

チョコレートと生活習慣病予防の可能性 — 米国大規模疫学研究からの報告 —

松本 知沙

東京医科大学循環器内科臨床助教

はじめに

心血管疾患は現在も全世界における死因の第一位であり、WHOの報告では2008年には年間1730万人が心血管疾患にて死亡したと報告されている¹。心血管疾患は高血圧や糖尿病、脂質代謝異常といった生活習慣病ならびに喫煙や不健康な食事、運動不足などの生活習慣と密接な関連があり、これら生活習慣病の予防および治療によりその発症は抑制されてきたが、1990年代頃からその一次予防効果は頭打ちの状態であり²、また二次予防に関しても心臓カテーテルや薬物療法などの治療の発展により大幅な改善を認めたものの、一次予防と同様にその二次予防効果は頭打ちであり³、前述の如く依然として死因の第一位を占めている。よって、更なる心血管疾患予防のためにはこれに作用する新たな生活習慣因子の解明が期待されており、この目的において“疫学”の心血管疾患予防に対する貢献が期待されている。

心血管疾患および生活習慣予防における疫学の有用性

“疫学”とは個人ではなく集団における健康と疾患に影響を与える要因に関する学問であり、公衆衛生と予防医学への基礎と論理の礎となる学問である。今では当たり前のように認知されている高血圧や脂質代謝異常などの生活習慣病や喫煙が心血管疾患の危険因子だという事実も世界を代表する疫学研究の一つであるFramingham研究により解明された。⁴⁻⁶

疫学研究は臨床研究と異なり、対象は被験者（患者）“個人”ではなく“集団”であり、一般的にその対象に対して直接的な介入（医療行為など）は行わず、自由行動下にある対象を追跡調査する観察研究が主体であり、介入が困難な危険因子と疾患の関連の検証に適する。“介入が困難な危険因子”とは、例えば運動、栄養などの生活習慣因子は長期的な日々の蓄積の結果将来の疾病発症リスクに寄与するため、短期的な臨床研究ではその関連性の検証は困難であるが、ここにおいて疫学研究では長期的な観察が可能であるため、その関連の検証に適している。また倫理的に介入が困難な因子、例えば既に別の疾患の危険因子と判明している因子（喫煙と肺癌など）と新たな別の疾患発症に関する臨床研究は倫理的に施行困難だが（被験者を肺癌発症のリスクに暴露させる為）、対象が自由行動下にある疫学研究ではその関連性の検証が可能となる。

よって心血管疾患予防および生活習慣病予防に効果が期待される新しい生活習慣因子の発掘のために、疫学研究は極めて有効な手段の一つと考えられる。

チョコレートの心血管疾患、生活習慣予防における可能性

心血管疾患ならびに生活習慣病の新たな予防戦略因子に期待されることには、①疾患予防に対する効果、②予防因子活用の実現性（コスト、流通、アクセスなど）、③行動変容の起こしやすさな

どがあげられるが、チョコレート、特にダークチョコレートでは後述の如く疾患予防に対する有用性を示唆する研究が多く報告されており、またその経済効果を示唆する報告もある。⁷ またチョコレートは全世界で流通、消費されておりアクセスが比較的良好であり⁸、かつ手軽に美味しく食べられることから行動変容の起こしやすさという点からも心血管疾患・生活習慣予防への効果が期待されている。

ダークチョコレート／カカオと心血管疾患および生活習慣病：疫学研究および短期臨床研究からの報告

チョコレートと心血管疾患発症のリスクについて検証した疫学研究は多く、これらの疫学研究のメタ解析でもチョコレートを多く摂取する人々では摂取が低い人々と比較してその心血管疾患発症のリスクが約30%低いことが報告されている。⁹

また観察研究ではなく、実際に被験者にチョコレートを投与しその直接的な効果を検証する短期間のランダム化比較臨床研究（RCT）のメタ解析でも、チョコレートの血圧降下作用、また耐糖能改善作用などの心血管疾患危険因子への改善効果が報告されている。¹⁰ よって、チョコレートの長期的な摂取による心血管疾患および生活習慣予防への貢献が期待されるが、チョコレート長期摂取と生活習慣病の関連については定かではないことが未だに多い。

長期チョコレート摂取と糖尿病発症リスクについて：米国大規模疫学研究Physicians' Health Studyからの報告¹¹

研究背景：

糖尿病発症と強く関連するインスリン抵抗性、酸化ストレス、炎症のチョコレートによる改善が示唆されている。しかし、長期的なチョコレートの日常摂取量と糖尿病発症リスクの関係について検討した研究は少ない。

本発表では米国において代表的な大規模疫学研究であるPhysicians' Health Study（PHS）をもとにチョコレートの日常的摂取量と糖尿病発症リスクについて検討した前向き観察研究について報告した。

方法：

PHSは米国男性医師22,071人を対象に1982年に開始したランダム化比較臨床研究（RCT）で低用量アスピリンおよびβ - カロチンの循環器疾患ならびに悪性腫瘍に対する一次予防効果を検証した研究である。同RCTは1995年に終了したが、その後も疫学研究として対象集団が追跡調査され現在に至っている。本報告研究では調査開始時（1997-2001）に糖尿病を有さないPHS参加者18,235人を対象とし、一日摂取カロリー<500kcal または同値が≥3500kcalのもの、またチョコレート摂取頻度を調査できなかったものを除外基準とした。

糖尿病については毎年の自己調査票により追跡し、チョコレート摂取については調査開始時に栄養調査表（FFQ）を用いて調査した。またその他、年齢、体重、喫煙歴、アルコール摂取、運動、高血圧、脂質代謝異常、各種食品摂取（乳製品、肉類、野菜類、果物類、卵、ナッツなど）についても自己調査票を用いて調査した。

解析にはCoxハザードモデルを用い①チョコレート日常摂取量と糖尿病リスクについて検討、②サブグループ解析にて肥満（体格指数：BMI<25、≥25kg/m²）、高齢（<65、≥65歳）の有無に

より、チョコレートと糖尿病リスクが異なるかを検討し、その交互作用について検証した。

結果：

平均9.2年の追跡期間中に1,123人（6.2%）が糖尿病を発症した。（対象者背景：図表1）各種糖尿病の危険因子及び、栄養指標（エネルギー摂取量も含む）を含んだ多重解析の結果、チョコレート非摂取群と、チョコレート1-3回摂取/月、1回摂取/週、2回以上摂取/週を比較したところ糖尿病発症リスク（ハザード比および95%信頼区間）はそれぞれ1.00（基準値）、0.93（0.79, 1.09）、0.86（0.72, 1.04）、0.83（0.69, 0.99）（P-trend =0.047）であり、チョコレート摂取と糖尿病発症との有意な関連を認めた。（図表2）しかしサブグループ解析において肥満と高齢者ではその関連は認められ

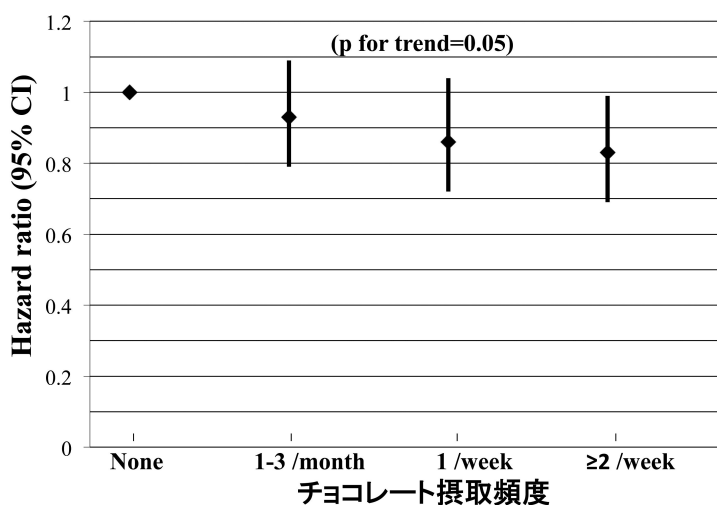
対象者背景(チョコレート摂取頻度による分類)

	チョコレート摂取頻度			
	0	1-3/月	1/週	≥2/週
N	4,432	5,349	3,649	4,805
年齢	67 ± 9	66 ± 9	66 ± 9	66 ± 10
BMI (Kg/m ²)	26 ± 3	26 ± 3	26 ± 3	26 ± 3
喫煙 (%)	4	3	3	3
運動, ≥1 回/週	62	62	63	62
飲酒, ≥1 回/週	78	78	79	71
総エネルギー(kcal/日)	1528 ± 462	1617 ± 471	1695 ± 481	1863 ± 518†
脂質代謝異常 (%)	43	40	38	38†
高血圧 (%)	44	42	41	40†

図表1

† p<0.05

チョコレート摂取頻度と糖尿病発症リスク(全体)



調整項目：年齢、喫煙、運動、アルコール、総カロリー摂取量、卵、全粒粉、ナッツ、マグネシウム、BMI、脂質代謝異常、高血圧

図表2

ず、チョコレート摂取と糖尿病発症の有意な関連を認めたのは非肥満者 (BMI<25) と非高齢者 (年齢<65歳) のみであり、その交互作用も有意であった。(それぞれ $p < 0.05$)

結論：

米国大規模疫学研究PHSの結果から、エネルギー摂取量も含む各種生活習慣因子で調整後、米国人中年男性におけるチョコレートの日常的摂取量と糖尿病発症リスクの有意な負の相関を認めたが、同相関は比較的若年および非肥満者のみに認められた。

研究限界：

本研究の限界としては自己栄養調査においてチョコレートの種類 (ダークvsミルク) の調査は施行していない点、また対象の大半が白人男性医師であることからの外的妥当性、さらに各種生活習慣因子で調整しているものの残余交絡因子の可能性、また自己報告によるレポートバイアスの可能性等があげられる。しかし、本研究は極めて大規模な集団を長期にわたり追跡し、その糖尿病診断率の正確性も高いことから極めて重要な疫学研究であると考ええる。

循環器疾患/生活習慣病予防へのチョコレート推奨への課題

前述の如く本PHS研究結果をはじめ多くの疫学研究やRCTがチョコレートの心血管疾患および生活習慣病予防への有用性を示唆している。しかし、

- チョコレートと心血管疾患・生活習慣病の因果関係を直接検証したRCTは未だない。
- 大半の研究報告は欧米からであり日本人をふくむアジア人での効果を検証したものは少ない。
- 従来の研究で使用されたチョコレートはその投与量や組成が多岐にわたる。

など心血管疾患予防を目的としたチョコレート摂取推奨に至るにはまだ課題が多いのが現状であり、更なる疫学研究もふくめた科学的根拠の蓄積によるチョコレートの予防医学への魅力的な効果が期待される。

参考文献

1. Organization WH, Federation icwtWH, Organization. atWS, CVDs, Organization JPotWH, Federation tWH and Organization. Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control. 2011.
2. Cooper R, Cutler J, Desvigne-Nickens P, Fortmann SP, Friedman L, Havlik R, Hogelin G, Marler J, McGovern P, Morosco G, Mosca L, Pearson T, Stamler J, Stryer D and Thom T. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the national conference on cardiovascular disease prevention. *Circulation*. 2000 ; 102 : 3137-47.
3. Hata J, Ninomiya T, Hirakawa Y, Nagata M, Mukai N, Gotoh S, Fukuhara M, Ikeda F, Shikata K, Yoshida D, Yonemoto K, Kamouchi M, Kitazono T and Kiyohara Y. Secular trends in cardiovascular disease and its risk factors in Japanese: half-century data from the Hisayama Study (1961-2009). *Circulation*. 2013 ; 128 : 1198-205.
4. Cobain MR, Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr. and Vasan RS. Lifetime risk for developing dyslipidemia : the Framingham Offspring Study. *The American journal of medicine*. 2007 ; 120 : 623-30.

5. Dawber TR, Kannel WB, Revotskie N, Stokes J, 3rd, Kagan A and Gordon T. Some factors associated with the development of coronary heart disease : six years' follow-up experience in the Framingham study. *American journal of public health and the nation's health*. 1959 ; 49 : 1349-56.
6. Splansky GL, Corey D, Yang Q, Atwood LD, Cupples LA, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Sr., Fox CS, Larson MG, Murabito JM, O'Donnell CJ, Vasan RS, Wolf PA and Levy D. The Third Generation Cohort of the National Heart, Lung, and Blood Institute's Framingham Heart Study : design, recruitment, and initial examination. *American journal of epidemiology*. 2007 ; 165 : 1328-35.
7. Zomer E, Owen A, Magliano DJ, Liew D and Reid CM. The effectiveness and cost effectiveness of dark chocolate consumption as prevention therapy in people at high risk of cardiovascular disease: best case scenario analysis using a Markov model. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012 ; 344 : e3657.
8. 日本チョコレート・ココア協会. 世界主要国チョコレート菓子生産・輸出入・消費量推移.
9. Buitrago-Lopez A, Sanderson J, Johnson L, Warnakula S, Wood A, Di Angelantonio E and Franco OH. Chocolate consumption and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011 ; 343 : d4488.
10. Shrimel MG, Bauer SR, McDonald AC, Chowdhury NH, Coltart CE and Ding EL. Flavonoid-rich cocoa consumption affects multiple cardiovascular risk factors in a meta-analysis of short-term studies. *The Journal of nutrition*. 2011 ; 141 : 1982-8.
11. Matsumoto C, Petrone AB, Sesso HD, Gaziano JM and Djousse L. Chocolate consumption and risk of diabetes mellitus in the Physicians' Health Study. *The American journal of clinical nutrition*. 2015 ; 101 : 362-7.