

삭카린의 안전성과 각국의 관리 현황

김정원¹ · 백형희*

단국대학교 식품공학과, ¹서울교육대학교 생활과학교육과

Safety of Saccharin and Its Current Status of Regulation in the World

Jeong-Weon Kim¹ and Hyung Hee Baek*

Department of Food Engineering, Dankook University

¹Department of Science and Technology Education for Life, Seoul National University of Education

Abstract Saccharin was reported to cause urinary bladder cancer in male rats when fed at high doses in a two-generation study, which led to a ban on the use of saccharin in Canada. However, no carcinogenic effect has been observed in other animal experiments conducted with mice, hamsters, or monkeys. Furthermore, numerous epidemiological studies have indicated that there was no relationship between saccharin consumption and the risk of bladder cancer in the human population. Sodium saccharin produces urothelial bladder tumors in rats by the formation of a urinary calcium phosphate-containing precipitate, which is not relevant to humans because of critical interspecies difference in urine composition. Consequently, in 1999 IARC (International Agency for Research on Cancer) concluded that saccharin and its salts cannot be classified as to their carcinogenicity in humans. In 2010, the EPA (Environmental Protection Agency) of the United States removed saccharin from its list of hazardous substances. It is expected that the use of saccharin in foods might be expanded because saccharin is currently considered safe.

Keywords: saccharin, sodium saccharin, artificial sweetener, safety

서론

삭카린(saccharin)은 Constantin Fahlberg가 미국 존스홉킨스 대학의 Ira Remsen 실험실에서 toluenesulfonamide의 산화기작을 밝히는 실험을 하다가 우연히 발견한 최초의 인공감미료이다. 감미도는 설탕의 300배이고 에너지를 내지 않기 때문에 열량은 0이다. 삭카린은 1907년부터 산업화되어 사용되다가 1970년 미국 FDA 승인을 얻게 되었다(1). FDA 승인 이후에도 삭카린의 섭취가 방광암을 유발할 수도 있다는 동물실험 결과가 발표되어 안전성 논란이 계속 되어온 인공감미료이다(2-8).

삭카린은 EU에서 E-번호가 E954인 식품첨가물로 삭카린, 삭카린나트륨, 삭카린칼륨 및 삭카린칼슘을 모두 포함한다. 삭카린은 천연으로는 존재하지 않고 화학적으로 합성하여 제조한다. 삭카린은 감미도가 높지만 쓴맛이 후미로 남는 단점을 가지고 있다. 삭카린은 값이 싸고, 내열성이 있는 아주 안정한 화학물질로 다 이어트식품에 많이 사용되고 있다. 삭카린의 생리적 작용은 화학적 형태에 따라 차이가 있다.

1970년 Bryan 등(9)은 삭카린나트륨을 콜레스테롤 pellet에 넣어 생쥐의 방광에 외과적으로 이식하면 방광에 종양 발생이 증

가한다고 보고하였다. 나중에 종양발생의 원인이 삭카린나트륨 자체라기 보다는 pellet에 의한 것이 밝혀졌지만 삭카린나트륨의 안전성에 대한 관심을 불러왔다. 1974년에는 동물실험에서 삭카린나트륨이 방광암을 유발한다는 연구결과가 발표되었다(10). 그 이후 캐나다 및 미국에서는 안전성을 이유로 삭카린의 사용을 금지하였다.

삭카린의 발암성에 대해서는 많은 연구가 수행되어, 1999년 국제암연구기관(International Agency for Research on Cancer, IARC)은 삭카린을 재평가하여 발암물질목록에서 삭제하였고, 2000년 미국 국립독성학프로그램(National Toxicology Program, NTP)도 삭카린을 발암물질목록(Report on Carcinogens, ROC)에서 삭제하였다. 2010년에는 삭카린과 그 염류가 미국 환경보호청(Environmental Protection Agency, EPA)의 유해물질 목록에서 삭제되어, 현재는 삭카린이 인간에게 암을 일으키지 않는다는 사실이 인정되고 있다(4).

삭카린의 안전성 논쟁이 종료된 시점에서 삭카린의 안전성을 재조명하고, 국내의 삭카린의 관리현황에 대해서 정리할 필요성이 있다. 따라서 본 총설에서는 삭카린의 안전성 및 삭카린에 대한 주요 국가의 기준 규격 현황에 대해서 알아보고자 한다. 국내 식품첨가물공전에는 삭카린나트륨만이 지정되어 있으나 외국의 경우에는 삭카린과 그 염류(나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘)가 사용되고 있고 삭카린이란 용어가 일반적으로 통용되고 있으므로 본 총설에서는 일반적으로는 삭카린이라는 용어를 사용하고 특정 삭카린염을 나타낼 때는 그 염류의 이름을 사용하도록 하였다.

삭카린의 역사

삭카린은 가장 오래된 저열량 감미료로 1879년 발견되었다. 20

*Corresponding author: Hyung Hee Baek, Department of Food Engineering, Dankook University, Cheonan, Chungnam 330-714, Korea
Tel: 82-41-550-3565
Fax: 82-41-550-3566
E-mail: baek@dankook.ac.kr
Received September 29, 2011; revised October 31, 2011; accepted October 31, 2011

세기 초반에 삭카린은 당뇨병을 가진 사람들에게 설탕대용물로 인기가 있었다. 또한 세계대전 중에는 유럽에서 엄격하게 배급되는 설탕의 대용물로 널리 사용되었다. 1969년에는 사이클라메이트(cyclamate)가 발암성을 이유로 사용이 금지되었고 1981년부터 아스파탐의 사용이 시작되었으므로 삭카린은 1970년과 1981년 사이 미국에서 허용된 유일한 저열량 감미료였다. 삭카린은 때때로 쓴맛 때문에 일부 식품에서는 적용하는데 한계가 있지만 가장 쓴 저열량 감미료이기 때문에 오늘날도 여전히 널리 사용되고 있다.

1890년 프랑스에서는 삭카린을 건강에 유해하다고 규정하고 제조 및 수입을 금지하였다. 8년 후엔 독일 정부도 삭카린의 사용을 제한하고 식품과 음료수에 사용을 금지하였다. 스페인, 포르투갈 및 헝가리 등도 비슷한 조치를 취하였다. 1902년 독일은 당뇨병환자용 식품을 제외한 모든 식품과 음료수에 삭카린의 사용을 금지하였다. 미국에서는 Dr. Harvey W. Wiley가 삭카린의 사용을 금지하고자 하는 노력에도 불구하고 채소통조림과 음료수에 설탕대용으로 삭카린을 사용하였다. 1911년 루스벨트대통령은 삭카린이 영양과 건강에 미치는 영향을 검토하도록 지시했고 전문가 위원회는 삭카린을 일반식품에 사용하는 것은 위험이라고 결론 내렸다. 하지만 당뇨병환자에게는 의사의 지시에 따라 사용하는 것은 인정하였다. 따라서 1912년 미국에서는 씹는 담배에서는 삭카린의 사용을 허용하였지만 식품과 음료수에는 금지하였다. 세계 1차, 2차 대전 중에 유럽과 북미지역에서 설탕이 부족하게 되자 삭카린 금지안이 일시적으로 해제되기도 하였다(8).

미국에서 삭카린에 대한 규제는 의회가 식품첨가물 수정안을 통과시킨 1958년에 시작되었다. 이 수정안에 의하면 식품첨가물을 판매하려면 판매하기 전에 안전성 검사를 꼭 해야만 했고 GRAS(Generally Recognized As Safe) 물질의 경우엔 면제를 하였는데 삭카린은 GRAS로 분류되었다(5).

1972년 쥐에 삭카린을 고농도로 투여한 실험에서 방광암과의 연관성이 밝혀져 미국 FDA는 삭카린을 GRAS목록에서 삭제하였다. 1977년엔 미국 FDA는 삭카린의 사용을 금지한다고 발표하였다. 하지만 그 당시엔 삭카린이 유일한 저열량 감미료였으므로 대중들은 크게 반발하였고 미의회는 제안된 금지안을 유예하는 법안을 통과시켰다(saccharin moratorium). 대신 삭카린의 안전성에 의문이 제기되었기 때문에 삭카린을 함유하는 식품과 음료의 포장에는 경고 표시를 하도록 하였다. 그 이후에도 의회는 유예를 계속 연장하였으며 삭카린은 미국 시장에서 사라진 적이 없었다(5).

많은 실험결과 삭카린은 수컷 쥐에서만 방광암을 유발하는 것으로 알려졌다. 그리고 종양도 아주 고농도(25,000 ppm 이상)로 평생 투여했을 경우에만 발생하는 것이었다. 고농도만 삭카린이 첨가된 식품이나 음료를 매일 수백 번씩 일생동안 섭취하는 것에 해당되는 양이다.

삭카린이 방광암을 유발하는 기작은 쥐의 배설계에 특이적인 것이다. 쥐에 고농도로 삭카린이 투여되면 높은 pH와 고농도의 단백질 존재 하에 소변에서 인산칼슘 침전물이 형성된다. 이 침전물이 방광조직을 손상시켜서 세포증식으로 이어져 암의 위험성을 증가시키는 것이다(11-13). 이러한 기작도 삭카린나트륨에만 특이적인 것이었다. 다른 나트륨염(sodium ascorbate, sodium chloride 등)도 같은 기작으로 쥐의 방광에서 종양을 생성할 수 있다고 보고되었다(14,15). 쥐 방광에서 나트륨염에 의해 종양이 유도되는 요인은 인간에게는 일어나지 않는다. 쥐와 인간 두 종간에는 방광의 생리와 소변의 화학에 차이가 있기 때문이다. 설치류는 소변의 삼투압농도(osmolality)가 높아서 방광 상피조직을 손

상시키는 결정의 침전을 증가시킨다(16).

방광암 환자와 일반인을 비교하여 삭카린 섭취에 차이가 있는지를 조사하여 삭카린과 방광암과의 연관성을 알아보는 case-control 역학조사가 수행되었다(17-23). 많은 case-control 역학조사에서 삭카린 섭취가 방광암 발생과는 관련성이 없다는 것이 밝혀졌다. 당뇨병 환자들을 대상으로 실시한 연구에서도 당뇨병 환자군에서 방광암 발생이 증가하지 않았다(18).

1980년 IARC는 처음으로 삭카린의 안전성을 평가하여 삭카린이 수컷 쥐의 요로에 종양을 발생시킬만한 충분한 증거가 있다고 결론짓고 발암물질 group 2B(동물실험 결과 발암성이 있다는 증거가 충분하나 인간에게 발암성이 있다는 증거는 불충분함)로 분류하였다(24,25). 1999년 IARC는 삭카린을 재평가하여 발암물질목록에서 제거하고 group 3(인간에게 발암성 없음)으로 내렸다. 미국 NTP는 1981년 발간된 2차 ROC에서 동물실험결과 방광암 발생이 증가하였다는 과학적 사실을 기초로 삭카린을 발암물질 가능성이 있다고 목록에 올려놓았다가 2000년 9차 ROC에서 삭카린을 목록에서 삭제하였다. 1991년 미국 FDA는 삭카린 금지 법안을 연장하는 것을 철회하였고, 2000년 삭카린이 NTP 발암물질 목록에서 삭제된 직후 미국 의회는 삭카린 사용 식품에 경고 표시를 삭제하는 법안을 통과시켰다. 2010년에는 삭카린과 그 염류가 미국 EPA의 유해물질 목록에서 삭제되어 삭카린은 이제 더 이상 발암물질로 간주되지 않게 되었다.

삭카린의 특성 및 제조 방법

삭카린의 구조는 Fig. 1과 같으며, 화학적 특성은 Table 1에 나타내었다. 염 형태가 아닌 삭카린은 산성을 띠며 pK_a 가 2이다. N에 붙어 있는 H가 해리되어 삭카린 음이온을 생성하며 나트륨이온과 이온결합을 형성하면 삭카린나트륨이 생성된다. 생물학적으로 삭카린은 인체에 흡수되지 않으므로 대사되지 않으며, 변환되지 않고 신장을 통해 배설된다. 삭카린은 대사되지 않으므로 FDA는 안전한 물질로 간주한다. 삭카린은 물에는 잘 안 녹지만(2 g/L at 20°C), 삭카린의 염인 삭카린나트륨은 물에 잘 녹는다(1 kg/L at 20°C)(26).

삭카린을 합성하는 방법에는 Remsen-Fahlberg법과 Maumee법이 있다(Fig. 2와 3). 우리나라에서는 주로 Remsen-Fahlberg법에 의해 생산되며, 미국이나 캐나다에서는 후자를 많이 사용된다. Remsen-Fahlberg법은 톨루엔을 원료로 삭카린을 합성한다(Fig. 2). 즉, 톨루엔과 염화설포산(chlorosulfonic acid, HSO_3Cl)의 반응에 의해 *o*-toluenesulfonyl chloride와 *p*-toluenesulfonyl chloride가 생성되는데, *o*-toluenesulfonyl chloride에 암모니아를 반응시키면 *o*-toluenesulfonamide(OTS)가 생성되며 OTS의 메틸기가 카복실기로 산화되고 가열에 의하여 cyclic imide를 형성하면 삭카린이 생성된다. 여기에 NaOH를 반응시키면 삭카린나트륨이 만들어진다. 이 방법은 OTS가 불순물로 남을 수 있다.

Maumee법은 무수프탈산(phthalic anhydride)을 원료로 삭카린을 합성하는 방법인데(Fig. 3), 무수프탈산에 암모니아를 반응시키면 phthalimide가 생성되며 Hoffaman 분해에 의해 anthranilic acid를

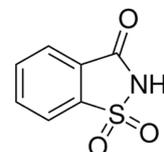


Fig. 1. Structure of saccharin.

Table 1. Chemical and physical properties of saccharin and its salts

	Properties
Molecular weight	183.19 for acid saccharin 241.19 for sodium saccharin 239.77 for potassium saccharin 467.48 for calcium saccharin
Melting point	228°C for acid saccharin >300°C for sodium, potassium, and calcium salts
Density (d ₄ ²⁵)	0.828 for acid saccharin
Solubility (acid saccharin)	2g/L at 20°C in water soluble in ethanol and acetone
Acid ionization constant (pK _a)	2
Stability (saccharin solutions buffered at pHs ranging from 3.3 to 8.0)	Unchanged after heating for 1 h at 150°C

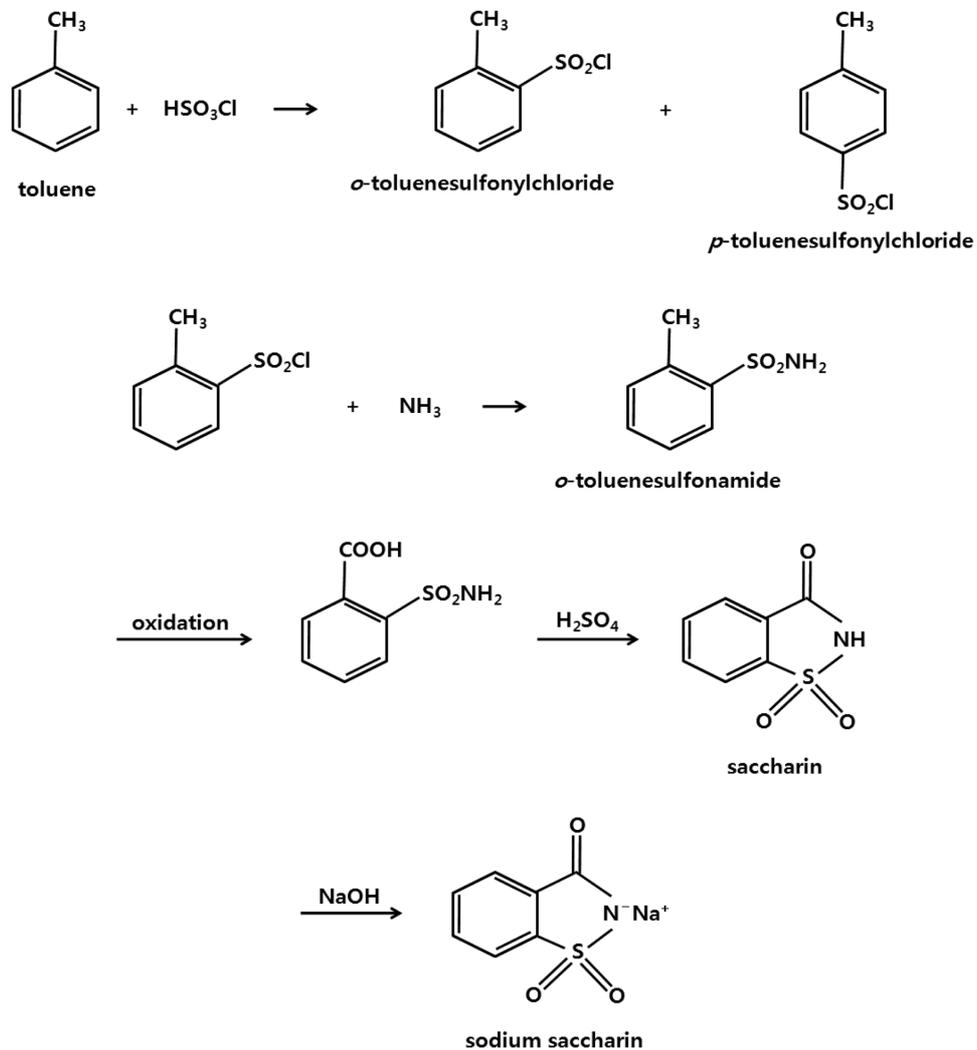


Fig. 2. Remsen and Fahlberg method.

생성한다. 여기서 diazo염, disulfide염과 disulfide ester를 거쳐 삭카린이 합성된다. OTS는 Maumee법에 의하면 생성되지 않는다. 포도에 천연으로 존재하는 methyl anthranilate를 이용하여 합성할 수도 있다(26).

삭카린의 안전성 연구

동물실험

삭카린은 발암성과 관련하여 가장 많이 연구된 화학물질 중 하

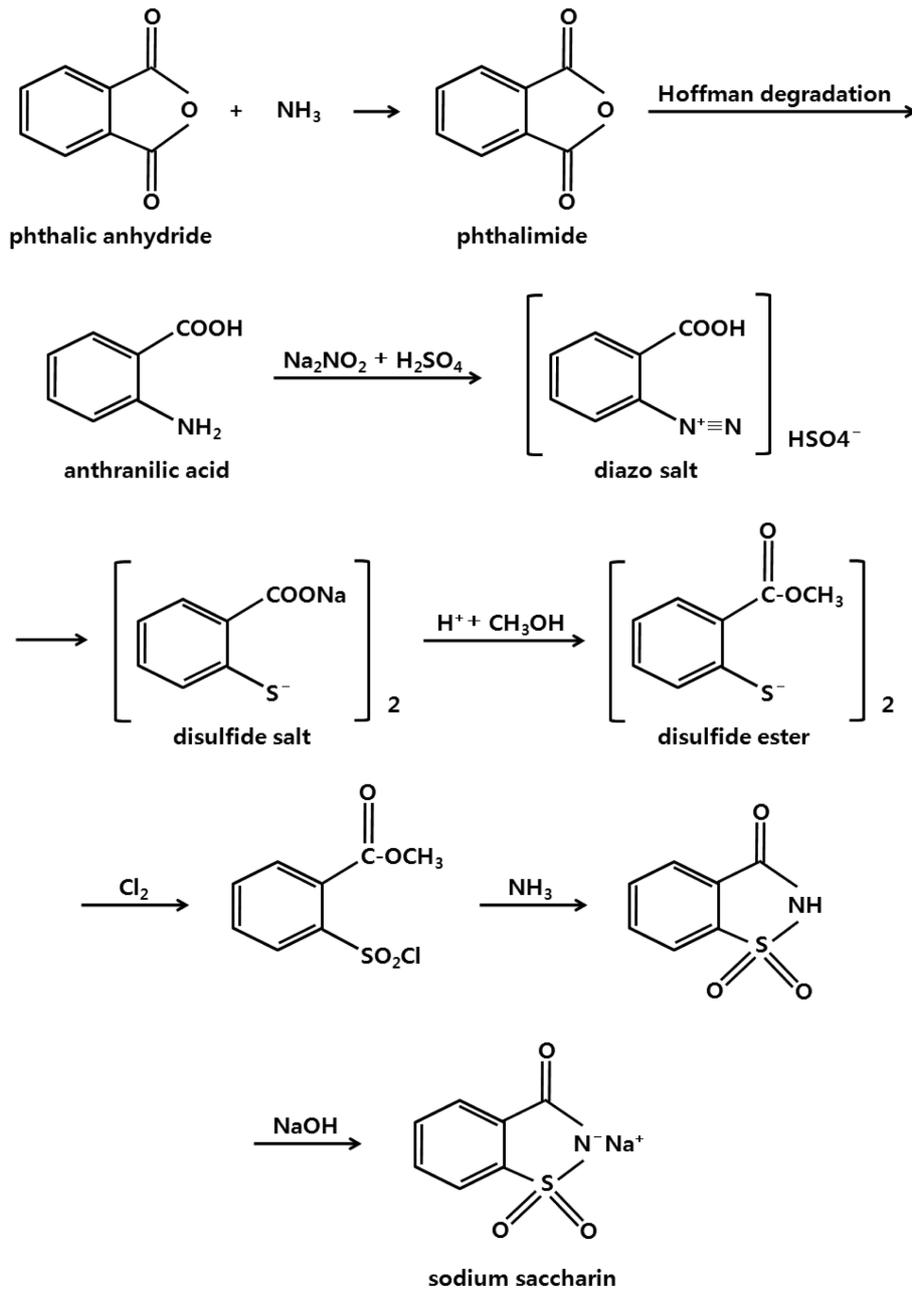


Fig. 3. Maumee method.

나이다. 삭카린과 관련하여 쥐를 이용한 동물실험은 50개 이상의 연구가 보고되고 있다(2). 삭카린이 방광암을 유발하는지 여부를 쥐(27-31), 생쥐(32,33), 햄스터(34) 및 원숭이(35-37)에서 일세대(one-generation) 실험으로 평가한 많은 논문들이 보고되었다. 투여된 식이에는 보통 5%의 삭카린이 포함되어 있었다. 수행된 모든 일세대 실험에서는 삭카린 섭취와 방광암 발생과는 연관성이 없었다. 예외적으로 Fukushima 등(29)의 연구에서 삭카린 섭취에 의해 방광암이 증가 되었다는 결과가 나왔는데, 나중에 그 이유로 이 실험에 사용된 쥐가 방광 기생충인 *Trichosomoides crassicauda*에 자주 감염되기 쉬운 종이기 때문임이 밝혀졌다(7). 기생충에 감염된 방광은 세포분화를 잘 일으키게 된다. 삭카린이 방광에 반응하는 정도는 쥐에 있어서 strain 및 종간에 차이가 있는 것으로 알려져 있다(29).

삭카린은 이세대 실험(two-generation bioassay)으로 평가된 최초의 화학물질 중 하나이다. 이세대 실험은 F_0 에서 교배하기 전부터 수컷과 암컷에 삭카린을 투여하며 임신기간과 수유기간 동안에도 계속 어미 쥐에게 투여하고 젖을 땀 후에 F_1 세대에 2년 동안 투여를 계속하는 방식이다. 이세대 실험에서 F_1 은 태내에서부터 삭카린에 노출되게 되는 것이다.

Tisdell 등(10)은 Sprague-Dawley 쥐를 가지고 이세대 실험을 최초로 수행하였다. F_0 세대에서 0, 0.05, 0.5 및 5%의 삭카린나트륨(Remsen-Fahlberg법으로 제조) 함유 식이를 교배 14주 전에 투여하였고, 임신 및 수유 기간 동안에도 계속해서 투여하였다. F_1 에서 암컷, 수컷 각각 20마리를 가지고 100주 동안 삭카린나트륨을 투여한 후 F_1 의 중앙형성을 평가하였다. 5%의 삭카린나트륨 함유 식이를 투여한 7마리의 수컷 쥐에서 방광암이 발생하였

다. Wisconsin Alumni Research Foundation 연구에서는 암컷이나 용량을 낮게 투여한 실험군의 수컷 쥐에서는 방광암이 발생하지 않았다. 미국 FDA는 이 연구를 검토한 후에 삭카린을 GRAS 목록에서 삭제하였다(8). 이 후의 동물실험에서도 삭카린 섭취에 의해 방광암 발생이 증가했다는 연구결과가 확인되었다(38-41).

Taylor 등(38)은 Charles River CD 쥐 F₀세대에 0, 0.01, 0.1, 1.0, 5.0 및 7.5%의 삭카린나트륨(0, 5, 50, 500, 2,500 및 3,750 mg/kg body weight/day)을 함유한 식이를 교배 전, 임신기간 및 수유기간까지 투여하고, F₁세대에서 암컷과 수컷을 각각 48마리씩 가지고 이세대 실험을 수행하였다. 그 결과 7.5%의 삭카린나트륨 투여군 F₁ 수컷 쥐에서 방광암 발생이 크게 증가하였다(FDA 연구).

하지만 이 두 연구에서 실험과정 상 문제점이 발견되었다. 즉, OTS의 오염가능성을 포함한 삭카린나트륨의 순도가 문제가 되었다. 따라서 삭카린나트륨 투여 시 방광암이 발생하는 원인이 삭카린나트륨 제조과정에서 생성되는 불순물인 OTS에 의한 것인지 여부를 확인하기 위하여 Arnold 등(39)은 삭카린나트륨과 OTS를 가지고 이세대 실험을 하였다. Sprague-Dawley 쥐에 2.5, 25 및 250 mg/kg body weight/day의 양으로 OTS를 투여하였다. 다른 실험군에는 5%의 삭카린나트륨을 함유한 식이를 투여하였다. 이 실험에서는 Wisconsin Alumni Research Foundation 연구와 FDA 연구와는 다르게 F₀와 F₁ 모두에 일생동안 삭카린나트륨 함유 식이를 투여하였다. 5%의 삭카린나트륨 투여군에서 F₀와 F₁ 모두에서 수컷 쥐에서 방광암 발생이 크게 증가하였으나, OTS 투여군에서는 방광암이 발견되지 않았다(39)(Canadian Health Protection Branch 연구). Canada에서 수행된 실험을 바탕으로 방광암은 삭카린나트륨에 기인하는 것이며 OTS나 실험과정 상의 문제가 아니라고 결론이 내려졌다. 이 결과를 근거로 캐나나는 식품에 삭카린나트륨의 사용을 금지하였다. 미국도 비슷한 금지안을 내놓았다.

Schoenig 등(40)은 2,500마리의 F₁세대를 가지고 실험을 수행하였는데 1.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.25 및 7.5%의 삭카린나트륨을 함유하는 식이를 투여하는 실험을 하였고 이 연구는 Squire(41)에 의해 완성되었다. 이 실험에서는 용량-반응 관계가 결정되었고 태내 투여 효과와 임신 후에 투여되는 효과가 비교되었다. 4.0% 이상의 삭카린나트륨 투여군에서 방광암 발생률이 유의성 있게 증가하였다. 3.0% 삭카린나트륨 투여군에서는 통계적으로 유의적이진 않았지만 방광암 발생률이 증가하였다. 1.0% 삭카린나트륨 투여군에서는 방광암이 발생하지 않았다. 게다가 출생시점에서 투여한 결과는 임신 전에 투여한 것과 같은 결과를 보여 주었다. 이러한 것은 고용량 투여에 의한 현상임을 나타내는 것이다.

1970년대에 이세대 실험이 수행되고 있는 중에 삭카린나트륨이 소위 종양 promotor인지를 알아보는 실험이 수행되었다. 이 실험은 쥐에게 방광암을 유발하는 강력한 발암물질로 처리한 다음에 삭카린나트륨을 투여하는 것이다. 이러한 상황에서 고용량의 삭카린나트륨에서 방광암 발생이 높았다. 발암물질과 같이 투여한 장기(2년) 실험에서도 같은 결과가 나왔으나 삭카린나트륨만 투여한 집단에서는 방광종양이 검출되지 않았다. 따라서 1970년대 말까지 삭카린나트륨이 식이에 5%의 농도에서 쥐 특히 수컷 쥐에서 방광암 발생을 증가시킨다는 충분한 증거가 있었다.

인간이나 다른 동물에서는 삭카린나트륨이 종양을 발생시킨다는 사실은 밝혀진 적이 없다. Takayama 등(37)은 20마리의 원숭이에게 삭카린나트륨(25 mg/kg, 주 5일)을 24년간 투여하는 실험을 하였는데 방광암이 발생하지 않았다. 이 때 대조군으로 16마리의 원숭이를 사용하였다.

Hasegawa와 Cohen(42)은 삭카린의 염형태에 따라 쥐의 방광에서 세포증식에 차이가 있음을 밝혔다. 삭카린나트륨이 세포증식

에 가장 크게 영향을 주고, 삭카린칼륨과 삭카린칼슘의 순으로 세포증식이 증가하였다. 삭카린 산은 방광상피에 아무런 영향을 주지 않았다.

역학조사

삭카린과 방광암발생의 상관관계를 밝히기 위해 많은 역학조사가 실시되었으나(17-23), 삭카린 섭취가 방광암 발생률을 높인다는 아무런 증거가 없음이 밝혀졌다. 1950년부터 1967년까지 미국에서 방광암 발병률을 조사해 보니 이 기간 동안 삭카린의 사용 증가와 방광암 발생 증가와는 아무런 상관관계가 없었다(20). 삭카린의 소비가 급증한 제 2차 세계대전 동안 영국과 웨일즈 지방에서 방광암 사망률을 출생 연도가 동일한 집단을 추적하여 코호트 분석을 해보니 방광암 발생과 삭카린 소비와는 연관성이 없었다(17). 당뇨병 환자가 비 당뇨병 환자보다 삭카린을 많이 섭취하므로 당뇨병 환자 집단에서 방광암 사망률을 조사하였다. 당뇨병환자집단의 방광암 사망률은 일반 인구집단에서 예측되는 사망률과 같았다. 따라서 삭카린 섭취가 인간에게 방광암을 유발한다는 증거는 없다고 보고하였다(18,19).

쥐를 이용한 동물실험에서는 태아 상태일 때 어미 쥐의 삭카린 섭취가 증가하면 태어난 F₁의 방광암 발생이 더 증가한다고 알려져 있다. 인간의 경우에도 어머니의 삭카린 섭취가 자식들의 방광암 발생 빈도에 미치는 영향에 대해 덴마크에서 역학조사를 실시하였다. 즉, 삭카린 섭취가 크게 증가한 1941-1945년에 태어난 아이들의 초반 30-35년 동안 방광암 위험을 알아본 결과 위험이 증가한다는 아무런 증거가 없었다(43).

캐나다, 영국 및 일본 등지에서 행한 역학조사에서도 방광암 발생과 삭카린 섭취와의 연관성이 보고된 바 없다.

Case-control 연구를 통하여 삭카린 섭취와 방광암 발생과의 상관관계를 밝히고자 많은 연구가 수행되었다. 일반 인구집단을 대상으로 한 연구에서 삭카린 섭취와 방광암 발생의 상관관계가 확인되지 않았다. 더군다나 흡연자와 비흡연자 사이에 상관관계가 다르게 나타났다. 용량-반응관계도 일관된 경향을 보이지 않았다.

유전독성(Genotoxicity) 연구

삭카린의 유전독성에 관한 많은 보고가 있는데 대부분은 유전독성이 음성을 나타냈지만 양성인 연구결과도 있다(44). 유전독성이 양성이라는 연구결과도 점 돌연변이(point mutation)를 유발하기 보다는 염색체 이상을 일으킨다는 것이다. 이렇게 유전독성이 양성이라는 결과도 삭카린나트륨을 고농도로 사용한 경우이고 이 경우엔 고농도의 나트륨이온 농도나 삼투압 농도가 이러한 결과에 책임이 있다는 증거도 있다.

유전독성을 알아보는 가장 직접적인 방법은 화학물질과 DNA가 결합능이 있는지를 알아보는 것이다. 대부분의 유전독성 발암물질은 DNA와 공유결합을 하거나 삽입(intercalation)되고 이러한 손상이 돌연변이를 일으킨다.

삭카린이 DNA와 상호작용을 하는지를 알아보는 연구에서 Lutz와 Schlatter(45)는 쥐를 이용한 실험에서 삭카린나트륨은 방광에 있는 DNA와 결합하지 않는다고 하였다. Miyata 등(46)은 삭카린나트륨이 쥐 방광상피세포에 있는 DNA를 손상시키지 않는다고 보고하였다. 이와는 다르게 Sina 등(44)은 삭카린이 DNA와 상호작용을 한다고 보고하였다.

삭카린의 변이원성시험(mutagenicity test)이 수행되었으며, 대부분의 결과는 음성을 나타내었다(47-49). 몇몇 연구에서 결과가 양성인 경우들이 있었으나 이는 삭카린나트륨에 들어 있는 불순물에 기인한 것으로 밝혀졌다.

Kristoffersson(50)은 중국 햄스터 배아 폐세포를 가지고 삭카린 나트륨의 세포유전학시험(cytogenetic test)을 하였는데 대조구에 비해 염색체 이상이 증가함을 관찰하였다. Chang과 Stacey(51)는 삭카린나트륨을 인간 림프구 배양 세포에 첨가했을 때 대조구에 비해 유의적으로 차이가 있는 염색체 이상을 관찰하였다. 이외에도 삭카린나트륨이 염색체 이상에 양성반응을 나타내는 연구결과가 있다(52,53).

삭카린 섭취에 의한 소변의 조성변화에 대한 연구가 있었다(54-57). 고농도의 삭카린섭취군에서 소변의 양이 증가했고 삼투압 농도는 낮아졌으며, 나트륨 증가, 칼륨 감소, 아연 감소, 방광 무게 증가와 같은 변화가 있었다. 소변의 pH는 삭카린섭취군에서 증가하였다(55).

Cohen 등(58)은 삭카린섭취군 수컷 쥐의 소변에 silicate함유 침전물과 결정이 형성됨을 확인하고, 적당한 조건에서 삭카린이 단백질(α_{2u} -globulin)과 결합함으로써 silicate함유 침전물과 결정을 형성한다고 제시하였다. 이러한 물질이 방광상피세포에 세포독성을 나타낸다고 하였다. 삭카린-단백질 complex는 pH가 6.5 이상인 조건에서 silicate와 침전물을 형성한다고 하는데, 이러한 조건은 고농도의 삭카린나트륨 투여에 의해 유도된다고 하였다. 단백질(α_{2u} -globulin) 분비가 차이가 있는 쥐 품종을 이용한 실험에서 세포증식이 크게 증가함을 알 수 있었다. 즉 이 단백질이 침전물 형성에 중요한 역할을 한다고 하였다(59).

동물실험에서 삭카린의 발암촉진인자로서의 역할에 관한 연구

화학물질에 의한 발암의 메카니즘은 두 단계로 나누어진다고 알려져 있다. 제1단계는 개시단계(initiation)로 이를 일으키는 인자를 개시인자(initiator)라 부르며, 제2단계를 촉진단계(promotion)라 하는데 이를 일으키는 인자를 촉진인자(promotor)라고 부른다. 개시단계는 비가역적 과정으로 이 과정이 일어나지 않으면 촉진인자가 작용하지 못한다. 촉진인자의 작용은 가역적인 것으로 일정 기간 동안 일정 빈도 이상 작용해야만 효과가 나타난다(60).

삭카린이 발암 촉진인자로 작용하는지를 알아보기 위해 발암 개시인자와 함께 투여하는 실험이 수행되었다(32,61-79).

1) Benzo[a]pyrene

Roe 등(32)은 50마리의 암컷 Swiss 생쥐에 발암물질로 50 μ g의 benzo[a]pyrene을 투여하고 7일 후부터 5% 삭카린 함유 식이를 72주 동안 투여하였다. 100마리의 대조군 생쥐에는 benzo[a]pyrene을 투여 후 삭카린이 없는 식이를 급여하였다. 삭카린 투여군의 생존률은 대조군과 차이가 없었다. Benzo[a]pyrene을 투여한 생쥐는 60마리 중 20마리에서 위편평상피 유두종이 발생하였으나, 삭카린 함유 식이를 투여한 생쥐는 32마리 중 10마리에서 유두종이 발생하여 삭카린이 유두종 발생을 증가시키지 않았다. 그들은 삭카린이 발암물질도 아니고 종양형성도 촉진하지도 않는다고 결론내렸다.

2) 2-Acetylaminofluorene(2-AAF)

Frederick 등(61)은 암컷 생쥐에 200 ppm의 2-AAF를 90일간 투여하고, 2주 후부터 0, 0.1, 0.5, 1.0 및 5.0% 삭카린나트륨 함유 식이를 132주 동안 투여하였다. 이 실험에서 삭카린나트륨이 방광암 발생을 증가시키지 않음이 관찰되었다. Ershoff와 Bajwa(62)는 2-AAF와 5% 삭카린나트륨 함유 식이를 40주 동안 암컷 Horton Sprague-Dawley 쥐에 투여한 후 종양형성을 관찰하였다. 2-AAF만 투여한 쥐는 12마리 중 11마리에서 종양이 형성되었으나, 2-AAF와 5%의 삭카린나트륨 함유 식이를 함께 투여한 쥐는

12마리 중 6마리에서 종양이 관찰되었다. 즉, 삭카린나트륨은 발암물질 2-AAF에 의해 유도된 암의 촉진인자로 작용하지 않았다.

3) N-Methyl-N-nitrosourea(MNU)

MNU에 의해 유발된 암에 삭카린이 발암촉진인자로 작용하는지에 대한 연구에서는 상충되는 결과를 보여주었다. 삭카린나트륨이 발암보조물질(co-carcinogen)로 작용하는지를 알아보기 위해 쥐에 발암원 MNU를 투여하는 동물실험을 실시하였다(63-66). 먼저 2 mg의 MNU를 쥐의 방광에 서서히 주입하였다. MNU투여 6주 전부터는 삭카린나트륨(2 또는 4 g/kg body weight/day)을 식수에 넣어 투여하였고 실험은 2년간 지속하였다. 대조군으로 MNU를 단독으로 투여하거나 삭카린나트륨을 단독으로 투여하였다. 삭카린나트륨을 단독으로 2 g/kg body weight/day 투여한 군이나 MNU를 단독으로 투여한 군에서는 수컷, 암컷 모두 종양발생이 없었다. 삭카린나트륨을 단독으로 4 g/kg body weight/day 투여한 군에서는 138마리 중 3마리에서 방광에 종양이 발생하였다. MNU 투여 후 2 g/kg body weight/day의 삭카린나트륨을 투여한 암컷은 49마리 중 23마리(47%)에서 방광종양이 나타났다. MNU 투여 후 4 g/kg body weight/day의 삭카린나트륨을 투여한 군에서는 47마리 중 27마리(57%)에서 방광종양이 나타났다.

하지만 Mohr 등(67)이 행한 제실험에서는 MNU를 투여한 군에서는 39%의 방광암이, 17%는 요관종양이, 28%가 신우종양이 발생하고 MNU와 삭카린나트륨을 함께 투여한 군에서는 각각 39, 11 및 43%의 쥐에서 종양이 발생하여 삭카린나트륨이 발암보조물질로 작용하지 않았다. 이 실험에서 MNU만을 투여한 군에서 방광암 발생률이 Hicks 등에 의한 실험에서 보다 높았는데 이는 MNU가 시간이 경과함에 따라 분해되기 때문에 실험결과가 차이를 보인 것이다.

Hooson 등(70)은 삭카린나트륨의 발암촉진작용이 삭카린나트륨에 들어있는 불순물인 OTS에 의한 것인지를 조사하였는데, 삭카린나트륨에 의한 쥐에서의 방광암 촉진작용은 OTS에 의한 것이 아니라고 결론지었다.

West 등(68,69)은 MNU에 의해 유발된 암에 대하여 삭카린이 발암보조물질로 작용하지 않았다고 보고하였다.

Whysner와 Williams(7)는 상충되는 실험결과와 MNU의 불안정성 때문에 삭카린나트륨이 MNU에 의해 발암이 유도된 암컷 쥐에서 발암촉진인자로 작용하지 않는다고 하였다.

4) N-Butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine(BBN)

Nakanishi 등(71)은 두 가지 실험을 수행하였는데 첫 번째 실험에서 BBN을 0.01% 농도로 식수에 첨가하여 쥐에 4주간 투여한 후 식이에 5.0%농도로 삭카린나트륨을 첨가하여 32주 동안 투여하였고, 두 번째 실험에서는 BBN 식수와 삭카린나트륨을 동시에 40주 동안 투여하였다. 대조군은 삭카린나트륨 또는 BBN만 투여하였다. BBN 투여 후 삭카린나트륨을 투여한 군은 BBN만 투여한 대조군에 비해 세포증식이 증가하였으며, 삭카린나트륨과 BBN을 동시에 투여한 군은 대조군에 비해서 세포증식과 유두종이 유의적으로 증가하였다. 이 실험에서 삭카린나트륨 투여군에서는 식수 소비가 50% 증가하였는데 이것 때문에 삭카린나트륨 투여군이 BBN을 더 많이 섭취하게 되었고 이것이 종양 발생 증가와 연관이 있을 것으로 생각되었다(26).

Nakanishi 등(72)은 BBN을 처리한 쥐에서 삭카린나트륨에 의한 세포증식 증가의 용량-반응 관계를 알아보는 실험을 수행하였는데 삭카린나트륨에 의한 세포증식은 용량-반응관계를 보여주었으나 방광 유두종의 발생은 용량-반응관계를 보여주지 않았다고

하였다.

Fukushima 등(73)은 BBN에 의해 유도된 종양이 삭카린나트륨 뿐 아니라 sodium ascorbate에 의해서도 증가되며 L-ascorbic acid에 의해서는 억제됨이 관찰되었다고 보고하였는데 이러한 현상은 종양증가가 소변의 pH와 관련이 있음을 말해주는 것이라 하였다.

5) N-[4-(5-Nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]formamide(FANFT)

Cohen 등(74)은 FANFT를 발암물질로 투여한 후 삭카린나트륨의 발암촉진효과를 연구하였다. 쥐에게 0.2%의 FANFT를 6주 동안 공급한 후 한 실험군에는 5%의 삭카린나트륨이 함유된 식이를 즉시 투여하고, 다른 실험군에는 6주 동안 FANFT를 투여한 후 6주 후에 삭카린나트륨을 함유한 식이를 투여하였다. FANFT를 투여하지 않은 대조군과 삭카린나트륨만 투여한 대조군에서는 방광암이 발생하지 않았다. FANFT만 투여한 대조군은 20마리 중 4마리에서 암이 20마리 중 1마리에서 방광에 유두종이 발생하였다. FANFT를 투여한 후 삭카린나트륨을 투여한 실험군에서는 FANFT를 투여한 후 6주 후에 삭카린나트륨을 투여한 군에서는 방광암발생이 18마리 중 13마리, FANFT를 투여 후 즉시 삭카린나트륨을 투여한 경우에는 19마리 중 18마리에서 방광암이 발생하였다. Fukushima 등(76)은 4주간 FANFT를 공급하였는데 FANFT만을 투여한 군에서는 종양이 발생하지 않았으나, FANFT와 삭카린나트륨을 함께 투여했을 때는 26마리 중 2마리에서 유두종이, 26마리 중 5마리에서 종양이 발생하여 삭카린나트륨의 발암촉진 효과가 유의적임을 증명하였다.

Murasaki와 Cohen(75)의 연구에서는 삭카린나트륨이 발암보조물질로 작용함이 밝혀졌다. 그들은 5%의 삭카린나트륨과 낮은 농도(0.005%)의 FANFT를 함께 쥐에게 2년간 투여하였다. 삭카린나트륨과 FANFT를 단독으로 투여했을 때는 종양이 발생하지 않았으나 두 물질을 함께 투여했을 때는 방광종양이 관찰되었다. 그 외의 많은 연구에서도 FANFT를 발암개시인자로 투여 시 삭카린나트륨이 발암보조인자로 작용함이 밝혀졌다(78,79).

Cohen 등(79)의 연구에서 sodium ascorbate도 삭카린나트륨과 마찬가지로 발암촉진효과를 보여주었다. FANFT 투여는 소변의 pH를 증가시킨다. 삭카린나트륨과 sodium ascorbate 같은 방광암 촉진인자에 의해 발암성이 증대되는 요인은 소변의 나트륨이온 농도의 증가와 pH가 6.5 이상이기 때문이라 하였다.

Imaida와 Wang(77)은 FANFT에 의해 발암이 유발된 쥐에서 방광에 종양발생이 증가하였으나 통계적으로는 유의성이 없어 삭카린이 방광암 촉진인자로는 매우 약하다고 보고하였다.

삭카린은 염의 종류에 따라 발암촉진효과가 다르게 나타나는데, FANFT에 의해 개시된 발암에서 발암촉진효과는 삭카린나트륨이 삭카린칼륨보다 크며, 삭카린은 발암촉진효과가 없었다(79).

삭카린에 의한 쥐의 방광암 발암기작연구

발암물질은 직접적으로 DNA에 손상을 입히거나 또는 세포증식을 증가시켜 암 발생을 증가시킨다. 삭카린의 유전독성실험에서 *in vitro* 실험에서는 높은 이온강도와 삼투압농도, pH 등의 요인에 의해 양성인 결과가 나왔으나, *in vivo* 실험에는 항상 음성인 결과가 나왔다. *In vitro*에서 양성인 결과가 나온 것은 삭카린 염에 의한 영향이었다. 이러한 요인을 표준화하여 실험을 한 결과 삭카린은 유전독성을 나타내지 않는다고 결론내렸다. 즉, 삭카린은 DNA에 반응성을 나타내지 않는다. DNA 반응성은 삭카린의 음이온 특성에서는 나타나지 않는다. 모든 발암물질은 친전

자체(electrophile) 성질을 가지고 있다. 삭카린은 반응성 있는 친전자체가 아니며 친전자체로 대사되지도 않는다. 따라서 삭카린은 DNA와 반응하지 않는다. 삭카린은 쥐의 생리적 조건에서 이온화되어 삭카린 음이온형태로 존재하며 음이온은 친핵체(nucleophile)이다(7,16).

따라서 삭카린이 방광암을 유발하는 반응 기작은 세포증식이 증가되기 때문이라고 할 수 있다. 세포독성이 유도되는 과정에 의해 삭카린 유발 방광암이 발생한다. 쥐에 투여 되는 삭카린의 염 형태가 다름에 따라 방광과 소변의 조성이 상당히 다르다. 즉, 삭카린나트륨이 요로상피의 독성과 증식반응에 가장 효과가 크고 다음은 삭카린칼륨이었다. 삭카린칼륨에서는 통계적으로 유의하지는 않지만 미세한 변화가 나타났다. 산으로서의 삭카린은 아무런 효과도 보여주지 않았다(42). 투여한 양과 소변으로 배출된 양은 삭카린의 염 형태에 관계없이 동일하였으나 소변의 구성물에 있어서 커다란 차이가 있었다. 특히 pH의 차이가 컸다. 삭카린 산을 투여한 후 쥐의 소변은 pH가 6.0 이하였으나 삭카린나트륨과 삭카린칼륨을 투여한 이후에는 쥐의 소변 pH가 6.5 이상(보통 7.0 이상)이었다. 삭카린칼륨은 pH가 6.5 근방이었다.

삭카린나트륨을 고용량으로 투여한 이후 쥐 소변 성분의 커다란 변화에 의해 인산칼슘(calcium phosphate) 함유 침전물이 소변에 형성된다. 이 침전물에는 silicate, mucopolysaccharide, 단백질과 삭카린 음이온(5% 이하)이 들어있다. Calcium과 phosphate는 낮은 농도에서는 세포에 독성을 주지 않지만, 용해도 이상의 고농도에서는 인산칼슘 침전물이 생기고 이는 세포독성을 유발한다. pH 6.5는 쥐의 소변에서 calcium phosphate가 침전하는데 필요한 최소한의 수준이다. pH 6.5 이하에서는 침전물은 생기지 않는다. 따라서 세포독성, 종양형성을 나타내지 않는다.

인산칼슘 함유 침전물의 형성에는 고 농도의 칼슘, 인산염, 단백질 농도, 6.5 이상의 pH 그리고 높은 삼투압 농도가 중요하다. 쥐의 소변은 생쥐보다 칼슘이 10-20배 더 많고, 인산염은 2-4배 더 많다(16). 고 용량의 삭카린나트륨을 섭취하면 많은 양의 물을 소비하고 소변의 부피가 증가한다. 따라서 소변이 묽어지게 된다. 하지만 칼슘과 인산염의 농도는 감소하지 않는다(54). 소변에서 침전물 형성은 pH 6.5 이하에서는 억제된다. 고용량의 삭카린나트륨을 투여한 후에는 쥐 소변의 pH는 항상 6.5 이상을 유지한다. 만일 ammonium chloride와 함께 투여하면 소변 pH는 6.0 이하가 되며, 따라서 침전물이 형성되지 않고 요로상피독성, 재생과다 형성 및 종양형성을 보이지 않는다. 삭카린 산을 투여해도 pH가 낮아지기 때문에 마찬가지다.

소변의 단백질 농도도 중요하다. 비록 소변에서 단백질의 농도는 암컷이나 수컷 쥐 모두에서 높지만 성숙한 후에는 α_{2u}-globulin 때문에 수컷 쥐가 더 높다. 암컷 쥐는 α_{2u}-globulin을 배출하지 않기 때문에 동물실험에서 삭카린나트륨에 의해 종양형성을 보이지 않았다. Albumin도 중요한 역할을 한다. Albumin은 인간보다 쥐에서 더 높은 농도로 존재한다.

삼투압 농도도 침전물 형성에 중요한 역할을 한다. 영장류나 인간은 소변의 단백질 농도와 삼투압 농도가 낮기 때문에 침전물을 형성하지 않을 것으로 보인다.

침전물은 식이에 삭카린나트륨이 25,000 ppm 이상인 조건에서 형성된다. 이 한계값이 세포독성, 세포증식과 종양형성에도 적용된다.

생쥐에서는 삭카린나트륨을 식이의 10%까지의 고농도로 투여해도 생리적 작용이 관찰되지 않았다. 쥐와 달리 생쥐는 소변 속에 calcium, phosphate 및 magnesium 양이 상당히 적다. 쥐 소변에는 생쥐보다 10배 이상 높은 calcium이 존재한다. 따라서 생쥐의 소변에는 침전물이 형성되지 않는다.

생쥐의 방광에 삭카린나트륨을 paraffin이나 콜레스테롤 pellet 에 넣어 직접 주입하면 방광암이 발생한다는 실험결과가 있는데 (9), 이는 삭카린나트륨이 pellet에서 빨리 빠져나가서 pellet이 거친 상태로 되고, 이와 같이 거친 pellet이 방광 요로상피에 작용을 해서 방광암을 발생시킨 것이며, 삭카린나트륨을 식이를 통해 투여하면 방광의 요로상피에 아무런 영향을 미치지 않는다.

Cohen 등(58)은 pH가 6.5 이상인 소변에서 삭카린-단백질 복합체가 silicate와 함께 침전물을 형성한다고 가정하였다.

인간과 영장류의 소변은 pH가 6.5 이상이고 칼슘과 인산염의 농도도 쥐만큼 높다. 쥐의 소변은 이온농도가 높고 특히 요소의 농도가 높아 아주 진하다. 쥐 소변의 삼투압 농도는 1,500 mosmol 이상이지만 인간은 400 mosmol 이하이다. 또한 쥐 소변은 단백질 농도가 높으나(mg/mL), 사람이나 영장류의 소변은 단백질 농도가 훨씬 낮다(g/mL). 인산칼슘 함유 침전물이 생성되는 것은 여러 요인이 적당한 수준일 때에 달려있다. 이러한 조건은 쥐에서만 발생하고 암컷 쥐 보다는 수컷 쥐에서 더 잘 일어난다. 수컷 쥐는 α_{2u} -globulin 때문에 소변의 단백질 농도가 훨씬 높다. 고농도의 α_{2u} -globulin을 만들지 않는 종의 수컷 쥐는 암컷 쥐와 비슷한 삭카린나트륨 효과를 보인다.

소변의 조성은 종간, 종내에서도 계절간, 물과 식이 등에 따라 큰 차이를 보인다. 설치류와 인간의 소변 조성은 차이를 보인다. 특히 설치류 소변은 단백질과 삼투압 농도가 높다(16).

이러한 현상이 삭카린의 나트륨염에 의한 현상이기 때문에 다른 산의 나트륨염도 비슷한 효과를 보인다. 많은 나트륨염을 가지고 인산칼슘 함유 침전물의 형성, 요로상피 세포독성, 종양형성을 시험하였다. Sodium ascorbate(비타민 C)를 가지고 이세대 실험을 수행하였다. 많은 나트륨 염 중에 예외를 보인 것은 sodium hippurate이다. 고농도의 sodium hippurate를 투여한 소변은 pH가 6.5이하였다.

쥐에서 고 용량의 삭카린나트륨에 의해 방광암이 형성되는 것을 설명하는 가장 설득력 있는 메카니즘은 소변에서 인산칼슘 함유 침전물의 형성되어 요로상피세포에 세포독성을 보이며 재생과다형성(regenerative hyperplasia)으로 귀결되어 종양으로 발전된다는 것이다.

삭카린 섭취량 조사

Renwick(80)은 인공감미료의 섭취량에 대하여 총설을 발표하였는데, 아스파탐, 아세설팜칼륨, 사이클라메이트와 삭카린 등 총 인공감미료 섭취량은 1 mg/kg body weight 이하였다. 미국에서 1980년대에 행한 삭카린 섭취량 조사에서 18세에서 54세 사이의 어른의 경우 남자는 0.39 mg/kg body weight, 여자는 0.46 mg/kg body weight으로 조사되었다. 2-5세 어린이의 경우 0.44 mg/kg body weight, 2세 이하의 어린이는 0.40 mg/kg body weight으로 조사되었다(26).

1994년 호주에서 행한 섭취량 조사에서는 12-39세 소비자의 경우는 ADI의 9%(남자 11%, 여자 8%)를 섭취하는 것으로 조사되었고 나이별 분포를 보면, 12-17세는 16%, 18-24세는 3%, 25-39세는 9%를 나타내었다.

브라질에서 1990-92년도에 행한 조사에서는 중간값이 ADI값의 16%를 섭취하는 것으로 조사되었다. 네덜란드 조사에서는 0.2 mg/kg body weight을 섭취하는 것으로 조사되었다. 독일에서는 0.25 mg/kg body weight을 섭취하고 있으며 이러한 섭취량은 ADI 보다 훨씬 적은 양이며 그 이후에 수행한 섭취량 조사에서는 이보다도 더 낮은 섭취량을 보여주고 있다(26).

우리나라에서도 2005년도 삭카린의 섭취량조사를 하였는데 0.028 mg/kg body weight으로 ADI보다 훨씬 낮은 값이었다(81). 2008년도 섭취량조사에 의하면 삭카린섭취량은 ADI 대비 1.0%였다. 상위섭취군(95th percentile)의 평균섭취량도 ADI의 6.8%이었다(82).

1993년 JECFA는 삭카린과 삭카린염의 ADI를 0-2.5 mg/kg body weight에서 0-5 mg/kg body weight으로 변경하였다(6,26).

각국의 삭카린나트륨 관리

미국

미국은 삭카린의 개발국으로, 현재 미국 전역에서 삭카린은 수크랄로스나 아스파탐에 이어 세 번째로 많이 쓰이는 인공감미료이다. 삭카린은 다양한 식품 외에도 화장품이나 의약품에도 사용되고 있다.

미국은 삭카린의 안전성 평가 및 국가차원의 관리 역사를 볼 수 있는 나라이다. 1907년 미국 USDA는 Pure Food and Drug Act에 따라 삭카린의 위해성 검증을 실시하였는데 USDA 화학물 질부의 Harvey Wiley 부장은 삭카린을 불법적인 설탕 대체물로 평가하고 있었다. 당시 대통령이었던 루스벨트는 삭카린을 섭취하고 있었는데, Wiley가 대통령에게 삭카린은 석탄에서 추출된 물질로 사람을 기만하는 매우 해로운 물질이라고 언급하였다. 이때 대통령은 삭카린을 건강에 해롭다고 말하는 사람은 바보라고 말하기도 하였다는 일화가 있다(83). 이처럼 당시 미국에서 삭카린은 해로운 물질로 인식되었으나, 1969년에 FDA가 1948년과 1949년 삭카린에 대해 조사한 파일들이 발견되면서 이의가 제기되었다. 즉, 삭카린이 인체 건강에 미치는 위해를 거의 입증하지 못하고 있다는 것이 밝혀진 것이다. 삭카린을 암을 일으키는 물질 리스트에 올려놓았던 캘리포니아주도 2001년 이를 삭제하였다.

중앙정부 수준에서 FDA는 이미 2000년에 삭카린을 발암물질에서 제외시켰으나 EPA는 10년 넘게 유해물질 리스트에서 삭제하지 않고 유지하고 있었다. 그러나 EPA는 2010년 12월 삭카린에 대한 규제를 철폐함으로써 더 이상 삭카린이 인체에 해로운 물질이 아니라고 공표하였다. EPA의 보도문(84)에 따르면, EPA는 자원보존복원법(Resource Conservation and Recovery Act, RCRA) 하의 규정을 수정하여 삭카린과 삭카린염들을 위해성분 및 폐기 시 위해한 상업적 화학물질의 목록에서 삭제한다고 하였다. 또한 종합환경반응수용부담법(Comprehensive Environmental Response, Compensation, and Liability Act, CERCLA) 하의 규정도 수정하여 삭카린과 그 염들을 위해물질 목록에서 제거하였다. 이는 Calorie Control Council (CCC)이 EPA에 제출한 청원에 따른 것이었는데, 삭카린과 삭카린염들의 발암성과 기타 독성 가능성 여부에 대한 주요 공공 보건기관에서 수행한 평가 결과에 따라 결정된 것이다. 또한 EPA는 폐기물 발생과 관리 정보도 평가하여 삭카린 폐기물이 위해폐기물 규정에 해당되지 않는다고 결론지었다.

Table 2. Standards for the use of saccharin in the USA (85)

Food Category	Maximum limits
Beverages: fruit juice drinks, bases or mixes	12 mg/fl oz (calculated as saccharin)
Sugar substitute for cooking and table use	20 mg/tsp of sugar Eq
Processed foods	30 mg/serving of designated size

이와 관련해 미국의 오바마 대통령은 2011년 1월 18일자 월스 트리트 저널 기고문 ‘Toward a 21st-Century Regulatory System’에서 삭카린에 대해서 언급하였다. 즉, FDA는 오랫동안 삭카린을 사람들에게 안전한 인공감미료로 간주해 왔으나, EPA는 수년간 산업체들에게 마치 사카린이 다른 위험한 화학물질처럼 취급

하게 만들었으며, 삭카린은 일상적으로 커피에 사용하는 것처럼 해로운 물질이 아니며, 따라서 2010년 12월 EPA가 삭카린 규제를 없앤 것은 현명한 처사였다는 언급이었다(86).

현재 미국 FDA HHS에서 삭카린은, 삭카린, 삭카린암모늄, 삭카린칼슘 및 삭카린나트륨의 네 가지 형태가 감미료로서 허용되

Table 3. The technical purposes for the use of saccharin in the USA

Category	
1	To reduce the bulk and enhance flavors in chewable vitamin tablets, chewable mineral tablets, or combinations thereof
2	To retain flavor and physical properties of chewing gum
3	To enhance flavor of flavor chips used in nonstandardized bakery products

Table 4. Standards for the use of saccharin in EU

Foodstuffs	Maximum usable dose
Non-alcoholic drinks	
- Water-based flavored drinks, energy-reduced or with no added sugar	80 mg/L
- Milk- and milk-derivative-based or fruit-juice-based drinks, energy-reduced or with no added sugar	80 mg/L
- Gaseous: non-alcoholic water-based drink with added carbon dioxide, sweeteners and flavorings	100 mg/L
Desserts and similar products	
- Water-based flavored desserts, energy-reduced or with no added sugar	100 mg/kg
- Milk- and milk-derivative-based preparations, energy-reduced or with no added sugar	100 mg/kg
- Fruit- and vegetable-based desserts, energy-reduced or with no added sugar	100 mg/kg
- Egg-based desserts, energy-reduced or with no added sugar	100 mg/kg
- Cereal-based desserts, energy-reduced or with no added sugar	100 mg/kg
- Fat-based desserts, energy-reduced or with no added sugar	100 mg/kg
- ‘snacks’: certain flavors of ready to eat, prepacked, dry savoury starch products and coated nuts	100 mg/kg
Confectionery	
- Confectionery with no added sugar	500 mg/kg
- Cocoa- or dried-fruit-based confectionery, energy-reduced or with no added sugar	500 mg/kg
- Starch-based confectionery, energy-reduced or with no added sugar	300 mg/kg
- Essoblaten	800 mg/kg
- Cocoa-, milk-, dried-fruit- or fat-based sandwich spreads, energy-reduced or with no added sugar	200 mg/kg
- Chewing gum with no added sugar	
- Cider and perry	1,200 mg/kg
- Alcohol-free beer or with an alcohol content not exceeding 1,2 % vol	80 mg/kg
- ‘Biere de table/Tafelbier/Table beer’ (original wort content less than 6 %) except ‘Obergariges Einfachbier’	80 mg/kg
- Beers with a minimum acidity of 30 milli-equivalents expressed as NaOH	80 mg/kg
- Brown beers of the ‘oud bruin’ type	80 mg/kg
- Edible ices, energy-reduced or with no added sugar	100 mg/kg
- Canned or bottled fruit, energy-reduced or with no added sugar	200 mg/kg
- Energy-reduced jams, jellies and marmalades	200 mg/kg
- Energy-reduced fruit and vegetable preparations	200 mg/kg
- Sweet-sour preserves of fruit and vegetables	160 mg/kg
- Sweet-sour preserves and semi-preserves of fish and marinades of fish, crustaceans and molluscs	160 mg/kg
- Sauces	160 mg/kg
- Mustard	320 mg/kg
- Fine bakery products for special nutritional uses	170 mg/kg
- M3 Foods intended for use in energy-restricted diets for weight reduction as referred to in Directive 96/8/EC (*)	240 mg/kg
- M3 Dietary foods for special medical purposes as defined in Directive 1999/21/EC (**)	200 mg/kg
- M3 Food supplements as defined in Directive 2002/46/EC (***) supplied in a liquid form	80 mg/kg
- M3 Food supplements as defined in Directive 2002/46/EC supplied in a solid form	500 mg/kg
M3 Food supplements as defined in Directive 2002/46/EC, based on vitamins and/or mineral elements and supplied in a syrup-type or chewable form +	
- Breakfast cereals with a fibre content of more than 15 %, and containing at least 20 % bran, energy reduced or with no added sugar	1,200 mg/kg
- Energy-reduced soups	100 mg/kg
- Breath-freshening micro-sweets, with no added sugar	110 mg/L
- Drinks consisting of a mixture of a non-alcoholic drink and beer, cider, perry, spirits or wine	3,000 mg/kg
- Spirit drinks containing less than 15 % alcohol by volume	80 mg/l
- Cornets and wafers, for ice-cream, with no added sugar	80 mg/kg
- Feinkostsalat	800 mg/kg
	160 mg/kg

M3 Directive 2003/115/EC of the European Parliament and of the Council of 22 December 2003, No. L 24 p. 65 Jan. 29. 2004 (amended).

Table 5. Standards for the use of saccharin and sodium saccharin in Japan

Target Foods	Maximum limits	Limitation for use
Chewing gum	0.050 g/kg	Only for saccharin
KOZI-ZUKE (preserved in KOJI, 2.0 g/kg fermented rice) SU-ZUKE (vinegar-pickled foods) TAKUAN-ZUKE (rice bran-pickled radishes)	2.0 g/kg	
Nonalcoholic beverages (powdered)	1.5 g/kg	
KASU-ZUKE (lee-pickled foods) MISO-ZUKE (MISO-pickled foods) SHOYU-ZUKE (soy sauce-pickled foods) Fish/shellfish (processed, excluding fish paste, TSUKUDANI (foods boiled down with soy sauce), pickles, and canned or bottled foods)	1.2 g/kg	
Processed sea weeds Simmered beans Soy sauce TSUKUDANI (foods boiled down with soy sauce)	0.50 g/kg	
Edible ices Fish paste Lactic acid bacterial drinks Milk drinks Nonalcoholic beverages Sauces Syrup Vinegar	0.3 g/kg (less than 1.5 g/kg in case of materials for nonalcoholic beverage or lactic acid bacteria drinks or fermented milk product to be diluted not less than 5-fold before use, less than 0.90g/kg in case of vinegar to be deluted not less than 3-fold before use)	These maximum limits do not apply to foods approved to be labeled as special dietary use.
An (sweetened bean paste) Fermented milk Flour paste Ice cream products Jams MISO (fermented soybean paste) Pickles (preserved or pickled foods, excluding those listed in this column)	0.20 g/kg	
Confectionary	0.10 g/kg	
Canned or bottled foods, excluding 0.20 g/kg those listed above.	0.20 g/kg	

Table 6. Provisional standards for the use of saccharin in Canada

Food category	Maximum level of use*
(1) Breath freshener products	1,500 ppm
(2) Canned fruits, except those for standardized in this Part	100 ppm
(3) Chewing gum	2,500 ppm
(4) Frozen desserts	25 ppm
(5) Fruit, whipped or dessert toppings	900 ppm
(6) Liqueurs, except those standardized in this Part	1,200 ppm
(7) Soft drinks	300 ppm
(8) Jams, jellies and marmalades, except those standardized in this Part	200 ppm
(9) Table-top sweeteners	GMP

*Calculated as saccharin.

어 사용되고 있다. 다른 국가와 다른 점이 있다면, 가공식품의 최대 사용가능량을 1회 제공량당으로 정하고 있다는 것이다(Table 2). 영양감미료 대신 삭카린을 사용하는 것이 특수식이 목적인 경우, 특수식품 규정과 정책에 부합하며 또는 열량 감소 외의 입증된 기술적 목적인 경우라는 조건이 붙어있다(Table 3).

EU

EU는 식품첨가물 중 감미료에 대한 규정을 1994년 6월 식품

중 감미료사용에 대한 EU문서(87) 이래, 지속적으로 개정해 왔으며, 2006년 최종 개정된 내용을 지금까지 유지하고 있다. EU는 공통 관리기준을 갖고 있으나, 각 회원국들로 하여금 삭카린을 포함해 모든 식품첨가물의 자국 국민 섭취 및 노출량을 평가하여 관리하도록 규정하고 있다.

현재 EU에서는 삭카린이 E number(첨가물 코드) E954로 분류되어 관리되고 있으며, 삭카린, 삭카린의 Na, K, 그리고 Ca염의 네 가지 형태가 허용되고 있다. 사용 대상 식품은 비알콜성 음료

Table 7. Standards for the use of saccharin in CODEX

Number	Food category	Maximum level	Notes
01.1.2	Dairy-based drinks, flavoured and/or fermented (e.g., chocolate milk, cocoa, eggnog, drinking yoghurt, whey-based drinks)	80 mg/kg	161
01.6.5	Cheese analogues	100 mg/kg	161
01.7	Dairy-based desserts (e.g., pudding, fruit or flavoured yoghurt)	100 mg/kg	161
02.4	Fat-based desserts excluding dairy-based dessert products of food category 01.7	100 mg/kg	161
03	Edible ices, including sherbet and sorbet	100 mg/kg	161
04.1.2.3	Fruit in vinegar, oil, or brine	160 mg/kg	144
04.1.2.4	Canned or bottled (pasteurized) fruit	200 mg/kg	161
04.1.2.5	Jams, jellies, marmalades	200 mg/kg	161
04.1.2.6	Fruit-based spreads (e.g., chutney) excluding products of food category 04.1.2.5	200 mg/kg	161
04.1.2.8	Fruit preparations, including pulp, purees, fruit toppings and coconut milk	200 mg/kg	161
04.1.2.9	Fruit-based desserts, including fruit-flavoured water-based desserts	100 mg/kg	161
04.1.2.10	Fermented fruit products	160 mg/kg	161
04.2.2.1	Frozen vegetables (including mushrooms and fungi, roots and tubers, pulses and legumes, and aloe vera), seaweeds, and nuts and seeds	500 mg/kg	161
04.2.2.2	Dried vegetables (including mushrooms and fungi, roots and tubers, pulses and legumes, and aloe vera), seaweeds, and nuts and seeds	500 mg/kg	161
04.2.2.3	Vegetables (including mushrooms and fungi, roots and tubers, pulses and legumes, and aloe vera), and seaweeds in vinegar, oil, brine, or soybean sauce	160 mg/kg	144
04.2.2.4	Canned or bottled (pasteurized) or retort pouch vegetables (including mushrooms and fungi, roots and tubers, pulses and legumes, and aloe vera), and seaweeds	160 mg/kg	144 161
04.2.2.5	Vegetable (including mushrooms and fungi, roots and tubers, pulses and legumes, and aloe vera), seaweed, and nut and seed purees and spreads (e.g., peanut butter)	160 mg/kg	161
04.2.2.6	Vegetable (including mushrooms and fungi, roots and tubers, pulses and legumes, and aloe vera), seaweed, and nut and seed pulps and preparations (e.g., vegetable desserts and sauces, candied vegetables) other than food category 04.2.2.5	200 mg/kg	161
04.2.2.7	Fermented vegetable (including mushrooms and fungi, roots and tubers, pulses and legumes, and aloe vera) and seaweed products, excluding fermented soybean products of food categories 06.8.6, 06.8.7, 12.9.1, 12.9.2.1 and 12.9.2.3	200 mg/kg	161
04.2.2.8	Cooked or fried vegetables (including mushrooms and fungi, roots and tubers, pulses and legumes, and aloe vera), and seaweeds	160 mg/kg	144 161
05.1.1	Cocoa mixes (powders) and cocoa mass/cake	100 mg/kg	97 161
05.1.2	Cocoa mixes (syrops)	80 mg/kg	161
05.1.3	Cocoa-based spreads, including fillings	200 mg/kg	161
05.1.4	Cocoa and chocolate products	500 mg/kg	161
05.1.5	Imitation chocolate, chocolate substitute products	500 mg/kg	161
05.2	Confectionery including hard and soft candy, nougats, etc. other than food categories 05.1, 05.3 and 05.4	500 mg/kg	163 161
05.3	Chewing gum	2,500 mg/kg	161
05.4	Decorations (e.g., for fine bakery wares), toppings (non-fruit) and sweet sauces	500 mg/kg	161
06.3	Breakfast cereals, including rolled oats	100 mg/kg	161
06.5	Cereal and starch based desserts (e.g., rice pudding, tapioca pudding)	100 mg/kg	161
07.2	Fine bakery wares (sweet, salty, savoury) and mixes	170 mg/kg	165
08.2.2	Heat-treated processed meat, poultry, and game products in whole pieces or cuts	500 mg/kg	161
08.3.2	Heat-treated processed comminuted meat, poultry, and game products	500 mg/kg	161
09.2.4.1	Cooked fish and fish products	500 mg/kg	161
09.3.1	Fish and fish products, including mollusks, crustaceans, and echinoderms, marinated and/or in jelly	160 mg/kg	144
09.3.2	Fish and fish products, including mollusks, crustaceans, and echinoderms, pickled and/or in brine	160 mg/kg	144
09.3.4	Semi-preserved fish and fish products, including mollusks, crustaceans, and echinoderms (e.g., fish paste), excluding products of food categories 09.3.1 - 09.3.3	160 mg/kg	144
09.4	Fully preserved, including canned or fermented fish and fish products, including mollusks, crustaceans, and echinoderms	200 mg/kg	144
10.4	Egg-based desserts (e.g., custard)	100 mg/kg	144
11.4	Other sugars and syrups (e.g., xylose, maple syrup, sugar toppings)	300 mg/kg	159
11.6	Table-top sweeteners, including those containing high-intensity sweeteners	GMP	
12.2.2	Seasonings and condiments	1,500 mg/kg	161
12.3	Vinegars	300 mg/kg	

Table 7. Continued

Number	Food category	Maximum level	Notes
12.4	Mustards	320 mg/kg	
12.5	Soups and broths	110 mg/kg	161
12.6	Sauces and like products	160 mg/kg	
12.7	Salads (e.g., macaroni salad, potato salad) and sandwich spreads excluding cocoa- and nut-based spreads of food categories 04.2.2.5 and 05.1.3	200 mg/kg	166 161
13.3	Dietetic foods intended for special medical purposes (excluding products of food category 13.1)	200 mg/kg	
13.4	Dietetic formulae for slimming purposes and weight reduction	300 mg/kg	
13.5	Dietetic foods (e.g., supplementary foods for dietary use) excluding products of food categories 13.1 - 13.4 and 13.6	200 mg/kg	
13.6	Food supplements	1,200 mg/kg	
14.1.3.1	Fruit nectar	80 mg/kg	
14.1.3.2	Vegetable nectar	80 mg/kg	161
14.1.3.3	Concentrates for fruit nectar	80 mg/kg	127
14.1.4.1	Carbonated water-based flavoured drinks	300 mg/kg	161
14.1.4.2	Non-carbonated water-based flavoured drinks, including punches and ades	300 mg/kg	161
14.1.4.3	Concentrates (liquid or solid) for water-based flavoured drinks	300 mg/kg	127 161
14.1.5	Coffee, coffee substitutes, tea, herbal infusions, and other hot cereal and grain beverages, excluding cocoa	200 mg/kg	160
14.2.7	Aromatized alcoholic beverages (e.g., beer, wine and spirituous cooler-type beverages, low alcoholic refreshers)	80 mg/kg	
15.0	Ready-to-eat savouries	100 mg/kg	

3, 디저트류 7, 제과류 24, 식품보조제 7종류의 총 41개 식품군을 포함하고 있어 매우 다양한 식품군에 사카린이 사용되고 있다(Table 4).

일본

일본에서는 2010년 11월 10일자 기준으로, 사카린 및 사카린 나트륨의 두 가지 형태가 비영양감미료(non-nutritive sweetener)로 허용되어 있다. 사카린은 낮은 용해도로 인해 껌에 국한되어 허용되고 있으나, 사카린나트륨은 우리나라보다 더욱 다양한 총 29 종류의 식품군에 사용되고 있다(Table 5).

캐나다

캐나다는 일부 식탁용 감미료로 제한된 사용을 제외하고는 1970 년대의 쥐 실험결과에 따라 사카린의 사용을 허용하고 있지 않았다. 그러나 최근 Health Canada(88)는 사카린에 대한 과학적 결과들에 대한 검토를 통해 Canadian Food and Drug Regulations에 사카린을 올리는 것을 준비하고 있다. 캐나다 정부의 공식신문인 Canada Gazette Part I에 게재하여 공청의 기간을 갖고 문제가 없으면 사카린을 Food and Drug Regulations의 Table IX, Part B Division 16에 올릴 예정이다.

캐나다가 마련한 사용기준(안)은 사카린, 그리고 사카린의 Na, K, Ca염의 사용에 대하여 Table 6과 같이 기준을 마련하고 있다.

국제식품규격위원회(CODEX Alimentarius)

FAO/WHO 합동기구로 국제적인 식품기준을 정하고 있는 국제 식품규격위원회는, 사카린, 사카린 Ca, Na, K염의 총 4가지 사카린에 대해 INS No. 954로 관리하면서 총 60개 군의 다양한 식품에 사용을 허가하고 있다. 상세한 식품목록과 최대허용치는 GSFA Online(89)에서 찾아볼 수 있다(Table 7).

우리나라

우리나라는 식품의약품안전청에서 식품첨가물의 하나로 사카린을 관리하고 있으며, 현재 사카린과 사카린염들 중에서 '사카

린나트륨'만이 식품첨가물로 허용되어 있다. 사카린나트륨을 사용할 수 있는 식품과 그 사용기준은 Table 8과 같으며, 그 외의 식품에는 사용하지 못하도록 하고 있다. 사카린나트륨은 식품첨가물로서 흔히 설탕·포도당 등과 병용되어 왔으나, 1992년 사카린의 유해성 논란 때문에 절임류, 청량음료, 어육가공품, 건강기능식품 등 9개 식품군에 한해 허용되고 있다.

최근 세계 각국에서 사카린이 인체에 무해하다는 연구결과가 발표되고 있고, 미국 EPA도 사카린을 위해물질 목록에서 삭제하였기 때문에, 우리나라도 그 유해성 평가자료의 검토를 통해 사용범위를 확대함으로써 소비자들에게 안전한 인공감미료로서 선택의 범위를 넓혀줄 필요가 있을 것이다.

사카린의 산업 현황

사카린의 생산과 소비

전 세계적으로 연간 사카린 생산량은 약 28,400톤으로 추정되고 있다(업계 추정치, Fig. 4). 사카린의 최대 생산국은 중국으로서 4개 업체가 약 23,000톤을 생산하고 있으며, 주로 낮은 품질의 제품을 저가 시장에 판매하고 있다. 인도에는 중소 규모의 10여 개 업체들이 주로 자국소비용 제품을 생산하고 있으나 품질은 조악한 수준으로 판단된다.

2010년을 기준으로 전 세계 주요 사카린 생산업체 현황은 Table 9과 같다. 중국이 5개 업체로 가장 많은 수를 가지고 있으며, 미국, 인도, 그리고 한국이 생산업체를 가지고 있는데, 미국과 중국의 한 곳은 생산을 중지한 상태이다. 한국은 전 세계 생산량의 약 7%를 차지하고 있으나, 중국에 비해 양질의 제품을 생산하고 있다.

사카린의 수요량(소비시장)은 총 28,800톤으로 추정되며, 지역별로는 아시아가 가장 많은 15,000톤을 소비하고 있으며, 유럽, 북미, 남미, 그리고 호주의 순으로 나타나고 있다. 현재 전 세계 대부분의 국가에서 사카린을 사용하고 있으며, 중국이 단일국가 중에서는 가장 큰 소비처로 약 10,000톤을 소비하고 있다. 한국은 연간 약 1,000톤을 소비하고 있다(Fig. 5).

Table 8. Standards for the use of saccharin in Korea (90)

Usable food category	Maximum limits	Limits for use
Fermented fish products, pickled food, boiled food with soy sauce	1.0g/kg	(0.2g/kg for the bean jam like sweet red-bean paste)
Kimchi	0.2g/kg	
Beverages (excluding fermented-, ginseng- and red-ginseng products)	0.2g/kg	(1.0g/kg for the beverage used after diluting more than 5 times)
Meat- and fish-processed products	0.1g/kg	
Health functional food for the supplement of nutrients (in case of using more than two functional food ingredients, mixing ratio of the nutrients will be applied)	1.2g/kg	
Special medical purpose foods	0.2g/kg	
Formular food for the control of body Weight	0.3g/kg	
Cereals	0.1g/kg	
Korean-style popcorn	0.5g/kg	

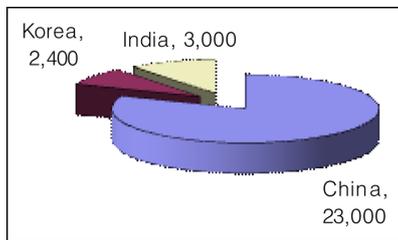


Fig. 4. Estimated saccharin production in the world (unit: ton/yr).

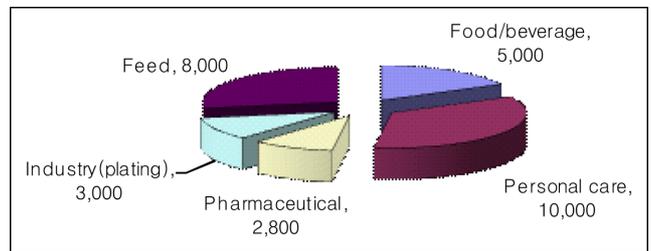


Fig. 6. Use of saccharin in the world (unit: ton/yr).

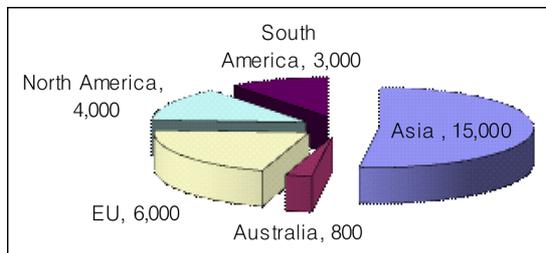


Fig. 5. World market of saccharin (unit: ton/yr).

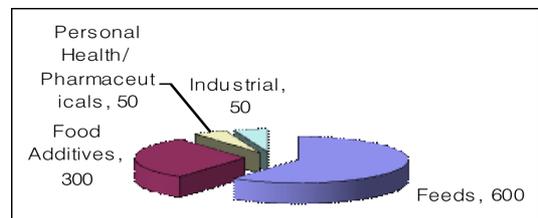


Fig. 7. Use of saccharin in Korea (unit: ton/yr).

삭카린의 사용 용도별로 연간 28,800톤의 수요량을 구분해 보면, 개인용품(치약, 구강세정제)과 동물 사료가 가장 큰 비중을 차지하고 있고, 식품/음료, 의약품의 순으로 주로 사용되고 있다. 예외적으로 삭카린이 니켈 도금시 전기분해를 도와 광택효과를 주기 때문에 도금용으로도 사용되고 있다(Fig. 6).

국내의 삭카린 생산과 소비

지난 30여 년 동안 한국에서 생산되는 대부분의 삭카린나트륨은 고품질의 소재로서 국내외에 유통되고 있으며, 주로 고가격 시장인 식품/음료와 의약품 시장, 특히 해외로 대부분이 수출되어 왔다. 국내 생산 제품의 주요 소비처로는 세계유수의 식품업체, 제약업체 및 생활용품업체 등으로 판매처가 다양해지고 있다

Table 9. Estimated 2010 world production of saccharin

Company	Nation	Capacity of production (ton)
JMC Corporation	Korea	2,000
PMC Specialties Group	USA	production discontinued
Suzhou Fine Chem.	China	production discontinued
Kaifeng No. 3 Chem.	China	9,000
Tianjin North Food Ind.	China	6,500
Tianjin Chang Je Chem. Ind.	China	6,000
Shanghai Fortune Chem.	China	4,000
Vishnu Chemicals etc.	India	1,000
Total		28,500

(업계 자료).

한국 내수시장은 연간 약 1,000톤의 시장 수요가 형성되어 있으며, 해당 산업별 환경의 변화(사료의 경우 구제역, 기타 가격의 급등에 따른 소비 감소 등)에 따라 감소되는 모습을 보이고 있는데, 사료용으로 가장 많이 사용되고 있고, 식품첨가물, 건강생활용품/의약품, 산업용의 순으로 파악되고 있다(Fig. 7). 즉, 국내에서 사용되는 전체 삭카린 중에서 식품첨가물로 쓰이는 것은 약 30%인 300톤에 불과하다. 식품첨가물의 대부분은 절임식품에 사용되며, 대표적으로 단무지, 치킨무, 젓갈류, 김치류, 어묵 등 일부 제품에 사용되고 있다(업계 자료).

또한 삭카린의 국내 수요 증가에 따라 2000년부터 삭카린의 수입이 증가하고 있다. 삭카린나트륨은 2000년 344톤이 수입되었던 것이 2010년에는 918톤으로 증가하여 2.5배 이상 증가하였다(91).

감사의 글

본 논문은 ILSI Korea의 지원에 의해 작성되었으며 이에 감사드립니다.

문헌

- Whitehouse CR, Boullata J, McCauley LA. The potential toxicity of artificial sweeteners. *AAOHN J.* 56: 251-259 (2008)
- Weihrauch MR, Diehl V. Artificial sweeteners-do they bear a carcinogenic risk? *Ann. Oncol.* 15: 1460-1465 (2004)
- Ellwein LB, Cohen SM. The health risks of saccharin revisited. *Crit. Rev. Toxicol.* 20: 311-326 (1990)
- Cohen SM, Arnold LL, Emerson JL. Safety of saccharin. *Agro-Food* 19: 24-28 (2008)
- Kroger M, Meister K, Kava R. Low-calorie sweeteners and other sugar substitutes: A review of the safety issues. *Compr. Rev. Food Sci F.* 5: 35-47 (2006)
- Mortensen A. Sweeteners permitted in the European Union: Safety aspects. *Scand. J. Food Nutr.* 50: 104-116 (2006)
- Whysner J, Williams GM. Saccharin mechanistic data and risk assessment: Urine composition, enhanced cell proliferation, and tumor promotion. *Pharmacol. Therapeut.* 71: 225-252 (1996)
- Arnold DL, Krewski D, Munro IC. Saccharin: A toxicological and historical perspective. *Toxicology* 27: 179-256 (1983)
- Bryan GT, Erturk E, Yoshida O. Production of urinary bladder carcinomas in mice by sodium saccharin. *Science* 168: 1238-1240 (1970)
- Tisdell MO, Nees PO, Harris DL, Derse PH. Long term feeding of saccharin in rats. pp. 145-158 In: Symposium: Sweeteners. Inglett GE (ed), AVI Publishing Co., Westport, CT, USA (1974)
- Cohen SM, Arnold LL, Cano M, Ito M, Garland EM, Shaw RA. Calcium phosphate-containing precipitate and the carcinogenicity of sodium salts in rats. *Carcinogenesis* 21: 783-792 (2000)
- Cohen SM, Masui T, Garland EM, Arnold LL. Effects of diet on urinary bladder carcinogenesis and cancer prevention. *J. Nutr.* 127: 8265-8295 (1997)
- Cohen SM, Cano M, Garland EM, St John MK, Khachab M, Wehner JM, Arnold LL. Effects of sodium ascorbate, sodium saccharin, and ammonium chloride on the male rat urinary bladder. *Carcinogenesis* 16: 2743-2750 (1995)
- Cohen SM, Anderson TA, De Oliveira LM, Arnold LL. Tumorigenicity of sodium ascorbate in male rats. *Cancer Res.* 58: 2557-2561 (1998)
- Cohen SM, Cano M, Garland EM, St John MK, Arnold LL. Urinary and urothelial effects of sodium salts in male rats. *Carcinogenesis* 16: 343-348 (1995)
- Cohen SM. Role of urinary physiology and chemistry in bladder carcinogenesis. *Food Chem. Toxicol.* 33: 715-730 (1995)
- Amstrong B, Doll R. Bladder cancer mortality in England and Wales in relation to cigarette smoking and saccharin consumption. *Brit. J. Prev. Soc. Med.* 28: 233-240 (1974)
- Amstrong B, Doll R. Bladder cancer mortality in diabetics in relation to saccharin consumption and smoking habits. *Brit. J. Prev. Soc. Med.* 29: 73-81 (1975)
- Amstrong B, Lea AJ, Adelstein AM, Donovan JW, White GC, Ruttle S. Cancer mortality and saccharin consumption in diabetics. *Brit. J. Prev. Soc. Med.* 30: 151-157 (1976)
- Burbank F, Fraumeni JF. Synthetic sweetener consumption and bladder cancer trends in the United States. *Nature* 227: 296-297 (1970)
- Morgan RW, Jain MG. Bladder cancer: Smoking, beverages, and artificial sweeteners. *Can. Med. Assoc. J.* 111: 1067-1070 (1974)
- Morrison AS, Verhoek WG, Leck I, Aoki K, Ohno Y, Obata K. Artificial sweeteners and bladder cancer in Manchester, UK and Nagoya Japan. *Brit. J. Cancer* 45: 332-336 (1982)
- Cartwright RA, Adib R, Glashan R, Gray BK. The epidemiology of bladder cancer in West Yorkshire. A preliminary report on non-occupational aetiologies. *Carcinogenesis* 2: 343-346 (1981)
- IARC. Saccharin. Vol. 22, pp. 111-185. In: IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France (1980)
- IARC. Saccharin (Group 2B). Supplement 7, pp. 334-339. In: IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France (1987)
- IARC. Saccharin and its salt. Vol. 73, pp. 517-624. In: IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France (1999)
- Munro IC, Moodie CA, Krewski D, Grice HC. A carcinogenicity study of commercial saccharin in the rat. *Toxicol Appl. Pharm.* 32: 513-526 (1975)
- Chowanec J, Hicks RM. Response of the rat to saccharin with particular reference to the urinary bladder. *Brit. J. Cancer* 39: 355-375 (1979)
- Fukushima S, Arai M, Nakanowatari J, Hibino T, Okuda M, Ito N. Differences in susceptibility to sodium saccharin among various strains of rats and other animal species. *Jpn. J. Cancer Res.* 74: 8-20 (1983)
- Hibino T, Hirasawa Y, Arai M. Morphologic changes in the urinary bladder and stomach after long-term administration of sodium saccharin in F344 rats. *Cancer Lett.* 29: 255-263 (1985)
- Homma Y, Kondo Y, Kakizoe T, Aso Y, Nagase S. Lack of bladder carcinogenicity of dietary sodium saccharin in analbuminemic rats, which are highly susceptible to N-nitroso-n-butyl-(4-hydroxybutyl)amine. *Food Chem. Toxicol.* 29: 373-376 (1991)
- Roe FJC, Levy LS, Carter RL. Feeding studies on sodium cyclamate, saccharin and sucrose for carcinogenic and tumor-promoting activity. *Food Cosmet. Toxicol.* 8: 135-145 (1970)
- Kroes R, Peters PWJ, Berkvens JM, Verschuuren HG, DeVries TH, Van Esch GJ. Long term toxicity and reproduction study (including a teratogenicity study) with cyclamate, saccharin, and cyclohexylamine. *Toxicology* 8: 285-300 (1977)
- Althoff J, Cardesa A, Pour P, Shubik P. A chronic study of artificial sweeteners in Syrian golden hamsters. *Cancer Lett.* 1: 21-24 (1975)
- Coulston F, McChesney EW, Golberg L. Long-term administration of artificial sweeteners to the rhesus monkey (*M. Mulatta*). *Food Cosmet. Toxicol.* 13: 297-300 (1975)
- McChesney EW, Coulston F, Benitz KF. Six-year study of saccharin in rhesus monkeys. *Toxicol. Appl. Pharm.* 41: 164-165 (1977)
- Takayama S, Sieber SM, Adamson RH, Thorgerirsson UP, Dalgard DW, Arnold LL, Cano M, Eklund S, Cohen SM. Long-term feeding of sodium saccharin to nonhuman primate: Implications for urinary tract cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 90: 19-25 (1998)
- Taylor JM, Weinberger MA, Friedman L. Chronic toxicity and carcinogenicity to the urinary bladder of sodium saccharin in the *in utero*-exposed rat. *Toxicol. Appl. Pharm.* 54: 57-75 (1980)
- Arnold DL, Moodie CA, Grice HC, Charbonneau SM, Stavric B, Cillins BT, McGuire PF, Zawidzka ZZ, Munro IC. Long-term toxicity of ortho-toluenesulfonamide and sodium saccharin in the

- rat. Toxicol. Appl. Pharm. 52: 113-152 (1980)
40. Schoenig GP, Goldenthal EI, Geil RG, Frith CH, Richter WR, Carlborg FW. Evaluation of the dose response and *in utero* exposure to saccharin in the rat. Food Chem. Toxicol. 23: 475-490 (1985)
 41. Squire RA. Histopathological evaluation of rat urinary bladders from the IRDC two-generation bioassay of sodium saccharin. Food Chem. Toxicol. 23: 491-497 (1985)
 42. Hasegawa R, Cohen SM. The effect of different salts of saccharin on the rat urinary bladder. Cancer Lett. 30: 261-268 (1986)
 43. Jensen OM, Kamby C. Intra-uterine exposure to saccharine and risk of bladder cancer in man. Int. J. Cancer 29: 507-509 (1982)
 44. Sina JF, Bean CL, Dysart GR, Taylor VI, Bradley MO. Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. Mutat. Res. 113: 375-391 (1983)
 45. Lutz WK, Schlatter Ch. Saccharin does not bind to DNA of liver or bladder in the rat. Chem. Biol. Interact. 19: 253-257 (1977)
 46. Miyata Y, Hagiwara A, Nakatsuka T, Murasaki G, Arai M, Ito N. Effects of caffeine and saccharin on DNA in the bladder epithelium of rats treated with *N*-butyl-*N*-(3-carboxypropyl)-nitrosamine. Chem. Biol. Interact. 29: 291-302 (1980)
 47. Batzinger RP, Ou SYL, Bueding E. Saccharin and other sweeteners: Mutagenic properties. Science 198: 944-946 (1977)
 48. Stoltz DR, Stavric B, Klassen R, Bendall RD, Craig J. The mutagenicity of saccharin impurities. I. Detection of mutagenic activity. J. Environ. Pathol. Tox. 1: 139-146 (1977)
 49. Ashby J, Styles JA, Anderson D, Paton D. Saccharin: An epigenetic carcinogen/mutagen? Food Cosmet. Toxicol. 16: 95-103 (1978)
 50. Kristoffersson U. The effect of cyclamate and saccharin on the chromosomes of a Chinese hamster cell line. Hereditas 70: 271-282 (1972)
 51. Chang P, Stacey T. Sodium saccharin: Cytogenic effect on human lymphocytes *in vitro*. Proc. Natl. Acad. Sci. 48: 50-51 (1974)
 52. Abe S, Sasaki M. Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in chinese hamster cells exposed to various chemicals. J. Natl. Cancer Inst. 58: 1635-1641 (1977)
 53. Wolff S, Rodin B. Saccharin-induced sister chromatid exchanges in chinese hamster and human cells. Science 200: 543-545 (1978)
 54. Schoenig GP, Anderson RL. The effects of high dietary levels of sodium saccharin on mineral and water balance and related parameters in rats. Food Chem. Toxicol. 23: 465-474 (1985)
 55. Fukushima S, Shibata M, Kurata Y, Tamano S, Masui T. Changes in the urine and scanning electron microscopically observed appearance of the rat bladder following treatment with tumor promoters. Jpn. J. Cancer Res. 77: 1074-1082 (1986)
 56. Fisher MJ, Sakata T, Tibbels TS, Smith RA, Patil K, Khachab M, Johansson SL, Cohen SM. Effect of sodium saccharin and calcium saccharin on urinary parameters in rats fed prolab 3200 or AIN-76 diet. Food Chem. Toxicol. 27: 1-9 (1989)
 57. Garland EM, Kraft PL, Shapiro R, Khachab M, Patil K, Ellwein LB, Cohen SM. Effects of *in utero* and postnatal sodium saccharin exposure on the nutritional status of the young rat. I. effects at 30 days post-birth. Food Chem. Toxicol. 29: 657-667 (1991)
 58. Cohen SM, Cano M, Earl RA, Carson SD, Garland EM. A proposed role for silicates and protein in the proliferative effects of saccharin on the male rat urothelium. Carcinogenesis 12: 1551-1555 (1991)
 59. Uwagawa S, Saito K, Okuno Y, Kawasaki H, Yoshitake A, Yamada H, Fukusima S. Lack of induction of epithelial cell proliferation by sodium saccharin and sodium L-ascorbate in the urinary bladder of NCI-black-reiter (NBR) male rats. Toxicol. Appl. Pharm. 127: 182-186 (1994)
 60. KoSFoST. Encyclopedia of Food Science and Technology. Korean Society of Food Science and Technology, Kwang-II Mun Hwa Sa. Seoul, Korea pp. 341-342 (2004)
 61. Frederick CB, Dooley KL, Ralph LK, Sheldon WG, Kadlubar FF. The effect of lifetime sodium saccharin dosing on mice initiated with the carcinogen 2-acetylaminofluorene. Toxicol. Sci. 12: 346-357 (1989)
 62. Ershoff BH, Bajwa GS. Inhibitory effect of sodium cyclamate and sodium saccharin on tumor induction by 2 acetylaminofluorene in rats. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 145: 1293-1297 (1974)
 63. Hicks RM, Wakefield J St. J, Chowaniec J. Co-carcinogenic action of saccharin in the chemical induction of bladder cancer. Nature 243: 347-349 (1973)
 64. Hicks RM, Chowaniec J. The importance of synergy between weak carcinogens in the induction of bladder cancer in experimental animals and humans. Cancer Res. 37: 2943-2949 (1977)
 65. Hicks RM, Wakefield J St. J, Chowaniec J. Evaluation of a new model to detect bladder carcinogens or co-carcinogens; results obtained with saccharin, cyclamate, and cyclophosphamide. Chem. Biol. Interact. 11: 225-233 (1975)
 66. Hicks RM, Wakefield J St. J, Chowaniec J. Impurities in saccharin and bladder cancer. Nature 243: 424 (1973)
 67. Mohr U, Green U, Althoff J, Schneider P. Syncarcinogenic action of saccharin and sodium cyclamate in the induction of bladder tumours in MNU-pretreated rats. pp. 64-69. In: Health and Sugar Substitutes. Guggenheim B (ed). Karger. Basel, Switzerland (1978)
 68. West RW, Sheldon WG, Gaylor DW, Allen RR, Kadlubar FF. Study of sodium saccharin co-carcinogenicity in the rat. Food Chem. Toxicol. 32: 207-213 (1994)
 69. West RW, Sheldon WG, Gaylor DW, Haskin MG, Delongchamp RR, Kadlubar FF. The effects of saccharin on the development of neoplastic lesions initiated with *N*-methyl-*N*-nitrosourea in the rat urothelium. Fund. Appl. Toxicol. 7: 585-600 (1986)
 70. Hooson J, Hicks RM, Grasso P, Chowaniec J. Ortho-toluene sulphonamide and saccharin in the promotion of bladder cancer in the rat. Brit. J. Cancer 42: 129-147 (1980)
 71. Nakanishi K, Hirose M, Ogiso T. Effects of sodium saccharin and caffeine on the urinary bladder of rats treated with *N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl)nitrosamine. Jpn. J. Cancer Res. 71: 490-500 (1980)
 72. Nakanishi K, Hagiwara A, Shibata M. Dose response of saccharin in induction of urinary bladder hyperplasias in fischer 344 rats pretreated with *N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl)nitrosamine. J. Natl. Cancer Inst. 65: 1005-1010 (1980)
 73. Fukushima S, Uwagawa S, Shirai T, Hasegawa R, Ogawa K. Synergism by sodium L-ascorbate but inhibition by L-ascorbic acid for sodium saccharin promotion of rat two-stage bladder carcinogenesis. Cancer Res. 50: 4195-4198 (1990)
 74. Cohen SM, Arai M, Jacobs JB, Friedell GH. Promoting effect of saccharin and DL-tryptophan in urinary bladder carcinogenesis. Cancer Res. 39: 1207-1217 (1979)
 75. Murasaki G, Cohen SM. Co-carcinogenicity of sodium saccharin and *N*-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]formamide for the urinary bladder. Carcinogenesis 4: 97-99 (1983)
 76. Fukushima S, Friedell GH, Jacobs JB, Cohen SM. Effect of *L*-tryptophan and sodium saccharin on urinary tract carcinogenesis initiated by *N*-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]formamide. Cancer Res. 41: 3100-3103 (1981)
 77. Imaida K, Wang CY. Effect of sodium phenobarbital and sodium saccharin in AIN-76A diet on carcinogenesis initiated with *N*-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]formamide and *N,N*-dibutylnitrosamine in male F344 rats. Cancer Res. 46: 6160-6164 (1986)
 78. Okamura T, Garland EM, Masui T, Sakata T, St. John M, Cohen SM. Lack of bladder tumor promoting activity in rats fed sodium saccharin in AIN-76A diet. Cancer Res. 51: 1778-1782 (1991)
 79. Cohen SM, Ellwein LB, Okamura T, Masui T, Johansson SL, Smith RA, Wehner JM, Khachab M, Chappel CI, Schoenig GP, Emerson JL, Garland EM. Comparative bladder tumor promoting activity of sodium saccharin, sodium ascorbate, related acids, and calcium salts in rats. Cancer Res. 51: 1766-1777 (1991)
 80. Renwick AG. The intake of intense sweeteners - an update review. Food Addit. Contam. 23: 327-338 (2006)
 81. Chung MS, Suh HJ, Yoo W, Choi SH, Cho YJ, Cho YH, Kim CJ. Daily intake assessment of saccharin, stevioside, D-sorbitol, and aspartame from various processed foods in Korea. Food Addit. Contam. 22: 1087-1097 (2005)
 82. Choi SH. Dietary intake of food additive by Korean population - Sweetener. Final Report. Korea Food & Drug Administrations, Seoul, Korea (2008)

83. Wikimedia Foundation, Inc. Saccharin. Available from: <http://www.wikipedia.org>. Accessed Sep. 20, 2011.
84. US Environmental Protection Agency. Removal of saccharin from the lists of hazardous constituents and hazardous wastes under RCRA and from the list of hazardous substances under CERCLA. Available from: <http://www.epa.gov>. Accessed Aug. 15, 2011.
85. Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations. Title 21 section 180.37. Saccharin, ammonium saccharin, calcium saccharin, and sodium saccharin. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm>. Accessed Aug. 25, 2011.
86. Wall Street Journal. Toward a 21st-century regulatory system. Available from: <http://online.wsj.com>. Accessed Aug. 28, 2011.
87. Europa. Summaries of EU legislation. Authorised sweeteners. Available from: http://europa.eu/legislation_summaries/other/1201069_en.htm. Accessed Aug. 21, 2011.
88. Health Canada. Sugar substitutes. Available from: <http://www.hc-sc.gc.ca>. Accessed Aug. 28, 2011.
89. Codex Alimentarius Commission. GSFA online. Available from: <http://www.codexalimentarius.net>. Accessed Aug. 28, 2011.
90. Korean Food and Drug Administration. Food Additive Information Room. Available from: <http://www.kfda.go.kr>. Accessed Aug. 25, 2011.
91. The Korea International Trade Association. Korea Trade Statistics. Available from: <http://stat.kita.net>. Accessed April 14, 2011.