

## 벤지딘계 염료제조 사업장 근로자의 벤지딘 폭로

연세대학교 의과대학 산업보건연구소

노재훈 · 안연순 · 김규상 · 김치년 · 김현수

— Abstract —

### Benzidine Exposure Among Benzidine-based Dye Manufacturing Workers

Jae-Hoon Roh, Yeon-Soon Ahn, Kyoo-Sang Kim,  
Chi-Nyon Kim, Hyun-Soo Kim

*Institute for Occupational Health, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Kore*

To evaluate the differences of benzidine exposure patterns of the workers in two benzidine-based dye manufacturing factories, the concentration of benzidine in air, blood and urine were measured. The air levels of benzidine dihydrochloride and benzidine-based dye were measured by high performance liquid chromatography with ultraviolet detector. Blood samples were collected at 3 hours after exposure and urine samples were collected at the end of shift. Blood and urine samples were analyzed by high performance liquid chromatography with electrochemical detector.

The level of benzidine in reaction process (input, diazotization, and coupling) was  $0.381 \pm 0.7950 \text{ g/m}^3$ . The blood benzidine was detected in 25 workers among 38 in reaction process and their mean levels were  $0.0153 \pm 0.0376 \text{ ng/mg Hb}$ . The urinary benzidine was detected for 11 workers among 38 workers in the reaction process.

The level of benzidine-based dye in drying and packing process was  $52.1748 \pm 14.4111 \text{ g/m}^3$ . The blood benzidine was detected in 6 workers among 38 in drying and packing process and their mean levels was  $0.0062 \pm 0.0274 \text{ ng/mg Hb}$ . The urinary benzidine was detected for 1 worker among 38 workers exposed to benzidine-based dye.

The blood and urinary benzidine were detected in workers exposed to benzidine-based dye. Such results suggested that some part of benzidine-based dye was metabolized to benzidine. Therefore, some regulations for manufacturing and use of the benzidine-based dye are needed to prevent its hazards in industries.

**Key Words :** Benzidine, Benzidine-based dyes, Blood benzidine, Urinary benzidine

\* 본 연구의 일부는 1995년도 연세대학교 산업보건연구소 및 특수건강진단기술협의회 연구비로 이루어졌음.

## I. 서 론

염료는 용해성 착색 분말을 총칭하는 것으로 각종 섬유나 피혁 등의 염색에 이용되는데 가장 중요한 생산 원료는 방향족 니트로 화합물(aromatic nitro compound)로 이중 벤지딘계 염료는 200여종 이상이 사용되고 있다. 벤지딘은 38번 흑색 직접염료(Direct Black 38), 95번 갈색 직접 염료, 6번 청색 집점염료 등의 벤지딘계 염료의 생산과정과 제지, 직물, 석유, 고무, 합성수지, 가죽 제조업 등에서 널리 사용되고 있다(Thomas, 1978).

근로자들이 벤지딘에 폭로되는 경우는 벤지딘과 벤지딘계 염료를 제조하는 경우이다. 벤지딘 제조과정에서는 니트로벤젠과 많은 화학물질을 용매 및 촉매로 사용하므로 벤지딘 이외에도 메탄올, 포르말린, 염산, 톨루엔 등에 폭로될 가능성이 있다. 염료 제조공정중 탈수와 포장공정이 벤지딘의 주된 폭로 공정이며 이중 건식상태의 벤지딘을 수동식으로 낙하계량하는 포장공정에서 벤지딘의 폭로 위험이 높으며 투입방법과 국소배기 장치의 효율성이 폭로 정도를 결정하게 된다(Mitchel, 1975). 벤지딘계 염료 제조 공장에서는 일반적으로 반응과정(투입, 디아조화, 커플링)과 여과과정에서 벤지딘이 발생되고 건조, 분쇄, 혼합 그리고 포장과정에서 벤지딘계 염료분진이 발생된다(Frank 등, 1987).

벤지딘계 염료는 생체내에서 아조환원효소(azoreductase), 열 또는 E. coli에 의하여 염료의 디아조결합(diazo linkase)이 분해되어 벤지딘으로 전환될 가능성이 있다(Joachim 등, 1985; Cerniglia 등, 1986; Martin과 Kennely, 1981, Kennely 등, 1982; Dewan 등, 1988). 특히 벤지딘계 염료분진에 의한 암발생의 위험성이 동물실험과 기타의 연구를 통하여 보고되었다 (Genin,

1977; Meal 등, 1981; Murase, 1985; NIOSH, 1980; National Cancer Institute, 1988).

벤지딘은 발암성 물질(A1)로 널리 알려져 있어 벤지딘과 그염 또는 동물질을 1% 이상 함유한 물질들을 특정화학물질 제 1류로 다루어 특수건강진단 및 작업환경측정을 중점적으로 실시하여 특별관리를 하고 있다. 그러나 벤지딘계 염료는 작업환경측정과 특수건강진단 시행시에 단순히 분진으로 취급되는 경우가 많고 더우기 건강감시를 위한 작업환경측정이나 생물학적 감시는 이루어지지 않고 있다.

이 연구의 목적은 벤지딘계 염료를 생산하는 2개 사업장을 대상으로 작업공정상 벤지딘 염산염에 폭로되는 근로자(투입, 디아조화 및 커플링공정)와 벤지딘계 염료분진에 폭로되는 근로자(건조, 분쇄, 포장)를 대상으로 벤지딘 및 벤지딘계 염료분진에 의한 작업환경중에서의 폭로상태와 요증 및 혈중 벤지딘을 측정하여 두집단간의 내부 폭로의 차이를 밝히는데 있다.

## II. 연구방법

### 1. 연구대상

이 연구는 인천지역에서 벤지딘 염산염을 이용하여 벤지딘계 염료를 생산하는 2개 사업장의 근로자 76명을 조사대상으로 하였다. 근로자들은 작업공정에 따라 크게 두 집단으로 나누어 조사하였다. 첫번째 집단은 벤지딘계 염료(다이렉트 블랙 38)를 생산하는 공정중 벤지딘 염산염을 투입, 디아조화 및 커플링 반응시키는 과정에 종사하여 벤지딘 염산염에 폭로되는 근로자 38명이다. 두번째 집단은 커플링 반응을 거쳐 생산된 염료를 건조, 분쇄한 후 최종제품으로 포장하는 공정에 종사하는 근로자로 벤지딘계 염료분진에 폭로되는 근로자 38명이다.

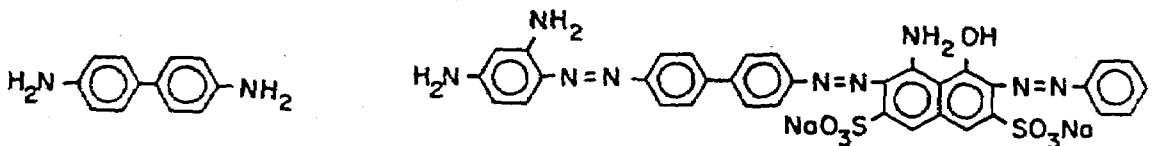


Fig. 1. Structure of benzidine(left) and benzidine-based dye (Direct Black 38, right)

## 2. 연구방법

이 연구는 1994년 10월 1일 부터 12월 20일까지 약 3개월동안 벤지딘계 염료를 제조하는 2개 사업장을 대상으로 작업공정에 따른 벤지딘 폭로형태에 의해 크게 두집단으로 나누어 개인시료포집기를 이용하여 작업환경중 벤지딘 및 벤지딘계 염료분진 농도를 측정하였다. 또, 근로자의 벤지딘 폭로평가를 위하여 혈색소와 결합한 벤지딘 및 요중 총벤지딘을 측정하였다.

가. 기중 벤지딘 및 벤지딘계 염료분진 포집과 분석  
개인시료포집기를 이용하여 작업환경중 근로자의 벤지딘 및 벤지딘계 염료분진 폭로농도를 측정하였다. 시료포집 및 분석은 미국 국립산업안전보건연구소(National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH)에서 추천하는 공정시험법의 Method NO. 5509, 5013에 준하여 실시하였다(NIOSH, 1984). 벤지딘 염산염의 시료채취는 직경 13mm의 유리섬유필터(glass fiber A/E, SKC)를 폴리프로필렌 재질의 카세트(2-section, polypropylene, SKC)에 넣고 실리카겔관(30-60mesh silicagel gel 50mg, SKC)을 연결하여 0.2Lpm으로 하여 투입, 디아조반응, 커플링반응 공정 근로자들의 호흡기 위치에서 6시간이상 포집하였다. 벤지딘계 염료분진의 시료채취는 테프론 재질의 필터(37 mm PTFE, 5 $\mu$ m, Gelman Sciences)를 카세트(3-section, polystyrene, SKC)에 연결하여 1.5Lpm으로 하여 건조, 분쇄, 포장공정 근로자들의 호흡기 위치에서 6시간이상 포집하였다. 시료채취후 즉시 밀봉하여 벤지딘 시료는 드라이 아이스에 얼린 상태로, 벤지딘계 염료분진 시료는 차광 냉장보관하여 실험실로 운반하였다.

벤지딘 시료는 유리섬유 필터와 실리카겔을 각각 시험관에 넣고 탈착용매(triethylamine in methanol)를 넣어 간헐적으로 흔들여 주고 원심분리하여 여과후 HPLC로 분석하였다. 벤지딘계 염료분진은 필터와 증류수를 비이커에 넣고 초음파처리한 후 환원제를 가하여 방치하고 필터로 여과한 후 Table 1의 방법으로 분석하였다.

### 나. 혈중 벤지딘 분석

헤파린 처리된 혈액을 원심분리(1000g, 2900

**Table 1.** Operating conditions of HPLC/UVD

Description	Condition
Column	Polymer C <sub>18</sub> (4.6mm×25cm, 10 $\mu$ m)
Mobile phase	Methanol : Phosphate Buffer(75:25)
Flow rate	1.0ml/min
Detector	UV detector, 280nm(0.02 AUFS)
Inject volume	20 $\mu$ l

rpm, 5분)하여 혈구를 분리하였다. 0.9% NaCl 용액으로 3회 세척하고 EDTA(pH7.5, 10<sup>-4</sup>M) 용액을 첨가한 후 원심분리하여 상층액을 분리하고 에탄올로 침전시켰다. 침전물을 분리하여 에탄올:물(8:2), 96%에탄올, 에탄올:에테르(1:3) 및 에테르로 세척하고 건조시켜 헤모글로빈의 무게를 측정하였다. 측정된 헤모글로빈에 0.05% SDS(sodium dodecylsulfate)와 1N NaOH를 가하여 실온에서 1시간 동안 흔들여 주고 1N HCl로 pH8로 적정하였다. 메탄올과 물로 활성화된 C<sub>18</sub> Sep-Pak(Waters)에 1ml/min로 흘려주고 증류수로 세척하였다. 메탄올로 용출하여 0.45 $\mu$ m PVDF필터(Whatman)로 여과하여 분석용액으로 만들어 HPLC와 ECD를 이용하여 분석하였다(Birner 등, 1990)(Table 2).

**Table 2.** Operating conditions of HPLC/ECD

Description	Condition
Column	Polymer C <sub>18</sub> (4.6mm×25cm, 10 $\mu$ m)
Mobile phase	0.01M Ammonium acetate : Methanol (25:75)
Flow rate	1.0ml/min
Detector	EC detector, Range(5 nA/V) Potential(0.6 V)
Inject volume	20 $\mu$ l
Chart speed	0.5cm/min

### 다. 요중 벤지딘 분석

채취된 소변에 KOH를 가하여 pH12로 만들고 80℃로 2시간 증탕 후 실온에서 원심분리하였다. 상층액을 메탄올과 물로 활성화된 C<sub>18</sub> Sep-Pak에 흘려주고 증류수로 세척하였다. 메탄올로 용출시켜

0.45 $\mu$ m PVDF filter로 여과한 후 HPLC와 ECD를 이용하여 표2의 조건으로 분석하였다(Charles, 1991) (Table 3).

### III. 결 과

#### 1. 작업공정에 따른 공기중 농도

벤지딘계 염료제조 작업공정에 따라 벤지딘 염산염 및 벤지딘계 염료분진 폭로로 나누어 측정하였다. 투입, 디아조반응, 커플링반응조 근로자들은 기중에서 벤지딘 염산염에 폭로되며 건조, 분쇄, 포장공정의 근로자들은 벤지딘계 염료분진에 주로 폭로된다. 벤지딘 염산염에 폭로되는 근로자 38명의 호흡기 위치에서 측정된 벤지딘의 기하평균 농도는 0.3881 $\mu$ g/m<sup>3</sup> 이고, 벤지딘계 염료분진에 폭로되는 근로자 38명의 호흡기 위치에서 측정된 벤지딘의 평균 농도는 52.1748 $\mu$ g/m<sup>3</sup> 이었다(Table 3).

#### 2. 혈중벤지딘 농도

혈액시료의 분석결과는 헤모글로빈과 결합하고 있는 벤지딘 농도이다. 벤지딘 염산염에 폭로되는 투입, 디아조화 및 커플링공정 근로자들 38명중 25명에서 혈중 벤지딘이 검출되었으며 이의 평균 농도는 0.0153ng/mg Hb이었다. 벤지딘계 염료분진에 폭로되는 건조, 분쇄, 포장공정 근로자들의 혈중 농도는 벤지딘에 폭로되는 근로자들에 비하여 더 낮았으며 38명중 6명에서 혈중 벤지딘이 검출되었다. 벤지딘 염산염에 폭로된 근로자의 혈중 벤지딘 농도와 벤지딘계 염료분진에 폭로된 근로자의 혈중 벤지딘 농도 사이에는 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(p<.0001 by Mann-Whitney test) (Table 3).

#### 3. 요중 벤지딘 농도

소변시료의 분석결과는 크레아티닌으로 보정한 총 벤지딘 농도이다. 벤지딘 염산염에 폭로되는 투입, 디아조반응, 커플링반응 공정 근로자들의 요중 평균 벤지딘 농도는 0.1295 $\mu$ g/g creatinine이었으며 38명중 11명에서 검출되었다. 그러나 벤지딘계 염료분진에 폭로되는 건조, 분쇄, 포장공정 근로자들은 38명중 1명만이 요중 벤지딘이 검출되었다. 벤지딘 염산염에 폭로된 근로자의 요중 벤지딘 농도 및 벤지

Table 3. Concentrations of benzidine in working area, blood, urine by type of working process

Workig process	Type of exposure source	No. of workers	working area			blood			urine		
			Mean	Range	Detection Rate	Mean	Range	Detection Rate	Mean	Range	Detection Rate
Input, Diazotization & Coupling	benzidine dihydrochloride	38 GM $\pm$ SD*	0.3881 $\pm$ .7950	N.D <sup>-</sup> -1.8184	0.0153 $\pm$ .0376	ND <sup>-</sup> -0.0791	25/38(65.8%)	0.1295 $\pm$ .3364	ND <sup>-</sup> -1.0719	11/38(28.9%)	
		AM $\pm$ SD**	0.7287 $\pm$ 1.7481	N.D <sup>-</sup> -5.1622	0.0160 $\pm$ .0042	ND <sup>-</sup> -0.2488	0.1897 $\pm$ .4910	ND <sup>-</sup> -1.9210			
Drying & packing	benzidine based dye	38 GM $\pm$ SD*	52.175 $\pm$ 14.411	N.D <sup>-</sup> -8.1659	0.0062 $\pm$ .0274	ND <sup>-</sup> -0.0181	6/38(15.8%)	0.0121 $\pm$ .0439	ND <sup>-</sup> -0.2716	1/38( 2.6%)	
		AM $\pm$ SD**	440.20 $\pm$ 729.01	N.D <sup>-</sup> -3519.0	0.0066 $\pm$ .0030	ND <sup>-</sup> -0.1820	0.0131 $\pm$ .0050	ND <sup>-</sup> -0.3120			

\*: Geometric Mean Standard Deviation

\*\* : Arithmetic Mean Standard Deviation

†: Not detected

††: Result of Mann-Whitney test

딘계 염료분진에 폭로된 근로자의 요중 벤지딘 농도 사이에는 통계학적으로 유의한 차이가 있었다( $p < .01$  by Mann-Whitney test) (Table 3).

#### 4. 용량-반응관계의 상관성

벤지딘 염산염 및 벤지딘계 염료분진에 폭로되는 근로자들을 대상으로 요중 벤지딘 농도와 혈중 벤지딘 농도의 상관성 그리고 기중 벤지딘 농도와 요중 및 혈중 벤지딘 농도와의 용량-반응관계를 보기 위하여 상관분석을 실시한 결과 유의한 상관관계가 없었다.

### IV. 고 찰

벤지딘은  $C_{12}H_{12}N_2$ 의 구조를 갖는 무색 혹은 연한 적색 크리스탈 물질로 대량으로 급성 노출시 호흡곤란, 방광내 염증, 피부염을 야기시킬 수 있으며 만성적 폭로시 적색뇨, 빈뇨, 배뇨곤란, 동통 및 방광암을 일으킨다고 알려져 있다. 서구 선진국에서는 1970년경에 이미 벤지딘을 발암성물질로 규정하여 사용을 금지시켰다. 일본에서도 1972년부터 제조와 취급이 금지되었으나 우리나라는 인도, 폴란드, 중국 등과 더불어 세계적인 주요 생산국임에도 불구하고(Meal 등, 1981) 벤지딘에 의한 직업성 방광암의 발생현황 파악과 작업환경측정이 거의 이루어지지 못하고 있으며 벤지딘을 제조 및 사용하는 사업장의 조기진단 프로그램도 갖추어져 있지 못한 상태이다.

벤지딘 및 벤지딘 염산염에 직업적으로 폭로시 이에 의한 인체 유해성에 차이가 없다는 연구 결과에도(Case 등, 1954) 불구하고 현재 우리나라에서는 벤지딘은 제조 등의 금지 유해물질(산업안전보건법 제 37조, 시행령 제 29조)로 벤지딘 염산염은 제조 등의 허가물질(산업안전보건법 제 38조, 시행령 제 30조)로 각각 다르게 지정하고 있다. 또, 벤지딘과 그염 또는 동물질을 1% 이상 함유한 물질들을 특정 화학물질 제1류로 다루어 특수건강진단 및 작업환경측정을 실시하도록 되어 있어서 벤지딘 및 그염에 대한 사항은 법적인 사항을 갖추고 있으나(노동부, 1991) 벤지딘계 염료분진의 경우는 작업환경측정 및 특수검진을 시행함에 법적 근거사항이 미비하고 작업환경관리에서도 단순하게 분진으로 취급하고 있다.

벤지딘계 염료분진에 폭로되는 건조, 분쇄 및 포장공정에 근무하는 근로자들을 대상으로 혈중 및 요중 벤지딘을 분석한 결과 38명중 6명의 혈액에서 벤지딘이 검출되었으며 요중 벤지딘은 1명에서 검출되었다. 이와같이 벤지딘계 염료분진 형태로 폭로된 근로자의 생물학적 시료에서 벤지딘이 검출된 것에 대하여 몇가지 가정을 할 수 있다. 첫째, 소화기로 흡수된 벤지딘계 염료가 장내 세균에 의해 벤지딘으로 분해될 수 있다(Manning 등, 1985). 둘째, 벤지딘계 염료는 일차적으로 피부접촉 후 *E. coli*와 같은 미생물에 의하여 아조결합이 끊어진 후 2차적으로 피부흡수가 가능하다. 셋째, 벤지딘계 염료가 가열에 의해 벤지딘으로 분해될 수 있다. 마지막으로 벤지딘계 염료에 벤지딘이 불순물로써 혼재되어 있을 가능성이 있다. 이러한 결과는 Meal 등(1981)이 벤지딘계 염료에 폭로된 근로자를 대상으로 200여개의 요중 벤지딘을 분석한 결과 몇개의 시료에서 검출한계 정도의 벤지딘이 검출된 결과와 8시간 동안  $2mg/m^3$ 의 벤지딘계 염료분진에 폭로된 근로자의 소변에서  $28-48\mu g/L$ 의 벤지딘이 검출되었다는 Baselt(1980)의 연구결과로도 뒷받침된다.

기중 벤지딘 폭로와 혈중 벤지딘 및 요중 벤지딘 농도사이에 용량반응관계의 상관성을 보이지 않은 이유로 몇가지 원인을 고려할 수 있겠다. 첫째는 벤지딘의 폭로 농도가 미량이고 반감기가 짧기 때문이며, 둘째, 생체시료 채취시간을 일정하게 설정한데 반하여 근로자들의 폭로상태는 염료생산이 다품종 소량의 주문생산으로 이루어지므로 근무형태가 일정하지 않고 근로자들의 폭로가 연속적이지 않기 때문이며, 셋째, 벤지딘이 피부로도 많은 양이 흡수가 되므로(ACGIH, 1986) 단지 호흡기 위치의 기중농도와 생물학적 시료와는 차이가 있을 수 있다는 점이다.

동물실험을 통하여 벤지딘계 염료분진이 암발생의 위험성이 있다고 하였고(National Cancer Institute, 1978), 다른 동물실험연구에서도 벤지딘계 염료를 투여한 경우에서 벤지딘을 투여한 경우보다 발암성물질인 4-아미노비페닐이 더 많은 양이 검출되어 발암성의 위험도가 높다는 것을 간접적으로 설명하여 주었다(Birner 등, 1988; Birner 등, 1990; Cerniglia 등, 1986). 그밖의 많은 연구에서도 벤지딘계 염료분진이 발암성물질이라고 보고하였

고(Meal 등, 1981; Genin, 1977; NIOSH, 1980; National Cancer Institute, 1988) 벤지딘계 염료 취급 근로자들을 대상으로 한 사례보고(Murase 등, 1985) 및 역학연구(Anthony, 1974; Genin, 1977; Wenfang 등, 1992)에서도 방광암의 발생이 증가됨이 증명되고 있다. 이 연구결과에서도 벤지딘계 염료를 생산하는 공장의 근로자들은 채내에서 벤지딘이 검출되어 간접적으로 벤지딘에 폭로되고 있음을 시사하고 있다. 따라서 앞으로는 벤지딘 뿐만 아니라 벤지딘계 염료를 취급하는 사업장에 대해서도 철저한 작업환경관리와 근로자 건강관리가 이루어 질 수 있도록 법적·제도적 장치가 마련되어야 할 것이다.

## V. 결 론

1994년 10월부터 12월까지 벤지딘계 염료를 제조하는 2개 사업장의 근로자 76명을 대상으로 작업장의 벤지딘 농도와 혈중 및 요중 벤지딘 농도를 측정하였다. 첫번째 집단은 벤지딘계 염료를 생산하는 공정중 벤지딘 염산염의 투입, 디아조화 반응, 커플링 반응작업에 종사하여 벤지딘 염산염에 폭로되는 근로자 38명이고, 두번째 집단은 염료를 건조, 분쇄, 포장하는 공정에 근무하는 근로자로 벤지딘계 염료분진에 폭로되는 근로자 38명이다. 연구결과와는 다음과 같다.

벤지딘 염산염에 폭로되는 근로자 38명의 기중 벤지딘 농도는  $0.3881 \pm 0.7950 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 이었고, 벤지딘계 염료 분진에 폭로되는 근로자 38명의 폭로농도는  $52.1748 \pm 14.4111 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 이었다. 벤지딘 염산염에 폭로되는 근로자 38명중 25명에서 혈중 벤지딘이 검출되었으며 그농도는  $0.0153 \pm 0.0376 \text{ng}/\text{mg Hb}$ 이었다. 벤지딘계 염료분진에 폭로되는 근로자 38명중 6명이 혈액에서 벤지딘이 검출되었으며 농도는  $0.0062 \pm 0.0274 \text{ng}/\text{mg Hb}$ 이었다. 벤지딘 염산염에 폭로되는 근로자 38명중 11명에서 요중 벤지딘이 검출되었으며 그농도는  $0.1295 \pm 0.3364 \mu\text{m}/\text{g creatinine}$ 이었다. 반면 벤지딘계 염료분진에 폭로되는 근로자들은 38명중 1명에서 요중 벤지딘이 검출되었다.

이상의 결과로 벤지딘계 염료를 취급하는 근로자의 혈액 및 뇨에서 벤지딘이 검출되어 벤지딘계 염

료가 벤지딘으로 대사됨을 알 수 있었다. 그러므로 산업장에서는 발암물질인 벤지딘 뿐만 아니라 벤지딘계 염료에 대해서도 작업환경 관리 및 건강관리에 대한 법적, 제도적 장치가 마련되어야 할 것이다.

## 참 고 문 헌

- 노동부. 유해물질의 허용농도:노동부고시 제 91-21호, 노동부, 1991
- ACGIH. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 5th ed., Cincinnati, ACGIH, 1986
- Anthony HM. Industrial Exposure in patients with carcinoma of bladder. *J Soc Occup Med* 1974;24:110
- Baselt RC. Biological monitoring methods for industrial chemicals. California, Biomedical publications, 1980, pp.43-46
- Birner G, Albrecht W, Neumann HG. Biomonitoring of aromatic amines III; Hemoglobin binding of benzidine and some benzidine congeners. *Arch Toxicol* 1990;64:97-102
- Birner G, Neumann HG. Biomonitoring of aromatic amines II; Hemoglobin binding of monocyclic aromatic amines. *Arch Toxicol* 1988;62:110-115
- Case RAM, Hosker BM, Joan PT. Tumors of the urinary bladder in work men engaged in the manufacture and use of certain dyestuffs intermediates in the British chemical industry. *Br J Ind Med* 1954;11:75-104
- Cerniglia CE. Mutagenic activation of the benzidine-based dye Direct Black 38 by human intestinal microflora. *Mutation Research* 1986; 175:11-16
- Charles EN. Analysis of urine to monitor exposures to benzidine, o-dianisidine, o-tolidine, and 4,4'-methylenedianiline. *Appl Occup Environ Hyg* 1991;6(11):953-958
- Dewan A, Jani JP, Patel JS, Gandhi DN, Variya MR, Ghodasara NB. Benzidine and its acetylated metabolites in the urine of workers exposed to Direct Black 38. *Arch Environ Health* 1988;43(4):269-271
- Frank C, Harold SF, James FE, Wilson MW. An approach to the design of non-mutagenic azo dyes; potential replacements for benzidine moiety of some mutagenic azo dye stuffs. *Dyes and Pigments* 1987;8:431-447

- Genin VA. Formation of blastogenic diphenylamino derivatives as a result of the metabolism of direct azo dyes. *Vapor Onkol* 1977;23:50
- Joachim F, Burrell A, Anderson J. Mutagenicity of azo dyes in the salmonella/microsome assay using in vitro and in vivo activation. *Mutation Research* 1985;156:131-138
- Kennelly JC, Hertzog PJ, Martin CN. The release of 4,4'-diaminophenyls from azo dyes in the rat. *Carcinogenesis* 1982;3:947-951
- Manning BW, Cerniglia CE, Federle TW. Metabolism of the benzidine-based azo dye Direct Black 38 by human intestinal microbiota. *Appl Environ Microbio* 1985;50(1): 10-15
- Martin CN, Kennelly JC. Rat liver microsomal azoreductase activity on four azo-dyes derived from benzidine, 3,3'-dimethylbenzidine or 3,3'-dimethoxybenzidine. *Carcinogenesis* 1981;2:307-312
- Meal PF, Cocker J, Wilson HK, Gilmour JM. Search for benzidine and its metabolites in urine of workers weighing benzidine-derived dyes. *Brit J Ind Med* 1981;38:191-193
- Mitchell RZ. Benzidine exposure as a cause of bladder tumors. *Arch Env Health* 1975; 27:1-7
- Murase T. Nine cases of bladder cancer occurring in occupational dye users. *Hiinyokika Kiyo* 1985;31:1459
- National Cancer Institute. 13-week subchronic toxicity studies of direct blue 6, direct black 38, and direct brown 95 dyes. DHEW Publication, 1978, pp.78-1358
- NIOSH. Benzidine derived dyes. Current intelligence bulletin 24. NIOSH, 1980, pp.78-148
- NIOSH. NIOSH Manual of Analytical Methods, 3rd ed., Ohio, NIOSH, 1984
- Thomas AW. Direct Black 38, Direct Blue 6, Direct Brown 95, benzidine derived dyes. *Am Ind Hyg Assoc* 1978;39:18-24
- Wenfang BI, Hayes RB, Peiwen F. Mortality and incidence of bladder cancer in benzidine exposed workers in China. *Am J Ind Med* 1992;21:481-489