

救命救急センターにおけるココアの研究

研究の契機ならびに研究の多様化に關与した臨床医の直感と興味

間藤 卓（埼玉医科大学総合医療センター高度救命救急センター）

我々は、高度救命救急センターのスタッフとして日々救急医療に勤しんでいる。

そこはきわめて困難な状況におかれた患者さんの疾病や外傷に対し、あらゆる手を尽くして戦う場であり、それに携わるスタッフの時間的、体力的、そして精神的な余裕は乏しい。

しかしその一方、このセンターに収容される患者さんからは、時にきわめて印象的な、または興味深い人間と社会の一面を見させてもらうこともあり、また教えられることもある。そして時には、現代の医学の常識を越えた不思議な現象に遭遇することもある。

セレンディピティイ (serendipity) という言葉をご存じであろうか。

セイロン(現スリランカ、古称セレンディップ)の古典が元ネタで、それをもとに18世紀、イギリスのホレス・ウォルポール (Horace Walpole) が、小説「セレンディップの三人の王子」(Three Princes of Serendip) を著し、その中でこの言葉が使われた(そうだ)。

さて物語のあらすじは、…3人の王子が王の命である宝を探し始める。まじめに宝探しをするが目指すお宝はなかなか見つからない。しかしその代わり、宝を探す途上を楽しみ、あまねく目を配る彼らは、予定外の宝物を次々に見つける…というもの(らしい)。

ご都合主義と言われればそれまでだが、東洋的な英知への示唆に富むおとぎ話ともいえそうだ。ちなみにOxford English Dictionaryでは、serendipityを「予期せぬ掘り出し物」「掘り出し物上手」「偶然の発見…」と解説している。

この言葉が一躍有名になったのは、2000年ノーベル化学賞の授賞式だ。化学賞選考委員長が白川英樹博士を評して、「彼は狙ったものよりも、その横のもっと面白い発見をした」と語ったそうだ。

博士の発見のきっかけが、実験の失敗からだったことは良く知られているが、選考委員には、目指す結果へ向かって一直線…の欧米の研究スタイルに対し、時には失敗した実験の結果にも目を配りながら研究を進めた博士の姿勢が、なにか東洋的な英知を感じさせたのではないだろうか。

さらに2001年にはジョン・キューザック主演の『セレンディピティイ』という恋愛映画の題名にもなったそうだ。

さて、我々のカカオをめぐる一連の発見は、これまでチョコレート・ココア国際栄養シンポジウムで何度か話をさせていただいたが、これは我々にとってのセレンディピティイではないだろうか。

今回は、これまでの報告を簡単にまとめながら、さらにその過程で、セレンディピティイ的に見出された知見をお話しさせていただきたい。

第一話

「ある救命救急センターに深い傷を負った患者が入院しておりました。医師やナースも一生懸命治療をしましたが、きずの状態は思わしくなく、全身状態も徐々に悪化しておりました。

そんなある日、患者は一つのがまを聞いてくれと、医師に申し出ました。何かと聞いてみると、チョコレートを食べたいというのです。医師達は、大人が何でチョコレートなんだ、と訝しげに思ったものの、食も進まず手詰まりな状況では、患者の願いは尊重すべきもの、と考え、チョコレートの摂取を許可しました。

するとどうでしょう、チョコレートを食べ出すと彼の怪我と全身状態がぐんぐんと良くなったではありませんか。医師も看護婦も予想外の展開に、驚きつつもたいそう喜びました。」

しかしこれで終わらないのがセレンディピティイだ。

第二話

これに気をよくした医師の一人が、ではカカオの研究でもしようと思いつく。目標はカカオの創傷治癒（創がなおる）促進効果の解明だ。まずは同様の現象が観察されるか見るために、患者さんに承諾を得て、ココアを摂取してもらうことにした。チョコレートも捨てるがたいが、多くの重症の患者さんは、口から自由に食べられない。ココアの方が、液状の栄養に溶かして、重症の患者さんに投与することが容易なのだ。早速、毎日、看護師さんたちが、患者さんの流動食にココアを混ぜていると、またしても不思議な現象がおこった。患者さんの便通が良くなり、便が適度に軟らかくなった。

寝たきりの状態の患者さんにとって、排便は一種の苦行だ。何とかならないかと常々思っているが、出すものは出さなければならない。適度に柔らかい便は、患者さんにとって非常に都合がよいのだ。

第三話

お通じの改善で気をよくしていたところ、また面白い現象に出くわした。

どうやらココアを摂取していると、臭いが減るわ。とナースたちが言うのだ。これは！と思い、早速、ココア含有飼料をつくりラットでも試してみると、やはり面白いように糞の悪臭成分が減少する。…また新たなお宝を発見してしまった。

これらの便通、便の性状、便臭の改善効果は、当然、一般の患者さんから一般の方まで広く認められる。しかし病気などで腸内の細菌叢が乱れているときにとくに効果を発揮するらしい。そこで昨年、老人病院でも試したところ、同様の現象が確認され、現在さらに詳しく解析中である。

従来から知られているココアの動脈硬化防止作用などとあわせると、カカオは高齢者の健康促進にも有望であり、今後の展開が期待されている。

第四話

さて本題の創傷治癒だが、現在、創傷治癒そのものの研究とともに、その有効成分に関する解析をおこなっている。

みなさんは意外に思われるかもしれないが、実は医学において「きずが治る」という現象は古くから新しいテーマであり、そのメカニズムについては現在も盛んに研究がおこなわれている領域である。イングランドのベッカム選手がサッカー・ワールドカップ直前に骨折し、試合に間に合わせるため、骨折の治療を国を挙げてあの手この手で行った、とニュースになったが、逆に言えば未だ治療には改善の余地があり、未検討な点が残されているとも言える。

とはいえ我々にとっても、カカオの効果を検証するために、創傷治癒そのものの研究も必要となってきたことは正直、誤算であった。

しかしうれしい誤算というか、その結果、創部の上皮、肉芽内の毛嚢の形成および血管新生について新たに興味深い知見が得られてきている。いま結果をまとめている最中であるが、さらに、この血管新生をはじめとする個々の治癒過程に対しても、ココアが多様な点で作用する可能性が示唆されている。まあこれもセレンディピティイ'sだ。

ここで少し話が変わる。

第五話

改めて言うまでもないが、救命救急センターに搬送されるような重症患者さんにおいては、その治療は単に創部にとどまらない。創部から流出する種々の因子や細菌によって全身状態が悪化する一方、全身状態の悪化や栄養状態の低下は、創部の治癒に悪影響を及ぼすからである。

全身状態を改善せずして創傷を治そうとするのは、木を見て森を見ないの例えの如しだ。我々は既に、全身状態が悪化したときに腸管から侵入し、全身を巡りショックなどの重篤な症状を引き起こす主な原因となる、細菌の成分（LPS；リポ・ポリ・サッカライド）による臓器障害に対して、ココアが抑制的な作用を及ぼし…つまり細菌感染にたいしてカカオは抵抗力をつけてくれる…、さらに、この菌体成分によるマクロファージや好中球の活性化を、ココアの熱水抽出物が抑制することを見いだしている。これは現在、論文投稿中であるが、サプリメント関係などトレンドなテーマとして雑誌の編集者も興味を持ってきている。

（蛇足だが、2年前、救急関係のトップの学会である、日本救急医学会総会にココア関連の発表を応募したら見事蹴られた。しかし今年の学会に再度応募したところ通過した。やはり時代も少しずつ変わっているようだ）

すでに、カカオに含まれる重鉛やポリフェノールの効用は広く認められており、さらには遊離脂肪酸（カカオFFA）などが胃腸内の悪玉菌を叩くことが知られているので、カカオは体内+体外（胃、腸管は体の外）からの両面から相乗的な効果が見込まれる。

重症な患者さんの治療・栄養には、お菓子のカカオを添加することが常識…そんな日が来たら面白いと思う。

もう一つセレンディピティイ。

第六話

近年、カカオの有効成分としてはポリフェノールが甚だ有名である。しかし、カカオにふくまれている有用成分はそれだけでない。そもそも「食品」というのは数百から数千の物質からなる集合体で、栄養となるばかりでなく、含まれる多種多様な成分が、相乗効果または相補的に（多くは良い方向に）摂取した人に作用するのである。

この点が、基本的に単一・数種の成分からなり、ピンポイントに効果を狙う現代の薬品と大きく異なるところだ。

これはどちらかが良い、正しいというより、こんな風に考えればいいと思う。

食物；栄養成分 \geq 機能的成分

薬品；機能的成分 \gg 栄養的成分

という役割、さらにここに、

機能性食品；機能的成分>or≥栄養的成分

を加えて、それぞれの特徴をいかし組み合わせて、治療や健康増進に生かしていけばいいのだと思う。

(ちなみに嗜好性食品；(精神的)機能成分>>>機能成分>>栄養か)

つまりどれもそれぞれの要素を含み、違うのはその割合であるというとらえ方だ。だからココアやチョコレートも、栄養もあるし、機能的成分もあるし、嗜好的要素もあっていいのだ。

さて、ココアを機能性食品として見た場合、機能的成分として、豊富に含まれる亜鉛 (Zn) が注目される。

というのは、亜鉛が不足すると皮膚の新生が悪くなったり、匂いや味に鈍感になることは古くから知られていたもので、ココアで創が治ると聞いたときに、すぐに亜鉛というキーワードが浮かんだからだ。

そもそも亜鉛というのは不思議な金属で、なぜか細胞分裂や、悪玉酸素 (スーパーオキシド) などの除去など、再生や増殖、炎症に関わる重要な酵素に含まれている。そして亜鉛は、なぜか脳などの神経細胞の他、皮膚や精巣など細胞分裂の盛んな臓器に多く含まれる。だから必須微量元素という鉄がまず挙げられるが、亜鉛はそれに次いで重要といっても過言ではなく、その一方で現代の食生活ではカルシウムと同じく摂取不足気味といわれている。

ちなみに数年前に、米国で成人男性の精子が減少していると指摘され大騒ぎになったが、事の真偽は明らかではないが、その際、原因としてまず挙げられたのが、この亜鉛の摂取不足 (事実米国の食生活でも不足傾向となる) と環境ホルモンである。そして環境ホルモンの取り締まりは厳しくなり、亜鉛は一日所要量；成人男性15mg、成人女性12mgが設定された。その後、日本でも、成人男性12mg、成人女性9mgと定められている。

前置きが長くなったが、このような亜鉛の役割を考えれば、救命救急センターにとっても亜鉛不足は大問題だ。

日常生活とは比較にならないほどのストレスに細胞が晒され、代謝は亢進し、さらに修復・再生のために膨大な細胞分裂がおこなわれるからだ。

では、このような状況におかれている患者さんに、どれくらい投与したらいいのだろうか？…数年前にようやく正常成人の所要量が設定されたくらいだからそのような基準はない。では、そもそも救命救急センターに入院している患者さんの亜鉛の濃度はどれくらいだろう？…そのような報告はない。

では、と早速調べてみた。勿論、不足していたらココアの出番だ。

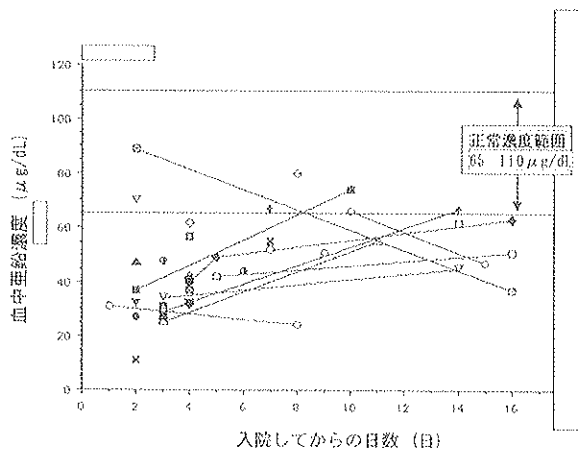
当初の予想では、入院直後には正常だった亜鉛濃度が、その後の経過中に低下していくというものだった。そしてその低下に対して、ココアなどで亜鉛の補充を行いその反応を見る、という研究計画を立てたのだった。

と・こ・ろ・が、検査の結果は驚くべきものだった。

なんと、比較の為に測定したはずの入院直後 (1・2日) の時点で、ほとんどの症例において亜鉛

の濃度がすでに低下していたのだった。それも著明に。もちろん、その後の経過によって、さらに悪化したり、徐々に改善していたのだが… (図1)。今のところ明確な説明は出来ない。大量出血などで亜鉛が失われた可能性はもちろんある。しかし出血のない症例においても亜鉛は低下しており、それだけでは理解できない。残る可能性としては、やはり受傷や発病直後のシビアな状況下で亜鉛が急速に消費された、もしくはどこかに取り込まれたということだ。とにかく非常に興味深い現象であり、現在精力的に検討を進めているが、どうやら我々はまたセレンディブしてしまったようだ。

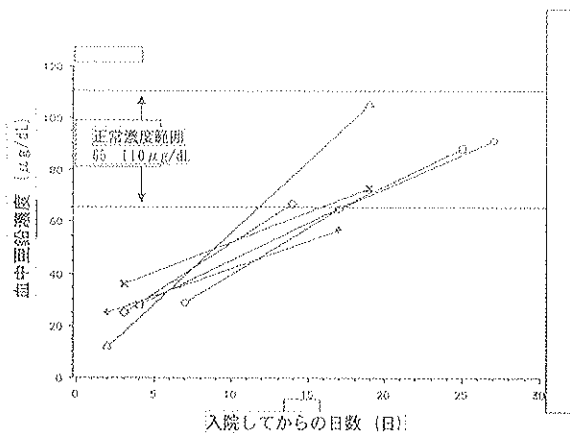
図1 入院直後からの血中亜鉛濃度の推移
—経腸栄養剤または中心静脈栄養剤群—



ともあれこの亜鉛低下状態を、カカオは改善できるのであろうか？

これも我々の予想を上回る成果だった。経管栄養にココアを混ぜることにより亜鉛の濃度は順調に改善したのだった (図2)。症例がまだ少なく断定は出来ないが、この状況を改善する方策として、ココアなどカカオを含む食品の摂取は非常に効果的である可能性が高い。

図2 血中亜鉛濃度がココアで上昇
—ココア添加経腸栄養剤群—



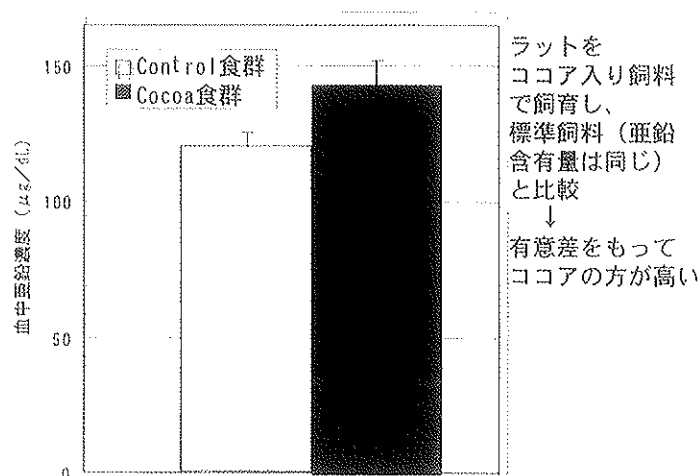
では逆にカカオ以外からでも同量の亜鉛を摂取すれば、同様の効果が期待できるのであろうか。

我々が作成したココア12.5%入り飼料と通常の飼料では、亜鉛の含有量はほぼ等しいので、この

両者で飼育したラットの血中亜鉛濃度を測定してみた。

すると非常に面白いことに、餌に含まれる亜鉛の量は等しいにもかかわらず、血中の亜鉛の濃度は有意差をもってココア入り飼料のほうが高かった（図3）。どうやらココアに含まれる亜鉛のほうが効率よく吸収されやすいようだ。亜鉛はいろいろな物質の影響で腸管からの吸収量が変わる（多くは減少する）ことが知られているが、ココアは良い方向に作用する物質を含んでいるらしい。何はともあれ研究してみるものだ、と実感した次第だ。

図3 ココアの亜鉛吸収促進効果



科学はポストゲノムを連呼し、医学は日々進歩し、近日中に治らない病は無くなるかのような錯覚すら覚えるが、今日までの膨大な知識と試行錯誤の集積にもかかわらず、bedsideや現場において、いまだ未解決または未知の事象に遭遇することは少なくない。

全国有数の規模とレベルを誇り、活発な医療活動が行われる我々の高度救命救急センターはまさにそのような事例の宝庫だ。疲れた、眠い、腹減った、給料が少ない、休みがない、危険だ、と文句を言わず、この恵まれた環境に感謝し、それらの現象を謙虚に受け止め、それから学び発見をつづけたいと思う。ちょうど、セレンディップの王子達が旅を続け、次々と宝を見出したように。

ただ我々の知り得たことは、未だあまりにも少なく、未知の闇はあまりにも深い。願わくばカカオがその闇を照らす一条の光とならんことを。