

# 人工甘味料の摂取と循環器系疾患リスクの関係：ウェブベースの前向きコホート NutriNet-Santé を対象とした調査結果から



加糖（added sugars）が心血管代謝系の疾患をはじめとするさまざまな健康上のアウトカムに及ぼす有害な影響は、これまで広範囲にわたり調査され、現在、公衆衛生当局によって主要な危険因子として認識されています。そのなかで人工甘味料は、砂糖を使用せずに甘味を再現できるだけでなく、カロリー低減も実現できることから、世界中で飲料、スナック、調理済み食品、乳製品などの加工食品に広く使われるようになりました。1日あたりの許容摂取量については、欧州食品安全機関（EFSA）、米国食品医薬品局（FDA）、あるいはFAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会（JECFA）によって設定されているにもかかわらず、依然として論争的ともなっており、EFSA や WHO を含むいくつかの保健当局によって再評価が行われているのが現状です。

人工甘味料が循環器系疾患に及ぼす負の影響は実験研究で示唆されているものの、ヒトでの研究から得られたデータには限りがあり、さらに、これまでの観察研究は代理として使用された人工甘味料入り飲料にのみ焦点を合わせていました。そこで、フランスの国立衛生医学研究所（Institut national de la santé et de la recherche médicale : Inserm）の研究グループは [1]、定量データを用いた大規模な前向き研究を計画し、飲料に限らず、卓上甘味料や乳製品を含むすべての供給源全体および種類別（アスパルテーム、アセスルファムカリウム、スクラロース）の人工甘味料の摂取量と循環器系疾患（全体、冠動脈性心疾患、および脳血管性疾患）のリスクとの関連性について検討した結果を最近の BMJ 誌に発表しました [2]。

この研究は、2009年5月にフランスで着手されたウェブベースの前向きコホートである NutriNet-Santé [3] に基づいており、志願者の登録はオープンで継続中です。参加者はインターネットにアクセス可能な18歳以上のフランスの成人で、マルチメディア・キャンペーンによって一般住民から募集され、登録時に作成された個人アカウントを通じて、研究のウェブサイト（<https://etude-nutrinet-sante.fr/>）で追跡調査を受けます。参加者はまた、登録後すぐに、食事（24時間の食事記録）、健康（個人および家族歴、処方薬の使用など）、身体測定データ（身長、体重など）、ライフスタイルおよび社会人口統計データ（誕生日、性別、最終学歴、専門職業、喫煙状況、子供の数など）、身体活動に関するオンラインアンケートに回答を求められます。

人工甘味料については、アスパルテーム（E951）、アセスルファムカリウム（E950）、スクラロース（E955）、シクラメート（E952）、サッカリン（E954）、ソウマチン（E957）、ネオヘスペリジンジヒドロカルコン（E959）、ステビオール配糖体（E960）、およびアスパルテーム-アセスルファム塩（E962）の摂取量が推定対象となりました。循環器系疾患の決定については、組み入れから2021年10月5日までに診断され

た心血管疾患、冠動脈性疾患（心筋梗塞、急性冠動脈症候群、血管形成術、狭心症）、または脳血管性疾患（脳卒中、一過性脳虚血発作）の初発症状がイベントとしてみなされ、解析対象となりました。統計分析については、参加者を人工甘味料消費の3つのカテゴリー——非消費者、低消費者〔人工甘味料摂取量が消費者間の性別中央値（sex specific median）以下の参加者〕、高消費者——に分類し、社会人口統計学的データ、健康、ライフスタイル、食事摂取量などのベースライン特性を考慮し、人工甘味料全体および最も代表的であった人工甘味料〔参加者の5%以上が摂取していたアスパルテーム（aspartame）、アセスルファミウム（acesulfame potassium）、スクラロース（sucralose）〕と循環器系疾患（全体、冠動脈心疾患、脳血管疾患）との関連が多変量調整 Cox 比例ハザードモデルで検討されました。

NutriNet-Santé のコホート全体から 103,388 人が選ばれ、ベースライン時の平均年齢は 42.2±14.4 歳、女性の占める割合は 79.8% でした。コホート全体のうち 0.94% に相当する 1,639 人の参加者が組み入れ後に死亡し（今回の集団調査では 981 人）、9.4% に相当する 16,306 人がこれ以上アンケートを受け取りたくないという理由で脱落しました。

参加者のうちの 37.1% が人工甘味料を摂取していました。その平均摂取量は全参加者で 15.76 mg/日であったのに対し、人工甘味料消費者のみで見えた場合は 42.46 mg/日となりました（これは、卓上甘味料で 1 パック、ダイエットソーダで 100 mL に相当する量です）。人工甘味料を消費した参加者の下位カテゴリーと上位カテゴリーの 1 日平均摂取量はそれぞれ 7.46 mg、77.62 mg でした。さらに、人工甘味料を消費しない参加者より人工甘味料高消費者は（未調整での比較）、年齢が若く、BMI が高く、喫煙傾向にあり、身体活動が少なく、また減量ダイエットに従っていました。そのような高消費者はまた、総エネルギー、アルコール、脂質（飽和脂肪酸および多価不飽和脂肪酸）、食物繊維、炭水化物、および野菜・果物の摂取量が少なく、ナトリウム、赤身肉、加工肉、乳製品、および砂糖無添加飲料の摂取量が多いこと明らかとなりました。

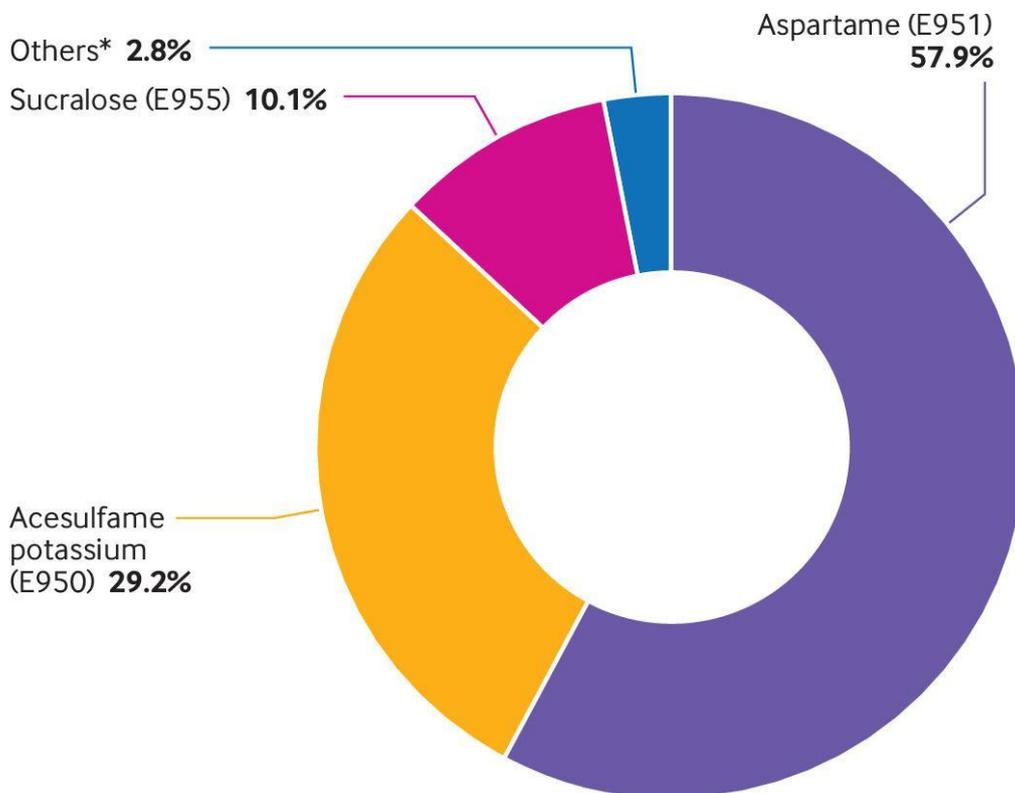


図 1 人工甘味料の総摂取量に対する特定の人工甘味料の相対的寄与度

\* シクラメート(E952)、サッカリン(E954)、ソウマチン(E957)、ネオヘスベリジンジヒドロカルコン(E959)、ステビオール配糖体(E960)、アスパルテーム・アセスルファミウム塩(E962) 参考 URL-2 より引用改変

上述した最も代表的な人工甘味料がその総摂取量に占める割合は、アスパルテームで 57.9%、アセスルファミウムで 29.2%、スクラロースで 10.1%でした（図 1）。アスパルテームの摂取量のうちの 48%が食卓用甘味料、41%が砂糖無添加のソフトドリンクでした。一方、アセスルファミウムとスクラロースについては、主として砂糖無添加のソフトドリンクから摂取されており、その割合はそれぞれ 76%、78%にのぼりました。人工甘味料を消費した参加者では、これら主要な人工甘味料を 2 種類以上摂取する傾向が認められ、さらに総参加者の 7.23%がこれら 3 種類すべてを消費していました。

中央値で 9.0 年の追跡期間中に発生した新規循環器系イベントの数は 1,502 件でした。そのうち冠動脈性疾患イベントは 730 件（心筋梗塞 143 件、急性冠動脈症候群 75 件、血管形成術 477 件、狭心症 277 件）、脳血管性疾患イベントは 777 件（脳卒中 203 件、一過性虚血 598 件）でした。循環器系イベント発生時の平均年齢は 62.7 歳（標準偏差 12.9）でした。人工甘味料の総摂取量は CVD のリスク上昇と関連を示しました（ハザード比：1.09；95%信頼区間：1.01~1.18；P=0.03）。高消費者（性別中央値以上）における絶対発生率は 10 万人年当たり 346 人であったのに対し、非消費者では 10 万人年当たり 314 人でした。

人工甘味料消費は、とりわけ脳血管性疾患リスクと関連していました（1.18；1.06~1.31；P=0.002；高消費者および非消費者における発生率：195 および 150）。そのうち、アスパルテームの摂取は脳血管障害のリスク上昇と（1.17、1.03~1.33、P=0.02；同発症率 186 および 151）、アセスルファミウムとスクラロースは冠動脈心疾患のリスク上昇と関連していることが明らかとなりました [アセスルファミウム（1.40；1.06~1.84；P=0.02；同発症率 167 および 164）；スクラロース（1.31；1.00~1.71；P=0.05；同発症率 271 および 161）]。

今回の研究から得られたこれらの知見は、人工甘味料の摂取量の多さが循環系疾患のリスク上昇と関連している可能性を示唆するものです。この結果を確認するために、さらによくデザインされた大規模な前向き研究が必要であると同時に、生物学的経路を明らかにするための実験的研究も行われるべきです。一方、本研究は、EFSA、WHO、および世界中の他の保健機関による人工甘味料の再評価の面に重要な洞察を与えるものです。何百万人もの人々が毎日消費し、何千もの食品や飲料に含まれているこれらの食品添加物は、いくつかの保健機関の現在の見解と一致して、砂糖に代わる健康的で安全なものと考えられるべきではないことを今回の結果は示していますと論文の著者は結論づけました。

### 本テーマについて既に知られていること

- 加糖による有害な影響が何種類かの慢性疾患で確立されていることから、食品業界はさまざまな食品や飲料に人工甘味料を代替品として使用するようになった
- 人工甘味料の安全性については議論の余地があり、種々の疾患の原因におけるその役割に関する調査結果は別れたままである
- これらの食品添加物が循環器系疾患に及ぼす負の影響は実験研究で示唆されているものの、ヒトでの研究から得られたデータには限りがあり、これまでの観察研究は代理として使用された人工甘味料入り飲料にのみ焦点を合わせていた

### 本研究で追加されたこと

- フランスの成人を対象としたこの大規模前向きコホートにおいて、人工甘味料（とりわけ、アスパルテーム、アセスルファミウム、スクラロース）は、心血管疾患、脳血管疾患および冠動脈心疾患のリスク上昇と関連していた
- 結果から、人工甘味料は心血管疾患予防のために修正可能なリスクファクターである可能性が示唆される

- 得られた知見は、いくつかの保健機関の現在の見解と一致して、何百万人もの人々が毎日消費し、何千もの食品や飲料に含まれているこれらの食品添加物を砂糖に代わる健康的で安全な選択肢として考えるべきものではないことを示している

## 【抄録】

目的 あらゆる食事由来（飲料のみならず、卓上甘味料、乳製品など）の全体および分子別（アスパルテーム、アセスルファムカリウム、スクラロース）の人工甘味料と循環器系疾患（全体、冠動脈性心疾患、および脳血管性疾患）のリスクとの関連を検討すること。

デザイン 2009年から2021年までの集団ベース前向きコホート研究

セッティング フランスにおける一次予防研究

参加者 WebベースのNutriNet-Santéコホート103,388名（平均年齢：42.2±14.4歳；女性の占める割合79.8%；904,206人年）を対象とした。食事摂取量および人工甘味料の消費量は、産業用製品のブランド名を含む24時間の反復食事記録により評価した。

主要評価項目 甘味料（連続変数としてコード化、 $\log_{10}$ 変換）と循環器疾患リスクとの関連を多変量調整Coxハザードモデルにより評価した。

結果 人工甘味料の総摂取量は、循環器系疾患のリスク上昇と関連していた（1502イベント；ハザード比：1.09；95%信頼区間：1.01～1.18； $P=0.03$ ）。高消費者（性別中央値以上）および非消費者の絶対発生率は、それぞれ10万人年あたり346および314であった。人工甘味料は、脳血管疾患リスクとより密接に関連していた（777イベント；1.18；1.06～1.31； $P=0.002$ ；高消費者および非消費者における10万人年あたり発生率はそれぞれ195および150）。アスパルテームの摂取は脳血管イベントのリスク上昇と関連し（1.17；1.03～1.33； $P=0.02$ ；高摂取者および非消費者における10万人年あたり発生率はそれぞれ186および151）、アセスルファムカリウムとスクラロースは冠動脈心疾患リスクの上昇と関連していた（730イベント；アセスルファムカリウム：1.40、1.06～1.84、 $P=0.02$ 、同発生率はそれぞれ167および164；スクラロース：1.31、1.00～1.71、 $P=0.05$ 、同発生率はそれぞれ271および161）。

結論 この大規模な前向きコホート研究から得られた知見は、人工甘味料（とりわけアスパルテーム、アセスルファムカリウム、スクラロース）の摂取量の多さと循環器系疾患リスクの上昇との間に直接的な関連がある可能性を示唆するものである。人工甘味料は、世界中の何千という食品・飲料ブランドに含まれているが、依然として議論の余地があるテーマであり、欧州食品安全機関、世界保健機関、および他の保健機関によって目下再評価が行われているところである。

試験登録 ClinicalTrials.gov NCT03335644

## 出典

Debras C, Chazelas E, Sellem L, Porcher R, Druésne-Pecollo N, Esseddik Y et al. Artificial sweeteners and risk of cardiovascular diseases: results from the prospective NutriNet-Santé cohort *BMJ* 2022; 378 :e071204 doi:10.1136/bmj-2022-071204

## 参考URLs

1. <https://www.inserm.fr/> [2022年10月5日最終閲覧]
2. <https://www.bmj.com/content/378/bmj-2022-071204> [2022年10月5日最終閲覧]
3. <https://etude-nutrinet-sante.fr/> [2022年10月5日最終閲覧]

## 免責事項

ここに記載した情報はできるだけ正確であるよう務めておりますが、内容について一切の責任を負うものではありません。確認および解釈のために、原文を参照されることをおすすめいたします。

2022年10月5日 作成

株式会社 光洋商会 [www.koyojapan.jp/](http://www.koyojapan.jp/)

〈東京本社〉 〒104-0061 東京都中央区銀座1-19-7 JRE銀座一丁目イーストビル3F Tel: 03-3563-7531 Fax: 03-3563-7538

〈大阪支店〉 〒530-0002 大阪府大阪市北区曽根崎新地2-6-23 MF桜橋ビル10F Tel: 06-6341-3119 Fax: 06-6348-1732

