

## 2型糖尿病患者における人工甘味料入りソフトドリンクの飲用状況と臨床背景との関連

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2018-07-17 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鈴木, 麻耶, 中神, 朋子, 柴崎, 千絵里, 廣田, 尚紀, 内潟, 安子 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10470/00031912">http://hdl.handle.net/10470/00031912</a>

原 著

## 2型糖尿病患者における人工甘味料入りソフトドリンクの飲用状況と 臨床背景との関連

<sup>1</sup>東京女子医科大学医学部3年<sup>2</sup>東京女子医科大学糖尿病センター（糖尿病・代謝内科）<sup>3</sup>東京女子医科大学病院栄養管理部スズキ マヤ ナカガミ トモコ シバサキチ エリ ヒロタ ナオキ ウチガタ ヤスコ  
鈴木 麻耶<sup>1</sup>・中神 朋子<sup>2</sup>・柴崎千絵里<sup>3</sup>・廣田 尚紀<sup>2</sup>・内潟 安子<sup>2</sup>

（受理 平成29年10月24日）

### Prevalence and Related Factors of Artificially Sweetened Beverage Intake among Patients with Type 2 Diabetes

Maya SUZUKI<sup>1</sup>, Tomoko NAKAGAMI<sup>2</sup>, Chieri SHIBASAKI<sup>3</sup>,  
Naoki HIROTA<sup>2</sup> and Yasuko UCHIGATA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Third Grade Medical Student, School of Medicine, Tokyo Women's Medical University<sup>2</sup>Diabetes Center, Tokyo Women's Medical University School of Medicine<sup>3</sup>Department of Nutrition, Tokyo Women's Medical University Hospital

**Aim:** Recently, artificially sweetened beverages (ASBs) have inundated the market because of their low calorie value. We examined the prevalence and related factors of ASB intake among patients with type 2 diabetes (T2DM) using questionnaires.

**Methods:** This study randomly selected 209 patients with T2DM who visited our center between December 1 and 20, 2016. For validation of questionnaires on ASB and sugar sweetened beverage (SSB) intake, 1-month beverages' record was performed in 40 patients with and without DM.

**Results:** The agreement between the recorded information and answers to the questionnaires on ASB/SSB intake was over 75 %. The prevalence of ASB and SSB intake was 27 % and 17 %, respectively. In total, 71 % of patients initiated ASB intake after T2DM onset. Multivariable logistic regression analysis showed that ORs (95 % CIs) for intake of ASB related to age 60-69 and  $\geq 70$  years old compared with  $< 60$  years old were 0.2 (0.1-0.5) and 0.1 (0.03-0.3). The corresponding values for HbA1c 6.5-7.1 and  $\geq 7.2$  % compared with  $< 6.5$  % were 2.6 (0.9-6.9) and 2.9 (1.1-7.6).

**Conclusion:** The prevalence of ASB intake anticipated from questionnaires was 27 %, with 71 % of these patients initiating ASB intake after T2DM onset. Not older age and a higher HbA1c were independently related to ASB intake.

**Key Words:** sweetened beverage, diabetes, HbA1c, age

✉: 中神朋子 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学糖尿病センター

E-mail: nakagami.dmc@twmu.ac.jp

doi: 10.24488/jtwmu.87.Extra2\_E261

Copyright © 2017 Society of Tokyo Women's Medical University

**Table 1** Questionnaire for intake of artificially or sugar sweetened beverage used in the study

Q1 『コカ・コーラ ゼロ』『スプライト ゼロ』『ダイエットペプシ』などの低カロリーを謳ったソフトドリンクをどのくらいの頻度で飲みますか？	
① 1日に500 mL以上	② 1週間に1 L以上①以下
③ 月に500 mL以上②以下	④ ③以下
Q2 上記以外のソフトドリンク（無果汁の飲み物、甘みのあるスポーツドリンクも含む）をどのくらいの頻度で飲みますか？	
① 1日に500 mL以上	② 1週間に1 L以上①以下
③ 月に500 mL以上②以下	④ ③以下
Q3 1のようなソフトドリンクはいつから飲むようになりましたか？	
① 糖尿病を発症してから	② 糖尿病を発症する以前から
③ 飲んでいない	

## 緒言

平成28年の国民健康・栄養調査<sup>1)</sup>によれば、「糖尿病が強く疑われる者」は約1,000万人と推計され、平成9年以降増加している。また、「糖尿病の可能性を否定できない者」も約1,000万人と推計され、わが国では、5人に1人が糖尿病という時代になり、糖尿病の発症予防に多くの取り組みがなされている。国民の肥満予防の意識も高まり低エネルギーの食品も食品市場に多く出回るようになった。それらの食品は、これまでの商品よりエネルギーを抑えるために非糖質系甘味料が多く使用されている。2型糖尿病患者においては、適正体重の維持が重要である<sup>2)</sup>ことから、患者は、しばしば非糖質系甘味料を用いた食品を利用していることがある。非糖質系甘味料は天然と人工に大別され、人工甘味料はアスパルテーム、アセスルファムカリウム、スクラロースなどに代表される。ヒトの体内で吸収・代謝されにくいという性質を持ち、グルコースと比較すると「少量のカロリー」もしくは「ノー（ゼロ）カロリー」で甘味を実現できる。そのため近年の消費者の低エネルギー志向とも相まってソフトドリンク（食品衛生法上はアルコールを含まない清涼飲料水、果汁[100%未満]、乳酸菌飲料）を中心に市場を拡大している。また、人工甘味料入りソフトドリンク（artificially sweetened beverages：ASB）は、糖尿病患者においては血糖上昇を来しにくい飲料として注目を集めていた。しかし、動物実験では、人工甘味料を健常なマウスに投与すると耐糖能異常を来し、その耐糖能異常マウスの腸内細菌叢を健常なマウスに移植すると、移植されたマウスも耐糖能異常を来した<sup>3)</sup>。国外のヒトのデータでは、詳細な因果関係は不明としながらも、「ノー（ゼロ）カロリー」の炭酸飲料の増加と様々な疾患や病態の悪化、例えばメタボリックシンドロームの構成因子<sup>4)5)</sup>や2型糖尿病の発症<sup>6)7)</sup>、腎

機能の低下<sup>8)</sup>、リンパ腫や白血病の発症<sup>9)</sup>、脳卒中や認知症の発症<sup>10)</sup>、に関するリスクの上昇が報告された。しかし、人工甘味料の種類や含有量の情報は不十分であった。日本人では、男性で「ノー（ゼロ）カロリー」の炭酸飲料と糖尿病の発症リスクとの関係が国外データと同様であることが報告されていた<sup>6)</sup>。一方、糖尿病患者においてはソフトドリンクの過剰摂取がケトアシドーシスの原因となる<sup>11)</sup>ことはよく知られているが、ASBに特定した報告はなかった。そこで、2型糖尿病患者における甘味料入りソフトドリンクの飲用状況を調査するために、本研究では簡易な「甘味料入りソフトドリンク飲用質問票」を作成し、その妥当性を検討した。さらに、その質問票（Table 1）を用いて東京女子医科大学病院糖尿病センターに通院中の2型糖尿病患者の飲用状況を調査し、臨床背景との関連を検討した。

## 対象と方法

### 1. 対象

当院の糖尿病外来を2016年12月2日～21日に受診した2型糖尿病患者のうち、無作為抽出した209名（男性127名）をソフトドリンク飲用の実態調査の対象者とした。また、上記調査に参加しなかった者から無作為抽出した20名（男性11名）と非糖尿病患者20名（男性10名）を実態調査で使用した質問票（Table 1）の妥当性検討の対象者とした。

### 2. 方法

質問票（Table 1）では、Q1でASB、Q2では天然甘味料入りソフトドリンク（sugar sweetened beverage：SSB）の飲用状況・量を尋ね、Q3ではASBの飲用開始時期について尋ねた。人工甘味料は多種存在し、人工甘味料同士や天然甘味料と混ぜ合わせることで甘味が調整されるため、人工甘味料を含むソフトドリンクをASB、人工甘味料の入らない無果汁の加糖ソフトドリンクをSSBとして扱った。

質問票の妥当性の検証では、対象者 40 名に管理栄養士 (C.S) が面談し、向こう 1 か月間に飲んだ水以外の飲料の名前と商品名、量を記録用紙に記載するよう指示した。1 か月後、患者が記録用紙を返却する際、本研究で使用した質問票 (Table 1) にて、甘味料入りソフトドリンク摂取状況を調査した。患者一人一人の記録用紙に記載された飲料の同定や摂取量の推計は管理栄養士 (C.S) が行い、各患者が本研究で使用した質問票にどの程度正確に返答したかを分析し、妥当性の検討とした。

次に、調査対象者 209 名に質問票 (Table 1) を配布した。結果を回収し (回答率 100 %)、ASB と SSB の摂取状況を横断調査した。また、電子カルテシステムから該当患者の医療情報を収集した。

本研究では、食事記録調査により、対象者は水以外の飲料について過去 1 か月間の飲用状況をすべて記録用紙に記載した。一方、本研究で使用した質問票 (Table 1) は、過去一定期間に飲んだ水以外のものを対象者が記録する方法を採用した。質問票では、ASB に関する Q1、SSB に関する Q2 において、摂取量と頻度を組み合わせた選択肢で①～④の 4 群としたが、4 群間で臨床背景に一定の傾向を認めなかったため、飲用あり (①～③) か、なし (④) の 2 群に分割した結果を本論文では比較して報告した。なお、SSB と ASB の両方の飲用ありの者は本研究では ASB あり群に分類した。

### 3. 統計処理

臨床因子は平均値 ± 標準偏差、比率 (%), 中央値 (四分位範囲) で示し、独立した 2 群間の平均値の比較は Student-t test, 中央値の比較は Mann-Whitney's U 検定を用いて行った。独立した 3 群間の平均値の比較は分散分析 (analysis of variance : ANOVA) を用いて行った。群間の比率の比較は Fisher's exact test もしくは Chi-square test を用いて行った。

ロジスティック回帰モデルを用いて ASB もしくは SSB の飲用ありを従属 (目的) 変数、臨床因子を独立 (説明) 変数として両者の関係を検討した。なお、SSB を従属変数としたモデルでは、ASB 飲用者は分析から除外した。モデルに投入した独立変数 (臨床因子) は、年齢、性 (男性 vs 女性)、糖尿病罹病期間、body mass index (BMI)、HbA1c、収縮期血圧、high density lipoprotein cholesterol (HDL-C)、alanine transaminase (ALT)、クレアチニン (Cr) である。性以外の独立変数は均等に 3 分割してカテゴ

リ変数として扱った。単変量回帰分析で有意となった因子については強制投入法を用いて多変量解析を行った。

統計学的処理は Statistical Package for Social Science (SPSS) version 24.0 (Chicago, IL, USA) を用いて行い、統計学的有意水準は両側検定  $p < 0.05$  とした。

本研究は、東京女子医科大学の学内倫理審査委員会の承認 (平成 28 年 10 月 31 日、承認番号 4138) の上、研究対象者から書面上に同意を得て行われた。

## 結 果

### 1. 「甘味料入りソフトドリンク飲用質問票」の妥当性の検討

質問票の妥当性の検証試験に参加した 2 型糖尿病患者 20 名の年齢、糖尿病罹病期間、HbA1c に対する中央値 (四分位範囲) は 65 (48, 71) 歳、13.5 (9.8, 26.8) 年、7.3 (7.1, 7.9) % で、BMI の平均 ± 標準偏差は  $27.9 \pm 6.0 \text{ kg/m}^2$  であった。また、非糖尿病患者 20 名の年齢、BMI の中央値 (四分位範囲) は 51 (48, 57) 歳、22.6 (21.4, 25.0)  $\text{kg/m}^2$  であった。

使用した質問票 (Table 1) において、ASB に関する Q1 の選択肢は、①13 名、②18 名、③25 名、④153 名、SSB に関する Q2 の選択肢は、①3 名、②8 名、③13 名、④129 名、と分布していた。

1 か月間の水以外の飲料に関する記録紙の結果を基準とした時、本研究で使用した質問票の Q1、Q2 に対する返答の正答率はそれぞれ、2 型糖尿病患者では 95 % (19/20)、75 % (15/20)、非糖尿病患者では 90 % (18/20)、80 % (16/20) であった。

### 2. ソフトドリンク (ASB, SSB) の飲用と臨床背景因子の関連

「甘味料入りソフトドリンク飲用質問票」に回答した 209 名の臨床背景を Table 2 に示す。男性 61 %、平均の年齢 60.8 歳、糖尿病罹病期間 15 年、BMI 25.5  $\text{kg/m}^2$  であった。

#### 1) ASB と SSB の飲用状況

Table 3 に示すように、ASB 飲用者は 209 名中 56 名 (26.8 %) で、SSB 飲用者 36 名 (17.2 %) よりも多かった。また、ASB 飲用者は、糖尿病発症後から ASB を飲み始めた (Q3 で 1 を選択した) 者が 71.4 % (40 名) を占めていた。全体の 61.7 % (129 名) は甘味料入りソフトドリンクを飲まなかった。

対象患者を、ソフトドリンク飲用者群 (129 名)、SSB 飲用者群 (36 名)、ASB 飲用者群 (56 名)) に分類して臨床背景を比較したところ、平均の年齢、

**Table 2** Means and their standard deviations for clinical factors among 209 patients who answered questionnaire for intake of artificially or sugar sweetened beverage used in the study

Number	209
Men (%)	127 (60.8)
Age (years)	64±13
Duration of diabetes (years)	15±11
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.5±5.3
HbA1c (%)	7.1±1.3
SBP (mmHg)	133±18
DBP (mmHg)	72±13
LDL-C (mg/dL)	107±26
HDL-C (mg/dL)	58±19
TG (mg/dL)	146±93
UA (mg/dL)	5.3±2.2
Cr (mg/dL)	1.0±1.2
AST (IU/L)	24±10
ALT (IU/L)	24±16

BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HbA1c, hemoglobin A1c; HDL-C, high-density lipoprotein; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; TG, triglyceride; UA, uric acid; Cr, creatinine; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine transaminase.

**Table 3** Distribution of artificially sweetened beverage and sugar sweetened beverage intake

	Artificially sweetened beverage		All
	Intake	No intake	
Sugar sweetened beverage			
Intake	12	24	36
No Intake	44	129	173
All	56	153	209

**Table 4** Comparison of means or proportion across three groups based on intake of artificially or sugar sweetened beverage

	No intake (n=129)	Sugar sweetened beverage intake (n=24)	Artificial sweetened beverage intake (n=56)	p-value
Age (years old)	66±13	71±12	56±11*	<0.001
Men (%)	55.8	62.5	71.4	0.133
Duration of diabetes (years)	16±11	17±12	14±10	0.357
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.6±4.8	25.7±5.0	27.7±6.1*	0.001
HbA1c (%)	7.0±1.5	7.1±1.2	7.3±1.0	0.470
SBP (mmHg)	133±19	136±15	131±17	0.403
DBP (mmHg)	71±13	69±13	75±12	0.135
AST (IU/L)	24±9	22±8	25±12	0.665
ALT (IU/L)	23±14	18±10	29±19	0.012
HDL-C (mg/dL)	60±20	49±15*	56±19	0.017
LDL-C (mg/dL)	107±26	114±27	102±26	0.184
TG (mg/dL)	140±100	153±63	157±85	0.494
UA (mg/dL)	5.4±2.6	5.0±1.2	5.2±1.3	0.628
Cr (mg/dL)	1.08±1.38	0.92±0.49	0.87±0.63	0.492

\*: p<0.05, the reference group is no intake group.

BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HbA1c, hemoglobin A1c; HDL-C, high-density lipoprotein; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; TG, triglyceride; UA, uric acid; Cr, creatinine; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine transaminase.

BMI, ALT, HDL-C が3群間で有意差 (p<0.05) を認めた (Table 4). 特に, ソフトドリンクを飲まない群に比べて ASB 飲用者群では平均年齢と BMI に有意差を認め, SSB 飲用者群では平均の HDL-C に有意差を認めた (すべて p<0.05).

## 2) ASB 飲用者に関する背景因子の検討

単変量ロジスティック回帰分析を行うと ASB 飲用者に関するオッズ比は, BMI 23.0 kg/m<sup>2</sup>未満群に対して 26.5 kg/m<sup>2</sup>以上群で 2.89 倍, HbA1c6.5%未満群に対して 6.5~7.1%群, 7.2%以上群でそれぞれ 3.04 倍, 3.11 倍, ALT 15 IU/L 未満群に対して 25 IU/L 以上群で 2.74 倍であった (すべて p<0.05). 年齢が 60 歳未満群に対して 60~69 歳群, 70 歳以上群でのオッズ比はそれぞれ 0.17 倍, 0.05 倍であった (p<0.05) (Table 5-A).

次に, ASB 飲用者に関して年齢, BMI, HbA1c, ALT を強制投入した多変量ロジスティック回帰分析を行うと HbA1c と年齢のみが独立した有意な関



**Table 5-A** Univariable logistic regression analysis to identify background factors related to artificially sweetened beverage intake among 209 patients with type 2 diabetes

Independent variables	Case/Number	OR (95% CI)
Age (years)		
<60	39/72	1.00
60-69	11/65	0.17 (0.08-0.38)
≥70	6/72	0.05 (0.02-0.16)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		
<23.0	10/66	1.00
23.0-26.4	22/70	0.97 (0.41-2.27)
≥26.5	24/73	2.89 (1.34-6.25)
HbA1c (%)		
<6.5	10/66	1.00
6.5-7.1	22/70	3.04 (1.24-7.46)
≥7.2	24/73	3.11 (1.27-7.60)
SBP (mmHg)		
<125	21/65	1.00
125-139	19/74	0.75 (0.35-1.59)
≥140	16/70	0.63 (0.29-1.35)
HDL-C (mg/dL)		
<48	21/65	1.00
48-59	19/74	0.84 (0.40-1.80)
≥60	16/70	0.72 (0.33-1.59)
ALT (IU/L)		
<15	10/52	1.00
15-24	22/87	1.70 (0.69-4.18)
≥25	24/70	2.74 (1.11-6.76)
Duration (year)		
<9	19/64	1.00
9-17	21/74	0.94 (0.45-1.96)
≥18	16/71	0.60 (0.27-1.34)
Sex		
Female vs. Male	16/82 vs. 40/127	0.51 (0.26-1.01)
Cr (mg/dL)		
<0.72	21/65	1.00
0.72-0.90	18/72	0.77 (0.36-1.65)
≥0.91	17/72	0.67 (0.31-1.46)

BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HbA1c, hemoglobin A1c; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; Cr, creatinine; ALT, alanine transaminase; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

連因子として選択された。ASB 飲用者に関するオッズ比は、年齢が 60 歳未満群に対して 60~69 歳群、70 歳以上群では 0.18 倍、0.05 倍(両者とも  $p < 0.001$ )であり、HbA1c が 6.5 %未満群に対して 6.5~7.1 %群、7.2 %以上群ではそれぞれ 2.96 倍、3.39 倍であった(両者とも  $p < 0.05$ ) (Table 5-B)。

### 3) SSB 飲用者に関する背景因子の検討

単変量ロジスティック回帰分析の結果、SSB 飲用者に関するオッズ比は、年齢が 64 歳未満群に対して 74 歳以上群では 1.12 倍( $p < 0.05$ )、HDL-C が 49 mg/dL 未満群に対して 49~60 mg/dL 群、60 mg/dL 以

**Table 5-B** Multivariable logistic regression analysis to identify background factors related to artificially sweetened beverage intake among 209 patients with type 2 diabetes

Independent variables	OR (95% CI)	p-value
Age (years)		
<60	1.00	
60-69	0.18 (0.08-0.42)	<0.001
≥70	0.05 (0.02-0.15)	<0.001
HbA1c (%)		
<6.5	1.00	
6.5-7.1	2.96 (1.10-7.97)	0.032
≥7.2	3.39 (1.25-9.14)	0.016

OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Age, body mass index, HbA1c, and alanine transaminase were entered into the model.

上群ではそれぞれ 0.33 倍、0.20 倍 ( $p < 0.05$ ) であった (Table 6-A)。SSB 飲用者に関して年齢、HDL-C を強制投入した多変量ロジスティック回帰分析を行うと、両者とも有意な関連因子として残った (Table 6-B)。SSB 飲用者に関するオッズ比は、年齢が 64 歳未満群に対して 74 歳以上群では 4.25 倍 ( $p = 0.015$ ) であり、HDL-C が 49 mg/dL 未満群に対して 49~60 mg/dL 群、61 mg/dL 以上群ではそれぞれ 0.30 倍、0.18 倍であった (両者とも  $p < 0.05$ )。

### 考 察

本研究では、当院通院中の 2 型糖尿病患者に対して、思い出し法に基づく甘味料入りソフトドリンク飲用についての質問票から得た飲用状況を食事 (飲料) 記録法を用いて検証した結果、2 型糖尿病患者では 75 %以上、非糖尿病患者では 80 %と正答率が高いことを確認した。同質問票を使用して甘味料入りソフトドリンクの飲用状況を当院通院中の 2 型糖尿病患者 209 名において調査した結果、ASB、SSB を飲用する者はそれぞれ 26.8 %、17.2 %であり、ASB 飲用者の 71.4 %が DM 発症後から飲用していた。ASB 飲用者のオッズ比は高齢群では低く、血糖コントロールの指標 HbA1c が不良群では高くなっていた。一方、SSB 飲用者のオッズ比は高齢群で上昇し、HDL-C が高い群では低下していた。

近年、栄養疫学調査では、日本人向けに開発された簡易型自記式食事歴法質問票 (brief-type self-administered diet history questionnaire)<sup>12)13)</sup> が広く用いられているが、「ノーカロリー飲料」の質問項目が記載されていなかった。そのため、今回、われわれは、甘味料入りソフトドリンクに関する簡易な質

**Table 6-A** Univariable logistic regression analysis to identify background factors related to sugar sweetened beverage intake among 153 patients with type 2 diabetes who do not drink artificially sweetened beverage

Independent variables	Case/Number	OR (95% CI)
Age (years)		
<64	5/50	1.00
64-73	5/52	0.96 (0.26-3.53)
≥74	14/51	1.12 (1.12-10.33)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		
<22.7	9/51	1.00
22.7-25.6	5/52	0.50 (0.15-1.60)
≥26.7	10/50	1.17 (0.43-3.17)
HbA1c (%)		
<6.4	7/44	1.00
6.4-7.0	7/51	0.86 (0.27-2.61)
≥7.1	10/58	1.09 (0.38-3.16)
SBP (mmHg)		
<127	5/50	1.00
127-140	10/52	2.14 (0.68-6.79)
≥141	9/51	1.93 (0.60-6.22)
HDL-C (mg/dL)		
<49	1/49	1.00
49-60	6/51	0.33 (0.12-0.96)
≥61	4/53	0.20 (0.06-0.67)
ALT (IU/L)		
<15	9/45	1.00
15-23	10/57	0.73 (0.27-2.00)
≥24	5/51	0.40 (0.12-1.30)
Duration of diabetes (years)		
<10	7/49	1.00
10-19	9/52	1.26 (0.43-3.68)
≥20	8/52	1.09 (0.36-3.27)
Sex		
Female vs. Male	9/66 vs. 15/87	0.74 (0.35-1.57)
Cr (mg/dL)		
<0.73	7/49	1.00
0.73-0.90	9/49	1.35 (0.46-3.70)
≥0.91	8/55	1.02 (0.34-3.06)

BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HbA1c, hemoglobin A1c; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; Cr, creatinine; ALT, alanine transaminase; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

問票を作成し、ASBならびにSSB飲用状況に対する質問票の返答を食事（飲料）記録に照らし合わせた場合、75%以上の正答率を示すことを確認した。食事記録調査は、一定期間に飲食したものを渡された記録用紙に対象者が記録する方法で、実際に食べた内容そのものの情報が得られる調査である。一方、本研究で使用した質問票は、過去一定期間に飲んだ水以外のものを対象者に思い出してもらう思い出し法を採用した。今回、リコールバイアスによる誤分類が比較的生じにくかった理由としては、通院中の（糖尿病、非糖尿病）患者では、飲食内容について日

頃から敏感であった可能性や生活習慣病に対する教育効果があった可能性がある。現在、人工甘味料の摂取量を推計しうる調査票はないが、人工甘味料が身近になり、天然甘味料と混在する食品が市場を拡大している今、人工甘味料の含有量を正確に推計しうる食事質問票の開発に期待したい。

人工甘味料は甘みを持つものの体内に吸収されにくくエネルギーが低いため、当初は糖尿病患者の血糖コントロールにおいて治療選択肢の一つと期待された。しかし、近年になり糖尿病発症リスクを上昇させるという報告が相次いだ<sup>5)-7)</sup>。動物実験では、い

**Table 6-B** Multivariable logistic regression analysis to identify background factors related to sugar sweetened beverage intake among 153 patients with type 2 diabetes who do not drink artificially sweetened beverage

Independent variables	OR (95% CI)	p-value
Age (years)		
<64	1.00	
64-73	1.17 (0.31-4.49)	0.818
≥74	4.25 (1.32-13.62)	0.015
HDL-C (mg/dL)		
<49	1.00	
49-60	0.30 (0.10-0.90)	0.032
≥61	0.18 (0.05-0.61)	0.006

OR, odds ratio; CI, confidence interval; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol.

Age and HDL-C were entered into the model.

くつかの人工甘味料の投与で味覚刺激<sup>14)</sup>や腸内細菌叢の変化<sup>3)</sup>を介してインスリンの過剰分泌が起こったり<sup>15)</sup>、小腸由来の glucagon like peptide-1 が増加し<sup>16)</sup>インスリン分泌を促す可能性、腸管からのブドウ糖の吸収を促進したり、胃からグレリンの分泌を促して肥満を助長する可能性<sup>16)</sup>が報告されていた。ヒトにおいては人工甘味料が様々な疾患や病態の悪化<sup>4)~10)</sup>に関与することが報告されており、単に「血糖が上昇しない」という理由により糖尿病患者が人工甘味料を常用摂取することに注意喚起する必要があると思われる。

本研究の2型糖尿病患者では、ASB 飲用者のオッズ比の上昇に肥満指標 (AST, BMI) と血糖コントロール指標 HbA1c の高値が関連していたこと、さらに、肥満指標と ASB の関連は HbA1c 上昇に付随していたためか、多変数解析で失われたことは興味深かった。一方、SSB 飲用者は肥満指標との関連を認めなかった。今後、糖尿病患者の前向き調査の中で ASB と SSB を分けて、肥満や血糖コントロールに対する影響が検討されることが期待される。また、本研究では、年齢の上昇は ASB 飲用者のオッズ比の低下、SSB 飲用者のオッズ比の上昇と関連した。ASB が一般的になったのは過去 10 年程であるため、非高齢者の方が高齢者より ASB に馴染みがあるため関連因子として選択された可能性がある。さらに、本研究では糖尿病患者において HDL-C の上昇は SSB 飲用者のオッズ比の低下と関連した。これは、SSB に含まれるフルクトースの代謝がリポ蛋白リパーゼ (lipoprotein lipase : LPL) 活性を促進しにくいことに加えて、糖尿病があるとインスリン抵抗

性により LPL 活性が抑制されているため、肝で合成された TG rich リポ蛋白 (very low density lipoprotein cholesterol) が加水分解を受けにくく血中 TG 値が上昇し HDL-C が低下する、という代謝経路により説明し得るかもしれない。また、フルクトースはグルコースほど血糖上昇に寄与しないため、本研究では SSB 飲用と HbA1c の関連を認めなかったのかもしれない。

本研究の限界点を挙げる。第一に、作成した質問票 Q1, Q2 の回答では、ASB 飲用量を把握するための質問項目と臨床因子に明らかな傾向がなく、ASB 飲用あり・なしの2分割での分析に終わった。第二に、患者 209 名の代表性が一専門施設に通院中の患者のデータであり、ランダム抽出とはいえ限定した期間に通院した患者であることから、選択バイアスが生じた可能性は否定できず、結果解釈には注意が必要である。なお、本研究の対象患者の臨床背景を当センターのコホート研究・DIACET 2013 年度に参加した2型糖尿病患者(長谷川ら、未発表結果)のそれと比較したところ、年齢(64歳 vs 64-65歳)、罹病期間(15年 vs 14-15年)は近似したが、肥満度(25.5 mg/m<sup>2</sup> vs 24.6-24.8 mg/m<sup>2</sup>)はやや高く、血糖コントロールはやや良好(7.1% vs 7.3-7.5%)であった。第三に、ASB の飲用開始時期に関する質問である。正確には、糖尿病発症前からの情報を蓄積し患者の返答の妥当性を確認する必要があり、本研究では妥当性検証が不可能であったためリコールバイアスが存在する可能性がある。さらに、本研究で採用した質問票の妥当性検証は当院通院中の患者でしか行われていない点も限界点である。第四に、本研究が横断研究であることが挙げられる。糖尿病患者の血糖コントロール状況や合併症の発症など臨床的帰結に対する影響が ASB と SSB で異なるかは不明であり、今後の課題である。第五に、今回は時間的な制約から薬物治療の影響や合併症との関係を検討できなかったため、今後の研究課題としたい。

## 結 論

作成した「甘味料入りソフトドリンク飲用質問票」を用いて、通院中の2型糖尿病患者 209 名を対象に調査したところ、患者の 27% が ASB を、17% が SSB を飲用していた。ASB 飲用者の 71% は糖尿病発症後から飲用しており、ASB の飲用には高齢ではないこと、血糖コントロールが不良であることが関連し、SSB の飲用には高齢であること、HDL-C が低いことが関連した。



## 謝 辞

本研究は、第24回佐竹高子研究奨励賞の研究助成金の一部を用いて行われた。

本研究プロジェクトでお世話になった3週間の間、終始温かいサポートを下さった糖尿病センターの皆さまにこの場を借りて感謝申し上げます。

本研究は、平成28年度の本学研究プロジェクトとして行い、平成29年4月15日、第114回日本内科学会総会・講演会、医学生・研修医の日本内科学会ことはじめ2017東京でポスター発表した(プログラム抄録集 p104, No125)。

本研究に開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) 厚生労働省：平成28年「国民健康・栄養調査」の結果。  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000177189.html> (参照2017年10月)
- 2) 日本糖尿病学会：「科学的根拠に基づく糖尿病ガイドライン2013」, 南江堂, 東京 (2013)
- 3) Suez J, Korem T, Zeevi D et al: Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut-microbiota. *Nature* **514** (7521): 181-186, 2014
- 4) Nettleton JA, Lutsey P, Wang Y et al: Diet soda intake and risk of incident metabolic syndrome and type 2 diabetes in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis. *Diabetes Care* **32**: 688-694, 2009
- 5) Ferreira-Pêgo C, Babio N, Bes-Rastrollo M et al: Frequent consumption of sugar- and artificially sweetened beverages and natural and bottled fruit juices is associated with an increased risk of metabolic syndrome in a mediterranean population at high cardiovascular disease risk. *J Nutr* **146**: 1528-1536, 2016
- 6) Sakurai M, Nakamura K, Miura K et al: Sugar-sweetened beverage and diet soda consumption and the 7-year risk for type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men. *Eur J Nutr* **53**: 251-258, 2014
- 7) Imamura F, O'Connor L, Ye Z et al: Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ* **351**: h3576, 2015. doi:10.1136/bmj.h3576
- 8) Lin J, Curhan GC: Associations of sugar and artificial sweetened soda with albuminuria and kidney function decline in women. *Clin J Am Soc Nephrol* **6**: 160-166, 2011
- 9) Schernhammer ES, Bertrand KA, Birmann BM et al: Consumption of artificial sweetener- and sugar-containing soda and risk of lymphoma and leukemia in men and women. *Am J Clin Nutr* **96**: 1419-1428, 2012
- 10) Pase MP, Himali JJ, Beiser AS et al: Sugar- and artificially sweetened beverages and the risks of incident stroke and dementia. *Stroke* **48**: 1139-1146, 2017. doi:10.1161/STROKEAHA.116.016027
- 11) 川原順子, 篠崎 洋, 高田裕之ほか：ソフトドリンク多飲を誘引として糖尿病性ケトアシドーシスと重症急性膵炎を発症した2型糖尿病の1例. *糖尿病* **56**: 305-313, 2013
- 12) Kobayashi S, Murakami K, Sasaki S et al: Comparison of relative validity of food group intakes estimated by comprehensive and brief-type self-administered diet history questionnaires against 16 d dietary records in Japanese adults. *Public Health Nutr* **14**: 1200-1211, 2011
- 13) Kobayashi S, Honda S, Murakami K et al: Both comprehensive and brief self-administered diet history questionnaires satisfactorily rank nutrient intakes in Japanese adults. *J Epidemiol* **22**: 151-159, 2012
- 14) Pepino MY, Bourne C: Non-nutritive sweeteners, energy balance, and glucose homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **14**: 391-395, 2011
- 15) Malaisse WJ, Vanonderbergen A, Louchami K et al: Effects of artificial sweeteners on insulin release and cationic fluxes in rat pancreatic islets. *Cell Signal* **10**: 727-733, 1998
- 16) Steinert RE, Frey F, Töpfer A et al: Effects of carbohydrate sugars and artificial sweeteners on appetite and the secretion of gastrointestinal satiety peptides. *Br J Nutr* **105**: 1320-1328, 2005