

# カカオマスの創傷治癒促進効果

井口 浩一（埼玉医科大学総合医療センター高度救命救急センター）

## 医薬同源

食品の「価値」を考えると、すくなくとも日本の医学においては、長らく栄養素および栄養価という観点からのみ議論されてきた感は否めない。生理学の教科書においても、食物の満たすべき条件として、1) エネルギーの供給（炭水化物、脂質、タンパク質）、2) 身体成分の構成（タンパク質、無機物質）3) 生理機能の調節（水、無機物質、ビタミン）などがあげられているのみである。日常においても、「〇〇は、炭水化物とビタミン×が含まれているから不味くても食べなさい」というように言われる。

もっとも医学においても、口に入るものを、なんでも栄養価から評価しているわけではない。たとえば、「〇〇草には、××という作用を持つ物質が含まれており、◇◇という病気に用いられる」場合、この植物は“薬”として扱われ、その効果は薬効として評価される。

一方、食品を扱う企業にとっては、「美味しい」「不味い」など嗜好というものが重大な関心事であろう。なぜなら、たとえどんなに栄養価が高いことを謳っても、不味いものは基本的には売れないからである。（中には不味いことを売り物にしているものもあるが）しかしよく考えてみると、進化論的にはこれは正しい考え方といえる。なぜなら生物は、その生存に不可欠なものを「美味しいもの」として好んで摂取するようにプログラムされてきたはずだからだ。

ただ奇妙なことに、医学ばかりでなく一般にも、これらの「口に入るもの」に対する3つの評価には、隔絶／独立しているように思われる。つまり栄養価が高いものは、嗜好はあまり問題にされず、薬の美味しい不味いは不問に帰されている。

それどころか、栄養価、薬効、嗜好は、それぞれ相反する価値として扱われることすらある。たとえば良薬は口に苦しなどの言い習わしにそれは現れている。

どれか一つでも秀でていれば良しとする考えもあるが、反面、二兎、三兎を追ってはいけないという決まりもない。少なくとも、「美味しくて、栄養価が高く、薬効を持つという食品は？」という追求があってもいいのではないかとも思われる。

つまり「医薬同源」とは、そのような非常に深い意味をもつ言葉ではないか。初めてカカオが見せる驚くべき効能を目の当たりにしたとき、我々の脳裏にうかんだのはそのような考えであった。

## カカオと救命救急センターのなれそめ

事の起こりは3年前、救命救急センター入院中の患者との会話から始まる。

その患者は、泥酔して転落外傷（転落して、外傷を負うこと）となり、胸椎（胸のあたりの背骨の骨）を圧迫骨折（上下の強い力により、骨が潰れるように骨折すること）した。入院中、その部分は、ひどい骨髓炎（骨の髄まで、細菌に冒されること）を含む開放創（感染した外界に口の開い

たきず)となり、治療に苦慮(医者が、次に打つ手が無くて困ること)していた。

(キズぐらいで、今時命が危なくなるのか、と思った方、御尤。しかし実は、「創傷治癒」の分野は、現在、盛んに基礎研究が行われている分野であり、臨床的にも、処置に関する方法論が、数年の内に一転するような、まだまだ未知の領域を多く含む領域であることをご了承願いたい。

また、局所(身体の一部)の感染は、感染創から侵入する細菌やその菌体の一部(LPS; 間藤の発表参照)、傷の周囲に集合した細胞から分泌され全身を回る因子(サイトカインなど)が、全身に影響を与え、さらに傷の部分で活性化された細胞(マクロファージや好中球など)が、全身の臓器に深刻なダメージを与えることが、近年解明されつつあるなど、骨折を伴ったり、大きく感染を伴う傷の場合は、その傷の影響で、全身状態が悪化することが、むしろ当然なのである。

当の患者も、発熱が続き、食事も摂れず、体力も落ちている状態となり、医師(井口)は、食事をできるだけ摂るよう指導した。しかし患者さんは「病院の食事は不味いので、食べられない」と曰う(確かに病院によっては、信じられないほど不味いところがあるが、埼玉医大総合医療センターの食事は、全国の大学から集まっている我々から見ても、結構上位のレベルである。←ちょっと宣伝)、そこで、「では、好きなモノを、好きなだけ食べてください」と促したところ、患者は、なんとチョコレートが食べたいという。そこでやむなく許可したところ猛然と食べ出したのである。

(その食べ方は、ナースルームでも話題になるほどで、ベットサイドテーブルに板チョコを積み上げ、朝に晩に、四六時中、毎日毎日食べていた。とにかく、思わず「チョコレートの人!」と言ってしまうような食べっぷりであった…)

と、そこまでだけなら、板チョコの会社(なぜか特定の会社のを好んで食べていた)かチョコレート・ココアシンポジウムから、感謝状が贈られるぐらいだろうが(冗談です)、その後には、許可した医師ですら予想もしなかった極めて興味深い展開が待っていた。

チョコレートで傷が治った?

まず、創部(キズ)からの滲出液(しみ出してくる液体)が減少し、同時に創部の感染が改善した。そうするうちに大きく開いていた傷口の、底の部分から新鮮な肉芽がもりもりと溶岩のように盛り上がり始めたのだ。(ちなみに、肉芽とは欠損部を埋める増殖の盛んな組織)いったんそうなると後は順調で、あれほど困っていた発熱も治まり食欲も出て、病院の食事も摂れるようになり(相変わらずチョコレートは食べていたが)、全身状態良好で最後にはりハビリ病院に転院となったのであった。

「とにかく、治って良かった」というのが、まずは正直な感想であった。救命救急センターというところ、とかく丁か半かと、来院した患者は、たちまち白黒はっきりケリがついて……という印象があるが(テレビはそういう所しか放映しない)、現実とは異なる。勿論、患者さんの経過が良好な場合は、可及的速やかに、退院、転科、転院を目指すわけだが、救命救急センターでの診療を主治医が一貫して行う我々のような医療システムの場合、経過によっては数週間、ときには数ヶ月、主治医として患者さんを受け持つこともまれではない。また残念ながら長い闘病の後、お亡くなりになることも少なくないので、そのような場合には、勿論、主治医のダメージも大きい。その中で、かの患者さんが奇跡的に快復した経過は、大きな印象となって主治医を初めとする救命の医師達の脳裏に刻まれたのであった。

では、そもそも傷が治る=創傷治癒とはどのような現象なのであろうか。この奇跡とも言える経過を検討する前に、まず創傷治癒に関してすこし解説してみたい。

## 創傷治癒とは？

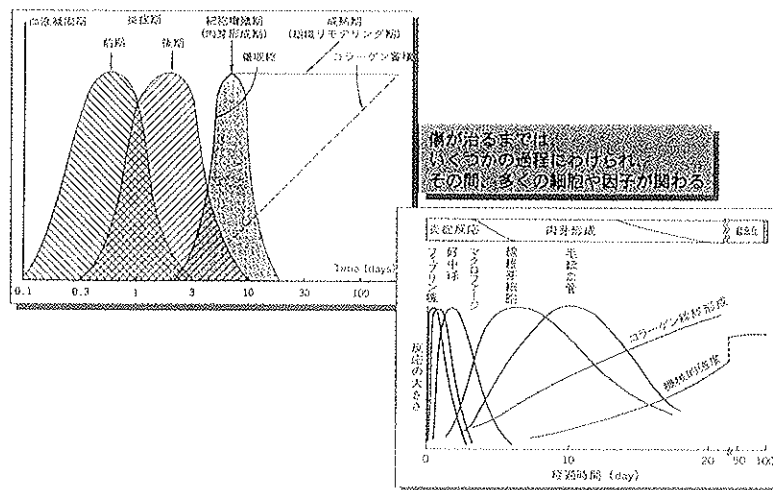
創傷治癒 (wound healing) は、生体の持つ自己修復能力の一つで、その過程は多くの細胞、因子、物質が関わり、空間的、時間的に相互作用を及ぼしながら進行していく現象であるといえる。

関与する細胞としては、本来皮膚を構成する細胞、上皮細胞や線維芽細胞、血管を構成する細胞系、などのほか、血管内から遊走してくる好中球、マクロファージ、リンパ球などが挙げられる。

また、関与する物質としては、各種のサイトカインや増殖因子の他、ヒスタミンやヘパリン、コラーゲンなど多くの物質が同定されている。

治癒の過程は、一般には出血に続く凝固、止血期、炎症期、増殖期、組織再構築期、成熟期の5段階よりなり、それぞれの過程は時間的に重なり合って移行していく (図1)。

図1 創傷治癒のtime course



創傷治癒を理解するには、創傷治癒過程を時間を追って見ていくと容易ではないかと思われる。各治癒過程は、災害で破壊された橋や道路を再建する様子に似ている。皮膚のあまり大きくない創を例にとり、その過程を簡単に説明する。

### 1. 受傷～凝固・止血期

まず皮膚に創を受けると、皮膚は裂け、そこから血が出る。

そのような創のなかで、受傷した周囲の血管は、まずアドレナリンや交感神経により一時的に収縮して、血流を減少させるとともに、血管の断端では、血管外の組織や異物にふれた血小板と血漿内の凝固系が共同して凝固塊を形成し、止血を行う。同時に凝固塊は外界に対してのバリエードとなり (いわゆるカサブタ)、創部の環境の安定化を図る。

### 2. 炎症期

受傷部の止血が完成すると、数時間後から一日後、今度は、障害された血管内皮細胞や周囲の肥満細胞などから産生されるヒスタミンやセロトニンなどのケミカルメディエータ、およびプロスタグランディン (PG I<sub>2</sub>) などにより、血管は拡張し血流が増加するとともに、血管壁の透過性が亢進する。透過性の亢進した血管からは、さらに血小板増殖因子 (PGDF: platelet-derived growth factor)、TGF- $\beta$  (transforming growth factor) などにより、損傷部に好中球やマクロファージ、リンパ球などが流出し、続々と創部へ集簇してくる。これらの細胞は、死んだ組織や創部から侵入した細菌などを破壊、除去し、あらたな組織の再建をおこなうスペースを創り出すとともに、皮膚組織の増殖を促す物質を放出する。

### 3. 増殖期

小さいキズなら数日で、炎症期から増殖期に移り変わる。増殖期では、凝固系により形成されたフィブリン網（仮設橋のようなものと考えてください）に、盛んに線維芽細胞が侵入し、コラーゲン、プロテオグリカン、フィブロネクチンなどの細胞外基質（ECM：extracellular matrix）（本格的な架橋の建築）を産生する。コラーゲン線維は、強度を増すだけでなく三次元的に架橋され、その間を肉芽といわれる間質系の細胞が埋めることで、さらに上皮が周囲から進展することで、創は充填され閉鎖する。

同時に、断絶した血管の断端から、新たな血管が新生され血管網を再構築される。この血管新生には、IL-1, IL-8をはじめとする種々のサイトカインや、線維芽細胞増殖因子（FGF：fibroblast growth factor）などの血管新生促進因子、さらにはプラスミノゲンアクチベータなどのプロテアーゼなどが関与しており、血管の再建が進むと、それによって細胞や酸素、物質などの流通が盛んになり、ますます創の治癒は促進される。

### 4. 組織再構築期

増殖期の盛んな細胞増殖および細胞外基質の産生は、欠損部を充足するに至ると、やがて沈静化する。閉鎖した創の内部では、筋線維芽細胞やフィブロネクチンなどにより創の収縮がおり、さらにいったん拡張した血管は収縮・退縮し、通常の血管系に戻り、創は平らで通常の色調になる。

### そこでカカオが影響する可能性について

つまり、このように非常に多くの細胞、因子、物質が絡み合い、創の治癒が完成するわけだが、さらに創の部位、創の大きさ／形態、感染の有無、全身状態などによりその経過は多様な経過をたどる可能性がでてくる。例えば、我々が経験し最初に述べた症例だが、体質的に抗生剤や消毒薬にアレルギーがあり、十分な消毒が出来ない上傷が大きく、感染を併発してしまったため、創傷治癒の帰転がうまく働かず、難治性の感染創となってしまった。

そのような傷にもかかわらず、チョコレート摂取後から創傷の治癒が著しく起こったことは、チョコレートに含まれる何らかの物質が、創傷治癒の膠着状態を打開し、治癒帰転の少なくとも一部を強力に促進したと考えるのが自然である。

### ココア添加飼料による創傷治癒実験

そこで、我々は、ココア添加の飼料（間藤の発表参照）を用いて、皮膚の切除創にたいする、カカオの効果を検討した（図2）。

対象と実験：生後6週令のラットを、12.5%のココアを含む総合飼料にて3週間飼育し、その後、麻酔の上、背部に1.5cm四方の皮膚切除創を作成し、その治癒過程を観察した。対照群としては、総合飼料にて、3週間飼育したものをを用いた。

図2 創傷治癒実験

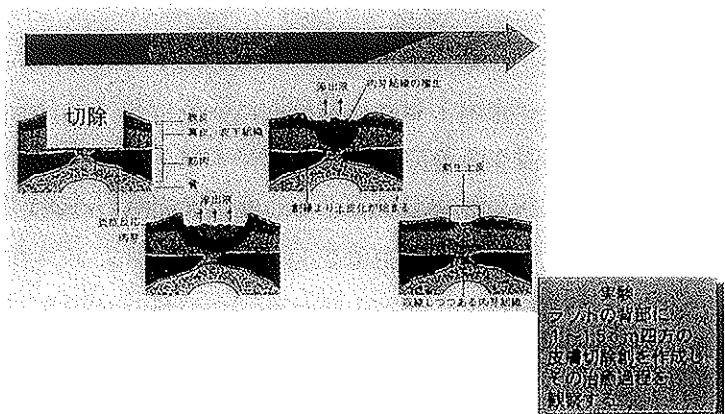


図3 ココア配合飼料による創傷治癒効果

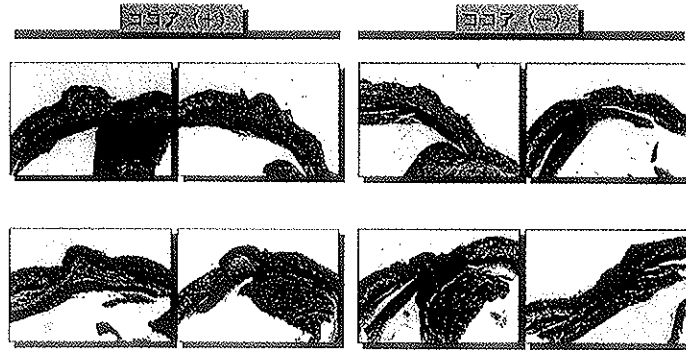
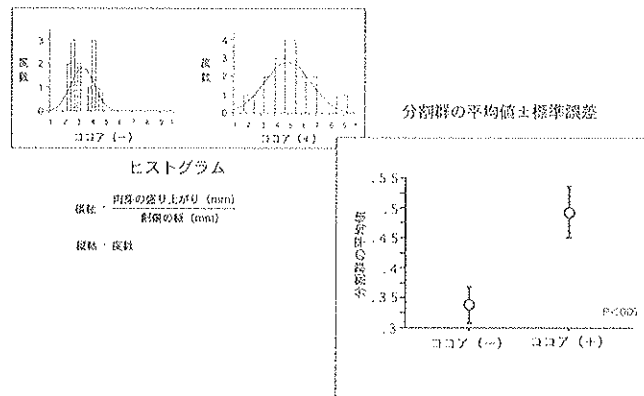


図4 ココア配合飼料による創傷治癒効果—肉芽の増殖—



観察は、3日、5日、7日にラットを屠殺し、創部を含む組織をホルマリン固定後、組織切片を作成し、ヘマトキシリンエオジン染色、およびアザン・マロリー染色によりおこなった。結果：図とグラフで示されるように、5日、7日の標本において、対照群に比して、有意差をもって明らかな創傷治癒効果が、少なくとも肉芽の増殖、上皮の伸展において、認められた（図3、4）。また、まだ数値化は行っていないが、肉芽内の組織の詳細な検討からは、血管の再生にも差があるようだ。

### カカオのこれから

この実験は、チョコレートおよびココアの主成分であるカカオマスが、創傷治癒効果を持つ、という仮説に基づき行われ、これをラットにより確認した初めてのものである。

効果を及ぼしている可能性のある成分については、現在不明であるが、カカオマスに豊富に含まれ、上皮等の再生に重要といわれる亜鉛、または創傷治癒の過程における過剰な炎症反応をおさえるポリフェノール類もしくは未知の物質、および創部の感染をおさえる抗菌物質などが貢献している可能性が考えられ、現在、作用物質の同定および作用機序の解明を進めているところである。

また臨床応用においては、現時点では、ラットおよびココア投与を希望した若干名の外傷、熱傷患者においてのみ認められた効果であること、さらにダブルブラインドなどの臨床治験による検証をいまだ経ていないことに留意する必要がある。

とはいえ、ココアおよびチョコレートの摂取添加は比較的簡便であり、この効果を広く検討することはそれほど困難ではないと考えられる。

この効果は、一部同様の治癒帰転を有する、胃、十二指腸潰瘍などの潰瘍疾患、痔、褥瘡、熱傷、術後管理などの広く一般の医療の場で効果を発揮する可能性があり（一部、検討開始）、さらに、日常の食生活へ応用範囲が広がると思われる。