

# ココア — 心血管疾患および認知機能 —

クラウディオ・フェリ

(イタリア・ラクイラ大学内科学教授)

心血管、代謝、認知機能の保護を促進する可能性のある因子として、フラボノイドへの関心が高まっている。フラボノイドは、抗酸化力を有しており、ココアはフラボノイドに属するフラバン-3-オールとそれらの誘導体が高濃度で存在していることがわかっている。そのため、ココアやチョコレートは心血管代謝リスクおよび認知機能に対する優れた効果に着目した様々な研究が行われており、それらを摂取することは心臓および認知の健康促進における新しい手段として支持されている。

中年期の血圧および心血管状況と、高血圧の遺伝的素因、ライフスタイル要因との関連性をみると、非常にまれな単発型においては高血圧の発症に関与する単一の要素を特定することが可能であるが、大多数の患者において遺伝的な要素とライフスタイル要因（環境）とを明確に区別することはできない。例えば、遺伝子が同一の一卵性双生児でも、一人が過食症に陥り体重比が4倍近くなったという事例もあることから、遺伝的要因は常にライフスタイルによって上書きされる可能性がある。

## ●疫学研究

ココアに含まれるカカオフラバノールに関してパナマで行われた疫学研究が注目されている<sup>1)</sup>。カリブ海に浮かぶ365の島々からなるパナマのサンブラス諸島に暮らすクナ族はフラバノールが豊富なココアを主な飲料として一日に900mg以上のフラバノールを摂取しており、恐らく世界中のどこよりもフラボノイドが豊富な食生活を送っている。フラボノイドを豊富に含む食品は、心血管疾患や癌の予防に役立つ可能性があることが多くのデータから示唆されている。ココアはフラボノイドの最も豊富な供給源だが、現在の加工では含有量が大幅に減少している。2000年から2004年にかけてパナマ本土では77,375人、クナ族のみが住むサンブラス諸島では558人の死亡が確認された。死亡診断書に記載された診断名を基に原因別死亡率を比較すると、パナマ本土では予想通り、心血管系疾患が死因の第1位、がんが第2位であった。一方、島に住むクナ族の心血管系疾患とがんの割合は非常に低いことがわかった。同様に糖尿病による死亡も、サンブラス島よりも本土の方がはるかに多いことがわかった。

もし、フラボノイドの大量摂取とそれに伴う一酸化窒素システムの活性化が重要であれば、一酸化窒素と関連がある疾患である虚血性心疾患、脳卒中、糖尿病、がんの発症頻度が減少するだろうというのが、我々の仮説である。

したがってサンブラス諸島のクナ族の間で、世界の多くの地域で最も一般的な罹患・死亡原因によるリスクが比較的低いのは、おそらくフラバノールの摂取量が非常に多く、一酸化窒素合成の活性化が持続していることを反映していると考えられる。

しかし、まだ多くの不確定因子があり、観察研究では決定的な証拠を得ることはできない。

### ●血圧および血中バイオマーカーに対するカカオの効果

Grassiらは、血圧やバイオマーカーについてカカオ摂取の有効性を評価している<sup>2)</sup>。高血圧患者19名(男性11名、女性8名)を、フラバノールリッチダークチョコレート(FRDC)またはフラバノールフリーホワイトチョコレート(FFWC)のいずれかを一日に100g、15日間摂取する群を無作為に割り付けた。その後、7日間のチョコレート摂取を禁止したウオッシュアウト後、異なるチョコレートを摂取させた。診察室血圧と24時間持続の家庭血圧を、血圧計とオシロメトリーで測定した。Flow Mediated Dilation(FMD)、経口ブドウ糖負荷試験、血清コレステロールとC反応性タンパク質、血漿ホモシステインについても評価した。FRDCの摂取は、インスリン抵抗性を低下させ、インスリン感受性と $\beta$ 細胞機能の改善を示した。収縮期血圧および拡張期血圧は、FRDC摂取後に減少したが、FFWC摂取後にはその傾向は見られなかった。さらに、FRDCはFMDを増加させ、血中の総コレステロールおよびLDLコレステロールを減少させた。

なおFRDCをFolin-Ciocalteu法によりポリフェノール量を分析したところ、1008mgであった。HPLCにより各ポリフェノール成分を分析した結果、エピカテキン110.9mg、カテキン36.12mg、ケルセチン2.5mg、ケンフェロール0.03mg、イソラムネチン0.2mgであった。同じ方法で、FFWCの総ポリフェノール量は0.13g、各ポリフェノールの成分の総和は0.04mgであった。

Grassiら<sup>3)</sup>が摂取試験開始前に、7日間のチョコレート非摂取期間をとり以下試験を開始した、未治療のグレードIの本態性高血圧患者20名(男性10名、女性10名)を、ダークチョコレート(DC)100g/日(フラバノールを88mg含む)またはフラバノールを含まないホワイトチョコレート(WC)90g/日を15日間等カロリーで与える群に無作為に割り付けた。2回目の7日間のチョコレート摂取を禁止したウオッシュアウト後、患者はもう一方のチョコレートに切り替えた。非侵襲的な24時間家庭血圧、FMD、OGTT、血清コレステロール、血管炎症のマーカーは、各摂取期間終了時に評価した。インスリン抵抗性の指標であるHOMA-IR、QUICKI、インスリン感受性指数(ISI)は、OGTT実施時の値から算出した。24時間家庭血圧はDC摂取後に低下したがWCでは低下しなかった。DCはWCと異なり、HOMA-IRを低下(P0.0001)させ、QUICKI、ISI、FMDも改善した。DCはまた、血清LDLコレステロールを減少させた。

以上のことから、DCは高血圧患者において、血圧と血清LDLコレステロールを低下させ、FMDを改善し、インスリン感受性を改善することがわかった。これらの結果は、総カロリー摂取量のバランスをとりつつ、カカオ製品由来のフラバノールをEH患者の健康的な食事の一部として取り入れることで、何らかの心血管系の利益をもたらす可能性を示唆している。

### ●認知機能に対するココアの効果<sup>4)</sup>

軽度認知症を有する高齢者男女90名を3群に分け、フラバノール濃度(45、520、990mg)の異なる3種類のカカオ飲料を8週間摂取させて認知機能の改善の有無を評価した。認知機能検査は、開始時および8週間後(±2日)に「Mini Mental State Examination (MMSE)」「Trail Making Test - A」「Trail Making Test - B」「言語流暢性テスト」の4つの標準化されたテストを組み合わせて実施した。また、事前に定義された手順として、各検査の対数変換された生得点を、ベースライン時の全集団の平均値とプールされたSDに基づく標準化されたスコア(zスコア)に変換することにより、総合的な認知機能の指標、複合認知zスコアが各参加者について作成されて、濃度依存的に改善することが確認された。

**Table 1. Changes in Neuropsychological Test Score During the Study Period in the 3 Treatment Groups**

Neuropsychological Tests	High CF	Intermediate CF	Low CF	ANOVA	Tukey HSD
MMSE				Time×treatment interaction: F=2.10; P=0.13	
Week 0	27.43±1.28	27.17±2.09	27.60±1.45	F=0.53 P=0.59	NS
Week 8	28.07±1.01	27.43±1.94	27.93±1.20	F=1.61 P=0.21	NS
ANOVA	F=18.4 P=0.0002	F=6.27 P=0.02	F=5.18 P=0.03		
TMT A, s				Time×treatment interaction: F=27.62; P<0.0001	
Week 0	52.37±14.87	49.00±14.35	51.50±18.16	F=0.36 P=0.70	NS
Week 8	38.10±10.94	40.20±11.35	52.60±17.97	F=9.67 P=0.0002	<0.05*
ANOVA	F=341.94 P<0.0001	F=206.16 P<0.0001	F=0.22 P=0.65		
TMT B, s				Time×treatment interaction: F=78.19; P<0.0001	
Week 0	133.33±36.52	138.80±33.41	135.40±44.04	F=0.16 P=0.86	NS
Week 8	104.10±28.73	115.97±28.35	139.23±43.02	F=8.26 P=0.0005	<0.05*
ANOVA	F=399.01 P<0.0001	F=607.89 P<0.0001	F=1.67 P=0.21		
VFT, words per 60 s				Time×treatment interaction: F=22.79; P<0.0001	
Week 0	19.53±6.07	19.04±5.42	21.01±8.06	F=0.69 P=0.51	NS
Week 8	27.50±6.75	24.20±6.10	22.30±8.09	F=4.20 P=0.018	<0.05†
ANOVA	F=67.75 P<0.0001	F=74.22 P<0.0001	F=6.84 P=0.014		
Z score				Time×treatment interaction: F=62.13; P<0.0001	
Week 0	-0.007±0.523	-0.064±0.704	0.072±0.912	F=0.26 P=0.77	NS
Week 8	0.687±0.482	0.340±0.663	0.000±0.803	F=8.07 P=0.0006	<0.05†
ANOVA	F=290.49 P<0.0001	F=246.89 P<0.0001	F=1.06 P=0.31		

CF indicates cocoa flavanol; MMSE, Mini Mental State Examination; TMT, trail making test; VFT, verbal fluency test; NS, not significant. P<0.05 is considered a statistically significant difference.

\*Data are low vs high and intermediate CF.

†Data are low vs high CF.

## ●ココア摂取の有効性と費用対効果<sup>5)</sup>

心血管疾患のリスクが高いメタボリックシンドロームの集団において、ダークチョコレートを毎日摂取することの長期的な有効性と費用対効果をモデル化することを検討した。

マルコフモデルによるベストケースシナリオ分析を、メタボリックシンドロームの基準を満たす高血圧症患者で、心血管疾患の既往がなく、降圧治療を受けていない2013人を対象に行った。その結果、ダークチョコレート（ポリフェノール含有量はダークチョコレート100g相当）を毎日摂取することで、10年間の治療で人口1万人あたり85件の心血管疾患が減少する。ダークチョコレートをを用いた予防戦略に1人当たり年間40ドルという費用で、効率よく実施できることが確認された。ダークチョコレート摂取による血圧およびコレステロールの低下効果は、メタボリックシンドロームを有する集団における心血管疾患の予防に有益である。ダークチョコレートの日常的な摂取は、この集団における効果的な心血管予防策となり得る。

## ●まとめ

- ・ココアは血圧を下げる
- ・ココアは新陳代謝を促す効果がある
- ・ココアは認知機能に効果がある
- ・ココアは心血管系リスクを減らすかもしれない

今回のデータから、健康的な食事と適切な治療法を併用することで心血管系リスクを軽減することが示唆された。健康的な食事は、味わい深いものである。が、カロリーの摂りすぎは常に危険をはらんでいることを忘れてはならない。

- 1) Bayard, V.; Chamorro, F.; Motta, J.; Hollenberg, N. K., Does flavanol intake influence mortality from nitric oxide-dependent processes? Ischemic heart disease, stroke, diabetes mellitus, and cancer in Panama. *Int. J. Med. Sci.* **2007**, *4* (1), 53-8.
- 2) Grassi, D.; Necozione, S.; Lippi, C.; Croce, G.; Valeri, L.; Pasqualetti, P.; Desideri, G.; Blumberg, J. B.; Ferri, C., Cocoa reduces blood pressure and insulin resistance and improves endothelium-dependent vasodilation in hypertensives. *Hypertension*. **2005**, *46* (2), 398-405. Epub 2005 Jul 18
- 3) Grassi, D.; Desideri, G.; Necozione, S.; Lippi, C.; Casale, R.; Properzi, G.; Blumberg, J. B.; Ferri, C., Blood pressure is reduced and insulin sensitivity increased in glucose-intolerant, hypertensive subjects after 15 days of consuming high-polyphenol dark chocolate. *J. Nutr.* **2008**, *138* (9), 1671-6.
- 4) Desideri, G.; Kwik-Urbe, C.; Grassi, D.; Necozione, S.; Ghiadoni, L.; Mastroiacovo, D.; Raffaele, A.; Ferri, L.; Bocale, R.; Lechiara, M. C.; Marini, C.; Ferri, C., Benefits in cognitive function, blood pressure, and insulin resistance through cocoa flavanol consumption in elderly subjects with mild cognitive impairment: the Cocoa, Cognition, and Aging (CoCoA) study. *Hypertension* **2012**, *60* (3), 794-801.
- 5) Zomer, E.; Owen, A.; Magliano, D. J.; Liew, D.; Reid, C. M., 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 : British Medical Journal* **2012**, *344*, e3657.