

## 人工甘味料と糖代謝

—2000年以降の臨床研究から—

齋藤雅文<sup>\*1</sup>, 堀由美子<sup>1</sup>, 中島啓<sup>1</sup>

(2012年9月4日受付, 2012年11月1日受理)

**要旨:** 人工甘味料の摂取が糖代謝に及ぼす影響を明らかにすることは、糖尿病患者や減量に関心のある人々にとって重要である。しかし、わが国では人工甘味料に関する疫学研究が進んでおらず、その摂取状況の把握と評価は困難であり、適否を判断することが難しい。そこで我々は、国内外の文献検索データベースから人工甘味料と肥満や糖尿病に関する論文を抽出し、研究デザインごとに内容を整理することとした。観察研究では、人工甘味料入り飲料の飲用習慣が肥満や糖尿病の発症に影響すると報告されており、介入研究では、人工甘味料の負荷は糖代謝へ影響しないこと、ショ糖を人工甘味料に代替した食事は体重や糖代謝に影響しないことが報告されていた。これらは欧米人を対象としたものであり、結果についても一様ではなかった。今後は、人工甘味料に関するわが国でのエビデンスを蓄積するために、日本人での記述疫学や観察研究などによる情報の集積が求められる。

**キーワード:** 人工甘味料, 非栄養甘味料, 低エネルギー甘味料, 肥満, 糖尿病

糖尿病をはじめとする生活習慣病やメタボリックシンドローム、またその根底にある肥満が社会問題としてクローズアップされるなか、健康志向・ダイエットブームを受けて、低カロリーやカロリーゼロ、カロリーオフを謳った商品が市場を賑わせている。これらの多くには、人間の体内では栄養物として認識・吸収されにくい人工甘味料(合成甘味料)や糖アルコールが用いられている<sup>1)</sup>(表1)。

人工甘味料に分類されるアスパルテームやアセスルファムカリウム(アセスルファムK)、サッカリンなどの非糖質系甘味料は「非栄養甘味料」ともいわれる。また、砂糖の数百倍もの甘さがあることから「高甘味度甘味料」、甘味が強いために使用量が少なく、摂取エネルギーが抑えられることから「低エネルギー甘味料」などとも称される。サッカリンが発見された当初、人工甘味料は「糖類摂取制限のある人のみ」で利用され、その後は低価格の砂糖代替甘味料として広く流通した。現在はその種類も増え、菓子、清涼飲料、乳製品、調味料類で使用され、誰もが手軽に摂取している。また、血糖値に影響を与えない甘味料として糖尿病や生活習慣病・メタボリックシンドローム(MetS)予防のために様々な商品に応用されている<sup>1)2)</sup>。わが国の甘味料需要実態調査によると、2011年のアスパルテーム、アセスルファムKの使用企業における仕入れ量は、前年比58.4%, 10.4%

増と大幅に増加している<sup>3)</sup>。

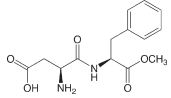



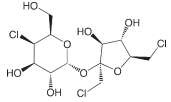
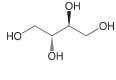
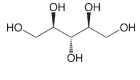
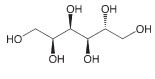
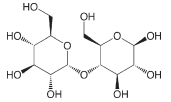
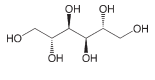
糖質の過剰摂取が問題となっている米国でも、非栄養甘味料は砂糖の代替品として広く普及している。米国心臓学会と米国糖尿病学会は、非栄養甘味料に関する合同声明を *Circulation* と *Diabetes Care* (2012年7月9日付) に発表した<sup>4)5)</sup>。米国人の食生活における非栄養甘味料の使用量は1965年の3%から2004年には15%に上昇しており、その摂取が体重の増減やエネルギー摂取量、炭水化物摂取量、心血管疾患や糖尿病のリスク因子にどのように影響するかを述べたものである。この声明では、「糖類を非栄養甘味料に代えることが減量や血糖コントロールに有用とするエビデンスは十分ではない」とした上で、「非栄養甘味料をうまく使い糖類の摂取量を抑え、それによって減量や血糖コントロールなどの有益な効果につながる可能性がある」と結論付けている。

一方、わが国での人工甘味料の使用に関する見解は、安全性と有用性の立場から様々である。これには、人工甘味料を含め砂糖代替甘味料の種類が多く、各物質によって特性や利用範囲が異なること、人工甘味料入り飲食品が本邦食品市場に占める割合や各食品中の組成・含有量、わが国での平均摂取量や年齢・性別による使用実態などが把握できていないことも関係する。過去のサッカリンやチクロの毒性、アスパルテームの発がん性などの話題が注目されることや、使用実態が分からないまま

\* 連絡者・別刷請求先 (E-mail: masa3110@josai.ac.jp)

<sup>1</sup> 城西大学薬学部医療栄養学科臨床栄養学研究室 (350-0295 埼玉県坂戸市けやき台1-1)

表1 日本で用いられる主要な砂糖代替甘味料

分類	品名	化学構造式	価格*1 (¥)	用途・使用基準	ADI*2 (mg/kg BW)	代謝 (ヒト)
合成 甘味料	アスパルテーム m.p.: 246-247°C 4.0 kcal/g 甘味度*3: 100-200		10 g 4,200 食品添加物試験用	食品添加物 テーブルシュガー WHO: 0-25 mg/kg/day	40	体内で加水分解してフェニルアラニンとアスパラギン酸とメタノールに分解される。 通常のタンパク質やアミノ酸と同様の代謝を受ける。
	アセスルファムカリウム m.p.: 225°C 0 kcal/g 甘味度: 200		100 g 11,800	食品添加物 清涼飲料水, あん類など 15-0.35 g/kg 以下	15	服用後24 h以内に尿中排泄: 97.5-100.0%, 糞中排泄: 0.7-0.8%, 服用後7日間に全量排泄される。 尿中排泄量から吸収率はほぼ100%。 服用後1-1.5 h以内に最高血中濃度に達し, 半減期は約2.5 h。
	サッカリン m.p.: 228-230°C 0 kcal/g 甘味度: 200-700		500 g 7,700	食品添加物 チューインガム 50 mg/kg	5	大部分が胃で吸収され, 48 hでその98%以上排泄。女性6人に0.1-0.3 g/日を経口投与したときの血漿中濃度は0.5-1 hでピークに達し, 半減期は7.5 h。
	サッカリンナトリウム 甘味度: 400		500 g 8,600 日本薬局方	食品添加物 漬物, 佃煮, 菓子, 缶詰など 用途によって2.0-0.1 g/kg 歯磨き粉	5	サッカリンに準じる。
	スクラロース m.p.: 130°C 0 kcal/g 甘味度: 600		100 mg 19,000 1 g 150,000	食品添加物 チューインガム, 清涼飲料, 菓子など 用途によって12-0.4 g/kg	15	細胞で代謝されない。尿中排泄: 10-30%; 糞中排泄: 60-90%。最大血漿値は投与後30 min-3 hに観察される。 半減期は2.5-23 h。
糖アル コール	エリスリトール m.p.: 118-120°C 0.2 kcal/g 甘味度: 0.75-0.80		25 g 4,300 100 g 28,000	清涼飲料水, コーヒー飲料, アルコール飲料, チョコレート, あん類など	特定せず	小腸で90%吸収され, 大腸で10%活用され, 残り僅かが排泄。 小腸で吸収され, 血中では代謝されず90%以上が尿中に排泄。
	キシリトール m.p.: 93-94.5°C 2.8 kcal/g 甘味度: 0.60		500 g 10,000 500 g 8,600	ガム, 清涼飲料水など 特定保健用食品 糖質輸液, 高カロリー輸液 歯磨き粉	特定せず	腸からゆっくり吸収され, その80%は肝臓で代謝される。40 g/回の経口投与後20時間までに尿中へ未変化体として投与量の0.3-3%が排泄, 糞便中への排泄はごくわずか。 キシリトールデヒドロゲナーゼでD-キシロースに変換, ペントースリン酸回路などにより二酸化炭素と水に代謝。
	ソルビトール m.p.: 97-98°C 3.0 kcal/g 甘味度: 0.60-0.70		500 g 2,400 500 g 3,600	医薬品 (便秘予防) としても利用 通常使用量: 10-20 g 糖質輸液, 高カロリー輸液	特定せず	フルクトースに代謝され, TCA回路に入り, グルコースに代謝されることなくエネルギーを産生。 生体内利用はインスリン非依存性。
	マルチトール m.p.: 148-151°C 2.1 kcal/g 甘味度: 0.80-0.90		50 g 5,000 100 g 14,000	チューインガム, あめ類など 加工食品, 調味料類 顆粒剤・トローチなど医薬品類	特定せず	小腸で10%吸収され, 大腸で75%活用され残り15%が排泄。
	マンニトール m.p.: 166-169°C 1.6 kcal/g 甘味度: 0.60		500 g 3,000 500 g 2,900	粘着防止剤 チューインガム, あめ類, ふりかけなど 用途によって20-50%	特定せず	静脈注射すると, 殆ど代謝されずに尿として排泄。 尿中排泄率: 87.7% (24 h)

\*1 研究用として現時点での相場価格, \*2 1日摂取許容量, \*3 ショ糖を1.00とした場合。

で摂取にともなうリスクや安全性が議論されてきていることも原因と考える。これらに加えて, わが国での人工甘味料に関する疫学研究は進んでおらず, 血糖コントロールが必要な糖尿病患者や減量に関心を持つ人々に対して, 糖代謝との関連を明らかにしておくことは重要であるが, 動物実験による研究報告があるのみである<sup>6)</sup>。

そこで我々は, 人工甘味料の摂取と肥満, MetS, 糖代謝などとの関連について情報収集することとした。特

に, 近年わが国の食品市場で使用の多い, アスパルテーム, アセスルファム K, スクラロースや, これらを用いた食品・飲料についての臨床研究を検索した。

ペプチド系甘味料であるアスパルテームは, わが国では2002年に留意使用添加物から除外され, 使用制限が解除されている。2000年に指定されたアセスルファム Kは, 水溶液や加熱に強く加工食品への応用が広い。アスパルテームと併せるとショ糖に似た甘さになるため併

用も多い。1999年に食品添加物として指定されたスクラロースは、シヨ糖を原料に一部が塩素に置換された比較的新しく開発された甘味料である。

以上の経緯を考慮して、今回は2000年以降に発表された文献を抽出した。

## 方 法

人工甘味料と糖尿病あるいは肥満に関する文献検索には、国内外の代表的な医学およびその関連文献データベースである「PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)」と「医中誌 Web (<http://search.jamas.or.jp/>)」を用いた。

人工甘味料の検索には、学術論文で用いられる「artificial sweetener；人工甘味料」, 「low caloric sweetener；低エネルギー甘味料」, 「nonnutritive sweetener；非栄養甘味料」のキーワードを採用した。また、人工甘味料の種類は、食品添加物として指定の新しいことと、本邦市場での食品への用途や利用状況から判断し、「aspartame；アスパルテム」, 「acesulfame potassium；アセスルファムカリウム」, 「sucralose；スクラロース」の3種とした(表1)。上記6つのキーワードと、「glucose metabolism；糖代謝」や「diabetes mellitus；糖尿病」、あるいは「obesity；肥満」を組み合わせて検索した。対象年月を2000年1月から2012年8月に絞り、この間に発表された臨床試験の原著論文を中心に収集したが、「医中誌 Web」では該当する文献がなかったため、以降は「PubMed」から引用した文献を観察研究と介入試験に分けてまとめた。

## 結 果

### 1. 文献検索結果

人工甘味料と糖尿病や肥満のキーワードを用いて検索した文献は、内容を精査して18編を選択した。これらはすべて海外からの報告で、国内報告はなかった。

### 2. 観察研究

観察研究は、コホート研究8編と横断調査2編が該当した。10編の研究では、人工甘味料は人工甘味料入り飲料 (artificially sweetened beverage：ASB)、またはこれを含む炭酸飲料 (ダイエットソーダ) を用いて検討されていた。これらは、糖尿病や肥満、MetSなどについて、主にプライマリーエンドポイントとして評価されていた(表2)。

Fowler *et al.* は、ASBが体重に及ぼす影響について研究した<sup>7)</sup>。ASBを1週間に11-21杯、22杯以上で飲む者は、飲む習慣がない者と比較して、過体重 (body mass index：BMI 25 kg/m<sup>2</sup>以上) および肥満 (BMI 30 kg/m<sup>2</sup>以上) の発生リスクが有意に増加した。また、BMIの増加量も飲用量依存的であった。

Koning *et al.* は、ASBまたはシヨ糖入り飲料 (sugar sweetened beverage：SSB) と2型糖尿病との関連を研

究した<sup>8)</sup>。ASBを1カ月に2杯、1週間に2-4杯、5杯以上飲む者は、飲む習慣がない者と比較して、20年間の2型糖尿病発症リスクが有意に増加した。しかし、この有意性はBMIを調整した後に消失した (相対危険 [95%信頼区間]：それぞれ、1, 1.09 [0.96-1.24], 0.98 [0.88-1.09], 1.09 [0.98-1.21])。一方、SSBでは、BMIを調整した後も2型糖尿病発症リスクを有意に増加させた。

ダイエットソーダを1杯/日以上飲む者は、飲む習慣がない者と比べ、2型糖尿病の発症リスクが有意に増加した<sup>9)</sup>。さらに、ダイエットソーダの習慣的な飲用は、年齢や性別、エネルギー摂取量などの交絡因子から独立して、ウエスト周囲長と糖代謝異常に有意な増加を認めた。しかし、脂質異常や高血圧の項目には変化がなかった。一方、他の研究者は、ASBまたはダイエットソーダの飲む習慣が、上記の交絡因子を調整してもMetSの発症リスクを高めると報告した<sup>10)11)</sup>。

また、Mackenzie *et al.* は、ASBとHbA1c (NGSP) 濃度との関連を調べた<sup>12)</sup>。健常者では、ASBの飲む習慣がある者とならない者との間にHbA1c濃度の有意な差はなかった。これに対して、糖尿病患者では、飲む習慣のない者 (HbA1c濃度：7.3%) と比べ、1カ月に1-29杯、30-59杯、60杯以上飲む者は、飲用量依存的に高かった (それぞれ7.7%, 8.0%, 8.2%)。

さらに、ASBの飲む習慣と腎機能低下との関連が研究されている<sup>13)14)</sup>。ASBを2杯/月以上飲む者は、微量アルブミン尿に変化はなかったが、推算糸球体ろ過量が10年間で30%以上低下するリスクが有意に高かった<sup>13)</sup>。しかし、シヨ糖入り飲料には同様の影響は認められなかった。一方、他の研究者の横断調査では、ASBの飲む習慣は微量アルブミン尿の発生リスクに変化を示さず、腎機能低下に関与していなかった<sup>14)</sup>。

また、糖尿病により発症リスクの増大する大血管イベントについては、SSBは冠動脈疾患発症に有意な関連を示したが、ASBには関連がなかった<sup>15)16)</sup>。

### 3. 介入試験

介入試験は、人工甘味料の負荷試験による影響とシヨ糖を人工甘味料に代替した食事介入試験など8編が報告されていた(表3)。

Steinert *et al.* は、被検者にグルコース、またはアスパルテム、アセスルファムK、スクラロースのそれぞれを負荷し、糖代謝への影響を比較した<sup>17)</sup>。グルコース負荷は、血糖値、インスリン濃度、グルカゴン様ペプチド-1 (Glucagon-like peptide-1：GLP-1) 濃度ならびにペプチドYY濃度を有意に増加させ、グレリン濃度を有意に減少させた。これに対して、人工甘味料では、いずれの変化も見られなかった。また、Ford *et al.* と Ma *et al.* の研究においても、スクラロースは糖代謝に影響しなかった<sup>18)19)</sup>。

Brown *et al.* は、健康な若年者にダイエットソーダまたは甘味料を含まない炭酸水を飲用させ、その10分後

表2 人工甘味料入り飲料の飲用習慣と肥満および慢性疾患発症についての観察研究

著者 (報告年)	集団 (人数)	年齢 (年)	観察期間 (年)	食事評価法	エンドポイント	分類	結果	交絡因子
コホート研究								
Dhingra <i>et al.</i> , <sup>10)</sup> 2007	Framingham Heart Study (6,039)	53	4	FFQ	MetS	1杯/週未満 1-6杯/週 1杯/日以上	OR (95%CI), 1 1.32 (0.96-1.81) 1.53 (1.10-2.15)	年齢, 性別, 喫煙習慣, 身体活動量, エネルギー摂取量, 飽和脂肪酸・トランス脂肪酸摂取量, 食物繊維摂取量, Mg 摂取量, グリセミックインデックス
Fowler <i>et al.</i> , <sup>7)</sup> 2008	Sun Antonio Heart Study (3,682)	25-64	8	思い出し法	過体重 (BMI ≥ 25)	なし 3杯/週未満 3-10杯/週 11-21杯/週 22杯/週以上	OR (95%CI), 1 1.56 (1.02-2.40) 1.74 (1.10-2.77) 1.75 (1.09-2.82) 1.93 (1.20-3.11)	年齢, 人種, 教育, 社会経済指標, 喫煙習慣, 身体活動量, BMI
Lutsey <i>et al.</i> , <sup>11)</sup> 2008	Atherosclerosis Risk in Communi- ties Study (9,514)	45-64	9	66種の半定量 FFQ	MetS	0.00杯/日 0.07杯/日 0.80杯/日 (中央値)	RR (95%CI), 1 1.05 (0.96-1.15) 1.34 (1.24-1.44)	年齢, 性別, 人種, 教育, 研究施設, 喫煙習慣, 身体活動量, エネルギー摂取量, 食品摂取状況
Nettleton <i>et al.</i> , <sup>9)</sup> 2009	Multi-Ethnic Study of Athero- sclerosis (5,011)	45-84	7	FFQ	2型糖尿病	なし 1杯/週未満 1杯/週から 1杯/日未満 1杯/日以上	RR (95%CI), 1 0.98 (0.68-1.42) 1.25 (0.96-1.62) 1.38 (1.04-1.82)	年齢, 性別, 人種, 研究施設, 教育, 喫煙習慣, 身体活動量, BMI, ウエスト周囲長, エネルギー摂取量, サプリメントの利用状況
Fung <i>et al.</i> , <sup>15)</sup> 2009	Nurses Health Study (F, 88,520)	30-55	24	FFQ	冠動脈疾患	1杯/月未満 1-4杯/月 2-6杯/週 1杯/日 2杯/日以上	RR (95%CI), 1 0.92 (0.82-1.03) 0.98 (0.90-1.07) 1.03 (0.90-1.17) 1.15 (0.97-1.38)	年齢, 喫煙習慣, 身体活動量, 飲酒習慣, 月経状況, 冠動脈疾患の家族歴, 高血圧・高コレステロール血症の既往歴, アスピリン・ホルモン剤の服用
Koning <i>et al.</i> , <sup>8)</sup> 2011	Health Profession- als Follow-Up Study (M, 40,389)	40-75	20	131種のFFQ	2型糖尿病	なし 2杯/月未満 から1杯/週 2-4杯/週 5杯/週以上	RR (95%CI), 1 1.09 (0.96-1.24) 0.98 (0.88-1.09) 1.09 (0.98-1.21)	年齢, 喫煙習慣, 身体活動量, BMI, 体重変化量, 飲酒習慣, 2型糖尿病の家族歴, 高TG血症・高血圧の既往歴, 利尿剤・総合ビタミン剤の服用, エネルギー摂取量, 健康食事指標
Koning <i>et al.</i> , <sup>16)</sup> 2012	Health Profession- als Follow-Up Study (M, 42,883)	40-75	22	131種のFFQ	冠動脈疾患	なし 2杯/月未満から 1杯/週 2-4杯/週 5杯/週以上	RR (95%CI), 1 0.90 (0.82-1.00) 0.93 (0.85-1.01) 1.02 (0.93-1.12)	年齢, 喫煙習慣, 身体活動量, BMI, 体重変化量, 飲酒習慣, 冠動脈疾患の家族歴, 2型糖尿病・高TG血症・高血圧の既往歴, 総合ビタミン剤の服用, エネルギー摂取量
Lin <i>et al.</i> , <sup>13)</sup> 2011	Nurses Health Study (F, 3,256)	30-55	11	130種の半定量 FFQ	30%以上のeGFR低下	1杯/月未満 1-4杯/月 2-6杯/週 1-1.9杯/日 2杯/日以上	OR (95%CI), 1 0.82 (0.55-1.20) 1.02 (0.76-1.37) 0.90 (0.61-1.33) 2.02 (1.36-3.01)	年齢, 喫煙習慣, 身体活動量, BMI, 高血圧・糖尿病・心血管疾患の既往歴, エネルギー摂取量
							HbA1c 平均値 (%)	
Mackenzie <i>et al.</i> , <sup>12)</sup> 2006	National Health and Nutrition Ex- amination Survey 2型糖尿病患者 (1,024)	18-75	—	FFQ	HbA1c 濃度	なし 1-29杯/月 30-59杯/月 60杯/月以上	7.3 7.7 8.0 8.2	年齢, 性別, 人種, 身体活動量, 糖尿病の既往歴, 嗜好飲料の飲用習慣
Shoham <i>et al.</i> , <sup>14)</sup> 2008	National Health and Nutrition Ex- amination Survey (9,358)	20-	—	FFQ	微量アルブミン尿 (M: > 17 mg/g Cre) (F: > 25 mg/g Cre)	2杯/日未満 2杯/日以上	OR (95%CI), 1 0.97 (0.63-1.47)	年齢, 性別, 人種, 貧困, 喫煙習慣, 身体活動量, 肥満, 高血圧の既往歴, HbA1c, 総コレステロール濃度, エネルギー摂取量

F: 女性, M: 男性, FFQ: 食事摂取頻度調査法, MetS: メタボリックシンドローム, eGFR: 推算糸球体濾過量, Cre: クレアチニン, OR: オッズ比, RR: 相対危険, 95%CI: 95%信頼区間。

に75g経口糖負荷試験を行った<sup>20)</sup>。血糖値およびインスリン濃度は、両飲料間に有意な変化はなかったが、ダイエットソーダはグルコース負荷後180分間のGLP-1濃度の曲線下面積を有意に増加させた。

また、食事中のショ糖を人工甘味料に代替した短期間の介入試験では、人工甘味料に代替したことによるエネルギー摂取量は、代替しないものと比較して有意に低値であり、体重および脂肪重量、血圧、トランスフェリン、

インスリン、GIP (gastric inhibitory polypeptide または glucose-dependent insulinotropic polypeptide) やレプチンの濃度も有意に低値であった<sup>21-23)</sup>。

糖尿病患者へのスクラロース投与は、プラセボとの比較において、HbA1c濃度や血糖値、C-ペプチド濃度に有意な変化を示さなかった<sup>24)</sup>。

表3 人工甘味料の摂取と肥満および糖代謝についての介入試験

著者	参加者 (人数)	年齢 (年)	介入期間	種類	対照グループとの比較*
負荷試験					
Ma <i>et al.</i> , <sup>19)</sup> 2009	健康成人 (7)	24	一時点	スクラロース 80 mg, 800 mg	グルコース→, インスリン→, GLP-1 →, GIP →
Brown <i>et al.</i> , <sup>20)</sup> 2009	健康な若者 (22)	12-25	一時点	ダイエットソーダ (アセスルファム K, スクラロース)	グルコース→, インスリン→, GLP-1 ↑
Steinert <i>et al.</i> , <sup>17)</sup> 2011	健康成人 (12)	19-29	一時点	アスパルテーム 169 mg, アセスルファム K 220 mg, スクラロース 62 mg	グルコース→, インスリン→, GLP-1 →, ペプチド YY →, グレリン→
Forda <i>et al.</i> , <sup>18)</sup> 2011	健康成人 (8)	22-27	一時点	スクラロース 41.5 mg	グルコース→, インスリン→, GLP-1 →, ペプチド YY →
介入試験					
Raben <i>et al.</i> , <sup>21)</sup> 2002	過体重者 (41)	35	10 週間	人工甘味料食	体重↓, 脂肪重量↓, 除脂肪重量↓, BMI ↓, 血圧↓, エネルギー摂取量↓
Grotz <i>et al.</i> , <sup>24)</sup> 2003	2型糖尿病患者 (128)	31-70	13 週間	スクラロース 667 mg	FPG →, HbA1c →, C ペプチド→
Sorensen <i>et al.</i> , <sup>22)</sup> 2005	過体重者 (41)	35	10 週間	人工甘味料食	体重↓, ヘパトグロビン↓, トランスフェリン↓, エネルギー摂取量↓
Raben <i>et al.</i> , <sup>23)</sup> 2011	過体重者 (23)	20-50	10 週間	人工甘味料食	体重↓, インスリン↓, GIP ↓, レプチン↓, エネルギー摂取量↓

\* ↑ : 有意な増加, → : 有意差なし, ↓ : 有意な減少, GLP-1 : Glucagon-like peptide-1, GIP: gastric inhibitory polypeptide または glucose-dependent insulinotropic polypeptide, FPG : 空腹時血糖。

## 考 察

食品中の人工甘味料は、具体的な組成や含有量が把握できないために、特定の人工甘味料（物質ごと）の摂取状況を知ることは困難である。したがって、「アスパルテーム」や「スクラロース」などの物質単位で検討された観察研究はなく、多くの報告ではそれらが含まれた「人工甘味料入り飲料（ASB）」の飲用習慣と疾病への影響が議論されている。

ASB の飲用量の増加は、肥満のリスクを高くすることが Fowler *et al.* の大規模疫学研究によって示された<sup>7)</sup>。この研究では食習慣については考慮されておらず、その影響が残っている可能性があるが、ASB と体重増加や肥満との関連を検討した初めての研究として興味深い。

いくつかのコホート研究によって、ASB は 2 型糖尿病の発症と関与することが報告されている<sup>8)9)</sup>。しかし、BMI を交絡因子として考慮するとその関連が消失したことから、この結果には肥満や体重増加が関与することが示唆される<sup>8)</sup>。

また、他の研究者らは、ASB またはダイエットソーダの習慣的な飲用が、MetS の発症リスクを増加させることを明らかにした<sup>10)11)</sup>。ただし、これらの研究では体重の影響を調整しておらず、MetS の発症リスクを高めた要因が BMI から独立した影響であるかは明確ではない。

以上のことから、ASB の習慣的な飲用は、体重増加や代謝異常をきたし、MetS、延いては 2 型糖尿病発症へ関与すること、さらには血糖コントロールに影響することが示唆された。

一方、人工甘味料は血糖値やインスリン濃度を直接的に上昇させる可能性は極めて低いと考えられる<sup>17-19)</sup>。Brown *et al.* の報告によるとアセスルファム K とスクラロースを含むダイエットソーダがグルコース負荷後の GLP-1 分泌をさらに上昇させたことから、これらの人工甘味料は食後の糖代謝を改善させる可能性が考えられた<sup>20)</sup>。

また、人工甘味料をシヨ糖の代替食品として用いることは、エネルギー摂取量の低下に伴って肥満や糖代謝異常のリスクを低減する可能性がある<sup>21-23)</sup>。人工甘味料への代替はシヨ糖由来の炭水化物量を減少させることに繋がるが、米国糖尿病学会は、減量につながる低炭水化物食の効果として、この結果を支持している<sup>25)</sup>。

ASB は腎機能にも影響することが考えられるが、現在これらの関係を検討した研究は 2 編と少なく、Lin & Curhan *et al.* は ASB の飲用習慣が推算糸球体ろ過量の低下に影響すると報告し、Shoham *et al.* は腎機能との関連がないとしている<sup>13)14)</sup>。

現在までの報告は、欧米人を対象としたものであり、日本人を対象とした研究が見られなかった。また、観察

研究の限界として、ASBの飲用習慣は質問票の回答からのみ検討されているため観察期間中の飲用状況の変化は評価できていないこと、ASBは様々な材料から成る飲料であり、必ずしも人工甘味料自体の影響として評価できないことがある。また、人工甘味料の摂取が食欲や衝動的な摂食を増加させる可能性が報告されている<sup>26-28)</sup>。ASBの習慣的な飲用による体重増加や代謝異常などの結果は、人工甘味料そのものの影響ではなく、摂取に伴う食行動の変化が反映されたとも考えられる。

### おわりに

人工甘味料は、砂糖の代替甘味料というだけでなく、低エネルギー、低う蝕、腸内環境の改善、味質の改良などの目的で用いられる食品添加物であり、品名ごとにわが国での使用基準が設けられている。元来、砂糖不足に対する代替食品としての扱いが主流であったが、最近はその種類も増え、それぞれの特性・機能性に合わせて、用途も多様化している。

現在摂取している食品に使用されているショ糖を人工甘味料やASBに代替することは、エネルギー摂取量の低下に繋がり、肥満や糖代謝異常のリスクを低減する可能性がある。しかしながら、ショ糖を代替することなくASBを多用・習慣化することは、肥満や糖尿病のリスクを高める可能性もある。今後、わが国独自の人工甘味料に関するエビデンスが待たれる。

### 文 献

- 厚生労働省 (2013) 添加物使用基準リスト.
- 山田 隆 (1998) 食品添加物. 臨床栄養 **92**, 482-486.
- 独立行政法人農畜産業振興機構 (2012) 甘味料需要実態調査.
- Gardner C, Wylie-Rosett J, Gidding SS, Steffen LM, Johnson RK, Reader D, Lichtenstein AH; on behalf of the American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the American D (2012) Non-nutritive sweeteners: Current use and health perspectives: A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* **35**: 1798-808.
- Gardner C, Wylie-Rosett J, Gidding SS, Steffen LM, Johnson RK, Reader D, Lichtenstein AH; on behalf of the American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the American D (2012) Nonnutritive sweeteners: Current use and health perspectives: A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* **126**: 509-19.
- Shigeta H, Yoshida T, Nakai M, Mori H, Kano Y, Niishioka H, Kajiyama S, Kitagawa Y, Kanatsuna T, Kondo M, Otsuki K (1985) Effect of aspartame on diabetic rats and diabetic patients, *J Nutr Sci Vitaminol* **31**: 533-40.
- Fowler SP, Williams K, Resendez RG, Hunt KJ, Hazuda HP, Stern MP (2008) Fueling the obesity epidemic? Artificially sweetened beverage use and long-term weight gain. *Obesity* **16**: 1894-900.
- de Koning L, Malik VS, Rimm EB, Willett WC, Hu FB (2011) Sugar-sweetened and artificially sweetened beverage consumption and risk of type 2 diabetes in men. *Am J Clin Nutr* **93**: 1321-7.
- Nettleton JA, Lutsey PL, Wang Y, Lima JA, Michos ED, Jacobs DR Jr (2009) Diet soda intake and risk of incident metabolic syndrome and type 2 diabetes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care* **32**: 688-94.
- Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, Wang TJ, Fox CS, Meigs JB, D'Agostino RB, Gaziano JM, Vasan RS (2007) Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation* **116**: 480-8.
- Lutsey PL, Steffen LM, Stevens J (2008) Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: the atherosclerosis risk in communities study. *Circulation* **117**: 754-61.
- Mackenzie T, Brooks B, O'Connor G (2006) Beverage intake, diabetes, and glucose control of adults in America. *Ann Epidemiol* **16**: 688-91.
- Lin J, Curhan GC (2011) Associations of sugar and artificially sweetened soda with albuminuria and kidney function decline in women. *Clin J Am Soc Nephrol* **6**: 160-6.
- Shoham DA, Durazo-Arvizu R, Kramer H, Luke A, Vupputuri S, Kshirsagar A, Cooper RS (2008) Sugary soda consumption and albuminuria: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004. *PLoS One* **3**: e3431.
- Fung TT, Malik V, Rexrode KM, Manson JE, Willett WC, Hu FB (2009) Sweetened beverage consumption and risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr* **89**: 1037-42.
- de Koning L, Malik VS, Kellogg MD, Rimm EB, Willett WC, Hu FB (2012) Sweetened beverage consumption, incident coronary heart disease, and biomarkers of risk in men. *Circulation* **125**: 1735-41.
- Steinert RE, Frey F, Töpfer A, Drewe J, Beglinger C (2011) Effects of carbohydrate sugars and artificial sweeteners on appetite and the secretion of gastrointestinal satiety peptides. *Br J Nutr* **105**: 1320-8.
- Ford HE, Peters V, Martin NM, Sleeth ML, Ghattai MA, Frost GS, Bloom SR (2011) Effects of oral ingestion of sucralose on gut hormone response and appetite in healthy normal-weight subjects. *Eur J Clin Nutr* **65**: 508-13.
- Ma J, Bellon M, Wishart JM, Young R, Blackshaw

- LA, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK (2009) Effect of the artificial sweetener, sucralose, on gastric emptying and incretin hormone release in healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **296**: G735-9.
- 20) Brown RJ, Walter M, Rother KI (2009) Ingestion of diet soda before a glucose load augments glucagon-like peptide-1 secretion. *Diabetes Care* **32**: 2184-6.
- 21) Raben A, Vasilaras TH, Møller AC, Astrup A (2002) Sucrose compared with artificial sweeteners: different effects on ad libitum food intake and body weight after 10 wk of supplementation in overweight subjects. *Am J Clin Nutr* **76**: 721-9.
- 22) Sørensen LB, Raben A, Stender S, Astrup A (2005) Effect of sucrose on inflammatory markers in overweight humans. *Am J Clin Nutr* **82**: 421-7.
- 23) Raben A, Møller BK, Flint A, Vasilaris TH, Møller AC, Holst JJ, Astrup A (2011) Increased postprandial glycaemia, insulinemia, and lipidemia after 10 weeks' sucrose-rich diet compared to an artificially sweetened diet: a randomised controlled trial. *Food Nutr Res* **55**.
- 24) Grotz VL, Henry RR, McGill JB, Prince MJ, Shamooh H, Trout JR, Pi-Sunyer FX (2003) Lack of effect of sucralose on glucose homeostasis in subjects with type 2 diabetes. *J Am Diet Assoc* **103**: 1607-12.
- 25) American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, Hoogwerf BJ, Lichtenstein AH, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Wheeler ML (2008) Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* **31**: S61-78.
- 26) Blundell JE, Hill AJ (1986) Paradoxical effects of an intense sweetener (aspartame) on appetite. *Lancet* **1**: 1092-3.
- 27) Brala PM, Hagen RL (1983) Effects of sweetness perception and caloric value of a preload on short term intake. *Physiol Behav* **30**: 1-9.
- 28) Elfhag K, Tynelius P (2007) Rasmussen F. Sugar-sweetened and artificially sweetened soft drinks in association to restrained, external and emotional eating. *Physiol Behav* **91**: 191-5.

---

*J Jpn Soc Nutr Food Sci* **66**: 69-75 (2013)

## Review

### Artificial Sweeteners and Glucose Metabolism: A Review of the Literature Published Since 2000

Masafumi Saito,<sup>\*,1</sup> Yumiko Hori,<sup>1</sup> and Kei Nakajima<sup>1</sup>

(Received September 4, 2012; Accepted November 1, 2012)

**Summary:** Individuals with diabetes and those who have an interest in their diet may consume foods and beverages containing artificial sweeteners. Therefore, it is particularly important to examine the effects of consuming artificial sweeteners on glucose metabolism. However, this is a difficult task because very few epidemiologic studies have been conducted in Japan. Therefore, we conducted a literature review of original articles published in both Japan and other countries focusing on the use of artificial sweeteners in individuals with diabetes or obesity. The prospective observational studies retrieved by this search showed that habitual intake of beverages containing artificial sweeteners was associated with the development of obesity and diabetes. By contrast, several clinical trials revealed that body weight and glucose metabolism were not affected by additional intake of artificial sweeteners or by consumption of special foods in which sucrose was substituted by artificial sweeteners. However, these clinical studies were conducted in Western countries and produced conflicting results. To establish the appropriate intake of artificial sweeteners for Japanese individuals, clinical epidemiological studies, including observational studies, will be needed in future.

**Key words:** artificial sweetener, non-nutritive sweetener, low caloric sweetener, obesity, diabetes

\* Corresponding author (E-mail: masa3110@josai.ac.jp)

<sup>1</sup> Department of Clinical Dietetics and Human Nutrition, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University, 1-1 Keyakidai, Sakado, Saitama 350-0295, Japan