학치와 장기무게에서 적은 변화가 있었을 뿐 조직학적 변화는 없었다 (Oishi 2002b). 이소부틸파라벤을 0%, 0.6%, 1.25%, 2.5%, 5%, 10%로 생쥐에 6주간 처리하였을 때 5%와 10% 투여 시 2주만에 모두 사망했으나, 1.25%, 2.5%군은 체중이 10% 감소했으며, 0.6%군에서는 체중 증가나 변화가 없었다 (Inai *et al.* 1985). 만성독성에 대한 연구로 이유키 개에 메틸과 프로필파라벤을 일일 0.5, 1.0 g kg^{-1} 로 1년간 1주에 6회 투여한 결과 파라벤은 어떤 독성효과도 보이지 않았고, 6개 장기의 조직학적 소견도 모두 정상이었다. 또한 랫드에 메틸파라벤을 0, 2, 8%로 96주간 사료를 통해 투여하였을 때 체중이 서서히 증가하였으며, 이때 NOAEL값은 일일 5.5 g kg^{-1} 로 추정되었다 (Matthews *et al.* 1956). 쥐에서 프로필과 에틸파라벤을 60:40으로 혼합하여 투여한 결과, 일일 0.014 g kg^{-1} 로 2개월과 4개월간 섭취한 랫드와 0.14 또는 1.4 g kg^{-1} 로 18개월간 섭취한 랫드에서 병리적 변화가 관찰되지 않았으나, 1.4 g kg^{-1} 투여군에서는 체중이 감소하였다 (Elder 1984).

내분비계교란 효과

파라벤은 자연의 에스트로젠과 구조적인 유사성을 갖지 않으나 에스트로젠 수용체와 결합하며 에스트로젠에 의해 조절되는 유전자발현에 영향을 미치고 에스트로젠 의존성 세포의 성장을 조절하며 *in vivo*에서 생리적인 에스트로젠성을 보인다 (Soto *et al.* 1995; Andersen *et al.* 1999; Blair *et al.* 2000). 다양한 검색방법을 통하여 파라벤의 에스트로젠 활성이 내분비계의 변화를 초래하고, 유방암 발생, 생식계에 부정적인 영향을 발휘하여 인체에 위해하다는 보고들이 있다 (McGrath 2003). *In vitro* 및 *in vivo* 실험에서 메틸, 에틸, 프로필, 부틸파라벤 모두 에스트로젠 활성을 갖는 것으로 나타났는데, 메틸파라벤부터 부틸파라벤에 이르기까지 알킬 사슬의 길이가 증가함에 따라 에스트로젠 활성도 증가한다. 즉 메틸, 에틸, 프

Table 2. Summary the oestrogenic and antiandrogenic activity of parabens *in vivo*

Parabens	Endocrine activity	Results <i>in vivo</i>	References
Methylparaben	E	– (mouse, rat uterotrophic)	Routledge <i>et al.</i> 1998
		– (rat dietary repeat dose reproductive toxicity)	Hossaini <i>et al.</i> 2000
	AA	+ (mouse, rat uterotrophic)	Oishi 2004
		– (rat dietary repeat dose male reproductive toxicity)	Lemini <i>et al.</i> 2003
Ethylparaben	E	– (rat dietary repeat dose male reproductive toxicity)	Oishi <i>et al.</i> 2004
		– (rat male reproductive toxicity)	Hoberman <i>et al.</i> 2008
	AA	– (mouse, rat uterotrophic)	Hossaini <i>et al.</i> 2000
		– (rat dietary repeat dose reproductive toxicity)	Oishi 2004
n-Propylparaben	E	– (rat development)	Taxvig <i>et al.</i> 2008
		+ (mouse, rat uterotrophic)	Lemini <i>et al.</i> 2003
	AA	– (rat dietary repeat dose male reproductive toxicity)	Oishi 2004
		– (rat male reproductive toxicity)	Taxvig <i>et al.</i> 2008
Isopropylparaben	E	– (mouse, rat uterotrophic)	Hossaini <i>et al.</i> 2000
		– (rat dietary repeat dose reproductive toxicity)	Oishi 2002a
	AA	– (mouse reproductive toxicity)	Shaw <i>et al.</i> 2009
		+ (mouse, rat uterotrophic)	Lemini <i>et al.</i> 2003
n-Butylparaben	E	+ (rainbow trout)	Pedersen <i>et al.</i> 2000
		+ (male medaka fish)	Bjerregaard <i>et al.</i> 2003
	AA	+ (zebrafish)	Inuie <i>et al.</i> 2003
		– (rat teratogenicity)	Mikula <i>et al.</i> 2006
Isobutylparaben	E	– (rat teratogenicity)	Daston 2004
		+ (rat dietary repeat dose male reproductive toxicity)	Harvey 2005
	AA	+ (rat uterotrophic)	Oishi 2002a
		+ (rat uterotrophic)	Vo <i>et al.</i> 2009
p-Butylparaben	E	– (rat development)	Taxvig <i>et al.</i> 2008
		– (mouse uterotrophic & reproductive toxicity)	Shaw <i>et al.</i> 2009
	AA	+ (rat uterotrophic)	Routledge <i>et al.</i> 1998
		+ (rat uterotrophic)	Hossaini <i>et al.</i> 2000
Isobutylparaben	E	+ (rat dietary repeat dose reproductive toxicity)	Vo <i>et al.</i> 2009
		+ (mouse dietary repeat dose reproductive toxicity)	Oishi 2001
	AA	+ (rat development and reproductive toxicity)	Oishi 2002b
		+ (mouse, rat uterotrophic)	Kang <i>et al.</i> 2002
Benzylparaben	E	+ (mouse, rat uterotrophic)	Lemini <i>et al.</i> 2003
		+ (rainbow trout)	Pedersen <i>et al.</i> 2000
	AA	– (human reproductive hormone)	Alslve <i>et al.</i> 2005
		– (rat male reproductive toxicity)	Janjua <i>et al.</i> 2007
p-hydroxybenzoic acid	E	+ (rat dietary repeat dose male reproductive toxicity)	Fisher <i>et al.</i> 1999
		+ (rat dietary repeat dose male reproductive toxicity)	Hoberman <i>et al.</i> 2008
	AA	– (mouse uterotrophic)	Taxvig <i>et al.</i> 2008
		+ (rat uterotrophic)	Oishi <i>et al.</i> 2001
p-hydroxybenzoic acid	E	+ (mouse uterotrophic)	Dabre <i>et al.</i> 2002
		+ (rat uterotrophic)	Koda <i>et al.</i> 2005
	AA	– (human reproductive hormone)	Kawauchi <i>et al.</i> 2009
		+ (rat dietary repeat dose male reproductive toxicity)	Vo <i>et al.</i> 2009
p-hydroxybenzoic acid	E	+ (mouse uterotrophic)	Dabre <i>et al.</i> 2003
		– (rat uterotrophic)	Lemini <i>et al.</i> 1997
	AA	+ (mouse uterotrophic)	Lemini <i>et al.</i> 2003
		+ (mouse uterotrophic)	Lemini <i>et al.</i> 2003

E, estrogenic activity; AA, antiandrogenic activity; –, negative effect; +, positive effect.

Adapted and revised from Dabre and Harvey (2008).

로필파라벤은 약한 에스트로젠 활성을 가지며 부틸파라벤은 이들보다 더 큰 활성을 갖는다. 파라벤은 17 β -에스트라디올에 비해 1/10,000 정도의 활성을 갖지만 장기적 사용이 인체에 미치는 작용은 잘 알려지지 않고 있다 (Routledge *et al.* 1998). *In vivo*에서 파라벤의 에스트로젠

및 항안드로젠 활성에 대한 연구 결과는 Dabre and Harvey (2008)에 의해 정리되었으며, 조사하지 않았던 자료 및 최근의 연구결과들을 Table 2에 정리하였다. 무지개 송어에서 에틸, 프로필, 부틸파라벤은 100~300 g kg⁻¹에서 에스트로젠 활성을 가지며 에틸파라벤은 프로필과

부틸파라벤보다 60배정도 에스트로젠 활성이 낮았다(Pedersen *et al.* 2000). 이소부틸파라벤은 같은 길이의 알킬사슬을 갖는 부틸파라벤보다 에스트로젠 활성이 높았다(Darbre *et al.* 2002). 부틸파라벤은 임신기에 모체를 통해 노출된 새끼쥐 난소에서 에스트로젠 수용체 β (estrogen receptor beta, ER β)의 발현을 유의적으로 감소시켰으며, 수컷새끼의 부신에서 콜레스테롤 이동을 조절하는 StAR와 Bzrp의 발현을 감소시켰다. 또한 T-Screen assay 결과, 부틸파라벤이 GH2 cell을 증식시켰는데, 갑상선호르몬 수용체의 효능약(agonist)으로 작용하는 것으로 추측된다. Adrenal H295R steroidogenesis assay에서는 부틸파라벤이 프로제스테론 형성을 증가시켰다. 따라서 부틸파라벤은 콜레스테롤의 미토콘드리아 수송을 방해하여, 스테로이드합성을 저해함으로써 내분비계장애물질로 작용하는 것으로 사료된다(Taxvig *et al.* 2008). 유방암 세포주에 파라벤을 노출시킨 후 유전자 발현을 조사한 결과, 몇몇 유전자의 발현이 17 β -에스트라디올에 노출시킨 경우와는 다른 양상을 보였다. 이는 파라벤이 에스트로젠성을 가지기는 하지만 17 β -에스트라디올에 의해 유도되는 유전자 발현양상과는 다르다는 것을 시사한다(Pugazhendhi *et al.* 2007). 유방암은 다양한 요인에 의해 발생되지만, 암의 발생과 성장에 있어서 에스트로젠의 역할은 명확하다. 파라벤의 에스트로젠성으로 인해 파라벤을 함유한 겨드랑이에 사용하는 화장품류와 유방암 발생 사이에 관련성이 보고되었다. 그 예로 조기유방암으로 진단을 받은 사람들은 방취제, 발한방지제와 같은 제품을 일찍이 사용하였으며 사용빈도도 많은 것으로 나타났다(McGrath 2003). 파라벤 노출에 따른 효과는 양에 의존하며 어린시기에 노출될수록 민감한 것으로 나타났다. 어린 생쥐에 벤질파라벤을 등쪽 피부에 3일간 매일 33 mg으로 피하투여시 자궁비대반응을 보였고 생쥐에게 파라벤을 경피로 투여한 실험에서는 내인성 에스트로젠에 의한 자궁상피세포의 각화와 자궁무게의 증가가 보고되었다(Lemini *et al.* 1997; Darbre *et al.* 2003). 독성연구에 있어서 경구투여를 통한 파라벤의 에스트로젠 효과는 나타나지 않는 것으로 보이나 피하 또는 국소적인 파라벤의 노출은 에스트로젠 효과를 갖는 것으로 보이는데 파라벤은 투여경로, 조직, 직접적인 노출, 국부조직에의 축적, 농도에 따라 특이적으로 작용하는 것으로 제시되었다(Harvey 2003; Harvey and Everett 2004). 특히 파라벤은 피부에서 설프트랜스퍼라제(sulfotransferase) 활성을 억제하여 에스트로젠의 황산화를 억제함으로써 생체 에스트로젠의 활성을 지속시킬 수 있다. 따라서 파라벤의 만성적 사용은 피부에서 에스트로젠 효과를 지속시킬 수 있다(Prusakiewicz *et al.* 2007). 이와는 반대로

20~74세의 여성을 대상으로 813명의 환자와 793명의 대조군에서 방취제, 파라벤을 함유한 발한방지제의 사용과 유방암의 관련성을 조사한 결과 유방암 발병과 관련이 없음이 보고되었다. 비록 발한제의 종류나 유방암의 종류를 구별하지 않았지만 이 결과가 파라벤의 안정성에 관련하여 일반적으로 적용되고 있다(Mirick *et al.* 2002). 유방암세포에 대한 파라벤류의 에스트로젠 활성에 있어서 사람의 유방암세포 ZR-75-1와 MCF7의 증식은 *in vitro*와 *in vivo*에서 이소부틸라벤의 에스트로젠 활성에 의해 증가되며 10⁻⁵ M의 농도의 이소부틸파라벤은 10⁻⁸ M 17 β -에스트라디올과 같은 효과를 보였다. 따라서 이소부틸파라벤이 에스트로젠에 반응하는 유방암세포들의 성장을 증가시키는 것으로 보인다(Okubo *et al.* 2001; Darbre *et al.* 2002). 사람의 유방암조직에서 파라벤류 즉, 메틸파라벤, 에틸파라벤, n-프로필파라벤, n-부틸파라벤, 이소부틸파라벤의 검출을 보고하였다(Beral 2003).

생식기계통 및 발생장애

파라벤은 에스트로젠성 외에도 안드로젠 길항근 활성을 가지고, 설프트랜스퍼라제 억제제로 작용하며 생식독성을 갖는다. 일반적으로 동물에서 파라벤이 생식계에 미치는 영향에 대한 연구자료는 많이 있으나 사람의 생식계에서 독성효과에 대한 자료는 많지 않고 특히 여성에 대한 파라벤의 효과에 대한 자료는 드물다. 개발도상국에서는 부부의 15%가 불임을 경험하게 되는데 이들 중 50%는 남성 정자의 운동성의 감소, 정자수의 감소가 원인으로 나타난다. 파라벤은 정자의 미토콘드리아에서 에너지 생산과 정자의 수정기능을 방해하므로 파라벤 사용의 안전성이 제고되고 있다. 정자의 미토콘드리아에 대한 독성은 부틸, 이소부틸파라벤이 프로필, 이소프로필파라벤보다 강한 독성을 가지며 에틸, 메틸파라벤, p-하이드록시 벤조산이 프로필파라벤보다 독성효과가 낮은 것으로 보고되었다(Tavares *et al.* 2009). 설치류에서 파라벤류가 남성생식기능과 테스토스테론 생성을 저해하는 것으로 보고되었으나, 이와 상반된 결과들도 있다. 식이를 통해 부틸파라벤을 섭취한 쥐의 부고환과 저정낭(seminal vesicles) 무게가 감소되었고 메틸파라벤과 부틸파라벤의 섭취는 부고환 미부(caudal epididymals)의 정자량의 유의적 감소를 유발했으며 파라벤 수준이 높을수록 혈청 테스토스테론 농도는 감소하였다(Oishi 2001). *In vivo*에서 프로필, 부틸파라벤은 EC (European Community)의 ADI (acceptable daily intake)에 근접한 양을 경구투여한 쥐와 생쥐에서 테스토스테론 수준과 정자 수

에 영향을 미치는 것으로 나타났다(Oishi 2002a, b). 수컷의 경우 발생초기에 화학물질 노출은 생식계통 발달 뿐만 아니라 성장 후에도 생식기능에 중요한 영향을 미친다(Sharpe and Skakkebaek 1993). 임신한 쥐를 에틸파라벤과 부틸파라벤에 노출시킨 경우 모체의 혈장, 양수, 태반, 태아조직에서 파라벤이 검출되었는데 부틸파라벤에 비교하여 에틸파라벤의 수준이 현저히 높았다. 특히 파라벤을 피하주사한 어미쥐의 양수에서 혈액보다도 높은 농도의 에틸파라벤과 부틸파라벤이 검출되므로, 태아에 미치는 영향은 모체보다도 높을 수 있으며, 따라서 모체 노출은 발생중인 태아에 영향을 줄 수 있을 것으로 추측된다(Frederiksen *et al.* 2008). 쥐에서 파라벤에 노출된 모체에서 태어난 수컷새끼에서는 정자 수와 운동성의 감소 및 생식선과 부속생식선 중량이 감소하였다(Kang *et al.* 2002). 임신기 부틸파라벤 노출 시 생존 산자의 비율과 이유기 생존을 감소시키며, 고환, 정액낭, 전립선, 정자수, 정자 운동성에 부정적인 영향을 미치는 것으로 나타났다(Dhooge *et al.* 2006). 스테로이드합성에 대한 에틸파라벤과 부틸파라벤의 효과가 쥐에서 모체노출 뒤 조사되었다. 이들 파라벤은 테스토스테론 생성, 상부생식기 간격(anogenital distance) 또는 고환의 조직병리에는 영향을 미치지 않는 것으로 나타났으나 부틸파라벤은 태아 난소에서 ER β mRNA의 유의적 감소를 초래하였고, 부신에서 스테로이드생성에 관여하는 단백질과 벤조디아제핀(benzodiazepine) 수용기의 유의적인 감소를 초래하였다. 따라서 부틸파라벤은 미토콘드리아로 콜레스테롤 수송을 저지하여 스테로이드 합성을 방해하는 것으로 사료된다(Taxvig *et al.* 2008). 모체의 수유 시 7일에서 21일간 매일 100, 200, 400 mg kg⁻¹로 파라벤을 피하투여한 후 새끼의 간조직을 관찰한 결과도 유사하였다(Frederiksen *et al.* 2008). 부틸파라벤의 피하투여한 후 미성숙한 쥐와 생쥐, 그리고 난소절제된 생쥐의 *in vivo*에서 자궁무개의 증가를 보였다(Soni *et al.* 2005). 이와 반대의 연구결과로 신생 수컷쥐에 2~18일 동안 부틸파라벤을 2 mg kg⁻¹의 수준으로 주었을 때 생식기관에서 관찰될 수 있는 효과가 발견되지 않았고 Oishi의 연구에서도 생식기관의 조직무게 변화에 프로필파라벤 처리와 관련된 보고는 없었다(Fisher *et al.* 1999; Oishi 2002a). 수컷쥐에 메틸파라벤 또는 부틸파라벤을 8주간 0, 100, 1,000, 10,000 ppm의 수준으로 경구투여 시 생식기관 무게, 정자의 운동성, 정자의 수, 일일 정자생성능력(daily sperm production, DSP)에 유의적인 변화가 없었고 부틸파라벤 처리에도 호르몬수준의 변화가 일어나지 않았다. 따라서 에스테라제에 의한 파라벤의 빠른 대사가 경구투여에 의한 *in vivo* 독성을 감소시키는 것으로 사료된다(Hoberman

et al. 2008). 한편 생쥐와 쥐(임신 6~10일), 햄스터(임신 6~10일), 토끼(임신 6~18일)에 메틸파라벤을 각각 550 mg kg⁻¹, 3,000 mg kg⁻¹ 이상으로 10일간 투여했을 때 자궁착상과 태아생존에는 영향을 주지 않았고, 기형을 유발하지 않아 메틸파라벤은 배아독성을 갖지 않는 것으로 보고되었다(FDRL 1972). 메틸파라벤은 남성정액 동결매체(cryoprotective medium)의 미생물오염을 감소시키기 위한 보존제로 사용되는데, 정자의 운동성을 감소시키는 것으로 보고되었다(Glander *et al.* 1984). 사람에서 메틸, 에틸, 프로필, 부틸파라벤은 *in vitro*에서 확인을 갖는 것으로 보고되었으며, 부틸파라벤은 정자의 acrosin 활성을 억제하며 정자 세포막기능을 손상한다고 보고되어 피임제로 사용 가능성이 제시되었다(Song *et al.* 1989; 1991). 파라벤의 생식독성에 대한 시험연구 결과들을 보면 다른 실험방법에 의해 결과가 다른 경우 뿐 아니라 같은 실험법에 의해서도 다른 결과가 보고되고 있어 생식기계에 미치는 파라벤의 영향에 대한 연구는 표준화와 함께 좀 더 많은 독성 종말점을 대상으로 보강되어야 할 것으로 사료된다. 또한 사람에서 저농도 파라벤류의 장기간의 노출에 따른 발생학적 위해성에 대한 연구는 매우 부족한 상태로 향후 연구가 필요한 부분이다.

피부독성

파라벤은 쉽게 피부에 흡수되지만 에스테라아제에 의해 가수분해된다. 일반적으로 화장품의 사용기간이 증가하고 있으며, 개인 간 감수성의 차이도 있을 수 있으므로 파라벤의 피부독성은 민감하게 다뤄져야 할 부분이다. 메틸파라벤은 다양한 경로를 통한 투여에도 불구하고 비교적 독성이 없는 것으로 알려졌으나 햇빛과 UV에 의한 광화합성물에 대해서는 안전성 논란의 여지가 있다(Ishidate and Yoshikawa 1980; Soni *et al.* 2002). 5주령 수컷쥐의 피부에 태양광에 의한 DNA 손상과 메틸파라벤의 영향을 조사한 결과 p-하이드록시 벤조산(PHBA)과 3-하이드록시 메틸파라벤(MP-3OH)이 검출되었다. MP-3OH은 *in vitro*에서 뚜렷한 DNA 손상을 일으키므로 일광조사와 피부의 에스테라제 결합을 통해 메틸파라벤의 발암작용을 포함한 피부손상 가능성이 제시되었다(Okamoto *et al.* 2009). 또한 메틸파라벤은 UV에 의한 keratinocyte의 손상을 증가시키는데, 메틸파라벤이 NF κ B와 같은 전사요인들을 증가시켜 세포사멸(apoptosis)를 일으키는 반응성산소를 생성하는 것으로 추측되고 있다(Handa *et al.* 2006). 동물과 *in vitro*에서 파라벤류의 경

Table 3. Summary of the cell toxicity of parabens *in vitro*

Parabens	Cell toxicity <i>in vitro</i>	References
Methyl, ethyl, propyl	Mouse embryonic fibroblast	Fitak and Krauze 1969
Propyl	HeLa cell	Sheu <i>et al.</i> 1975
Methyl, propyl	Ciliary activity of ferret tracheal ring epithelial cell	Manawadu <i>et al.</i> 1979
Methyl	DNA and RNA synthesis in <i>E. coli</i> and <i>B. subtilis</i>	Nes and Eklund 1983
Methyl, propyl	Ciliary beat frequency of pig nasal cell	Batts <i>et al.</i> 1990
Propyl	Rat trachea	Jian and Li 1993a, b
Methyl, ethyl, propyl, butyl	Lysosomal enzymes of human peripheral lymphocytes	Bairati <i>et al.</i> 1994
Methyl, ethyl, p-hydroxybenzoic acid	Rat hepatocyte	Nakagawa and Moldeus 1998
< propyl, isopropyl < butyl, isobutyl, propyl		Nakagawa and Moore 1999

피적 흡수에 대한 연구결과 부틸파라벤은 침투력이 낮으며 상피세포에 보유되거나 피부에서 가수분해되었다. 사람의 피부에 부틸파라벤 포화용액처리 시 576 mg까지 흡수될 수 있었다(Hagedorn-Leweke and Lippold 1995). 토끼에서 등의 털을 제거한 후 10%의 메틸파라벤 또는 프로필파라벤이 포함된 연고나 고약을 48시간 적용했을 때 피부염증이 나타나지 않았고, 프로필파라벤 0.2%와 부틸파라벤 0.1%가 포함된 제품 0.1 mL을 토끼의 생식기 점막에 적용하였을 때 염증이 나타나지 않았으며, 눈에 0.1~0.8%의 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸파라벤 노출 후 반응조사 결과 염증을 유발하지 않았다(Sokol 1952; CTFA 1980c). 기니픽에 등의 피하 내로 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸파라벤을 0.1% 주사 시 아무런 반응이 관찰되지 않았다(Matthews *et al.* 1956). 파라벤에 의한 알레르기 접촉성 피부염은 0~4.2%로 낮게 보고되었지만 만성적 족부궤양 환자들에서는 그 비율이 유의적으로 증가한다(Kang *et al.* 2002).

합성 비율과 뉴클레오타이드 수준을 감소시킨다. 쥐의 간에서 추출한 미토콘드리아 막투과성 전이와 파라벤의 독성효과의 관계를 조사한 결과 50 mM Ca²⁺, 0.1~0.5 mM의 프로필파라벤 농도에서 미토콘드리아가 팽창되었다(Nakagawa and Moldeus 1998). 이는 미토콘드리아 막의 탈분극과 산화적 인산화를 통한 ATP 감소와 관련되며, 다른 파라벤류도 알킬사슬의 길이에 따라 미토콘드리아 막투과성의 변화를 초래한다. 프로필파라벤의 간세포독성에 대한 연구는 0.2~2.0 mM 농도에서 농도와 시간에 따라 세포사멸이 일어났다(Martins *et al.* 2008). CHO-K1 cell에서 프로필파라벤과 부틸파라벤이 DNA의 파괴를 일으키고, 자매염색체 교환(sister chromatid exchange)을 유도하므로, DNA 복구를 저해하는 것으로 추측하고 있다(Tayama *et al.* 2008). 파라벤에 의해 나타나는 세포독성에 관한 최근의 연구결과들을 Table 3에 정리하였다.

세포독성 및 유전독성

사람의 림프구 배양에서 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸파라벤은 농도에 따라 리소좀 효소의 분비를 감소시키고, 부틸파라벤은 0.06 mmol L⁻¹에서 45~50% 억제하는 것으로 나타났다(Bairati *et al.* 1994). 이는 파라벤이 세포기능에 영향을 미치는 것으로 파라벤이 세포용혈을 일으킬 수 있으며, 간과 신장에 산화적 스트레스와 지질과산화 등의 생화학적 변화를 야기하는 것이 보고되었다(Verma and Asnani 2007). 그러나 다른 연구에서 사람과 토끼의 적혈구 세포에 메틸과 프로필파라벤을 각각 0.25%, 0.05% 적용했을 때 세포의 용혈은 나타나지 않았다(Nes and Eklund 1983). 파라벤은 고환의 미토콘드리아의 호흡능력을 억제하며 미토콘드리아 막전위를 감소시키는데 미토콘드리아 기능의 손상은 세포의 ATP

환경 및 생태독성

파라벤류는 인간생활에 폭넓게 사용되고 있어, 생활하수를 통해 수계로 방출된 파라벤은 수생생물에 잠재적인 독성효과를 발휘할 것으로 추측된다. 스웨덴의 하수에서 파라벤(에틸, 프로필, 벤질파라벤) 잔류량은 1 µg L⁻¹로 조사되었다(Paxeus 1996). 포르투갈에서는 하수처리 방출수에서 에틸, 프로필, 벤질파라벤이 검출되어 환경문제를 야기할 가능성이 보고되었다(Leite 2006). 어류는 비특이적 에스테라제 활성의 부족으로 파라벤 노출에 영향을 받기 쉽다. 파라벤의 에스트로젠 활성에 대한 어류 시험결과 어린 무지개송어에서 부틸파라벤은 에스트로젠활성을 갖는 것으로 나타났다(Alslev *et al.* 2005). 이와는 반대로 juvenile zebrafish (*Danio rerio*)에서는 프로필파라벤에 20일간 노출 시 에스트로젠에 의해 유도되는 것으로 알려진 난황전구단백질(vitellogenin, Vg) 생성

을 방해하는 것으로 나타나 *in vivo*에서 항에스트로젠성을 갖는 것으로 나타났다(Mikula *et al.* 2006). 파라벤은 수컷 송사리 (*Oryzias latipes*)에서 Vg과 choriogenin (CHG) 발현을 유도한다(Inui *et al.* 2003). 프로필파라벤은 혈장 내 Vg 증가, 간에서 Vg-1, Vg-2, CHG-L과 CHG-H mRNA 및 ER α mRNA를 증가시키는 것으로 나타났다. 최근 물벼룩 (*Daphnia magna*)과 미생물 (*Vibrio fischeri*)에서 메틸, 부틸파라벤과 염소유도체 메틸, 부틸파라벤의 급성독성 실험결과, 물벼룩에서 염소유도체 파라벤의 급성독성은 파라벤 급성독성의 2.8~3.9배 높았다(Terasaki *et al.* 2009). 따라서 수중에 존재하는 파라벤은 수생동물에게서 여성호르몬과 유사한 작용을 나타내거나, 반대로 에스트로젠 수용체의 길항제로 작용을 나타낼 수 있는 것으로 판단된다. 따라서 파라벤은 수생태계에서 작동하는 내분비계장애물질로 구분할 수 있으며, 정상적인 호르몬에 의한 수생동물의 생리기능을 교란 또는 저해할 것으로 사료된다. 그러나 현재까지 수생동물을 대상으로 파라벤의 독성 및 내분비계장애효과는 물벼룩, 무지개송어, 제브라피시, 송사리를 대상으로 매우 제한적인 연구만이 진행되어 왔다. 따라서 좀 더 다양한 무척추동물 및 양서류, 수변조류 (avian) 등을 대상으로 좀 더 많은 독성학적 종말점에서 독성효과 또는 내분비계장애효과에 대한 연구가 요구된다.

결 론

파라벤은 많은 나라에서 식품보존제로서도 승인되어 널리 이용되고 있는 물질이다. 파라벤의 안전성에 관한 연구결과들에 대한 고찰 결과 파라벤 종류에 따라 다양한 독성종말점을 대상으로 무독하거나 독성을 유발하는 것으로 제시되었다. 실제 인체는 파라벤 복합물에 노출되며, 파라벤의 급성, 아급성 및 만성독성 영향은 적은 것으로 나타났다. 파라벤은 세포독성을 유발할 수 있으며, 에스트로젠 유사활성은 내분비계의 변화를 초래할 수 있어 여성호르몬에 의존적인 유방암과의 상관성이 보고되었다. 파라벤의 항안드로젠성으로 인해 남성생식기계의 장애를 유발할 수 있으나 이와 상반된 결과도 있다. 수환경에서 파라벤은 환경에스트로젠으로 작동하여 어류에서 내분비장애효과를 발휘한다. 향후 파라벤 대체물질의 개발노력과 함께 아직까지 조사되지 않았거나, 독성자료가 미흡한 다양한 독성종말점을 대상으로 파라벤 노출경로, 사용기간 및 농도 등에 따른 위해성에 대한 자료의 보강이 필요한 것으로 사료된다.

적 요

파라벤은 p-하이드록시 벤조산 (p-hydroxybenzoic acid)의 알킬에스테르로, 비교적 빠르게 흡수, 대사 및 배설되는 살균성 보존제로 식품, 화장품, 약품 등에 널리 사용되고 있다. 실제 인체는 파라벤 복합물에 노출된다. 파라벤의 안전성에 관한 연구결과들에 대한 고찰 결과 파라벤 종류에 따라 다양한 독성종말점을 대상으로 파라벤의 급성, 아급성 및 만성독성 영향은 비교적 적은 것으로 나타났다. 파라벤은 에스트로젠 유사활성을 가지며化妆품을 통한 경피흡수를 통해 유방암과의 상관성이 보고되었으나, 이와 상반된 견해도 있다. 파라벤의 항안드로젠성은 남성생식기계의 장애를 유발할 수 있으나 이와 상반된 견해도 있다. 파라벤은 정자의 미토콘드리아 기능 및 남성호르몬 생성을 저해할 수 있으나 이와 상반된 견해도 있다. 배아발달에는 독성이 없는 것으로 나타났다. 세포독성으로는 세포용혈, 미토콘드리아 막투과성 변화, 세포사멸 등을 유발할 수 있다. 수환경에서 파라벤은 환경에스트로젠으로 작동하여 어류에서 내분비장애효과를 발휘한다. 결론적으로 파라벤은 저독성물질로 분류할 수 있으나, 인체 및 수생동물들에서 파라벤의 노출경로 및 농도, 사용기간 등에 따른 독성과 내분비계장애효과에 대하여는 다양한 종말점을 대상으로 좀 더 구체적인 독성자료들이 요구된다.

사 사

본 연구는 식약청독성연구소 지원(2009년)에 의한 것임.

참 고 문 헌

- Alslev B, B Korsgaard and P Bjerregaard. 2005. Estrogenicity of butylparaben in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* exposed via food and water. *Aquat. Toxicol.* 72:295-304.
- Andersen HR, AM Andersson, SF Arnold, H Autrup, M Barfoed, NA Beresford, P Bjerregaard, LB Christiansen, B Gissel, R Hummel, EB Jørgensen, B Korsgaard, R Le Guevel, H Leffers, J McLachlan, A Møller, JB Nielsen, N Olea, A Oles-Karasko, F Pakdel, KL Pedersen, P Perez, NE Skakkeboek, C Sonnenschein and AM Soto, JP Sumpter, SM Thorpe and P Grandjean. 1999. Comparison of short-term estrogenicity tests for identification of hormone-disrupting

- chemicals. *Environ. Health Perspect.* 107(Suppl. 1):89-108.
- Applied Research Laboratories. 1939. Special Research Report.
- Bairati GG, A Lombardo and G Tettamanti. 1994. The esters of p-hydroxy-benzoate (parabens) inhibit the release of lysosomal enzymes by mitogen-stimulated peripheral human lymphocytes in culture. *Chimica. Acta.* 224:147-157.
- Batts AH, C Marriott, GP Martin, CF Wood and SW Bond. 1990. The effect of some preservations used in nasal preparations on the mucus and ciliary components of mucociliary clearance. *J. Pharm. Pharmacol.* 42:145-151.
- Beral V. 2003. Breast cancer and hormone replacement in the million women study. *Lancet.* 362:419-27.
- Bjerregaard P, DN Anderson, KL Pedersen, KL Pedersen and B Korsgaard. 2003. Estrogenic effect of propylparaben (propylhydroxybenzoate) in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* after exposure via food and water. *Comp. Biochem. Physiol. C* 136:309-317.
- Blair RM, H Fang, WS Branham, BS Hass, SL Dial, CL Moland, W Tong, L Shi, R Perkins and DM Sheehan. 2000. The estrogen receptor binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands. *Toxicol. Sci.* 534:138-153.
- CTFA. 1980c. Acute oral, dermal and mucus membrane toxicity testing of product containing butyl paraben and propyl paraben. CTFA Code No. 2-7-52.
- Darbre PD, A Aljarrah, WR Miller, NG Coldham, MJ Sauer and GS Pope. 2004. Concentrations of parabens in human breast tumours. *J. Appl. Toxicol.* 24:5-13.
- Darbre PD, JR Byford, LE Shaw, RA Horton, GS Pope and MJ Sauer. 2002. Oestrogenic activity of isobutylparaben in vitro and in vivo. *J. Appl. Toxicol.* 22:219-226.
- Darbre PD, JR Byford, LE Shaw, S Hall, NG Coldham, GS Pope and MJ Sauer. 2003. Oestrogenic activity of benzylparaben. *J. Appl. Toxicol.* 23:43-51.
- Darbre PD and PW Harvey. 2008. Paraben esters: review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure, and discussion of potential human health risks. *J. Appl. Toxicol.* 28:561-567
- Daston GP. 2004. Developmental toxicity evaluation of butylparaben in Sprague-Dawley rats. *Birth Defects Res., Part B, Dev. Reprod. Toxicol.* 71:296-302.
- Dhooge W, N van Larebeke, G Koppen, V Nelen, G Schoeters and R Vlietinck. 2006. Serum dioxin-like activity is associated with reproductive parameters in young men from the general Flemish population. *Environ. Health Perspect.* 114:1670-1676.
- Elder RL. 1984. The cosmetic ingredient review-a safety evaluation program. *J. Am. Acad. Dermatol.* 11:1168-1174.
- FDRL. 1972. Teratologic evaluation of FDA 71-38 (methyl paraben) U.S. NTIS report (PB-221 785), pp42.
- Fisher JS, KJ Turner, D Brown and RM Sharpe. 1999. Effect of neonatal exposure to estrogenic compounds on development of the excurrent ducts of the rat testis through puberty to adulthood. *Environ. Health Persp.* 107:397-405.
- Fitak B and S Krauz. 1969. Effect of preservative agents on the content of nucleic acids and proteins in animal cells in tissue culture. II. Effect of preservative agents on animal cells. *Rocz. Panstw. Zakl. Hig.* 20:698-710.
- Frederiksen H, C Taxvig, U Hass, AM Vinggaard and C Nelledmann. 2008. Higher levels of ethyl paraben and butyl paraben in rat amniotic fluid than in maternal plasma after subcutaneous administration. *Toxicol. Sci.* 106:376-383.
- Glander HG, M Rytter and C Schonborn. 1984. Studies on the mycotic and bacterial risk of contamination and the use of nipagin in the artificial insemination of cryosperm. *Zentralbl. Gynakol.* 106:573-584.
- Golden R, J Gandy and G Vollmer. 2005. A review of the endocrine; activity of parabens and implications for potential risks to human health. *Crit. Rev. Toxicol.* 35:435-458.
- Hagedorn-Leweke U and BC Lippold. 1995. Absorption of sunscreens and other compounds through human skin in vivo: derivation of a method to predict maximum fluxes. *Pharm. Res.* 12:1354-1360.
- Hamilton JT, Y Zhou and AW Gelb. 1990. Paraben preservatives but not succinylcholine are cerebral vasodilators *in vitro*. *Anesthesiology* 73:1252-1257.
- Handa O, S Kokura, S Adachi, T Takigi, Y Naito, T Tanigawa, N Yoshida and T Yoshikaw. 2006. Methylparaben potentiates UV-induced damage of skin keratinocytes. *Toxicol.* 227:62-72.
- Harvey PW. 2003. Parabens, oestrogenicity, underarm cosmetics and breast cancer: a perspective on a hypothesis. *J. Appl. Toxicol.* 23:285-288.
- Harvey PW. 2005. Comment on developmental toxicity evaluation of butylparaben in Sprague-Dawley rats. *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.* 74:114-115.
- Harvey PW and P Darbre. 2004. Endocrine Disrupters and Human Health: Could oestrogenic chemicals in body care cosmetics adversely affect breast cancer incidence in women? *J. Appl. Toxicol.* 24:167-176.
- Harvey PW and DJ Everett. 2006. Significance of the detection of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens) in human breast tumours. *J. Appl. Toxicol.* 24:1-4.
- Hoberman AL, DK Schreur, T Leazer, GP Daston and P Carthew. 2008. Lack of effect of butylparaben and methylparaben on the reproductive system in male rats. *Birth Def. Res. (Part B)* 83:123-133.
- Hossaini A, JJ Larsen and JC Larsen. 2000. Lack of oestrogenic effects of food preservatives (parabens) in uterotrophic

- assays. *Food Chem. Toxicol.* 38:319-323.
- Inui M, T Adachi, S Takenaka, H Inui, M Nakazawa, M Ueda, H Watanabe, C Mori, T Iguchi and K Miyatake. 2003. Effect of UV screens and preservatives on vitellogenin and choriogenin production in male medaka (*Oryzias latipes*). *Toxicology* 194:43-50.
- Inai Y, H Aoki, R Akamizu, ET Nishida and S Tokuoka. 1985. Tumorigenicity study of butyl and isobutyl p-hydroxybenzoates administered orally to mice. *Food Chem. Toxicol.* 23:575-578.
- Ishidate MJ and K Yoshikawa. 1980. Chromosome aberration tests with Chinese hamster cells in vitro with and without metabolic activation-A comparative study on mutagens and carcinogens. *Arch. Toxicol.* 4:41-44.
- Jackson EM. 1992. Moisturizers of today. *J. Toxicol. Cutaneous Ocul. Toxicol.* 11:173-184.
- Janjua NR, GK Mortensen, AM Andersson, B Kongshoj, NE Skakkebaek and HC Wulf. 2007. Systemic uptake of diethyl phthalate, dibutyl phthalate, and butyl paraben following whole-body topical application and reproductive and thyroid hormone levels in humans. *Environ. Sci. Technol.* 41: 5564-5570.
- Jian L and WP Li. 1993a. Ciliotoxicity of methyl- and propyl-p-hydroxy-benzoates a dose-response and surface-response study. *J. Pharmacy and Pharmacol.* 45:925-927.
- Jian L and WP Li. 1993b. Kinetics evaluation of the ciliotoxicity of methyl- and propyl-p-hydroxybenzoates using factorial experiments. *J. Pharmacy and Pharmacol.* 45:98-101.
- Kang KS, JH Che, DY Ryu, TW Kim, GX Li and YS Lee. 2002. Decreased sperm number and motile activity on the F1 offspring maternally exposed to butyl p-hydroxybenzoic acid (butyl paraben). *J. Vet. Med. Sci.* 64:227-235.
- Kawauchi M, K Morohoshik, J Masuda, G Watanabe, M Morita, H Imai, K Taya and T Himi. 2009. Maternal isobutylparaben exposure decreases the plasma corticosterone level in dams and sensitivity to estrogen in female offspring rats. *J Vet. Med. Sci.* 71:1027-1033.
- Koda T, T Uezu, R Kamata, K Morohoshi, T Ohta and M Morita. 2005. Uterotrophic effects of benzophenone derivatives and p-hydroxybenzoate used in ultraviolet screens. *Environ. Res.* 98:40-45.
- Lakeram M, AJ Paine, DJ Lockley, DJ Sanders, R Pendlington and B Forbes. 2006. Transesterification of p-hydroxybenzoic acid esters (parabens) by human intestinal (Caco-s) cells. *Xenobiotica* 36:739-749.
- Leite AM. 2006. Estudo de desreguladores endocrinos numa Estacao de Tratamento de Aguas Residuais (Master thesis). Vila Real: University of Tras-os-Montes and Alto Douro.
- Lemini C, R Jaimez, ME Avila, Y Franco, F Larrea and AE Lemus. 2003. In vivo and in vitro estrogen bioactivities of alkyl parabens. *Toxicol. Ind. Health.* 19:69-79.
- Lemini C, G Silva, C Timossi, D Luque, A Valverde, M Gonzalez-Marti, A Hernandez, C Rubio-Poo, B Chavez Lara and F Valezuela. 1997. Estrogenic effects of p-hydroxybenzoic acid in CD1 mice. *Environ. Res.* 75:130-134.
- Maddox GL. 1982. Three perspectives on the 1981 White House Conference on Aging. *Research Gerontologist* 22: 126-127.
- Manawadu BR, SR Mostow and FM Laforce. 1979. Impairment of tracheal ring ciliary activity by halothane. *Anesth. Analg.* 58:500-504.
- Martins F, A Margarida, MM Oliveira, PJ Oliveira, P Francisco and FP Peixoto. 2008. Toxicity of parabens in testis mitochondria: a possible role on male infertility. *Biochim. Biophys. Acta-Bioenergetics* 1777:s60-61.
- Matthews C, J Davidson, E Bauer, JL Morrison and AP Richardson. 1956. p-Hydroxybenzoic acid esters as preservatives. II. Acute and chronic toxicity in dogs, rats, and mice. *J. Am. Pharm. Assoc. (Baltim)* 45:260-267.
- McGrath KG. 2003. An earlier age of breast cancer diagnosis related to more frequent use of antiperspirants/deodorants and underarm shaving. *Eur. J. Cancer Prev.* 12:479-485.
- Mikula P, R Dobsikova, Z Svobodova and J Jarkovsky. 2006. Evaluation of xenoestrogenic potential of propylparaben in zebrafish (*Danio rerio*). *Neuro Endocrinol. Lett.* 27:104-107.
- Mirick DK, S David and DB Thomas. 2002. Antiperspirant use and the risk of breast cancer. *J. Natl. Cancer. Inst.* 94:1578-1580.
- Mizuno H, H Hirai, S Kawai and T Nishida. 2009. Removal of estrogenic activity of iso-butylparaben and n-butylparaben by laccase in the presence of 1-hydroxybenzotriazole. *Bio-degradation* 20:533-539.
- Nakagawa Y and P Moldeus. 1998. Mechanism of p-hydroxybenzoate ester-induced mitochondrial dysfunction and cytotoxicity in isolated rat hepatocytes. *Biochem. Pharmacol.* 55:1907-1914.
- Nakagawa Y and G Moore. 1999. Role of mitochondrial membrane permeability transition in p-hydroxybenzoate ester-induced cytotoxicity in rat hepatocytes. *Biochem. Pharmacol.* 58:811-816.
- Nes IF and T Eklund. 1983. The effects of paraben on DNA, RNA and protein-synthesis in *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis*. *J. Appl. Bacteriol.* 54:237-242.
- Oishi S. 2001. Effects of butylparaben on the male reproductive system in rat. *Toxicol. Ind. Health* 17:31-39.
- Oishi S. 2002a. Effects of propylparaben on the male reproductive system. *Food Chem. Toxicol.* 40:1807-1813.
- Oishi S. 2002b. Effects of butylparaben on the male reproductive system in mice. *Arch. Toxicol.* 76:423-429.
- Oishi S. 2004. Lack of spermatotoxic effects of methyl and

- ethyl esters of p-hydroxybenzoic acid in rats. *Food. Chem. Toxicol.* 42:1845-1849.
- Okamoto Y, T Hayashi, S Matsunami, K Ueda and N Kojima. 2008. Combined activation of methyl paraben by light irradiation and esterase metabolism toward oxidative DNA damage. *Chem. Res. Toxicol.* 21:1594-1599.
- Okubo T, Y Yokoyama and I Kano. 2001. ER-dependent estrogenic activity of parabens assessed by proliferation of human breast cancer MCF-7 cells and expression of ER α and PR. *Food Chem. Toxicol.* 39:1225-1232.
- Orth DS. 1980. Use of parabens as cosmetic preservatives. *Int. J. Dermatol.* 19:504-505.
- Paxeus N. 1996. Organic pollutants in the effluents of large wastewater treatment plants in Sweden. *Water Res.* 30: 1115-1122.
- Pedersen KL, SN Pedersen, LB Christiansen, B Korsgaard and P Bjerregaard. 2000. The preservatives ethyl-, propyl- and butylparaben are oestrogenic in an in vivo fish assay. *Pharmacol. Toxicol.* 86:110-113.
- Prusakiewicz JJ, HM Harville, Y Zhang, C Ackermann and RL Voorman. 2007. Parabens inhibit human skin estrogen sulfotransferase activity: possible link to paraben estrogenic effects. *Toxicology* 232:248-256.
- Pugazhendhi D, AJ Sadler and PD Darbre. 2007. Comparison of the global gene expression profiles produced by methylparaben, n-butylparaben and 17 β -oestradiol in MCF7 human breast cancer cells. *J. Appl. Toxicol.* 2:67-77.
- Rastogi SC, A Schouten, N de Kruijf and JW Weijland. 1995. Contents of methyl-, ethyl-, propyl-, butyl- and benzylparaben in cosmetic products. *Contact Derm.* 32:28-30.
- Routledge EJ, J Parker, J Odum, J Ashby and JP Sumpter. 1998. Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 153:12-19.
- Sabalitschka T and R Neufeld-Crzelliter. 1954. Behavior of p-hydroxybenzoic acid in human body. *Arzneimittel-Forsch.* 4:575-579.
- Sado I. 1973. Synergistic toxicity of official permissible preservative food additives, *Jap. J. Hygiene* 28:463-476.
- Sharpe RM and NE Skakkeback. 1993. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 341:1392-1395.
- Shaw J and D de Catanzaro. 2009. Estrogenicity of parabens revisited: impact of parabens on early pregnancy and an uterotrophic assay in mice. *Reprod. Toxicol.* 28:26-31.
- Sheu CW, D Salomon, JL Simmons, T Sreevalsan and E Freese. 1975. Inhibitory effects of lipophilic acids and related compounds on bacteria and mammalian cells. *Anrimicrob. Agents Chemotherapy* 7:349-363.
- Sokol H. 1952. Recent developments in the preservations of pharmaceuticals. *Drug Standards* 20:89-106.
- Song BL, HY Li and DR Peng. 1989. In vitro spermicidal activity of parabens against human-spermatozoa. *Contraception* 39:331-335.
- Song BL, DR Peng, HY Li, GH Zhang, J Zhang, KL Li and TQ Zhao. 1991. Evaluation of the effect of butyl p-hydroxybenzoate on the proteolytic activity and membrane function of human spermatozoa. *J. Reprod. Fertil.* 91:435-440.
- Soni MG, GA Burdock, SL Taylor and NA Greenberg. 2001. Safety assessment of propyl paraben: a review of the published literature. *Food Chem. Toxicol.* 39:513-532.
- Soni MG, SL Taylor, NA Greenberg and GA Burdock. 2002. Evaluation of the health aspects of methyl paraben: a review of the published literature. *Food Chem. Toxicol.* 40:1335-1373.
- Soni MG, IG Carabin and GA Brdock. 2005. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). *Food Chem. Toxicol.* 43:985-1015.
- Soto AM, C Sonnenschein, KL Chung, MF Fernandez, N Olea and FO Serrano. 1995. The E-screen assay as a tool to identify estrogens: an update on estrogenic environmental pollutants. *Environ. Health Perspect.* 103:113-122.
- Tavares RS, FC Martins, PJ Oliveira, J Ramalho-Santos and FP Peixoto. 2009. Parabens in male infertility-Is there a mitochondrial connection? *Reprod. Toxicol.* 27:1-7.
- Taxvig C, AM Vinggaard, U Hass, M Axelstad, J Boberg, PR Hansen, H Frederiksen and C Nellemann. 2008. Do parabens have the ability to interfere with steroidogenesis? *Toxicol. Sci.* 106:206-213.
- Terasaki M, M Makino and N Tatarazako. 2009. Acute toxicity of parabens and their chlorinated by-products with *Daphnia magna* and *Vibrio fischeri* bioassays. *J. Appl. Toxicol.* 29: 242-247.
- Tsukamoto H and S Terada. 1964. Metabolism of drugs. XLVII. Metabolic fate of p-hydroxybenzoic acid and its derivatives in rabbits. *Chemical and Pharmaceutical Bull.* 12:765-769.
- Verma RJ and V Asnani. 2007. Ginger extract ameliorates paraben induced biochemical changes in liver and kidney of mice. *Acta. Pol. Pharm.* 64:217-220.
- Vo TT and EB Jeung. 2009. An evaluation of estrogenic activity of parabens using uterine calbindin-D9K gene in an immature rat model. *Toxicol. Sci.* 112:68-77.

Manuscript Received: November 15, 2009

Revision Accepted: November 26, 2009

Responsible Editor: Baik Ho Kim