

色素 (染料) による膀胱腫瘍の発生

市立島田市民病院泌尿器科 (科長: 宮川美栄子)

宮川美栄子

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

吉田 修

BENZIDINEDYES AND RISK OF BLADDER CANCER

Mieko MIYAKAWA

From the Department of Urology, Shimada Municipal Hospital

Osamu YOSHIDA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

Until the early 1970's there was little concern about dyes which contain benzidine as an integral part of their chemical structure. Furthermore, use of the finished dyes was not considered dangerous.

To ascertain whether azo dyes are associated with risk of development of bladder tumors in workers who handpaint Yuzen-type silk kimonos in Kyoto, we investigated the disintegration of dyes to benzidine. In these studies, we found that in rats and mice benzidine-based dyes are metabolized to benzidine and that the azo linkage of benzidine dyes is reduced by *Escherichia coli* and soil bacteria. These experimental findings were reported previously²⁻⁴⁾. In this report, we outline an approach to these studies.

Many of the dyes used to color paper, textiles, lipstick, bait used by fishermen, as well as hair dyes, and dyes used in research, for pharmaceutical products, and by defence personnel for the detection of liquid chemical warfare agents, have been shown to be potentially mutagenic or carcinogenic. We review the literature on these dyes.

(Acta Urol. Jpn. 35: 2049-2056, 1989)

Key words: Dyes, Bladder cancer

緒 言

1895年 Rehn の報告にはじまる職業性膀胱癌の歴史の中で色素 (染料) は, その製造原料である benzidine, 2-naphthylamine, 4-aminobiphenyl などの発癌性発見につながる物質として特異な位置を占めてきた。これらの芳香族アミンが, 症例の検討にはじまり, 動物実験による発癌性の証明, さらに疫学的研究結果の評価を得て人の発癌物質と判定されるまでには40年以上もの年月を要し, さらに使用禁止, 製造禁止, 輸出入禁止など行政的に規制されるまでには, その上に20~30年を要している¹⁾。ところが, これらを原料としてできあがっている色素はその構造式の一部にベンチジンなどを含んでいてもほとんど関心が向けられず, 製品としての色素には危険性がないとすら考えられていた。かつてわれわれはその常識が正しくな

いことを実験的に証明したが²⁻⁴⁾, その後の多くの追試により今日では色素のアゾ結合が体内で還元され原料となった芳香族アミンが遊離することを疑うものはない。

各種化学物質の人に対する発癌性の評価をしている国際癌研究期間 IARC の作業部会が1982年現在, 人の癌と因果関係ありと結論したのは⁵⁾ 23種の化学物質と化学物質群であるが, 疫学的データの不足からこれらの中に色素は含まれていない。人の発癌物質と判定するためには, 今日でも人と動物の差をうめることが不可能である以上, 疫学的に確実といえるデータが要求されるのは当然であろう。

現在日本でも多くの色素 (合成染料) が製造されている。通産省が毎年発表する資料によると年間約5~6万トンの合成染料が生産され⁶⁻⁷⁾, 種類は約400種のぼる。しかし各染料毎の生産量, 需要量を明らかに

したデータはない。需要量の約70%を占める繊維染色加工量の地域的分布をみると、関東、中部、近畿、北陸地方など中日本に集中しているし、染料を生産している工場の分布も東京、愛知、大阪周辺の工業圏に集中している⁸⁾。しかしこれが膀胱癌の発生率とどのような関係にあるのかは明らかではない。

各種短期テスト法の進歩で、発癌物質の疑いが持たれる多くの化学物質がリストアップされているが、それらが直接人にとって危険なものであるか否かを判定するためにはかなりの時間が要求される。かつては個々の症例からヒントをえて計画される疫学的研究を出発点とし、最終的な発癌物質が実験的に同定されたのとは逆に、現在では多くの場合短期テストや動物実験により発癌性が疑われた物質を疫学的に検討し判定する傾向に変化してきている。

前半で、ベンチジン系合成染料と膀胱癌の関係を示したわれわれの研究のあらましをまとめたのべ、後半は多くの色素の中で現在人に対する発ガン性は証明されていないものの、短期テストまたは動物実験のいずれか、あるいは両者が陽性と判断されている色素を文献から抽出し紹介する。

ベンチジン系アゾ染料と膀胱癌の関係を示した研究

1) 1966年に京大泌尿器科で入院治療をした56歳の膀胱癌患者の職業が京都の伝統産業の一つである手描友禅で40年以上も続けていること、美しいぼかし模様を描き出すために染料を含んだ筆先を習慣的に口で調節してきたことを知った主治医(吉田)がその染料に注目したことに、研究の端を発している。

2) 染料作業従事者の膀胱癌・京都府を中心とした疫学的調査:京大, 京都府立医大, 京都市立病院の共

同で、京都府下の男子膀胱癌患者200症例について症例一対照研究を行った。染色業であるという要因の相対危険度は6.8であった⁹⁾。

色素に関する疫学的研究は、Gregoryの総説によると、われわれのほかにUSSRのGeninによるものがあり、22人の工員のうち8人の尿中にベンチジンが検出され、ベンチジンに暴露されていなくてもベンチジン系色素に暴露されている人に膀胱癌が多いと報告していることが述べられている¹⁰⁾。

3) 京友禅業者へのアンケート⁴⁾:141人の友禅業者に「筆またはヘラを口に置いて舌で染料の量を調節したことがありますか」との質問をした。138人(97.9%)の回答者のうち66人(47.8%)がハイと答え、そのうち6人はいつもそのようにしていると回答している(Fig. 1)。友禅業者の場合染料が経口的に体内にはいる可能性が示された。

4) 友禅業者に使用されている多くの染料の中には

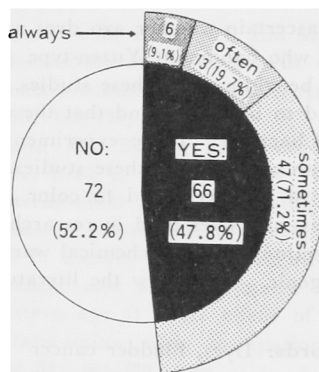


Fig. 1. Results of questionnaire: sent to 141 Yuzen painters in Kyoto, answered by 138 (97.9%). Have you ever moistened your brushes or spatulas on your tongue?

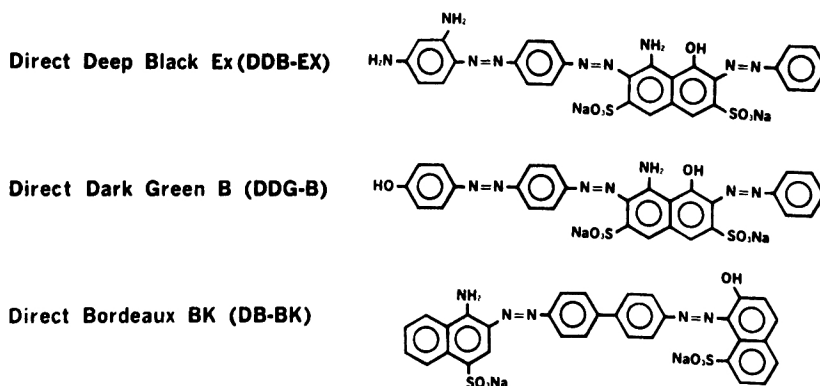


Fig. 2. Chemical structures of test compounds: benzidinedyes used by Yuzen painters

ベンチジン系アゾ染料が含まれていた。黒、緑、赤のこれらの代表的染料 (Fig. 2) は、染色性がよく、特に黒はそのあざやかさのために広く利用されていると聞いた。当時 benzidine や 2-naphthylamine の発癌性が明らかにされてはいたものの、製品である染料は安定した不純物の少ない物質であり安全であると業界では信じられ、なんの相拠もないままそれが定説となっていた。

5) ベンチジン系染料 DDB-EX のダイコクネズミおよびハツカネズミ腸管内還元: ベンチジン系染料 DDB-EX の純度は高く、薄層クロマトグラフィー (TLC) による検索で benzidine は確認されなかった。ラットの腸管 (全腸管, 大腸, 小腸, 反転した大腸など) を用いて腸管内でアゾ結合離断の有無を検討するための実験を行った。摘出した腸管内に色素を入れて 37°C 生食中で 2 時間振盪後、色素を含む腸内内容をエーテル・エタノール抽出後 TLC による分離および吸光度測定 (クロラミン T による発色) で benzidine の検出を行った。TLC 上標準 benzidine と同一 Rf 値を示す物質がラットの大腸, 全腸管使用群で認められ、反転大腸群ではみられなかった。吸光度曲線で benzidine は 435 m μ 付近に最大吸光度を示すが、全腸管, 大腸使用群で benzidine と同一部にピークを認めた。すなわちこの染料は主にラットの大腸内で還元されてアゾ結合が離断し benzidine を生じた²⁾。

6) ベンチジン系染料 DDB-EX の大腸菌および土壤微生物による分解: 1% DDB-EX に大腸菌または土壤細菌 (河川より採取した自然水およびその付近より採取した土壌を使用) を加え培養。48 時間後には色素の黒色が消失し黄褐色となった。

TLC で標準 benzidine と同一 Rf 値を示すスポットが認められた。これらの実験結果からベンチジン系染料は人の腸管内においてアゾ結合が離断され benzidine またはその誘導体を生じる可能性が示された²⁾。

7) サルモネラ菌 TA98, TA100 による変異原性テストでは、S9-mix 添加でベンチジン系アゾ染料は変異原性を示した (未発表) (Fig. 3)。これらを投与したラット尿にも変異原性が証明されている¹¹⁾。

8) ベンチジン系染料経口投与による C3H マウスの肝腫瘍発生: DDB-EX, DDG-B の 0.1% 水溶液を経口投与するとマウスでは 60 週で各々 33%, 39% にへパトーマを生じた¹²⁾。膀胱腫瘍は認められなかったが、³H-thymidine による膀胱粘膜の labeling index は対照の 27~28 倍であり、膀胱粘膜における明かな

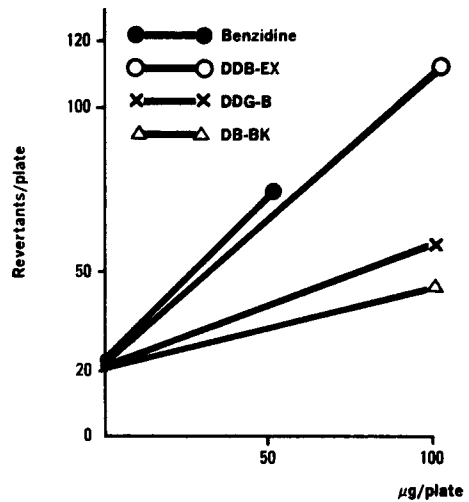


Fig. 3. Mutagenicity for *S. typhimurium* (TA 98) of benzidine and three benzidine dyes

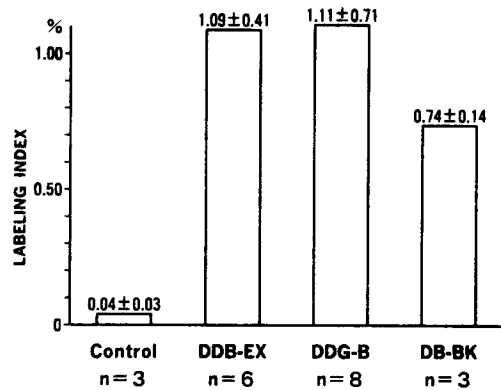


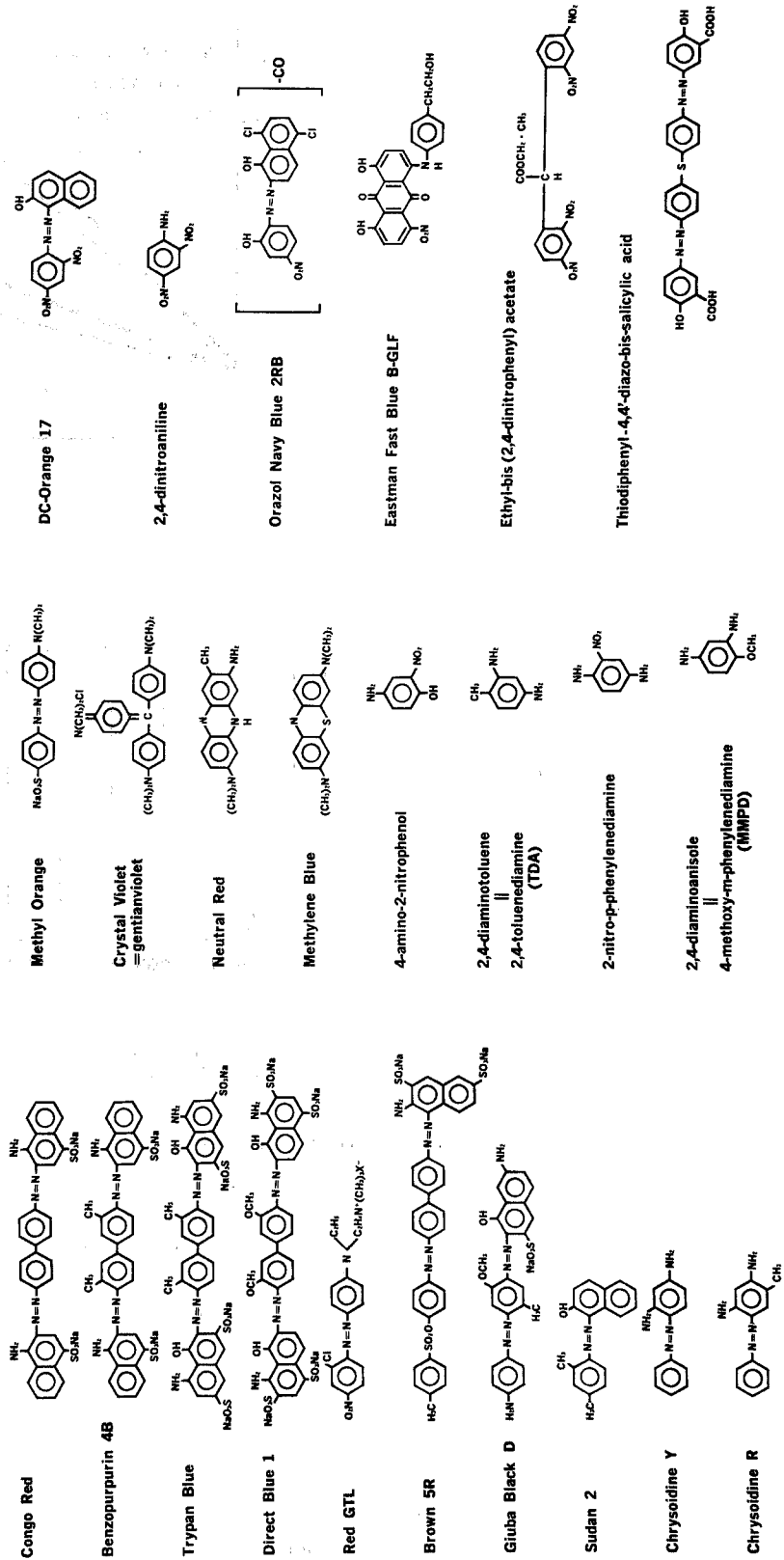
Fig. 4. Labeling index of bladder epithelium by ³H-thymidine in mice treated with benzidine dyes

DNA 合成能の上昇を示した (Fig. 4)。

NCI による動物実験でも 3 種のベンチジン系色素でへパトーマの発生を認めている¹⁰⁾。これらの色素に不純物として含まれる benzidine の濃度は 40 ppm 以下であることより色素自体に発癌性があり、不純物としての benzidine によるものではないと結論している¹⁰⁾。

このようにしてアゾ色素が安全といわれた 1959 年¹⁰⁾ から 10 年以上を経てその考えが誤りであることを実証できた⁴⁾。その後 1978 年に National Institute for Occupational Safety and Health の Boeniger も人の体内に入った色素から原料として使用された benzidine が再び生じる可能性のあることを述べて

Fig. 5. Chemical structure of the dyes



いる¹⁰⁾。さらに色素に暴露されている人の尿中に benzidine が見いだされ、その量は色素に不純物として混在していると考えられる量よりはるかに多いことから、色素自体が壊れてきたものであろうとの考えを述べている¹⁰⁾。また Genin によると不純物として含まれる benzidine の量は 10~400 ppm との報告があるが、このレベルでは尿のサンプルから検出できないといわれている¹⁰⁾。Rinde らはサルに色素を投与し、その尿中に benzidine を見いだしているが¹³⁾、これら動物と同様に人でもベンチジン系色素は分解されることが明らかである。体内で菌によってアゾ結合の離断が起こることを間接的に示した実験もある。すなわち色素を投与する前に抗生物質を与えることで benzidine 産生を抑制できたという結果である¹⁰⁾。

ベンチジン系色素は 1971 年の Colour Index によると 250 種におよぶとされている。現在それらが実際に使用されているか否かは不明であるが、発癌性が完全に否定されるまでは Gregory も述べているように¹⁰⁾その生産や使用は規制されるべきであろう。

短期テストまたは動物実験で陽性の色素

(いずれも人に対する発癌性は現在のところ確認されていない) (Fig. 5)

IARC のモノグラフ別冊 4⁵⁾には、「現段階では、実験動物を用いた研究、もしくは短期テストから得られたデータを人の発癌性リスクに結び付ける客観的な方法はない。このため、人での研究から十分な発癌性の証拠がえられない場合には、疫学的証拠と実験による証拠の両者を考慮して、人に対する発癌性リスクを評価している」と述べられている。このように短期テストはその潜在的発癌性を予測するためのスクリーニングに、あるいは疫学的、実験的データを説明する補足的証拠として使用されているものである。

1) 紙、繊維などの染色に用いる色素(アゾ化合物)

紙や繊維などの染色に利用される色素の多くがアゾ化合物である。Prival らは¹⁴⁾Congo red, Benzo-purpurin 4B, Trypan blue, Direct blue 1 の変異原性を示し、その骨格にそれぞれ benzidine およびラットに癌原性を示す o-tolidine, o-dianisidine があることを指摘している。Venturni ら¹⁵⁾は 23 種の色素を検討し、その中で Red GTL, Brown 5R, Giuba black D が変異原物質であることを示しそれらの構造上の特徴をのべている。Garner ら¹⁶⁾も Sudan 2 と chrysoidine の変異原性がその還元物質である anilin, 1,2,4-triaminobenzene にもとずく

ものであることを示し、構造上少なくとも 2 つの位置にアミノ基またはニトロ基、あるいは両者の存在が変異原性をしめすための必要条件であると考察している。Chung ら¹⁷⁾は Methyl orange を腸内細菌と反応させ、その結果生じた DMPD (N,N-dimethyl-p-phenylenediamine) が変異原物質であることを示している。

染料製造の原料である 2-naphthylamine, benzidine, 4-aminobiphenyl に代わる芳香族アミンとしてベンチジン誘導体が厳しい規制のもとに製造されている一方それらを原料として合成されるアゾ色素の使用は今だにほとんど規制されていないことを Garner ら¹⁶⁾は疑問視している。

2) 細胞、組織の染色などに用いる色素 (vital dyes)

新生児の臍帯切断時にもちいられている triple dye solution は、注意すべきであることを述べたレポートがある¹⁸⁾。この混合色素の中には変異原物質である gentian violet を含み、駆虫剤として使用された triphenylmethane dyes を混じているという。わが国では使用されていない。

Neutral red¹⁹⁾ は外陰部の herpes virus II の感染の治療薬として使用されているが、実験生物学における vital dyes としても methylen blue²⁰⁾ とともに病理検査室などで一般に使用されているものである。しかし実験室で有用なこれらの色素がいずれも変異原物質であることを認識する必要がある。

3) 毛染めに用いられる色素 (hair dyes)

1970年代に入り coal-tar hair dyes が注目をあびるようになった。特に 1975 年 Ames ら²¹⁾が hair dyes の中に変異原性を示すものがあることを発表し、しかもその色素は皮膚を貫くことで問題となった。それ以来疫学的検討がなされているが、現在の段階では膀胱癌、他の部位の癌のいずれとも関係があるとの結論はえられていない²²⁻²⁴⁾。しかし、実験的な研究の結果から²⁵⁾その危険性は十分に考えられ、繰り返し検討することの必要性は一般に認識されている。1982年の IARC のレポート²⁶⁾では 14 種の hair dyes の成分に変異原性を認め、10 種に動物における癌原性を認めている。しかし、その後も NCI などで実験が繰り返された結果 1985 年の IARC Monograph²⁷⁾で動物に癌原性ありとしたのは 4-amino-2-nitrophenol, 2,4-diaminotoluene, 2-nitro-p-phenylenediamine, 2,4-diaminoanisole の 4 種である。

疫学的研究に対する評価をえにくい理由の一つは、人が特殊な物質に暴露されたことと発癌との因果関係を確認するのが非常に困難であることによる。仕事と

して hair dyes に暴露している hair dressers の場合でも様々の異なった hair dyes のみでなく、他の癌原物質と思われるものにも接触している可能性がある。例えばその一つがエーロゾル (vinyl chloride, fluorocarbons などを含む) である。膀胱癌に対するリスクが高いといわれながら明らかな症例の報告はない。30年以上も hair dyes に暴露されている場合でも、その間に色素のタイプも質も変化している。Anthony²⁸⁾ は case control study で膀胱癌症例には4人の hair dresser がいて、そのうち3人は20年以上働いていたこと、対照症例では hair dresser は1人のみで relative risk は 4.1 であると報告しているが、タバコそのほか環境因子の分析がされていないため評価されていない。

4) 口紅に使用される色素

口紅に含まれる原料の安全性はその一部が口から体内に入るため特に重要である。動物を用いた実験データの評価から食品添加物として使用することが許可されたものが用いられているが、この中の DC orange No. 17 は変異原物質であり、アゾ結合の還元で生じる 2,4-dinitroaniline の変異原性もすでに報告されている^{29,30)}。これは、DC orange 17 の合成に用いる原料でもあり、製品の中にも不純物として存在するといわれている²⁹⁾。癌原性は示されていないが、これが口紅の中に存在しては困る。

Green らは口紅の中にこの色素が仮に1%含まれるとすると1日に1~5回これを用いる場合には4~6 mg 従って Orange No. 17 の 15~100 mg が1年間に体内に入ってくることになるかと計算している²⁹⁾。また女性は平均して 0.03 mg lip-stick/kg body weight/day を食べているという報告もある³⁰⁾。このうちのどのくらいが実際に吸収され、どのくらいが代謝を受けるかはわからない。

5) 兵器として使用される薬物の検出に用いられる色素 (detection paper)

わが国ではほとんど問題にならない分野であると思われるが、国防に關与するものとして通常の溶媒、溶剤ではないある種の薬物に接すると色が変化する indicator dyes を含む paper strips がつくられている。この detection paper には6種の色素が用いられているが、そのうち4種が変異原性であった³¹⁾。Orasol navy blue 2RB, Eastman Fast blue B-GLF, ethyl-bis(2,4-dinitrophenyl)acetate, thiodiphenyl-4,4'-diazo-bis-salicylic acid である。この paper を使用する人々が接する色素の量はわずかであるが、製造工場で働く人はこの物質にかなり暴露されることに

なる³¹⁾。

6) 魚釣りの餌の染色に用いる色素

魚釣りは英国では一般的なスポーツで400万の釣り人がいるとされている³²⁾。彼らは魚の餌に染色したうじむし (maggots) を用いるが、その染色に使われるのが rhodamine, auramine であり chrysoidine である³³⁾。rhodamine, auramine は maggots に食べさせて体内から染色するため、表面にフリーの色素がついていることは少なく従って釣り人の手が色素に汚染することも少ない。一方 chrysoidine は maggots にとって毒物であるため使用する直前に全体にまぶして使用する。従ってこの餌は釣り人自身が用意する場合も、すでに染色したものをを用いる場合でも手の汚染は避けられない³³⁾。

Chrysoidine は1875年頃から織物の染料として用いられ、ある国では食品添加物や医薬品として用いられたこともあったらしい³²⁾。1977年に chrysoidine の変異原性が示されたが¹⁶⁾、実際に問題になってきたのは、これを扱っている業者が、客である3人の釣り人が膀胱癌になったことを知ってからであるとされている³²⁾。1984年には26歳、35歳の症例が報告されているが、いずれも仕事上では癌原性物質には暴露されていない、一方は喫煙者、他方は非喫煙者である。両者とも魚釣りが趣味で chrysoidine を5年以上使用している³⁴⁾。さらに2人の兄弟例もある。彼らは24年間週末のほとんどを一日9時間くらい魚釣りで過ごし常に染色した maggots を使用していたため手は色素で染まり、とれるのに数日かかったと記載されている。2人とも自動車工場の仕事をしていて、リスクと考えられているものには接触していない。ただし2人とも heavy smokers であった³⁵⁾。

Chrysoidine R は o-aminoazotoluene と似た構造をしている。これはマウス肝に発癌性を示す。犬では膀胱腫瘍を生じる³³⁾。1984年に釣り人の協会は染色した maggots の使用を禁止している。一部の人は、bismark brown dyes を chrysoidine の代用として用いているという。しかし、これも chrysoidine R と似た構造で同様に変異原性である³³⁾。

結 語

京友禪の職人である1人の患者がきっかけになって、安定した物質として安心して使用されてきたベンチジン系染料が膀胱癌の原因物質であることを報告するまでの研究経過を要約して示した。さらに身近に存在する色素の中で変異原性を示すものをいくつか紹介した。つねに患者に接しているわれわれ臨床医は、環境

における発ガン要因を見いだすチャンスに恵まれた立場にある。職業に限定せず、スポーツを始め趣味や嗜好に関する質問も大切であることは、多くの人が指摘するとうりである。最近では、各種の短期テストの方法が使用され、環境のなかの灰色因子が次々とピックアップされている。その中のどれがどのような形で発癌要因として関与しているかを知るためには常に冷静な臨床医の目が必要であろう。ある著書の冒頭で D. Wallace が “Too many of us in Urology look but don't see” と述べている。一例一例の症例を大切にするという当然のことを真面目に実行することが新たに発癌因子を見いだすことにつながるかもしれない。

文 献

- 1) Rubben H, Lutzeyer W and Wallace DMA: The epidemiology and aetiology of bladder cancer. In: Bladder Cancer. Edited by Zingg EJ and Wallace DMA. pp. 1-21, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1985
- 2) 宮川美栄子, 原田 卓, 吉田 修: ベンチジン系染料 Direct Deep Black EX のダイコクネズミおよびハツカネズミ腸管内還元. 医学と生物学 **86**: 355-360, 1973
- 3) 吉田 修, 宮川美栄子, 岡田裕作, 大城 清, 原田 卓, 町田修三, 加藤篤二: ベンチジン系染料 Direct Deep Black EX の大腸菌および土壌微生物による分解. 医学と生物学 **86**: 361-364, 1973
- 4) Yoshida O and Miyakawa M: Etiology of bladder cancer: “Metabolic” aspects. In: Proceedings of the 3rd international symposium of the princess Takamatsu cancer-research fund. pp. 31-39, University of Tokyo Press, Tokyo, 1973
- 5) 黒木登志夫, 松島泰次郎 監訳: IARC モノグラフ, 化学物質のヒトに対する発ガン性の評価 別冊 4, pp. 14-15, サイエンスフォーラム, 東京, 1985
- 6) 通商産業省産業政策局監修: 合成染料流通の近代化・その問題点と改善の方向. pp. 14, 財団法人流通システム開発センター, 東京, 1983
- 7) 通商産業大臣官房調査統計部編, 昭和62年化学工業統計年報. pp. 77, 財団法人通商産業調査会, 東京, 1988
- 8) 通商産業省産業政策局監修: 合成染料の流通構造・その実態と今後の課題. pp. 175-176, 財団法人流通システム開発センター, 東京, 1981
- 9) 吉田 修, 原田 卓, 宮川美栄子, 加藤篤二: 染色作業従事者の膀胱癌; 京都府を中心とした疫学的調査. 医学のあゆみ **79**: 421-422, 1971
- 10) Gregory AR: The carcinogenic potential of benzidine-based dyes. J Environ Pathol Toxicol **5**: 243-259, 1984
- 11) Tanaka K, Mii T, Marui S, Matsubara I and Igaki H: Mutagenicity of urinary metabolites of benzidine and benzidine-based azo dyes. Int Arch Occup Environ Health **49**: 177-185, 1981
- 12) 宮川美栄子, 吉田 修: ベンチジン系染料経口投与による C3H マウスの肝腫瘍発生. 医学のあゆみ **94**: 631-632, 1975
- 13) Rinde E and Troll W: Metabolic reduction of benzidine azo dyes to benzidine in the rhesus monkey. JNCI **55**: 181-182, 1975
- 14) Prival MJ and Mitchell VD: Analysis of a method for testing azo dyes for mutagenic activity in Salmonella typhimurium in the presence of flavin mononucleotide and hamster liver S9. Mutat Res **97**: 103-116, 1982
- 15) Venturini S and Tamaro M: Mutagenicity of anthraquinone and azo dyes in Ames Salmonella typhimurium test. Mutat Res **68**: 307-312, 1979
- 16) Garner RC and Nutman CA: Testing of some azo dyes and their reduction products for mutagenicity using Salmonella typhimurium TA 1538. Mutat Res **44**: 9-19, 1977
- 17) Chung K, Fulk GE and Andrews AW: The mutagenicity of methylorange and metabolites produced by intestinal anaerobes. Mutat Res **58**: 375-379, 1978
- 18) Bale MS: Management of the umbilicus with crystal violet solution. Can Med Assoc J **124**: 372-373, 1981
- 19) Longnecker DS, Curphey TJ and Daniel DS: Mutagenicity of neutral red. Mutat Res **48**: 109-112, 1977
- 20) Gutter B, Speck WT and Rosenkranz HS: A study of the photoinduced mutagenicity of methylene blue. Mutat Res **44**: 177-182, 1977
- 21) Ames BN, Kammen HO and Yamasaki E: Hair dyes are mutagenic: identification of a variety of mutagenic ingredients. Proc Natl Acad Sci USA **72**: 2423-2427, 1975
- 22) Jain M, Morgan RW and Elinson L: Hair dyes and bladder cancer. Can Med Assoc J **117**: 1131-1133, 1977
- 23) Neutel GI, Nair RC and Last JM: Are hair dyes associated with bladder cancer? Can Med Assoc J **119**: 307-308, 1978
- 24) Stavratsky KM, Clarke EA and Donner A: A case-control study of hair-dye use and cancers of various sites. Br J Cancer **43**: 236-239, 1981
- 25) VanDuuren BL: Carcinogenicity of hair dye components. J Environ Pathol Toxicol **3**: 237-251, 1980

- 26) IARC: Epidemiological evidence relating to the possible carcinogenic effects of hair dyes in hairdressers and users of hair dyes. In: IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. vol 27, pp. 307-318, IARC, Lyon, 1982
- 27) Flamm WG, Kinlen L and Fraser P: Hair dyes; Laboratory evidence, epidemiological evidence and conclusion. In: Interpretation of negative epidemiological evidence for carcinogenicity. Edited by Wald NJ and Doll R. IARC Scientific publication No. 65, pp. 53-68, IARC, Lyon, 1985
- 28) Anthony HM and Thomas GM: Tumors of the urinary bladder; an analysis of the occupations of 1,030 patients in Leeds, England. JNCI 45: 879-895, 1970
- 29) Green MR and Pastewka JV: Mutagenicity of some lipsticks and their dyes. JNCI 64: 665-669, 1980
- 30) Muzzall JM and Cook WL: Mutagenicity test of dyes used in cosmetics with the Salmonella/Mammalian-Microsome Test. Mutat Res 67: 1-8, 1979
- 31) Nestmann ER, Kowbel DJ and Wheat JA: Mutagenicity in *Salmonella* of dyes used by defence personnel for the detection of liquid chemical warfare agents. Carcinogenesis 2: 879-883, 1981
- 32) Searle CE and Teale J: Chrysoidine-dyed bait; a possible carcinogenic hazard to anglers? Lancet Mar 6: 564, 1982
- 33) Sole G and Sorahan T: Coarse fishing and risk of urothelial cancer. Lancet June 29: 1477-1479, 1985
- 34) Massey JA, Feneley RCL and Abrams PH: Maggots dyed with chrysoidine. Br Med J 289: 1451-1452, 1984
- 35) Sole GM: Maggots dyed with chrysoidine; a possible risk to anglers. Br Med J 289: 1043-1044, 1984

(1989年6月23日受付)