

ココアの摂取と心血管保護 — 血圧と内皮機能への影響 —

ダビデ グラッシー

サンサウルバトレ病院医師、ラクイラ大学研究員

高血圧は、心血管疾患および心血管イベントの世界共通の重要なリスクファクターである¹。また、正常な血管生理機能では、一酸化窒素が炎症や細胞増殖、血栓形成を抑制することで血管壁を安定した（quiescent）状態に維持するのに重要な役割を果たしている。血管内皮は、血管壁および血管腔内の細胞との間で複数の複雑な相互作用により血管内恒常性を維持するとともに、血管拡張物質（最も重要なのが一酸化窒素）と血管収縮物質の産生バランスを保つことにより、血管緊張を調節している²⁻⁴。すなわち、「健康な」血管内皮は、血管拡張と血管収縮のバランスを調節することにより、血管緊張と血管構造を維持している。ところが病的な状態、とくに心血管リスクファクターが存在する場合になると、血管内皮は機能および構造の変化により、その保護的な役割を失い、アテローム硬化促進性の構造になる。最も初期の段階では、血管内皮の主たる変化は単純に機能的なものであり、「血管内皮機能障害」と呼ばれる。この状態の基本的な特徴は、一酸化窒素の生物学的利用能の低下である。一酸化窒素の生物学的利用能の低下は、さまざまな血管内皮機能障害に共通する特徴であり、異常な内皮依存性血管弛緩は、アテローム性動脈硬化発症リスクの増加と関連づけられている²⁻⁴。臨床研究および疫学研究により、ココアを豊富に含む製品が心血管疾患リスクを減らすことが示唆されている。たとえば、ココアはポリフェノール、とくにフラバノールの含有量が高い^{5,6}。フラバノールは、一酸化窒素合成酵素を刺激し、L-アルギニンの利用率を高め、一酸化窒素の分解を減らすことにより、内皮由来の血管拡張に好ましい作用を及ぼすとされている。ココアはまた、酸化ストレス変性に対する保護作用とともに、血小板凝集を減らすことにより脂質酸化およびインスリン抵抗性を低下させ、有益な作用を発揮する可能性がある。こうした効果は、血圧を下げ、心血管イベントや脳卒中を減らす好ましい傾向との関連性が認められる⁵⁻⁷。

我々は近年、内皮依存性、血流依存性血管拡張反応(以下FMD)をココアが用量依存的に増大させる ($p < 0.0001$) ことを初めて報告した⁸。ココアを摂取した被験者は、外来血圧が低下した（収縮期血圧： -4.8 ± 1.03 mmHg, $p < 0.0001$ ；拡張期血圧： -3.03 ± 1.07 mmHg, $p = 0.0011$ ）。ココアを摂取しない群と比較し、ココアを摂取した群が、血圧の24時間モニター値 ($p = 0.05$) 並びに昼間のモニター値 ($p = 0.038$) で低くなった⁸。早期メタ解析⁹では、チョコレートおよびココアの摂取により、収縮期血圧 (-5.88 mmHg； $-9.55, -2.21$ ；5件の試験)も拡張期血圧 (-3.30 mmHg； $-5.77, -0.83$ ；4件の試験)も、ともに有意に低下した（用量が高く、期間が短い試験の方が効果が大きかった）。同じ研究者グループは近年、42の急性効果試験または短期間（ ≤ 18 週）の慢性効果試験を対象に、合計1297例の被験者を系統的に検討し、FMDに対するチョコレートまたはココアの一貫した短期あるいは長期摂取による効果（チョコレートまたはココアは、消費用量に関係なく血管内皮機能を改善）を報告し、チョコレートおよびココアが拡張期血圧 (-1.60 mmHg；95% CI： $-2.77, -0.43$ mmHg)と平均動脈圧 (-1.64 mmHg；95% CI： $-3.27, -0.01$ mmHg)を低下させる可能性を示した（エピカタキ

ン摂取量が一日あたり50 mg以上で、血圧に対する効果がさらに拡大)¹⁰。これは血管内皮機能と血圧に関する我々の所見と一致していた。我々が認めた血圧低下は小幅なものであったが、臨床的には重要である可能性がある。事実、収縮期血圧が2~3 mmHg低下すると、心血管死亡率および全死亡率のリスクが減る可能性が報告されている¹¹。更に、収縮期および拡張期血圧が5 mmHg低下すると、5年間の心血管イベントリスクが約20%低下することが確認されている¹²点にも触れておくべきであろう。我々の所見は臨床的に意義があるため、カロリー摂取量が非常に低いココアを心血管疾患予防の堅実なツールとして食事療法に取り入れることの合理性が示唆される。実際に欧州食品安全機関 (European Food Safety Authority ; EFSA)¹³は、ココアフラバノールの摂取と正常なFMDの間に因果関係が成り立つという結論を初めて発表した。上記合理性の指摘と一致した内容となっている。本テーマに関する全研究を文献調査し、とくに用量依存性効果に関する我々の試験のエビデンスを検討した結果、同グループは次のように指摘している。「所要効果を得るためには、毎日200 mgのココアフラバノールを摂取すべきである。この量は、フラバノール含有量の高いココアパウダー2.5 gまたはフラバノール含有量の高いダークチョコレート10 gにより摂取することができる。この量のココアパウダーまたはダークチョコレートは、バランスのとれた食事の一部として摂取が可能である。対象は一般集団である」¹²。要するに、ココアフラバノールの生物活性に対する関心は着実に高まっているが、心血管リスク低下のための長期的治療の一環としてチョコレートやココア製品を用いることの実用性はまだ完全に明確にされていない。ココアを日常的に摂取すると血圧や心血管リスクが長期的に低減されるかどうかを判断するには、ココア製品の効果に関する長期試験が必要である。また、評価対象のココア製品のフラバノール含有量 (製造工程でフラバノール濃度は著しく減少する) とともに、ココアを含有する多くのスナック菓子における脂肪分と糖分の高さについても十分な注意を払う必要がある。医師や患者は「ニュートラシューティカル (nutraceutical) 」 (nutritional (栄養) + pharmaceutical (薬)) な特徴を備えたココア製品の導入を心待ちにしているが、ココアが心血管イベントに効果を有するか評価するには、ココアの臨床効果に関する長期試験も必要である。

参考文献

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F ; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 ; 31(7) : 1281-357.
2. Grassi D, Desideri G, Ferri C. Cardiovascular Risk and Endothelial Dysfunction: the Preferential Route for Atherosclerosis. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011 ; 12 : 1343-53.
3. Grassi D, Desideri G, Ferri C. Flavonoids : Antioxidants Against Atherosclerosis. *Nutrients*. 2010 ; 2:889-902.
4. Grassi D, Desideri G, Ferri L, Aggio A, Tiberti S, Ferri C. Oxidative stress and endothelial

dysfunction : say NO to cigarette smoking! *Curr Pharm Des.* 2010 ; 16(23) : 2539-50.

5. Grassi D, Desideri G, Ferri C. Blood pressure and cardiovascular risk : what about cocoa and chocolate? *Arch Biochem Biophys.* 2010 ; 501 : 112-5.
6. Grassi D, Desideri G, Ferri C. Protective effects of dark chocolate on endothelial function and diabetes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2013 ; 16(6) : 662-8.
7. Grassi D, Desideri G, Croce G, Tiberti S, Aggio A, Ferri C. Flavonoids, vascular function and cardiovascular protection. *Curr Pharm Des.* 2009 ; 15 : 1072-84.
8. Grassi D, Desideri G, Necozone S, di Giosia P, Barnabei R, Allegaert L, Bernaert H, Ferri C. Cocoa consumption dose-dependently improves flow-mediated dilation and arterial stiffness decreasing blood pressure in healthy individuals. *J Hypertens.* 2015 ; 33(2) : 294-303.
9. Hooper L, Kroon PA, Rimm EB, Cohn JS, Harvey I, Le Cornu KA, et al. Flavonoids, flavonoid-rich foods, and cardiovascular risk : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2008 ; 88(1) : 38-50.
10. Hooper L, Kay C, Abdelhamid A, Kroon PA, Cohn JS, Rimm EB, Cassidy A. Effects of chocolate, cocoa, and flavan-3-ols on cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Clin Nutr* 2012 ; 95 : 740-751.
11. Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, Roccella EJ et al. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Primary prevention of hypertension : clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA.* 2002 ; 288 : 1882-1888.
12. Glynn RJ, L'Italien GJ, Sesso HD, Jackson EA, Buring JE. Development of predictive models for longterm cardiovascular risk associated with systolic and diastolic blood pressure. *Hypertension.* 2002 ; 39 : 105-110.
13. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to cocoa flavanols and maintenance of normal endothelium-dependent vasodilation pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J* 2012 ; 10 : 2809.