

# 子どものココア摂取によるストレス緩和研究 ～ランダム化単盲検並行群間比較試験～

伊藤 明子

(東京大学 医学部附属病院小児科、赤坂ファミリークリニック 院長)

## 背景

近年、こどもたちにうつ・うつ症状・不安が増加傾向にあることが様々な調査研究で示されている。2023年の米国CDC（疾病予防管理センター）の発表では、米国の6-17歳の子ども達におけるうつ・不安と診断された子たちの割合が、2003年に約5%だったところ、2012年には約8%に増加しており、また、日本においても10代の子ども達の約1割にうつ症状がみられたと2020年のAdachiらの研究で述べている。<sup>1,2</sup> また、米国で2021年から2022年に3歳から17歳の子ども達を対象に行われた調査では、12-17歳の子ども達のうつが約1割あることが示された。<sup>3</sup> 2021年のメタ解析研究においては、18歳以下の80,000人以上を対象とした研究でコロナの影響もあり、こどものうつが25%を超えていたことが示されている。<sup>4</sup> また、日本においては2022年に小中高生の自殺者数が前年と同水準で推移している。<sup>5</sup> 厚労省ではこどものここの健康について、家庭でのこどものSOSサインについて注意喚起をしている。

一方、ストレスに関するココア・チョコレートの研究は多数あり、2016年にはチョコレート摂取による抗ストレス作用を示した研究が発表された。その研究では血液検査と唾液検査においてチョコレート摂取群の、NK- $\kappa$   $\beta$ などの炎症性サイトカインが有意に減少し、抗炎症性成分ではエピカテキンが有意に上昇したことが示されている。<sup>6</sup> サウジアラビアの2014年のランダム化研究ではチョコレートを摂取した群のストレスが有意に下がったことが示された。<sup>7</sup>

## 本研究の目的

本研究の目的は、ストレスにさらされているこどもたちがココアを摂取することでストレス緩和が得られるかをランダム化単盲検並行群間比較試験で調べることである。

## 方法

期間は2022年10月から11月の1ヵ月間、44名の健康な12歳の男女を募集した。

38名を登録し2群にランダム化を行った。

ココア摂取群には24gの調整ココアを4週間、毎日、水またはお湯で溶かして飲んでもらい、コントロール群には、同じ期間の4週間、ココア・チョコレート食品の飲食を控えて普段通りに過ごすよう伝えた。書面での同意書を本人と親から得た。

主要評価項目は12歳対象に実施できるストレス心理検査であるGHQ-12、副次評価項目は血液検査（生化学検査）、安全性項目は血算・生化学・電解質など血液検査である。

試験食品の原材料と栄養組成は以下のとおりである：

1杯分 24g中

原材料:砂糖（外国製造）、ココアパウダー（ココアバター 22～24%）、ぶどう糖、脱脂粉乳、乳糖、

クリーミングパウダー、麦芽糖、全粉乳、カカオマス、食塩／香料、pH調整剤、乳化剤

エネルギー： 77 kcal  
たんぱく質： 1.9 g  
脂質： 1.6 g  
炭水化物： 15.1 g  
-糖質： 13.8 g  
-食物繊維： 1.3 g  
食塩相当量： 0.09 g  
ポリフェノール： 200 mg

主要評価項目のGHQ-12は英国にて開発された質問紙法による検査で、実施所要時間5～10分の、ストレスなどの神経症状の評価に有用な精神健康調査票である。結果の点数が高いほどストレスが強いことを示す。

また、親にはJ-PSC-17 Pediatric Symptom Checklist 17を記入してもらった。これは親が我が子の精神状態について3つのスケールで答える質問紙法検査である。

## 結果

当初の参加登録者数は44名であったが脱落によりベースラインで試験開始時には38名が登録され、体重など除外基準により2名が脱落となり、36名をランダム化した。18名のココア摂取群と非摂取群で4週間後に非摂取群で1名脱落のため35名を解析した。

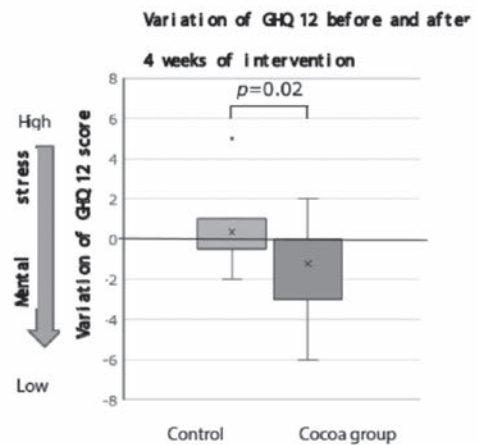
試験参加者の属性は以下の表のとおりである：

*Table 1. Anthropometric attributes of the study participants*

	Total (n=38)	Intervention group (n=18)	Control group (n=20)	P value
<b>Age</b>	12	12	12	1.000
<b>Gender</b>				
Female	20	9	11	
Male	18	9	9	
<b>Body height (avg, SD) Total</b>		150.46±6.57	150.70±6.95	0.914
Female		152.38±4.24	148.43±5.23	0.085
Male		148.54±8.09	153.48±8.06	0.213
<b>Body weight (ave, SD) Total</b>		44.16±6.02	44.40±6.63	0.906
Female		45.47±5.30	44.25±7.96	0.698
Male		42.84±6.70	44.59±5.01	0.541
<b>BMI Total</b>		19.49±2.18	19.53±2.59	0.969
Female		19.59±2.11	20.02±3.11	0.729
Male		19.40±2.37	18.92±1.78	0.635

GHQ-12の結果：

	Before	After	
ココア群	2.5 ± 3.0	1.3 ± 1.6	
非摂取群	1.2 ± 1.5	1.6 ± 1.9	
介入前後	student t検定		
ココア群 n=18	-1.2 ± 2.2		
非摂取群 n=17	0.4 ± 1.5	p=0.046	



血液検査項目の一つ、脂肪酸分画の結果：

### 脂肪酸分画

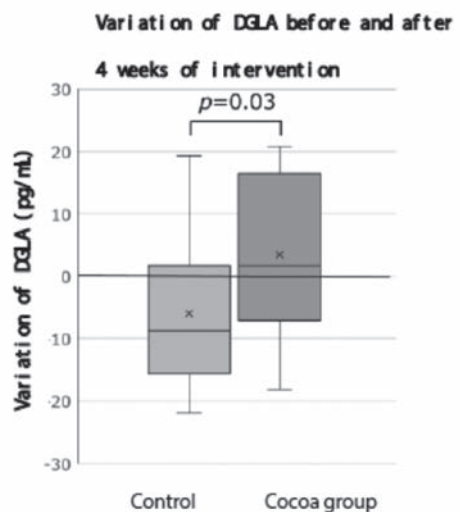
DGLA ジホモ- $\gamma$ -リノレン酸 (22.6~72.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

AA アラキドン酸

EPA エイコサペンタエン酸

DHA ドコサヘキサエン酸

DGLA	Before	After	
ココア群	31.88 ± 7.13	35.88 ± 7.71	
非摂取群	34.62 ± 6.70	29.36 ± 7.14	
介入前後	student t検定		
ココア群 n=18	3.39 ± 12.69		
非摂取群 n=17	6.00 ± 11.24	p=0.027	



### 考察

GHQ-12の結果、ココア摂取群において数値が有意に低下、すなわちストレスが緩和されたことは、ココアに含まれる抗ストレス作用が得られた可能性が考えられる。ココアにはポリフェノールの一種であるココアフラボノイドが含まれ、ココアフラボノイドの神経保護作用としてドパミン、セロトニン、エンドルフィン、など気分にかかわる神経伝達物質の産生を刺激することが報告されており、また、フラボノイドには脳のシグナリング経路に作用し神経機能を促進し、脳の神経新生を促進、さらにはオキシトシン（愛情ホルモン）の分泌促進する作用があることが研究で示されていることから、ココアにより子供たちのストレスが緩和された可能性が考えられる。<sup>8,9</sup>

また、血液検査にてDGLA（ジホモ- $\gamma$ -リノレン酸）がココア摂取群で有意に増加したことについては、血中のDGLAレベルとうつリスクに逆相関がみられたことを示すフィンランドの前向き研究があることから、<sup>10</sup> ココアバターに約3%ほど含まれるリノレイン酸がDGLAに変換されることが示されているので<sup>11</sup> ココアのリノレイン酸から変換されたDGLAが抗ストレス作用をもたらした可能性が考えられる。DGLAは炎症性経路と抗炎症性経路の分岐点的な役割をもち、抗炎症に作用するとしたら、脳の炎症であるうつ状態に対して働いた可能性も考えられる。<sup>12</sup> さらには、日本の

東京医科歯科大学の研究でDGLAを脳梗塞モデルマウスに投与すると神経症状が改善したことからDGLAが脳の修復に関連している可能性を示唆する研究を発表している。<sup>13</sup> これらのDGLAの作用によるストレス緩和の可能性が考えられる。

もうひとつ考察としては、ココア摂取群は親と子が一緒にココアを作っていた、ということから、親子でのコミュニケーションの機会が子どものストレス緩和に役立った可能性も考えられる。

本研究の限界としては、サンプル数が35人と少なかったこと、また期間が4週間と限られていたこと、主要評価項目に用いたGHQ-12が自記式であったことなどが挙げられる。ストレスの測定には唾液中のコルチゾールを項目として用いる研究もあるが、本研究では、唾液中コルチゾールを測定するには、コルチゾールの採取が早朝から複数回になることから被験者である子ども達の負担になるため、採用しなかった。また、プラセボ群で摂取食品を設定しなかったのは、ほかの食品で、ココアご外観が似て生化学的にも対照とできる食品が存在せず、そのような場合には摂取群と非摂取群で臨床試験を行うことは妥当と考えられたからである。

## まとめ

本研究にて、ココアを4週間摂取した12歳の子どもたちが、ココアを飲まなかった子どもと比べてストレスレベルが緩和、DGLAが増加したことを示した。<sup>14</sup>

## 発表追記

筆者はテレビ、ラジオなどのメディアにてしばしば出演する機会があり、ココア健康効果についても各メディアで発表をしている。複数の著書でもココアを用いたレシピの紹介などを行っている。「子どもの食事 50の基本」ダイヤモンド社発行、「はたらく細胞公式レシピ本」講談社、「頭のいい子が食べている最強レシピ」宝島社、「小児科医が教える子どものごはん」世界文化社)

## 参考文献

1. CDC Children's Mental Health Data (accessed 03/21/2023)
2. Adachi M et al., *Psychiatry Clin Neurosc.* 2020.
3. Child and Adolescent Health Measurement Initiative. (2021-2022). National Survey of Children's Health. Data Resource Center for Child and Adolescent Health supported by the U.S. Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration (HRSA), Maternal and Child Health Bureau (MCHB). Retrieved August 8, 2024 from <https://nschdata.org/browse/survey?s=2&y=51&r=1&#home>
4. Racine N, McArthur BA, Cooke JE, Eirich R, Zhu J, Madigan S. Global Prevalence of Depressive and Anxiety Symptoms in Children and Adolescents During COVID-19 : A Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2021 Nov 1 ; 175(11) : 1142-1150.
5. [https://www.cfa.go.jp/assets/contents/node/basic\\_page/field\\_ref\\_resources/19f3feb3-912a47419bd97f523d28e971/c8b145e2/20240808\\_councilsA\\_kodomonojisatsutaisakukaigi\\_19f3feb3\\_08.pdf](https://www.cfa.go.jp/assets/contents/node/basic_page/field_ref_resources/19f3feb3-912a47419bd97f523d28e971/c8b145e2/20240808_councilsA_kodomonojisatsutaisakukaigi_19f3feb3_08.pdf)
6. Kuebler U, Arpagaus A, Meister RE, von Känel R, Huber S, Ehlert U, Wirtz PH. Dark chocolate attenuates intracellular pro-inflammatory reactivity to acute psychosocial stress

- in men: A randomized controlled trial. *Brain Behav Immun*. 2016 Oct;57 : 200-208. doi: 10.1016/j.bbi.2016.04.006.
7. Al Sunni A, Latif R. Effects of chocolate intake on Perceived Stress ; a Controlled Clinical Study. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2014 Oct ; 8(4) : 393-401. PMID: 25780358 ; PMCID: PMC4350893.
  8. Nehlig A. The neuroprotective effects of cocoa flavanol and its influence on cognitive performance. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Mar ; 75(3) : 716-2
  9. Alexander N. et al., Chocolate and the brain : Neurobiological impact of cocoa flavanols on cognition and behavior, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2013 37(10)2 : 2445-2453
  10. Yary T, et. al., A. Serum dihomo- $\gamma$ -linolenic acid level is inversely associated with the risk of depression. A 21-year follow-up study in general population men. *J Affect Disord*. 2017 Apr 15 ; 213 : 151-155
  11. Mustonen A-M, Nieminen P. Dihomo- $\gamma$ -Linolenic Acid (20 : 3n-6)-Metabolism, Derivatives, and Potential Significance in Chronic Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023 ; 24(3) : 2116. <https://doi.org/10.3390/ijms24032116>
  12. Nilsen DWT, Myhre PL, Kalstad A, Schmidt EB, Arnesen H, Seljeflot I. Serum Levels of Dihomo-Gamma ( $\gamma$ )-Linolenic Acid (DGLA) Are Inversely Associated with Linoleic Acid and Total Death in Elderly Patients with a Recent Myocardial Infarction. *Nutrients*. 2021 Sep 30 ; 13(10) : 3475
  13. Nakamura, Akari et al., PLA2G2E-mediated lipid metabolism triggers brain-autonomous neural repair after ischemic stroke. *Neuron*, 2023, 111(19), 2995 - 3010.e9
  14. Hiroyuki Inagaki et al. Cocoa Relieves Children's Stress -A randomized Parallel Group Comparison Study. *Archives of Clinical Trials*. 2023 ; 3(2) : 1-12